

Dissertation

TRIGGERPUNKT-THERAPIE UND
DEREN KOMBINATION MIT
MANUELLER LYMPHDRAINAGE IN
DER PROPHYLAXE DER MIGRÄNE

eingereicht von

Delphine YEDIKARDACHIAN, M.Sc.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Medizinischen Wissenschaft
(Dr. scient. med.)

an der

Medizinischen Universität Graz

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Franz Fazekas

2017

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und abgefasst und jene Personen und Institutionen, die am Zustandekommen der Forschungsdaten beteiligt waren, namentlich genannt habe. Andere als die angegebenen Quellen habe ich nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit an der Dissertation und daraus entstandener Publikationen wurde gemäß den Regeln der „Good Scientific Practice“ durchgeführt.

Graz, am 21. Dezember 2017 Delphine Yedikardachian eh

Danksagungen

Meiner Familie bin ich für die vielen ermutigenden Worte, für die Unterstützung während der vergangenen Jahre und für Entbehrungen, die durch die Bindung meiner Kräfte für diese Arbeit entstanden sind, sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Franz Fazekas, der mir die Möglichkeiten geboten hat, die Studie für diese Doktorarbeit an der Universitätsklinik für Neurologie LKH-Universitätsklinikum-Graz in Zusammenarbeit mit der Schmerzambulanz durchführen zu dürfen sowie für die umsichtige Betreuung für die Publikation und die vorliegende Dissertation.

Meine tiefste Dankbarkeit gilt meinen Freunden und allen, die mich unterstützt haben.

PhD Studentin Delphine Yedikardachian, M.Sc. erhielt eine Finanzierung von der medizinischen Universität Graz über die doctoral school „Lifestyle-Related Diseases“ (LIFEMED).

Ein Teil dieser Arbeit wurde in der Wiener Medizinischen Wochenschrift veröffentlicht: Yedikardachian D, Quasthoff S, Lechner AT, Giuliani A, Fazekas F. [Migraine prophylaxis with trigger point therapy and lymphatic drainage: A pilot study]. Wien Med Wochenschr 2017 Aug 2.

Widmungen

„Les hommes qui souffrent ont des droits sur nous: ils ne comprennent pas que des questions de personnes, d'écoles ou de dogmes les privent de ce qui pourrait leur apporter guérison ou soulagement.“

„Leidende Menschen haben ein Anrecht auf uns. Sie verstehen nicht, dass sie durch individuelle Eigenschaften von Personen, Lehrmeinungen und Dogmen von dem fernhalten werden, das ihnen Genesung und Erleichterung bringen könnte.“

René LERICHE, Professeur au Collège de France, Membre de l'Institut, „La Philosophie de la chirurgie“, Éditions Flammarion, 1951, p.202.

Diese Arbeit widme ich allen Migräne- und Kopfschmerzleidenden mit dem Wunsch, ihnen damit einen Lichtblick der Hoffnung in Schmerzfreiheit und Lebensqualität zu schenken.

Meinen Großmüttern

Satenik YEDIKARDACHIAN und Ginette ARAKELIAN,

meiner Mutter Huguette MESROBIAN-YEDIKARDACHIAN,

meinem Vater André YEDIKARDACHIAN, Ritter der französischen Ehrenlegion, dessen intensive intellektuelle Aktivität, Liebe zu den Wissenschaften und Offenheit des Geistes ich mit Bewunderung wahrnehme und

meiner Patin Alice ARTIGNAN-KOLAR gewidmet,

von denen ich weiß, dass sie diese Arbeit ehrt.

Inhaltverzeichnis

1.	Einleitung	1-7
2.	Einführung in das Krankheitsbild der Migräne	8-75
2.1.	<i>Definition und Klassifikation der Migräne</i>	8-18
2.2.	<i>Epidemiologie und Kosten</i>	18-19
2.3.	<i>Ursachen und Auslösefaktoren für Migräne</i>	19-31
2.3.1.	Ursachen der Migräne.....	19-26
2.3.2.	Auslöse-, „Trigger“-Faktoren.....	26-30
2.3.3.	Persönlichkeitsprofil als Ursache bzw. innerer Triggerfaktor?	30
2.3.4.	Medikamentenübergebrauch als Ursache Migräne-ähnlicher Kopfschmerzen.....	31
2.4.	<i>Klinik, Pathophysiologie und medikamentöse Therapie</i>	32-56
2.4.1.	Verhaltens-Merkmale und Symptome von Migräne- Patientinnen in den verschiedenen Phasen der Migräne	32-34
2.4.2.	Pathophysiologie der Migräne.....	34-43
2.4.3.	Medikamentöse Migräneprophylaxe in der interiktalen Phase.....	43-47
2.4.4.	Medikamente in der Prodromal- bzw. Auraphase	47-48
2.4.5.	Medikamente in der Kopfschmerzphase	48-52
2.4.6.	Zusammenstellung der typischen Symptome, pathophysiolo- gischen Ursachen, phasenspezifischen Medikamenten-Behand- lung und ihren Wirkmechanismus	53-54
2.4.7.	Empfehlungen nach der Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (2012-2017 revidierte Fassung).....	55-56
2.5.	<i>Nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe</i>	56-75
2.5.1.	Mikronährstoffe und Nahrungszusatzstoffe.....	57-60
2.5.2.	Lebensstil-Massnahmen	60-63
2.5.3.	Verhaltensverfahren (Behaviorale Verfahren)	63-68
2.5.4.	Weitere nicht-medikamentösen Verfahren mit wissenschaft- lichem oder traditionellem Wirkungsbeweis.....	68-73
2.5.5.	Weitere nicht-medikamentöse Verfahren ohne Wirkungsbeweise	73-75
3.	Trigger-Punkt-Therapie	76-109
3.1.	<i>Definition und Pathophysiologie myofaszialer Triggerpunkte</i>	76-81
3.2.	<i>Prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren</i>	

<i>von TrPs</i>	82-84
3.2.1. Mechanische und nozizeptive Belastung	82-83
3.2.2. Weitere mögliche Ursachen für die Entstehung von TrPs.....	83-84
3.3. <i>Allgemeine Indikationen der TP-Therapie</i>	84-85
3.4. <i>Kontraindikationen der TP-Therapie</i>	85
3.5. <i>Indikationen der TP-Therapie bei Migräne</i>	85-92
3.6. <i>Wirkung der TP-Therapie</i>	92-97
3.7. <i>Beschreibung der TP-Therapie-Technik für diese Pilot-Studie</i>	98-109
3.7.1. Behandlungsbereich	98-103
3.7.2. Durchführungstechnik	103-109
4. <i>Manuelle Lymphdrainage</i>	110-149
4.1. <i>Definition der Manuellen Lymphdrainage - Rolle und Struktur des Lymphsystems im Organismus</i>	110-137
4.1.1. Definition der Manuellen Lymphdrainage	110-111
4.1.2. Rolle und Struktur des Lymphsystems	111-137
4.2. <i>Wirkungsweise, allgemeine Indikationen und Kontraindika- tionen der LD</i>	137-144
4.2.1. Wirkungsweise der LD	137-138
4.2.2. Allgemeine Indikationen der LD	138-139
4.2.3. Kontraindikationen der LD	139-140
4.2.4. Indikation / Einsatz der Manuellen Lymphdrainage bei Migräne	140-144
4.3. <i>Beschreibung der LD-Technik für diese Pilot-Studie</i>	144-149
4.3.1. Behandlungsbereich in dieser Pilot-Studie	144-146
4.3.2. Durchführungstechnik	146-149
5. <i>Mögliche Vorteile der Kombinationstherapie: TP-Therapie-LD</i>	150-151
6. <i>Patientinnen und Methodik zur Zielführung der Pilot-Studie</i>	152-174
6.1. <i>Studiendesign</i>	152-154
6.2. <i>Patientinnen</i>	155-158
6.2.1. Einschlusskriterien	155-156
6.2.2. Ausschlusskriterien	156-157

6.2.3. Klinische Untersuchung.....	157-158
6.2.4. Randomisierung	158
6.3. Messparameter	159-167
6.3.1. Kopfschmerzkalender (KsK)	161-162
6.3.2. „Migraine Disability Assessment“ (Midas)	162
6.3.3. „World Health Organisation Quality Of Life“ BREF Version	162-165
6.3.4. Behandlungskarte (BK).....	165-167
6.4. Interventionen durch die Physiotherapeutin	167-172
6.4.1. TP-Therapie - Behandlungsprotokoll	168-170
6.4.2. Manuelle Lymphdrainage - Behandlungsprotokoll	171
6.4.3. Soziale Intervention durch die Physiotherapeutin	171-172
6.5. Statistische Verfahren	172-174
7. Ergebnisse	175-224
7.1. Patientinnen-Kollektiv und deskriptive Analyse der demographischen und klinischen Merkmale in der Baseline	175-179
7.1.1. Rekrutierung und Verfügbarkeit der Patientinnen für die Pilot-Studie	175
7.1.2. Demographische und klinische Merkmale der Patientinnen in der Baseline	175-179
7.2. Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage	179-190
7.2.1. Migräneattacken pro Gruppe	179-181
7.2.2. Migräne-Tage pro Gruppe	182-184
7.2.3. Kopfschmerztage pro Gruppe	184-186
7.2.4. Durchschnittliche Reduktion pro Gruppe der Variablen Migräne-attacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage an jedem Messpunkt und über die Zeit im Vergleich zur Baseline	186-190
7.3. Responder	190-201
7.3.1. Responder auf Migräneattacken pro Gruppe	190-194
7.3.2. Responder auf Migräne-Tage pro Gruppe	194-197
7.3.3. Responder auf Kopfschmerztage pro Gruppe	197-200
7.3.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung über die Responder	200-201
7.4. Anzahl der eingenommenen Schmerz-Akutmedikamente ...	202-203
7.4.1. Schmerz-Akutmedikamente pro Gruppe im Zeitverlauf	202

7.4.2. Vergleich der Schmerz-Akutmedikamente zwischen den Gruppen.....	202-203
7.5. Die Begleitsymptome.....	203-205
7.5.1. Die Begleitsymptome pro Gruppe im Zeitverlauf.....	203-204
7.5.2. Vergleich der Begleitsymptome zwischen den Gruppen.....	204-205
7.6. Die Schmerzbeeinträchtigung	205-208
7.6.1. Die Schmerzbeeinträchtigung pro Gruppe im Zeitverlauf.....	205-206
7.6.2. Vergleich der Schmerzbeeinträchtigung zwischen den Gruppen.....	206
7.6.3. Die Schmerzbeeinträchtigung der Responder auf Migräne- attacken pro Gruppe im Zeitverlauf.....	206-207
7.6.4. Die Schmerzbeeinträchtigung der Responder auf Migräne- attacken im Gruppenvergleich.....	207-208
7.7. Die Schmerzintensität	208-210
7.7.1. Die Schmerzintensität pro Gruppe im Zeitverlauf.....	208
7.7.2. Vergleich der Schmerzintensität zwischen den Gruppen.....	208
7.7.3. Die Schmerzintensität im Zeitverlauf bei den Responder auf Migräneattacken	209
7.7.4. Die Schmerzintensität der Responder auf Migräneattacken im Gruppenvergleich	209-210
7.8. Die psychometrischen Parameter	210-221
7.8.1. Die psychometrischen Parameter in der Baseline.....	210-211
7.8.2. Einschränkungen der Leistungsfähigkeit wegen Migräne gemessen durch das Midas	212-213
7.8.3. Die globalen Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Global	213-215
7.8.4. Die soziale Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Sozial.....	215-217
7.8.5. Die physische Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Physisch.....	217-218
7.8.6. Die psychische Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Psychisch	219
7.8.7. Entwicklung der Umwelt bezogenen Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Umwelt.....	220-221
7.9. Deskriptive Analyse der manualtherapeutischen Parameter.....	221-227
7.9.1. Reproduktion und Auflösung	221-222
7.9.2. Der Druckempfindlichkeitsgrad	222-223
7.9.3. Anzahl der perikranialen TPs.....	223-226
7.9.4. Allodynie und Hyperalgesie.....	226

7.9.5. Migräne-Seite.....	226-227
7.9.6. Hochzervikale Dysfunktion	227
8. Diskussion.....	228-261
Zusammenfassung der Ergebnisse.....	228-230
8.1. Interventionen, Studiendesign und Outcome	230-234
8.2. Diskussion über die demographischen und Baseline-Daten	234-239
8.3. Wirksamkeit der TP-Therapie und der TPLD in Bezug auf Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage	239-246
8.3.1. Allgemeine Bemerkungen und Schlussfolgerungen.....	239-244
8.3.2. Wirksamkeit anderer Migräne-Prophylaxen	244-246
8.4. Schmerz-Akutmedikamente, Begleitsymptome, Schmerzbeein- trächtigung, Schmerzintensität, Midas und WHOQOL-BREF	247-252
8.4.1. Allgemeine Bemerkungen und Schlussfolgerung	247-250
8.4.2. Vergleich der WHOQOL-Daten mit den Normwerten für die deutsche Allgemeinbevölkerung (DAB)	250-252
8.5. Diskussion über die manualtherapeutischen Ergebnisse ...	253-257
8.5.1. Reproduktion und Auflösung des bekannten Kopfschmerzes durch hochzervikale gehaltene manuelle Kompression.....	253-254
8.5.2. Der Druckempfindlichkeitsgrad und die Anzahl der TrPs	254-256
8.5.3. Reproduktion des bekannten Kopfschmerzes und Hyperalgesie	256
8.5.4. Migräne-Seite und Hochzervikale Dysfunktion	256-257
8.6. Wirksamkeit der Erwartungshaltung und der sozialen Interaktion mit der Physiotherapeutin als Placebo Effekte	258-261
8.7. Therapeutischer Ansatzpunkt der Kombinationstherapie TPLD in der Migräneprophylaxe	261-265
9. Limitationen - Lösungsvorschläge und Zukunftsaussichten	266-271
10. Schluss	272-273
11. Literaturverzeichnis.....	274-312
12. Anhang.....	313-330

Abkürzungen

A.	Arteria
ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
AO-Segment	Atlanto-occipitale Segment (C0-1)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AZ	Allgemeinzustand
1A	Druckempfindlichkeitsgrad am Anfang der ersten Therapie
BFB	Biofeedback
BK	Behandlungskarte
BMI	Body-Mass-Index
BVP	Blood Volume Pulse Biofeedback
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Kalzium-Ionen
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CHISG	Cervicogenic Headache International Study Group
Cl ⁻	Chlorid-Ionen
CNV	Kontingente negative Variation
Co-Enzym-Q10	Ubiquinon oder Ubichinon
COX	Zyklooxygenase
CSD	Cortical spreading depression
DHE	Dihydroergotamin
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Control
EEG	Elektroenzephalographie

EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EMG	Elektromyogramm
1E	Druckempfindlichkeitsgrad am Ende der ersten Therapie
6E	Druckempfindlichkeitsgrad am Ende der sechsten Therapie
GABA	Gamma Amino Buttersäure
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis
HWS	Halswirbelsäule
IHS	International Headache Society
ISF	Interstitielle Flüssigkeit
K ⁺	Kalium-Ionen
KG	Warte-Kontrollgruppe
Ksk	Kopfschmerzkalender
LD	Manuelle Lymphdrainage
Ln.	Lymphonodus (Lymphknoten singular)
Lnn.	Lymphonodi (Lymphknoten plural)
LTD	Langzeitdepression
LTP	Long-term Potentiation
M.	Muskel
Mg ²⁺	Magnesium-Ionen
Midas	Migraine disability assessment
Na ⁺	Natrium-Ionen
NADPH	Nicotinamid Adenin Dinucleotide Phosphate
NG	Nitroglycerin
NI.	Nodus lymphoideus oder lymphaticus (Lymphknoten singular)
NII.	Nodi lymphoidei oder lymphatici (Lymphknoten plural)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NRM	Nucleus raphe magnus
NRPG	Nuclei Reticularis Paragigantocellularis
NRS	Numeric Rating Scale
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
O ₂	Sauerstoff
PAG	Periaquäduktale Graue oder Höhlengraue
PINV	Post-Imperative Negative Variation
Pk	Patientenkarte
PMR	Progressive muskuläre Relaxation
PO	(thalamischer) Posteriorer Komplex
POMC	Proopiomelanocortin
PO ₄ ³⁻	Phosphat-Ionen
RM	Rückenmark
SG	Substantia gelatinosa
SO ₄ ²⁻	Sulfat-Ionen
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
SD	Standardabweichung
TNC	Trigeminal Nucleus Caudalis
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor-Alpha
TP-G	Triggerpunkt-Therapie-Gruppe
TPLD	Kombination TP-Therapie und LD
TPLD-G	TPLD-Gruppe
TP-Therapie	Triggerpunkt-Therapie
TrP	Triggerpunkt
TrPs	Triggerpunkte
TrPs1	TrPs am Anfang der ersten Therapie

TrPs6	TrPs am Anfang der sechsten Therapie
V.	Vena
VAS	Visual Analogue Scale
VPI	Nucleus ventralis posterior inferior
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis
VRS	Verbal Rating Scale
WDR	Wide-dynamic-range
WHOQOL	World Health Organisation Quality of life-BREF-Fragebogen
ZAG	Zygapophyseal-Gelenk
ZNS	Zentralnervensystems
ZSF	Zerebrospinale Flüssigkeit

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und der höheren Häufigkeit an Migräne bei Frauen wird in dieser Arbeit das generische Femininum gewählt. Wenn nicht anders erwähnt, werden immer beide Geschlechter angesprochen.

Zusammenfassung

Triggerpunkt-Therapie und deren Kombination mit der Manuellen Lymphdrainage in der Migräne-Prophylaxe - Eine Pilot-Studie

Migräne ist eine häufige und unterbehandelte Krankheit, die circa 15% der weltweiten Bevölkerung, während der prägenden und produktivsten Phasen ihres Lebens im Alter zwischen 22 und 55 Jahren betrifft. Die Migräne ist durch stark behindernde, wiederkehrende, meist einseitige, pulsierende Kopfschmerzen gekennzeichnet, die üblicherweise von Übelkeit und/oder Erbrechen, Lärm- und Lichtscheu begleitet sind und durch körperliche Routine-Aktivität verstärkt werden. Für die Betroffenen ist sie eine Hauptursache für Behinderung, einschließlich fehlender Arbeits- oder Schultage und Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die Behandlung der Migräne beruht auf pharmakologischer Akuttherapie sowie nicht-medikamentöser und medikamentöser Prophylaxe, welche gegenwärtig die Betroffenen in Bezug auf ihre gebräuchliche Schmerz- und Anfallsfreiheit nicht zufriedenstellen. Derzeit werden manualtherapeutische Maßnahmen aufgrund unzureichender kontrollierten randomisierten Studien zur Migräne-Prophylaxe nicht anerkannt. Studien zur Behandlung von Kopfschmerzen mit TP-Therapie wurden bis heute nicht durchgeführt. Aus dem Hintergrund der höheren Häufigkeit perikranialer myofaszialer Triggerpunkte (TrPs) bei Migräne-Patientinnen als Menschen ohne Migräne, einer zervikalen Komponente nach den Kriterien der Cervicogenic Headache International Study Group und der International Headache Society bei vielen solchen Patientinnen und der empirischen Erfolge der Autorin dieser Arbeit (und Physiotherapeutin dieser Pilot-Studie) mit Triggerpunkt-Therapie (TP-Therapie) und Manueller Lymphdrainage (LD) bei Kopfschmerz- und Migräne-Patientinnen wurde diese Pilot-Studie mit diesen Manualtherapien bei Migräne durchgeführt.

Ziel der Pilot-Studie war es zu erforschen, welchen Effekt die TP-Therapie und deren Kombination mit LD (TPLD) während der Behandlungsperiode und bis acht Wochen nach den Therapien im Vergleich zur Baseline-Daten und zu einer Warte-Vergleich-Gruppe (KG), auf folgenden relevanten Parameter pro vier wöchiger Messperiode zeigen: die Frequenz der Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztagen, die Responderanzahl (mindestens 50% Reduktion), der Konsum von Schmerz-Akutmedikamenten, die Schmerzbeeinträchtigung im Alltag und Schmerzintensität, die Begleitsymptome, die Leistungsbeeinträchtigung im Alltag anhand des „Migraine disability assessment“ (Midas) und die Lebensqualität anhand der deutschsprachigen Kurz-Version des „World Health Organisation Quality of life“ -Fragebogens (WHOQOL). Des Weiterem sollte eine Untersuchung auf TrPs und hochzervikale Dysfunktion vor und nach der Therapie erfolgen.

Die vorliegende Pilot-Studie zeigte, dass die TP-Therapie und die TPLD bei Migräne-Patientinnen praktikable, gut akzeptierte und hilfreiche Interventionen sein können. Die perikraniale TP-Therapie und die TPLD wiesen bis acht Wochen nach Therapie eine signifikante Wirksamkeit in der Prophylaxe der Migräne und der Steigerung der Lebensqualität im Vergleich zu keiner Therapie in einer Warte-Vergleichsgruppe. Die Kombination beider Therapieoptionen war für einige Parameter effektiver als die alleinige TP-Therapie. Die TPLD-Gruppe zeigte an jedem Messpunkt im Vergleich zu KG einen signifikanten Unterschied ($P=0,001$) betreffend die Responder und vier Wochen nach Therapie im Vergleich zur TP-Gruppe ($P=0,045$) betreffend die Responder auf Migräneattacken und -Tage. In der TP-G wurden durchschnittlich 39% Responder auf Migräneattacken, -Tage und Kopfschmerztagen mit einer durchschnittlichen Reduktion von 64% in diesen Parametern, in der TPLD 64% respektive 68%, die TP-G erzielte durchschnittlich 28% Reduktion in Migräneattacken, -Tagen und Kopfschmerztagen, die TPLG-G 57%. In Bezug auf Schmerzbeeinträchtigung und -intensität, Begleitsymptome,

Midas und WHOQOL zeigte die TPLD-G öfters als die TP-G signifikante Resultate. In Bezug auf Schmerzbeeinträchtigung und -intensität, bei den Responder zeigten beide Gruppen gleich signifikante Resultate zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Über die gesamte Studiendauer wurden 18/26 Patientinnen mindestens einmal Responder auf Migräneattacken, -Tage und Kopfschmerztag und 21/26 auf Migräneattacken, -Tage oder Kopfschmerztag, von denen wiesen alle eine zervikale Komponente am Anfang der Studie. Eine Patientin der TP-G erlebte einmal 100% Reduktion ihrer Migräneattacken und -Tage, vier 80%, die anderen sieben zwischen 12% und 37%, in der TPLD-G: acht 80%, zwei 91%, die anderen vier zwischen 45% und 54%. Die Analyse der manual-physiotherapeutischen Daten ergab einen Zusammenhang zwischen dem Druckempfindlichkeitsgrad der Segmente C0-1 oder C2-3, der Anzahl der TrPs, dem „Reproduktions- und „Auflösungsphänomen“ des bekannten Kopfschmerzes durch manuellen hochzervikalen Druck sowie der zervikalen Dysfunktion und der Anzahl der Migräneattacken und Migräne-Tage. Responder wiesen signifikant niedrigere Druckempfindlichkeitsgrade und signifikant weniger TrPs sowie kein „Reproduktions- und „Auflösungsphänomen“ und eine geringere zervikale Dysfunktion am Ende der Therapie auf. Um diese Resultate jedoch definitiv beweisen (oder verwerfen) zu können, sind Studien mit einer größeren Teilnehmerinnenanzahl und längerer Nachbeobachtungszeit nötig.

Wie und warum Manualtherapien bei einer primären und sehr schweren Kopfschmerzart wie die Migräne überhaupt eine Wirkung zeigen ist aus dem heutigen Stand der evidence based medicine unklar. In einigen Studien werden Erklärungsmodelle für die Wirkungsweise dieser Therapien geliefert, jedoch ohne dass sich dieses fragmentarische Wissen im Kreise der Kopfschmerz-Spezialisten bzw. Manualtherapeuten etabliert hätte.

Mit der Überlegung der möglichen höheren Häufigkeit perikranialer TrPs bei Migräne-Patientinnen, peripherer und zentraler Sensibilisierungsprozesse in

limbischen, vegetativen und somato-sensorischen Systemen, die von perikranialen TrPs ausgehen könnten und der unterschiedlichen individuellen Ansprache auf die TP und TPLD (12% bis 100% Reduktion der Migräneattacken und Migräne-Tage) werden die Diagnosekriterien, die pathophysiologischen Modelle und das Therapiekonzept der Migräne herausgefordert. Das ist ein weiteres Gebiet der Kopfschmerzforschung, das aktualisiert werden sollte. Ein psychosoziales, lebensstilbezogenes und neuromuskuloskeletales Screening der Patientinnen scheint vernünftig für adäquate Therapie-Empfehlungen und -Anpassungen mit sehr gutem Erfolgsversprechen.

Angesichts der enormen Belastung für die Betroffenen und die Gesellschaft ist es dringend geboten, neue Behandlungsansätze zu entdecken, die mit keinen mittel- bis langfristigen Nebenwirkungen assoziiert sind, sondern im Gegenteil mit unmittelbarem Genuss, Lebenslust und dem Gefühl der Selbstbewältigung in Leitlinien vorschlagen zu können.

Der Satz „Migräne ist eine primäre Kopfschmerzform und nicht heilbar“ ist trügerisch, da er therapeutischen Nihilismus impliziert (Göbel, 2012).

Obwohl aus der vorliegenden Pilot-Studie keine endgültigen Schlussfolgerungen gemacht werden können, zeigen die Ergebnisse, dass sich die meisten teilnehmenden Patientinnen für einen gewissen Zeitabschnitt einer höheren Lebensqualität verbunden mit einem Lichtblick der Hoffnung erfreuen durften.

Schlüsselwörter: Migräne; Kopfschmerz; Migräne-Prophylaxe; perikraniale Triggerpunkte; Manuelle Lymphdrainage; Sensibilisierung; Desensibilisierung; Lebensqualität; zervikogene Komponente; trigeminozervikale Konvergenz

Summary

Trigger point therapy and its combination with manual lymph drainage in migraine prophylaxis - A pilot study

Migraine is a common and undertreated disease that affects approximately 15% of the world's population, during the most formative and productive stages of their lives, between the age of 22 and 55. Migraine is characterized by severely disabling, recurring, usually one-sided, pulsating headaches that are usually accompanied by nausea and / or vomiting, noise and photophobia, and are exacerbated by routine physical activity. For those affected, it is a major cause of disability, including missing work or school days and a decrease in quality of life.

The treatment of migraines is based on pharmacological acute therapy, as well as non-drug and drug prophylaxis, which currently do not satisfy the sufferers in terms of their usual pain and seizure freedom. At present, manual therapeutic measures are not recognized due to insufficient controlled, randomized trials for migraine prophylaxis. Studies on the treatment of headache with TP therapy have yet to be conducted. Against the background of the higher incidence of pericranial myofascial trigger points (TrPs) in migraine patients compared to people without migraines, a cervical component according to the criteria of the Cervicogenic Headache International Study Group and the International Headache Society in many such patients and the empirical achievements of the author of this work (and physiotherapist of this pilot study) with trigger point therapy (TP therapy) and manual lymphatic drainage (LD) in headache and migraine patients, this pilot study was conducted with these manual therapies for migraine. The aim of the pilot study was to investigate the effect of TP therapy and its combination with LD (TPLD) both during the treatment period and up to eight weeks after the therapy.

The findings were then compared to the baseline data and to a waiting comparison group (KG), using the following relevant parameters per four-week

measurement period: the frequency of migraine attacks, migraine days (days) and headache days, the number of responders (at least 50% reduction), the use of acute pain medications, pain relief in everyday life and pain intensity, the accompanying symptoms, the Performance impairment in everyday life based on the "Migraine disability assessment" (Midas) and the quality of life using the German-language short version of the "World Health Organization Quality of Life" questionnaire (WHOQOL). Furthermore, an investigation should be done on TrPs and high cervical dysfunction before and after the therapy.

The present pilot study showed that TP therapy and TPLD can be viable, well-accepted and helpful interventions for migraine patients. Pericranial TP therapy and TPLD showed significant efficacy in preventing migraine and improving quality of life up to eight weeks after therapy compared to no treatment in a waiting comparison group. The combination of both treatment options was more effective than TP alone. At each measurement point, the TPLD group showed a significant difference ($P = 0.001$) with respect to the responders and four weeks after therapy compared to the TP group ($P = 0.045$) with regard to the migraine attack and days responders. In the TP-G, an average of 39% responders were on migraine attacks, days and headache days with an average reduction of 64% in these parameters, in the TPLD 64% and 68% respectively. The TPLD-G achieved an average of 57% reduction in migraine attacks, days and headache days, the TP-G 28%. In terms of pain and intensity, concomitant symptoms, Midas and WHOQOL, the TPLD-G showed significant results more often than the TP-G. In terms of pain severity and intensity in the responders, both groups showed equally significant results at different time points. Over the entire study period 18/26 patients had at least one responder on migraine attacks, days and headache days and 21/26 on migraine attacks, days or headache days, all of whom had a cervical component at the beginning of the study. One patient of the TP-G once experienced a 100% reduction in their migraine attacks and -days, four

80%, the other seven between 12% and 37%, in the TPLD-G: eight 80%, two 91%, the other four between 45% and 54%. The analysis of the manual-physiotherapeutic data revealed an association between the degree of pressure sensitivity of the segments C0-1 or C2-3, the number of TrPs, the "reproduction and resolution phenomenon" of the known headache by manual upper cervical pressure, and the cervical dysfunction and the number of migraine attacks and migraine days. Responders had significantly lower pressure sensitivities and significantly fewer TrPs, as well as no "reproduction and dissolution phenomenon" and lower cervical dysfunction at the end of therapy. However, to definitively prove (or reject) these results, studies with a larger number of participants and longer follow-up are needed.

How and why manual therapy in a primary and very severe type of headache such as migraine ever show an effect from the current state of evidence based medicine is unclear. In some studies, explanatory models for the effects of these therapies are provided, but without this fragmentary knowledge having been established in the circle of headache specialists or manual therapists. Most migraine patients in this pilot study had a cervicogenic component of their migraine according to the CHISG and IHS diagnostic criteria for cervicogenic headache. Considering the possible higher incidence of pericranial TrPs in migraine, peripheral and central sensitization processes in limbic, vegetative, and somatosensory systems, which could may result from pericranial TrPs, and the different individual responses to TP and TPLD (12% to 100% reduction of migraine attacks and migraine days), the diagnostic criteria, the pathophysiological models and the therapy concept of migraine are challenged. This is another area of headache research that should be updated. Psychosocial, lifestyle and neuromuskuloskeletal screening of patients seems reasonable for adequate treatment recommendations and adjustments with very good promise of success.

In view of the enormous burden on those affected, and on society, it is imperative to discover new treatment approaches that are not associated with any medium to long-term side effects, but rather to be able to suggest guidelines with immediate enjoyment, a zest for life and a sense of self-control.

The phrase "migraine is a primary form of headache and incurable" is deceptive, as it implies therapeutic nihilism (Göbel, 2012).

Although no definitive conclusions can be drawn from the present pilot study, the results show that most participating patients were allowed to enjoy a higher quality of life for a certain period of time, combined with a bright spot of hope.

Keywords: migraine; headache; migraine prophylaxis; pericranial trigger points; manual lymphatic drainage; sensitization; desensitization; quality of life; cervicogenic component; trigemino-cervical convergence

1. Einleitung

Die Migräne ist eine primäre Kopfschmerz Erkrankung, die circa 15% der weltweiten Bevölkerung betrifft. In den Industrieländern stellt sie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und die häufigste chronische Schmerzform dar (Vos et al., 2012; Yoon et al., 2012). Sie wird heute als eine genetisch- und umweltbedingte Funktionsstörung des zentralen Nervensystems verstanden (Anttila et al., 2013; Diener et al., 2012-2013; Goadsby et al., 2010; Göbel, 2012; Mulder et al., 2003). Die Migräne ist durch stark behindernde, wiederkehrende, meist einseitige, pulsierende Kopfschmerzen gekennzeichnet, die üblicherweise von Übelkeit und/oder Erbrechen, Phono- und Photophobie begleitet sind und durch körperliche Routine-Aktivität verstärkt werden. Während der vergangenen Jahrzehnte wurden große Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der Migräne erzielt, wobei den zentralen Mechanismen der Migräne, insbesondere der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems, viel Aufmerksamkeit geschenkt wurde (Lauritzen et al., 2011; Reuter, 2004) (Yedikardachian et al., 2017). Circa 90% der Patientinnen geben sogenannte Triggerfaktoren als Auslöser ihrer Migräneattacken an, wobei diese nicht mit der Ursache der Migräne gedeutet werden dürfen (Göbel, 2012). Vielmehr dürfte die Exposition mit Triggerfaktoren bei Migräne-spezifischer Reaktionsbereitschaft das Auftreten von Migräneattacken begünstigen (Borkum, 2016; Diener et al., 2012-2013; Göbel, 2012). Durch mangelnde Adaption oder Stresstoleranz würde eine latente neuronale Entzündung mit Chemosensitivität entstehen (Übererregbarkeit eines Neurons durch ein entzündlich verändertes saures Milieu). Jeder neurale Impuls, auch primär nicht nozizeptiv¹, würde daher zum nozizeptiven Reiz und

¹ schmerzleitend

² Generell gehobene Bereitschaft des Organismus, auf Reize verstärkte Reaktionen zu zeigen. Die

könnte zu Sensibilisierung² führen (Abnahme der Aktivierungsschwelle zentraler und peripherer Neurone, stärkere Reizantwort, Ausbreitung des „nozizeptiven Areals“³ des peripheren und zentralen Nervensystems, Rekrutierung bisher inaktiver Nozizeptoren⁴) (Bernecker et al., 2011; Borkum, 2016; de Vries et al., 2009; Kropp et al., 1996; Siniatchkin et al., 2006; Strassmann et al., 1996; Yilmaz et al., 2011). Unter dieser Annahme bedingen Trigger der Außenwelt, wie zum Beispiel Lärm, Licht, Geruch, Rauchen oder der Innenwelt, wie negativer Stress, Emotionen, Schlafmangel, Hunger einen Übererregungszustand des Nervensystems. In weiterer Folge entsteht eine kortikale Dysfunktion in Form einer Depolarisationswelle von Neuronen und Gliazellen, die zu einer Minderdurchblutung bestimmter Hirnareale führt und neurologische sowie sensomotorische Reiz- und Ausfallssymptome erzeugt (Hadjikhani et al., 2001; Lauritzen, 2011; Reuter, 2004; Sanchez del Rio, et al., 2004; Silberstein, 2004). Durch Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems entsteht eine akute neurogene, sterile Entzündung mit Freisetzung von Entzündungs- und Schmerzmediatoren im Bereich der Meningen und der Migräneschmerz (Bolay et al., 2002; Limmroth, 2003, 2001; Moskowitz, 1984; Pietrobon et al., 2003).

Die Therapie der Migräne beruht auf pharmakologischer Akuttherapie sowie auf nicht-medikamentöser und medikamentöser Prophylaxe (Diener et al., 2012-2013, 2000). Die Zufriedenheit der Patientinnen ist in Bezug auf die gebräuchliche Schmerztherapie und Anfallsfreiheit trotz der verfügbaren medikamentösen Therapie gering (BÄK, 2007; Falk et al., 2006; Fritsche, 2002; Sangestan, 2015). Medikamentenübergebrauch mit sekundären Kopfschmerzen und hohe Krankenkassen- und private Kosten sind mögliche Folgen (Göbel, 2012; Vauth,

² Generell gehobene Bereitschaft des Organismus, auf Reize verstärkte Reaktionen zu zeigen. Die Erhöhung der Erregbarkeit geschieht durch Senkung der Erregungsschwelle und Steigerung der Entladung peripherer Rezeptoren.

³ des schmerzempfindlichen oder an der Schmerzempfindung beteiligten Bereichs

⁴ Zum Rückenmark schmerzleitende freie Nervenendigungen sensibler Neurone

2011). Außerdem vertragen mindestens 25% der Migräne-Patientinnen die wirksame Migräne-Prophylaxe mit Topiramate wegen erheblicher Nebenwirkungen nicht (Láinez et al., 2007; Schorn et al., 2008) (Yedikardachian et al., 2017). Die medikamentöse Therapie soll daher laut der deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diener et al., 2012-2013) durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltens- und psychologischen Therapie (z.B. Entspannungsverfahren) ergänzt und gegebenenfalls ersetzt werden. Derzeit werden allerdings manualtherapeutische Maßnahmen aufgrund unzureichender kontrollierten randomisierten Studien zur Migräne-Prophylaxe nicht anerkannt (Diener et al., 2012-2013; Posadzki et al., 2011).

Migräne-Patientinnen weisen häufiger perikraniale myofasziale TrPs auf als Menschen ohne Migräne (94 % versus 29%) (Calandre, 2006) (Yedikardachian et al., 2017). TrPs sind lokal begrenzte druckempfindliche und schmerzübertragende Gewebeverhärtungen, die sich unter anderem in der Skelettmuskulatur, den Sehnen und Faszien befinden. Eine Reihe von Studien weist auf die potentielle Rolle insbesondere der myofaszialen perikranialen (Kopf-Nacken-Schulter) TrPs in der Entstehung der Migräneattacke hin (Bayer, 2007; Biondi, 2005; Calandre, 2006; Chaibi et al., 2011; Fernández-de-Las-Peñas, 2015, 2008; Fernández-de-Las-Peñas et al., 2007, 2006; Ferracini et al., 2017, 2016; Florencio et al., 2017; Ghanbari, 2015; Giamberardino et al., 2007; Landgraf, 2015; Lawler, 2006; Shevel et al., 2004; Robbins et al., 2014; Tali et al., 2014; Watson, 2014a; 2014b; 2012). Das anatomo-physiologische Substrat ist die Konvergenz (Zusammentreffen) hochzervikaler und trigeminaler Afferenzen (Information-Zuflüsse von hochzervikalen Nerven und von Nerven der Gesichts- und Kopfregeion im verlängerten Rückenmark) und ihre Projektion in das trigeminovaskuläre System (neurovaskuläres Netzwerk im Gehirn und in der Hirnhaut) (Bartsch et al., 2002, 2003; Bogduk, 2009; 1992; Busch et al., 2006; Chua et al., 2012; Dyer et al., 2004) (Yedikardachian et al., 2017). In diesem Zusammenhang wird spekuliert,

dass es durch eine Entzündungsreaktion im Bereich von TrPs (Shah et al., 2008, 2005) zu einer Herabsetzung der Reizschwelle von nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Afferenzen und zur Sensibilisierung kommen könnte (Ge et al., 2011; Gerwin, 2010; Kuan, 2009; Xu et al., 2010) (Yedikardachian et al., 2017). Reproduktion und Auflösung von bekanntem Kopfschmerz bei manuell gehaltener Kompression hochzervikaler TrPs ist nach Watson (2014b, 2012) unter den maßgeblichen Diagnosekriterien der Cervicogenic Headache International Study Group (CHISG) (Sjaastad et al., 1998) und der International Headache Society (IHS) (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004; 2013) für zervikogene Kopfschmerzen das wichtigste Argument⁵. Bis jetzt ist noch keine kontrollierte randomisierte Studie mit perikranialer Anwendung der manuellen Triggerpunkttherapie (TP-Therapie) (inklusive Haltungskorrektur) zur Migräne-Prophylaxe durchgeführt worden (Yedikardachian et al., 2017). Kleine und größere randomisierten Studien deuten auf die Wirksamkeit von Massage, Physiotherapie, manuelle myofasziale Relaxation und Chiropraxie-Osteopathie in der Migräne-Vorbeugung hin (Bayer, 2007; Biondi, 2005; Bronfort et al., 2010; Cerritelli et al., 2015; Chaibi et al., 2011; Ghanbari, 2015; Lawler et al., 2006). Lawler zeigte in einer klein angelegten kontrollierten randomisierten Studie die Wirksamkeit der klassischen Massage inklusive Behandlung von typischen TrPs jedoch ohne Haltungskorrektur in der Migräne-Prophylaxe. Zur perikranialen TP-Therapie gehört nach Travell et al.,

⁵ Kriterien der CHISG und der IHS: 1. Provokation typischer Kopfschmerzen durch Kopfbewegungen und / oder Beibehaltung unangenehmer Kopfhaltungen und /oder durch Druck auf die Okzipital- oder obere Zervikalregion der symptomatischen Seite. 2. Eingeschränkte Halswirbelsäule-Beweglichkeit 3. Ipsilaterale (oder einseitig betont; der unilaterale Schmerz wechselt während des Anfalls nicht die Seite, jedoch Einseitigkeit nicht zwingend), eher nichtradikuläre Schmerzen von Nacken, Schulter oder Arm, gelegentlich auch radikuläre Armschmerzen. Schmerz nimmt den Anfang im Nacken und subokzipital und breitet sich gegen okzipitotemporofrontal aus, nicht pulsierend, nicht lanzinierend, Intensität: leicht bis stark. 4. Erfolgreiche Durchführung diagnostischer Blockaden im oberen Halswirbelsäule-Bereich.

Je mehr Kriterien erfüllt sind, umso wahrscheinlicher ist die Diagnose eines zervikogenen Kopfschmerzes. Dabei steht das Kriterium der Provokationsprüfung (Präzipitation des bekannten Kopfschmerzes) im Vordergrund (Böhni et al., 2015; Sjaastad et al., 1998; IHS, 2004; 2013).

(1983) und Simons et al. (2002) auch der Aspekt der passiven und aktiven Mobilisation und Haltungskorrektur der Halswirbelsäule aufgrund häufiger Nackenfehlhaltung bei Kopfschmerzpatienten (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2015, 2006; Ferracini et al., 2017, 2016; Florencio et al., 2017).

Wenige Studien (Gaul et al., 2009; Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016; Krah, 2005; Mathias, 2011; Neumann, 2003) deuten auch auf die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage (LD) in der Migräne-Prophylaxe insbesondere im unmittelbaren Follow-up bis vier Wochen nach Ende der Behandlung hin (Yedikardachian et al., 2017). Die LD sollte eine vielfache Desensibilisierung, das heißt eine unspezifische Modulation der Übererregbarkeit im gesamten Nervensystem schaffen. Aufgrund der multifaktoriellen Sensibilisierungen im ganzen Nervensystem bei Migräne scheint es in der Prophylaxe der Migräne von Vorteil zu sein, eine unspezifische desensibilisierende Maßnahme wie die LD mit einer spezifischen wie der perikranialen TP-Therapie zu kombinieren (Biondi, 2005).

Die hier beschriebene Pilotstudie hatte nun zum Ziel zu untersuchen, ob zur mittelfristigen Migräne-Prophylaxe die TP-Therapie eine wirksame Option sei und die kombinierte Intervention einer TP-Therapie gefolgt von LD (TPLD) einen Vorteil darstellt (Yedikardachian, et al., 2017). Des Weiterem sollte eine Untersuchung auf TrPs vor und nach der Therapie als mögliche Sensibilisierungsquelle erfolgen. Darüber hinaus sollte die Pilot-Studie zu interessanten Informationen über die heutzutage noch nicht bekannten Indikation, Durchführungsmethode und Wirksamkeit dieser Manualtherapien beitragen. Dafür wurden drei Gruppen über drei Mess-Perioden nach Baseline miteinander verglichen: TP-Therapie-Gruppe (TP-G), TPLD-Gruppe (TPLD-G) und Kontroll-Gruppe (Warte-Kontrollgruppe; KG) unmittelbar nach Intervention („Therapie“), vier Wochen („1. Follow-up“) und acht Wochen („2. Follow-up“)

nach der Interventionenphase. Eine Baseline-Erhebung fand zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen am Anfang der Studie sowie zum Vergleich der Resultate im Zeitverlauf innerhalb der Gruppen statt.

Folgende Untersuchungen wurden unternommen:

- Primäre Endpunkte: Die Anzahl der Migräneattacken, der Migräne-Tage und der Kopfschmerztage sowie die Responderraten im ersten Follow-up vier Wochen nach der Interventionsphase. Als Responder wurde eine Person definiert, die mindestens 50% Reduktion von Migräneattacken oder Migräne-Tagen oder Kopfschmerztagen (= Summe der Tage mit Migräne oder herkömmlichem Kopfschmerz) erlebte. Als primärer Endpunkt galt auch die Anzahl der eingenommenen Tabletten an Schmerz-Akutmedikamenten (während der ganzen Studie erfolgte kein Wechsel der Medikamente bzw. deren Dosierung) im ersten Follow-up vier Wochen nach der Interventionsphase.
- Sekundäre Endpunkte: Responderraten am Ende der Therapie und im zweiten Follow-up. Grössenänderungen der Variablen Schmerzbeeinträchtigung und Schmerzintensität, Begleitsymptome, Leistungseinschränkung im Alltag und Lebensqualität im Zeitverlauf pro Gruppe im Vergleich zur Baseline und im Gruppenvergleich.
- Manualtherapeutische Merkmale: der hochzervikale Druckempfindlichkeitsgrad am Anfang der ersten und der sechsten Therapie und die Schmerzausstrahlung typischer hochzervikalen TrPs im Sinne von Reproduktion und Auflösen des bekannten Migräneschmerzes nach Watson (2014b, 2012), die Anzahl an perikranialen TrPs und die Migräne-Seite wurden dokumentiert. Zu dem wurde auf eine eventuelle hochzervikale Dysfunktion untersucht.

Die Hypothesen dieser Pilotstudie lauteten:

- Die Gruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich Differenz der Migräneattacken oder Migräne-Tage oder Kopfschmerztage oder der Einnahme von Schmerz-Akutmedikamenten. Die TPLD-G unterscheidet sich signifikant von der TP-G und KG im primären Endpunkt (1. Follow-up) hinsichtlich der Responderrate bezüglich Migräneattacken oder Migräne-Tage oder Kopfschmerztage.
- Die TP-Therapie und die TPLD können die Schmerzbeeinträchtigung, die Schmerzintensität, die Begleitsymptome oder die Leistungseinschränkung im Alltag reduzieren bzw. die Lebensqualität verbessern, und die TPLD signifikant besser als die TP-Therapie.
- Die meisten Migränikerinnen zeigen einen durch Fingerdruck auf C2-3 oder C0-1 gleichseitigen und allmählich innerhalb von 90 Sekunden abklingenden ihrem üblichen Migräneschmerz ähnlichen Übertragungskopfschmerz. Der Druckempfindlichkeitsgrad gegenüber dem Fingerdruck auf C0-1 oder C2-3 wird durch TP-Therapie oder TPLD bei den Responder schon am Ende der ersten Behandlung geringer und am Ende der sechsten Behandlung signifikant geringer. Die Anzahl der perikranialen TrPs wird zwischen Anfang der ersten Therapie und Anfang der sechsten Therapie und im Vergleich zur KG am Anfang der sechsten Therapie in beiden Behandlungsgruppen signifikant geringer. Die meisten Migränikerinnen geben seitenwechselnde Kopfschmerzen eventuell mit einer Seitendominanz, der verspannteren Nackenseite entsprechend an. Die meisten Migränikerinnen weisen eine hochzervikale Dysfunktion auf (Watson 2014b, 2012).

2. Einführung in das Krankheitsbild der Migräne

2.1. *Definition und Klassifikation der Migräne*

Die Migräne (hémikrania; halber Schädel) ist eine primäre (oder idiopatische; nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführende), periodisch-wiederkehrende Kopfschmerzart mit vegetativen und/oder neurologischen Symptomen. Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen (Diener et al., 2012-2013; Göbel, 2012; Mumenthaler et al., 2013).

Bei einem Drittel der Patientinnen bestehen holokranielle Schmerzen (Schmerzen im ganzen Kopf) (Diener et al., 2009a; Limmroth et al., 2011; Sendera et al., 2015). Über die Lokalisation der Schmerzen zu Beginn einer Migräneattacke und bei etabliertem Anfall steht kaum eine Primärliteratur zur Verfügung. Davidoff (2002) referriert diesbezüglich auf eine alte Literatur (Lance et al., 1966; Olesen, 1978; Rasmussen et al., 1991; Sjaastad et al., 1989). Sjaastad und Mitarbeiter (1989) führten mit 31 Migräne-Fällen eine Studie durch, bei denen die Diagnose in Bezug auf die Lateralität der Kopfschmerzen in Frage gestellt wurde. Eine Unilateralität war in 42% der Fälle vorhanden, 42% gaben einen Wechsel der Unilateralität in Bilateralität an. In 84% der Fälle wurde also Unilateralität in irgendeiner Form gefunden. In jedem Fall der Unilateralität gab es einen Seitenwechsel. Eine seitlich verschlossene Unilateralität sollte laut Autor in der klassischen Migräne ein seltenes Phänomen sein. Diese Patientinnen wurden nach drei und neun Jahren verfolgt; mittels Fragbogen interviewt (81% Antwortrate). Die Konsistenz (Grad der Erwartungstreue) zwischen den beiden Befragungen war gut (asymptotische Erwartungstreue). Nur ein Fall zeigte eine seitlich verschlossene Unilateralität.

Rasmussen und Mitarbeiter (1991) untersuchten 740 Kopfschmerz-Fälle und diagnostizierten sie nach der IHS: 16% (n=119) hatten Migräne und 78% (n=578) Spannungskopfschmerzen. Bei den Migräne-Patientinnen war der Schmerz in 62% der Fälle unilateral, für 78% pulsierend, 85% sehr intensiv und 96% gaben eine Verschlimmerung durch körperliche Aktivität an. Die Begleitsymptome waren mittelstark bis stark. Nur zwei Probandinnen waren nicht klassifizierbar. Die Autoren bemerkten schlussendlich, dass die IHS ein gutes Diagnoseinstrument ist, welches lediglich durch die zwingende Anforderung an das Kriterium der Schmerzintensität und der Schwere der Symptome ergänzt werden könnte.

Schließlich gibt die IHS die Unilateralität nicht als zwingendes Kriterium für die Diagnose der Migräne (Siehe unten „Migräne ohne Aura“) sondern viel mehr die Schwere dieser Kopfschmerzart (Mindestens fünf Attacken, die Stunden dauern, mit pulsierendem, starker Schmerzintensität und Begleitsymptomen).

Olesen (1978) untersuchte 750 Migräne-Patientinnen in der Copenhagen-Akutklinik. Für 47% war der Kopfschmerz pulsierend, für 42% drückend und für 11% anderer Art. Bei 56% war der Schmerz unilateral, bei 44% bilateral. Olesen kritisierte die derzeit akzeptierten Definitionen von Migräne und schlugte eine neue und genauere Definition vor.

Eine prospektive Studie (2003-05) vom Chakravarty et al. (2008) konnte bei 800 Erwachsenen aus Bengalen (Nordostindien) mit der Diagnose Migräne nach den Kriterien der International Classifications of Headache Disorders folgende Schmerzlokalisationen erheben: Ein einseitiger Beginn war bei 41,38% der Befragten vorhanden; von diesen hatten 53,17% Augenschmerzen; 8,16% frontale Schmerzen und 38,67% temporale Schmerzen. Bei 32,25% der Befragten wurde eine bilaterale / zentrale Lage des Schmerzes, meist bitemporal oder am Scheitelpunkt festgestellt. Cervico-okzipitale Schmerzen zu Beginn wurden bei 26,43% der Befragten (vorwiegend okzipital 14,68%, vorwiegend zervikal 11,75%)

festgestellt. Die Lokalisation der Migräne-Kopfschmerzen nach Etablierung des Anfalls wurden wie folgt angegeben: In 47,4% der Betroffenen, mit einseitigem okulären oder temporalem Beginn, blieben die Schmerzen an der gleichen Stelle, in 32,9% der Fälle wurden die Schmerzen hemikranial. Bei den meisten Betroffenen mit anfänglichen einseitigen Frontalschmerzen (55,5%) entstanden bilaterale oder holokranielle Schmerzen. Die meisten bilateralen okulären (69,4%) und bilateralen temporalen Schmerzen zu Beginn (69,7%) blieben an der gleichen Stelle. Allerdings wurden die meisten bifrontalen Schmerzen (55,6%) und Schmerzen am Scheitelpunkt (56,9%) zu Beginn anschließend holokraniell. Die meisten okzipitalen Schmerzen zu Beginn wurden holokraniell (45,3%) und zervikale Schmerzen wurden anschließend entweder hemikraniell (38,3%) oder holokraniell (36,2%).

Obwohl das Wort „Migräne“ von den griechischen Wörtern „hémi“ (halb) und „kranion“ (Schädel) stammend den Begriff der Einseitigkeit beinhaltet, ist die Unilateralität kein ausschlaggebendes Kriterium für die Diagnose der Migräne. Forscher und die IHS bezeichnen schlussendlich die Migräne als eine (sehr) schwere Kopfschmerzform mit Begleitsymptomen.

Im Folgenden die weitere Beschreibung der Migräne durch die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS, 2004; 2013):

Die einzelnen Attacken sind begleitet von: Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40–50 %), Lichtscheu (60 %), Lärmempfindlichkeit (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %). Einseitige Kopfschmerzen können innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke die Seite wechseln. Die Intensität der Attacken kann von Attacke zu Attacke stark variieren. Die Dauer der Attacken beträgt zwischen vier und 72 Stunden. Bei Kindern sind die Attacken kürzer und können auch ohne Kopfschmerzen nur mit

heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen (Diener et al., 2012-2013; Göbel, 2012; Mumenthaler et al., 2013).

Migräne wird in zwei Haupttypen (Migräne mit bzw. ohne Aura) und mehrere Subtypen unterteilt:

Die Migräne ohne Aura (ca. 80-85%): „Einfache Migräne“

- noch unbehandelt, mindestens fünf Attacken, weil ansonsten die Differenzierung von einem „sporadischen episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp“ schwierig sein kann. Bei weniger als fünf Attacken und Erfüllung der Kriterien für Migräne ohne Aura, wird von einer „wahrscheinlichen Migräne ohne Aura“ gesprochen.
- unbehandelte oder erfolglos behandelte Kopfschmerzattacken dauern vier bis 72 Stunden (bei Kindern jünger als 15 Jahre: mindestens zwei bis 48 Stunden)
- der Kopfschmerz erfüllt mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika:
 - einseitige Lokalisation
 - pulsierender Charakter
 - mittlere oder starke Schmerzintensität
 - Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines der folgenden Symptome:
 - Übelkeit und/oder Erbrechen
 - Photophobie und Phonophobie
- Die Kopfschmerzattacken sind nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen.

Die Migräne mit Aura oder „Komplizierte Migräne“ (ca. 10-15%):

- mindestens zwei Attacken pro Monat
- mindestens ein fokales neurologisches Symptom (Aura) erscheint vor dem Kopfschmerz, meist innerhalb von fünf bis 20 Minuten und dauert unter 60 Minuten
- ansonsten die gleichen Charakteristika wie die Migräne ohne Aura
- Nicht so selten geht der typische Kopfschmerzanfall den neurologischen Ausfällen voraus. Er kann kontralateral oder auch ipsilateral zu den neurologischen Symptomen lokalisiert sein. Selten können Migräneauraen zusammen mit Kopfschmerzen auftreten, die nicht die Kriterien einer Migräne ohne Aura erfüllen. Manchmal fehlen die Kopfschmerzen sogar vollständig („Migraine décapitée“ oder „Migraine accompagnée sans Migraine“). Diese Migräne-Formen werden unter den „Migräne-Subtypen“ klassifiziert.
- Im Alter nimmt die Migräne mit Aura zu, wohingegen die Schmerzintensität und die vegetativen Begleitsymptome abnehmen. Oft besteht nur die Aura ohne Kopfschmerz (Siehe „Migräne mit typischer Aura ohne Kopfschmerz“) (Martins et al., 2006; Straube et al., 2012).

Typische Aura-Symptome;

- vollständig reversible visuelle Symptome mit positiven (zum Beispiel flackernde Lichter, Punkte oder Linien: „Flimmerskotome“, „Fortifikationsspektren“) und/oder negativen Merkmalen (Gesichtsfeldausfälle, beidseitige zentrale Skotome, einseitige Blindheit für wenige Minuten: „Amaurosis fugax“; als „retinale Migräne“ unter den „Migräne-Subtypen“ klassifiziert): solche Migränen werden „Migräne mit ophtalmischer Aura“ und von den Angelsachsen als „klassische Migräne“ bezeichnet, früher wurden sie „Ophtalmische Migräne“ genannt.

- Vollständig reversible sensible Symptome mit positiven (Kribbelmissempfindungen) und/oder negativen Merkmalen (Taubheitsgefühl) meist an den oberen Extremitäten und im Gesicht mit eventuellem Seitenwechsel während des Anfalls oder beidseitig auftretend.
- Vollständig reversible dysphasische Sprachstörung (zum Beispiel Aphasie)
- Vollständig reversible motorische Symptome; Lähmungserscheinungen: Mono- und Hemiparesen („hemiplegische Migräne“)
- In Monaten sich zurückbildende Augenmuskelparesen (meist eine zum Kopfschmerzanfall ipsilaterale Okulomotoriuslähmung) wird „ophthalmoplegische Migräne“ benannt.
- Akute amnestische Episode als Ausdruck einer vorübergehenden Minderdurchblutung des Hippokampus oder des Thalamus.

Bei jeder der fünf letzteren auftretenden Auren spricht man von „Migraine accompagnée“.

- Vorübergehende Abdominalbeschwerden: „Abdominale Migräne“

(Diener et al., 2012-2013; Göbel, 2012; Mumenthaler et al., 2013)

Migräne-Subtypen:

- Rein menstruelle Migräne und menstruationsassoziierte Migräne: die Migräne ohne Aura weist häufig eine strenge Beziehung zur Menstruation auf. Die Migräneattacken finden unmittelbar vor, während oder nach der Menstruation statt. Fast alle Frauen mit menstrueller Migräne leiden an weiteren Attacken außerhalb der Menstruationsphase. Fast alle dieser Attacken weisen keine Aura auf. Menstruelle Migräneattacken sind tendenziell länger andauernd und von stärkerer Intensität (Schorn et al. 2008).

- Migräne mit typischer Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen: die Kopfschmerzen gehen der Aura voraus oder treten mit der Aura gleichzeitig auf.
- Migräne mit typischer Aura ohne Kopfschmerz (früherer Ausdruck: „Migraine décapitée“, „Migraine accompagnée sans migraine“): diese Form tritt besonders bei Kindern auf und stellt häufig die erste Manifestation der Migräne dar (Mumenthaler et al., 2013).
- Familiäre hemiplegische Migräne: Migräne mit Aura, die eine motorische Schwäche einschließt. Wenigstens ein Verwandter ersten oder zweiten Grades weist ebenfalls Migräneattacken mit einer motorischen Schwäche auf.
- Sporadische hemiplegische Migräne: Migräne mit Aura, die eine motorische Schwäche einschließt, aber kein Verwandter ersten oder zweiten Grades weist ebenfalls Migräneattacken mit einer motorischen Schwäche auf.
- Migräne vom Basilaristyp: Migräne mit Aura, bei der die Aurasymptome eindeutig dem Hirnstamm und/oder beiden Hemisphären gleichzeitig zuzuordnen sind und keine motorische Schwäche vorhanden ist. Beispiele für Aurasymptome: Dysarthrie, Schwindel, Tinnitus, Hörminderung, Doppelsehen, Ataxie, Bewusstseinsstörung, simultane bilaterale Parästhesien.
- Retinale Migräne: Wiederholte Anfälle von monokulären visuellen Phänomenen wie Flimmern, Skotomen oder Erblindung in Verbindung mit Migränekopfschmerzen.

(Diener et al., 2012-2013; Göbel, 2012; Mumenthaler et al., 2013)

- Vestibuläre Migräne: Die Lebenszeitprävalenz (Häufigkeit der Neuerkrankungen innerhalb eines Lebens) beträgt 1%. Trifft 10% aller Betroffenen mit Schwindel

und alle Altersgruppen jedoch am meisten zwischen 30 und 50 Jahren, nach der Menopause als Symptomwandel einer vorbestehenden Migräne. Meist liegen eine aktive oder frühere Migräne und eine familiäre Migränebelastung vor. Es kommt wiederkehrend und reversibel zu attackenartigem Dauerdreh- oder Schwankschwindel, der Minuten, Stunden oder auch mehrere Tage anhalten kann (Mindestens 5 Episoden von 5 Min. bis 72 Stunden). Die meisten Betroffenen weisen die typischen Migräne Begleitsymptome wie Licht-, Lärm- oder Bewegungsempfindlichkeit, Rückzugstendenz und Müdigkeit auf. Es kommt häufig zu starker Übelkeit und Erbrechen, zu Gleichgewichtsstörungen, Stand-, Gangataxie und Sehstörungen. Kopfschmerzen treten meist okzipital vor, während oder nach der Schwindelattacke auf, bleiben aber in 30-40% der Fälle aus. Hier ist die Differentialdiagnose zum Morbus Menière, bei dem ähnliche Symptome hervorgerufen werden, oftmals erschwert. Im Intervall haben manche Betroffene zentrale meist zerebelläre Okulomotorikstörungen mit Blickfolgesakkaden und Nystagmus (Fetter et al., 2016; Mumenthaler et al., 2013).

Neben den verschiedenen Migräneformen werden in der IHS noch einige Migränekomplikationen aufgeführt:

Chronische Migräne: Sie wird der „Episodischen Migräne“ gegenüber gestellt. Bei chronischer Migräne liegen folgende klinischen Merkmale vor: in der Vorgeschichte findet sich eine episodische Migräne und in mindestens den letzten drei Monaten kam es an 15 Tagen im Monat zu Kopfschmerzen, an mehr als sieben Tagen davon lagen migräne-artige Kopfschmerzen vor (im Sinne von: mittel-starke Kopfschmerzen, Photo-/Phonophobie, Übelkeit, pulsierender Charakter, Verstärkung bei normaler körperlicher Belastung, wobei nicht alle Kriterien erfüllt sein müssen) sowie es bestand kein Medikamentenübergebrauch und andere Ursachen sind ausgeschlossen (z.B. idiopathische intrakraniale

Hypertension; Schlaf-Apnoe-Syndrom). Laut Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DGKM) (2017) leiden zwischen 0,2% und 1,5% der Bevölkerung an einer chronischen Migräne. Innerhalb eines Jahres entwickeln 3% der episodischen Migränikerinnen eine chronische Migräne (= 3% 1-Jahres-Prävalenz) (Natoli, 2009). Frauen sind vier Mal häufiger betroffen als Männer, wobei sich das Risiko mit dem Alter etwas verringert. Bei diesen Frauen besteht bis zu 80% eine begleitende psychiatrische Komorbidität (DMKG, 2017). Bei episodischer Migräne ist das Auftreten einer Depression ein Prädiktor für eine Entwicklung zur chronischen Migräne und das Risiko steigt mit dem Schweregrad der Depression an (Ashina, et al. 2012). Die nicht-veränderbaren Risikofaktoren aus einer episodischen Migräne eine chronische Migräne zu entwickeln sind Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status und multiple Schädel-Hirntraumen in der Vorgeschichte. Übergewicht, psycho-soziale Schocks, Schlafstörungen gehören zu den veränderbaren Risikofaktoren. Schnarchen und Übergewicht mit einem Body Mass Index (BMI) zwischen 25 und 29 erhöhen dreifach das Risiko, chronische Kopfschmerzen zu entwickeln. Wenn der BMI über 30 ist, besteht ein siebenfaches Risiko. Eine initial bereits hohe Kopfschmerzfrequenz von mehr als neun Tagen monatlich, sowie ein Medikamentenübergebrauch bergen ein sechs- bis 20fach erhöhtes Risiko der Entwicklung chronischer Kopfschmerzen (in dem Fall keine chronische Migräne sondern chronische Migräne-ähnliche Kopfschmerzen) (Katsarava et al, 2004). Die Chronifizierung der Migräne führt dann zu einem Medikamentenübergebrauch bei circa zweidrittel der Patientinnen. Zur medikamentösen Therapie werden Topiramat und OnabotulinumtoxinA (erst, wenn die Nebenwirkungen vom Topiramat bzw. der üblichen Medikamenten-Migräneprophylaxe vermieden werden sollen) empfohlen. Multimodale Therapiekonzepte haben die besten Erfolgsaussichten (DMKG, 2017).

Status migraenosus: Stark beeinträchtigende Migräneattacke, die länger als 72 Stunden andauert.

Persistierende Aura ohne Hirninfarkt: Aurasymptome halten länger als eine Woche an, ohne dass ein radiologischer Nachweis eines Hirninfarktes gelingt. Dauerausfälle können - wenn auch selten - vorkommen (Mumenthaler et al., 2013).

Migränöser Infarkt: Der migränöse Infarkt ist eine sehr seltene Migräneform, bei der die Aurasymptome und die Minderdurchblutung des Gehirns mit einer ischämischen zerebralen Läsion einhergehen, die mit bildgebenden Verfahren nachweisbar sind. Das Schlaganfallrisiko ist bei jungen Frauen mit Migräne und insbesondere mit Aura circa zwei bis dreimal höher als bei jungen Frauen ohne Migräne. Die Differenzialdiagnose zu einer Migräneattacke mit Aura lautet: die neurologischen Symptome bei einem migränösen Insult können schneller auftreten als innerhalb weniger Minuten und sie perseverieren länger als 60 Minuten (Krome, 2014).

Zerebrale Krampfanfälle, durch Migräne getriggert: Ein zerebraler Krampfanfall, der die Kriterien eines Epilepsietyps erfüllt, ereignet sich während oder innerhalb einer Stunde nach einer Migräneaura (Diener et al., 2012-2013; Göbel, 2012).

Psychische Störungen: Personen mit Migräne zeigen ein sechsfach erhöhtes Risiko, eine Depression und ein dreifach erhöhtes Risiko, eine Angsterkrankung und bipolare Störungen (manisch-depressive Störungen) zu entwickeln (Krome, 2014).

Kardiovaskuläre, neurologische, immunologische, gastrointestinale Erkrankungen kommen öfters als Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) bei Migränepatientinnen hervor. Zu den kardiovaskulären Komorbiditäten zählen Bluthochdruck und koronare Herzerkrankungen mit ischämischen Ereignissen. Zu den neurologischen Komorbiditäten zählen Epilepsie und chronische

Schmerzsymptome, insbesondere chronische Rückenschmerzen (Diener et al., 2012-2013; Göbel, 2012).

2.2. Epidemiologie und Kosten

Die Migräne ist von hoher medizinischer und volkswirtschaftlicher Relevanz. Sie ist mit einer Ein-Jahresprävalenz (Häufigkeit der Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres) von circa zwölf Prozent (Lipton et al., 2007) und weltweiten Prävalenz von 14,7% nach der Karies (Prävalenz von 35,29%) und dem Kopfschmerz vom Spannungstyp (20,77%) weltweit die dritthäufigste Erkrankung und die zweithäufigste Kopfschmerzform (Vos et al., 2012). Nach Vos et al. (2012) steht sie unter den führenden spezifischen Ursachen der „mit Behinderung gelebten Lebensjahre“ (Years lived with disability; YLDs) weltweit und im westlichen Europa auf Platz 8. In Deutschland liegt die Prävalenz zwischen zehn und 15% (Yoon et al., 2012). Jedoch sind in der deutschen Bevölkerung viele Menschen mit Migräne unterdiagnostiziert und unterversorgt (Radtke et al., 2012). Im internationalen Vergleich zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit an Migräne in den Industrieländern zu erkranken (Vos et al., 2012).

Etwa sechs bis acht Prozent aller Männer und zwölf bis 14% aller Frauen leiden unter Migräne (Diener et al., 2012-2013). Bei Frauen liegen die Lebenszeitprävalenz bei mehr als 25% und die Ein-Jahresprävalenz bei 13-16%. Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne vier bis fünf Prozent. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen (Diener et al., 2012-2013). Die Erstmanifestation findet meist zwischen 15 und 25 und die höchste Inzidenz der Migräneattacken zwischen 35 und 45 Jahren statt (Göbel, 2012; Krome, 2014), wo die Frequenz auch am Höchsten ist (Pfaffenrath et al., 2009). In dieser Lebensphase sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer (Benbir et al., 2012; Buse, 2013; Holle et al., 2015; Lipton, 2007; Pfaffenrath et al., 2009;

Queiroz, 2009; Steiner, 2003; Stovner et al., 2007; Victor, 2010), wenngleich als „Frauenleiden“ bei der männlichen Bevölkerung oft nicht diagnostiziert (Förderreuther et al., 2013). Frauen leiden im Vergleich zu Männern häufiger unter einer Migräne mit Aura sowie unter Begleitsymptomen. Im Alter nimmt die Migräne-Frequenz ab (Förderreuther, 2015; Pfaffenrath et al., 2009).

66% der Betroffenen berichteten eine bis zwei Attacken pro Monat zu bekommen. Bei 60% wurde die Intensität der Kopfschmerzen mit „sehr stark“ angegeben. Einschneidende Einbussen in fast allen Lebensbereichen, einschließlich der Arbeitsfähigkeit werden konstant und stärker bei Frauen berichtet. Die Folge ist die enorme subjektive Beeinträchtigung der Lebensqualität (D’Amico et al., 2015).

Über zweieinhalb Milliarden Einzeldosierungen von Schmerzmedikamenten werden jährlich in Deutschland wegen Kopfschmerzen eingenommen. Die Kosten einer Migränepatientin entsprechen 1.222 Euro pro Jahr (Krome, 2014; Obermann, 2013). 17.000 Krankheitsfehltag werden täglich wegen Kopfschmerzen registriert. Das führte im Jahr 2005 zu indirekten Kosten von zwei komma drei Milliarden Euros (Straube et al., 2013). Frauen nehmen seltener als Männer migräneprophylaktische Medikamente ein (Buse et al., 2013).

Adipositas beeinflusst eine Migräne negativ. Die Frequenz der Migräneattacken, die schmerzbedingte Arbeitsunfähigkeit und die Schmerzprophylaxe nehmen parallel mit steigendem Body-Mass-Index (BMI) zu (Bigal et al., 2007; Weiß, 2008).

2.3. Ursachen und Auslösefaktoren für Migräne

2.3.1. Ursachen der Migräne

Die objektiven Ursachen für Migräne bleiben noch unklar.

Die Symptome weisen darauf hin, dass multiple neuronale Systeme abnormal funktionieren. Heutzutage werden für die Entstehung der Migräne genetische und umweltbezogene Ursachen, eine im MRT nachweisbare Veränderung der Hirnfunktion im Sinne einer Übererregbarkeit, strukturelle Veränderungen des Gehirns sowie eine trigeminovaskuläre Aktivierung und die Wirkung von Neurotransmittern angenommen (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017).

Als Folge der Krankheit selbst oder ihrer genetischen Grundlagen wird das Migränegehirn strukturell und funktionell verändert. Diese molekularen, anatomischen und funktionellen Anomalien bieten ein neuronales Substrat für eine extreme Empfindlichkeit gegenüber Schwankungen der Homöostase, eine verminderte Anpassungsfähigkeit und das Wiederauftreten von Kopfschmerzen.

Fortschritte beim Verständnis der genetischen Prädisposition für Migräne und die Entdeckung von mehreren anfälligen Genvarianten (von denen viele proteinkodierende, die an der Regulation der Glutamat-Neurotransmission und der korrekten Bildung von synaptischer Plastizität beteiligt sind) definieren die zwingende Hypothese für die generalisierte neuronale Übererregbarkeit und die anatomischen Veränderungen im Migränegehirn.

Die Einzigartigkeit des Kopfschmerzes und seine Verstärkung bei intrakranialer Drucksteigerung setzen zur Erklärung die Aktivierung der trigeminovaskulären Bahn und folglich der meningealen Nozizeptoren voraus (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017).

Genetische Faktoren:

Angehörige von Migränepatientinnen haben ein eineinhalb bis viermal erhöhtes Risiko, ebenfalls an Migräne zu erkranken (Russel et al., 1995). Zwillingsstudien weisen auf einen gleichwertigen Einfluss von Genen und Umwelt hin (Göbel, 2012; Mulder et al., 2003). Bei Patientinnen, die unter Migräne mit Aura leiden, wurden Gen-Veränderungen auf dem Chromosom 1 gefunden (Todt et al., 2005). Wahrscheinlich beeinflussen diese Veränderungen, über eine spezifische

Ionenpumpe des Gehirns, die Erregbarkeit und Energieversorgung von Nervenzellen. Eine zu schnelle oder zu lang andauernde Aktivierung könnte einen Zusammenbruch der neuronalen Energieversorgung mit reaktioneller Entzündung verursachen (Göbel, 2012).

Eine genetische Assoziation mit Migräne wurde zuerst bei Patientinnen mit familiärer hemiplegischer Migräne beobachtet und definiert (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017).

Mindestens drei verschiedene Gendefekte als mögliche Ursachen wurden identifiziert. Es handelt sich um Mutationen im CACNA1A auf Chromosom 19 (Zunahme der Kalziumkanalaktivität), im ATP1A2 Gen auf dem Chromosom 1 (Abnahme der Na⁺/K⁺-ATPase-Aktivität) und SCN1A-Gen auf dem Chromosom 2 (Dauerhafter Natriumeinstrom in die Neurone). Gemeinsam regulieren diese Gene die Freisetzung von Transmittern, die Glia-Fähigkeit Glutamat aus der Synapse zu entfernen (Wiederaufnahme) und die Bildung von Aktionspotentialen (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017). Genetische Veränderungen, die für sich allein kaum oder keine Veränderungen machen, würden in ihrem Zusammenwirken mit den Umweltfaktoren bei einer Person unter anderem aufgrund ihres Lebensstils zum Migränephänotyp führen können (= Epigenetik⁶) (Richter et al., 2008). Diese Genmutationen führen letztlich zu einem Anstieg der

⁶ Fachgebiet der Biologie, das sich mit der Frage befasst, welche Faktoren die Aktivität eines Gens und damit die Entwicklung der Zelle zeitweilig festlegen. Diese Faktoren bewirken keine Mutation, verändern nicht den Genotyp (die DNA-Sequenz) sondern den Phänotyp. Die Veränderungen finden an den Chromosomen statt, wodurch ihre Aktivität beeinflusst wird. Die Veränderungen können in einer DNA-Methylierung, in einer Modifikation der Histone (spulenförmige Proteine im Zellkern, um welche sich die DNA windet.) oder im beschleunigten Abbau von Telomeren (stabilisierender Endteil von Chromosomen) bestehen. Solche Veränderungen führen dazu, dass bestimmte Bereiche des Erbgutes „stillgelegt“, andere dafür leichter transkribiert werden können. Die dafür verantwortlichen Einflussfaktoren sind Stress, psychische Belastung, Ernährung, Schlaf, Umweltfaktoren, Lebensstil, ... Es gibt Hinweise, dass ein Phänotyp, wenn die genetische Prägung bei der Keimzelle erhalten bleibt vererbbar sein könnte. (Knippers, 2017).

extrazellulären Kalium-Ionen (K^+) und der Glutamatkonzentrationen⁷ sowie einem Fehler in der Freisetzung des Neurotransmitters Serotonin. Die Folge ist eine kortikale Übererregbarkeit (Krome, 2014).

Alle drei beschriebenen Gendefekte werden auch mit dem Auftreten einer Epilepsie assoziiert.

Seit diesen frühen Befunden haben große genomweite Assoziationsstudien 13 Suszeptibilitätsgenvarianten für Migräne mit und ohne Aura identifiziert (Anttila et al., 2013; 134 Genregionen durch 29 Studien mit insgesamt 23 285 Migränepatienten und 95 425 Kontrollpersonen wurden analysiert.). Drei davon regulieren die glutaminerge Neurotransmission und zwei die synaptische Entwicklung und Plastizität. Andere loci könnten mit oxidativem Stress⁸ in Verbindung gebracht werden. Erhöhte Parameter des oxidativen Stresses (Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien in Richtung oxidativer Stress) wurden in noch wenigen und kleinangelegten Studien bei Migränepatientinnen (auch Kindern: Erol et al., 2010) nachgewiesen (Bernecker et

⁷ Normalerweise wird das Glutamat vorwiegend in den Erythrozyten gespeichert. Wahrscheinlich ist das Transportsystem zur Speicherung in seiner Funktion während der Migräneattacke gestört, und es kommt zu einer erhöhten Konzentration im Plasma. Bei Migränepatientinnen sind die Aminosäuren Glutaminsäure, Glutamat, Glutamin und Glycin im Plasma erhöht und die Thiole Cystein, Cystin vermindert (Alam et al., 1998). Durch Migräne-Prophylaxe sinkt signifikant der Glutamat Spiegel (Ferrari et al., 2009). Migräne-Patientinnen mit vierfacher erhöhten Migränehäufigkeit zeigen eine verminderte Glutamatausscheidung im Urin (Raggini et al., 2012). Eine Senkung der Homocystein könnte auch Migränebeschwerden bessern.

⁸ Aufgrund der aeroben Bedingungen unseres Organismus, können durch Oxidation strukturelle Schädigungen bei einer Vielzahl von Verbindungen auftreten. Dies betrifft die DNA, Proteine, Kohlenhydrate und Lipide und auch niedermolekulare Substanzen. Der oxidativen Schädigung durch Prooxidantien (Oxidantien, Oxidationsmittel, Elektronenakzeptoren) wirken verteidigende Antioxidantien (Antioxidationsmittel, Radikalfänger, Reduktionsmittel, Antiooxidationssynergisten) entgegen. Dazu zählen enzymatische Antioxidantien: Glutathion, der in der Zelle durch das Enzym Glutathion-Reduktase regeneriert wird, Superoxid-Dismutase, Katalase, und nicht-enzymatische Antioxidantien: Ubiquinon (Ubichinon-10, Coenzym Q10) und Melatonin (aus dem Serotonin). Alle fünf werden im Körper generiert. In der Ernährung vorkommend wirken Ascorbinsäure (Vitamin C), Alpha-Tocopherol (Vitamin E-Typ), β -Carotin (Provitamin A), Riboflavin (Vitamin B2) als Antioxidantien. Zu den enzymatischen Antioxidantien zählt auch die Apurinische Endonuklease (Ape 1), die den Reparaturvorgang bei oxidativer Schädigung der DNA aktiviert. Die aerobe Zelle weist eine gute Funktion auf, wenn ein ausgeglichenes Verhältnis von Prooxidantien zu Antioxidantien vorhanden ist.

al., 2011; Yilmaz et al., 2011).

Diese Ergebnisse liefern die plausibelste Erklärung für die „generalisierte“ neuronale Übererregbarkeit des Migränegehirns (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017).

Eine erhöhte Aktivität in glutamatergen Systemen kann zu einer übermäßigen Besetzung des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors⁹ führen, was wiederum die Schmerzübertragung und die zentrale Sensibilisierung immer mehr verstärkt (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017).

Die Übererregbarkeit des Gehirns:

Eine netzwerkartige, weit verbreitete neuronale Übererregbarkeit kann auch durch folgende Defekte eingeleitet werden: thalamokortikale Dysrhythmien, defekte modulatorische Hirnstammschaltkreise, welche die Erregbarkeit auf mehreren Ebenen entlang der Neuraxis regulieren und eine inhärente unsachgemäße Regulation / Habituation (Gewöhnung) von kortikalen, thalamischen und Hirnstamm- Funktionen durch limbischen Strukturen wie Hypothalamus, Amygdala, Nucleus accumbens, Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus.

Da zwei der 13 Suszeptibilitätsgene die synaptische Entwicklung und Plastizität regulieren wird vernünftigerweise vermutet, dass einige der oben genannten Netzwerke nicht richtig verdrahtet sind, um ein normales Maß an Gewöhnung im Gehirn zu erreichen. Es ist auch verlockend, vorzuschlagen, dass entlang der Neuraxis zumindest einige der strukturellen Veränderungen, die im Migränegehirn beobachtet werden, vererbt werden und als solche die Ursache von Migräne sein können und nicht sekundär sind (d. h. durch die wiederholten

⁹ NMDA ist ein Glutamaterezeptor und besitzt Kanäle, die für Kalziumionen durchlässig sind. Bei Glutamat-Ausschüttung kommt es zu einem stärkeren Kalziumionen-Anstieg in den Hinterhornneuronen im Rückenmark, Depolarisation der Zellmembran und Potenzierung der synaptischen Übertragungsstärke zu den schmerzleitenden Nervenfasern. Bei sehr starkem Kalziumanstieg kommt es eventuell auch zum Zelltod der hemmenden Neurone.

Kopfschmerzattacken verursacht). Aber dieses Konzept wartet auf Beweise (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017).

Funktionelle und strukturelle Veränderung des Gehirns:

Hirnveränderungen können in die folgenden zwei Prozesse eingeteilt werden: Veränderungen der Hirnfunktion und Veränderungen der Hirnstruktur. Neuroimaging-Studien zeigen, dass Gehirnnetzwerke, Gehirnmorphologie und Hirnchemie bei episodischen und chronischen Migränikerinnen verändert sind (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017). Diese Tatsache rechtfertigt Versuche, Migräne-Therapien und -Prophylaxen zu entwickeln, die die Gehirnnetzwerke und ihre Funktionen stark verändern können (siehe 2.4.5. Medikamente in Entwicklung, 2.5.3. kognitive Verhaltenstherapie und 2.5.5. Magnetstimulation).

Funktionell zeigte eine Vielzahl von bildgebenden Verfahren zur Messung der relativen Aktivierung in verschiedenen Hirnarealen bei Migränepatientinnen (gegenüber Kontrollpersonen) eine verstärkte Aktivierung im periaquäduktalen Grau, Hypothalamus, posterioren Thalamus, Cerebellum, Hippocampus, cingulären und präfrontalen Kortex, Nucleus ruber, in der Substantia nigra, Insula und in den Parietallappen sowie eine verminderte Aktivierung im somatosensorischen Kortex, Nucleus cuneiformis, Caudatum, Putamen und Pallidum. Alle diese Aktivitätsänderungen traten als Reaktion auf nicht-repetitive Stimuli auf, und im cingulären und präfrontalen Kortex traten sie als Reaktion auf sich wiederholende Stimuli auf. Zusammenfassend stützen diese Studien das Konzept, dass das Migränehirn nicht in der Lage ist, sich selbst zu gewöhnen und folglich übererregbar wird. Es ist jedoch eine Diskussionsfrage, ob solche Veränderungen für Migränekopfschmerzen einzigartig sind. Hinweise auf nahezu identische Aktivierungsmuster bei anderen Schmerzzuständen wie Kreuzschmerzen, neuropathischem Schmerz, Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom und Herzschmerzen lassen die Möglichkeit entstehen, dass Unterschiede zwischen

somatischem Schmerz und Migräneschmerzen nicht auf Unterschiede in der zentralen Schmerzverarbeitung zurückzuführen sind. (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017)

Anatomisch zeigten Voxel-basierte Morphometrie- und Diffusions-Tensor-Bildgebungsstudien bei Migränepatientinnen (im Vergleich zu Kontrollpersonen) eine Verdickung des somatosensorischen Kortex, eine erhöhte Dichte der grauen Substanz im Caudatum und einen Volumenverlust der grauen Substanz im Gyrus temporalis superior, Gyrus frontalis inferior, Gyrus precentralis, anterioren cingulären Kortex, Operculum, Gyrus frontalis medius und inferior, Gyrus frontalis inferior, in der Amygdala und Inselrinde. Für eine Reihe von kortikalen und subkortikalen Regionen können die strukturellen Veränderungen auch von der Häufigkeit der Migräneanfälle abhängen. Wie oben erwähnt, ist unklar, ob solche Veränderungen genetisch vorbestimmt sind oder einfach Folge der wiederholten Exposition gegenüber Schmerz / Stress sind. Letzteres unterstützend sind Studien, die zeigen, dass ähnliche Veränderungen der grauen Substanz, die bei Patientinnen mit anderen chronischen Schmerzzuständen auftreten (z. B. chronischem Rückenschmerz, komplex-regionalem Schmerzsyndrom, Osteoarthritis) reversibel sind und dass das Ausmaß dieser Veränderungen mit der Dauer der Krankheit korreliert werden kann. Einige der beobachteten Veränderungen des Gehirns sind vom Geschlecht abhängig. (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017)

Eine abnorm erhöhte Eisenkonzentration im antinozizeptiven PAG sowohl ausserhalb der Migräneattacken bei Patientinnen mit episodischer Migräne als auch während der Anfälle bei Patientinnen mit chronischen Kopfschmerzen konnte gemessen werden (Rocca et al., 2006; Welch et al., 2001; 2008). In der Studie von Silva und Mitarbeitern (2006) konnte bei 50% der Patientinnen mit Sichelzellanämie (Drepanozytose; Blutarmut durch erhöhten bzw. vorzeitigen

Zerfall von Erythrozyten) schwere und häufige Kopfschmerzen festgestellt werden. Beinahe 36% von denen erfüllten die Kriterien der IHS für Migräne ohne Aura. Die Forscher vermuten, dass das Eisen als starker Prooxidans, Nervenzellen des PAG schädigen und seine schmerzmodulierende Funktion beeinträchtigen könnte.

Die Migräne kann auch als Folgeerkrankung auftreten. 41% der Patientinnen mit einer zerebralen arteriovenösen Gefäßfehlbildung haben eine Migräne. Es handelt sich hier genau genommen um Migräne-ähnliche Symptome und nicht um Migräne, die unter den primären Kopfschmerzen klassifiziert wird. Bei Migräne-ähnlichem Kopfschmerz als Folgeerkrankung ist nicht die Migräne, sondern womöglich die primäre Störung zuerst zu behandeln und sekundär, wenn noch notwendig, die Migräne-ähnliche Störung.

2.3.2. Auslöse-, „Trigger“-Faktoren

Triggerfaktoren spielen die Rolle des „Anstoßens“ der Migräneattacke. Bei circa 90% der Patientinnen wird die Migränekaskade bekannterweise durch bestimmte Auslöser, die sogenannten Triggerfaktoren, zum Ablaufen gebracht. Migräne-Auslöser dürfen jedoch nicht mit den Ursachen der Migräne verwechselt werden: die Exposition mit Triggerfaktoren kann bei Migräne-spezifischer Reaktionsbereitschaft das Auftreten von Migräneattacken begünstigen. Während die Ursache in einer spezifischen übermäßigen Reaktionsbereitschaft des Organismus weiter zu erforschen ist, stellen Triggerfaktoren mannigfaltige Bedingungen dar (Göbel, 2012). Der wissenschaftliche Beweis für Migräne-Auslöser fehlt heute noch. Viel mehr drängt sich ihre „Notwendigkeit“ in den heutigen anerkannten pathophysiologischen Erklärungsmodellen der Migräne auf (Burstein et al., 2015).

Grundsätzlich geht man von inneren und äußeren Migräne-Trigger aus. Die unten genannten Migräne-Trigger lösen nicht zwingend eine Migräneattacke aus.

Ein potentieller Migräne-Trigger kann vom Betroffenen als Auslöser einer Attacke subjektiv empfunden werden, muss jedoch nicht jedes Mal bei dieser Person eine Attacke auslösen.

Innere Migräne-Trigger: psychische Einflüsse; negativer Affekt, das heißt negative innere Stimmung, negative Emotionen wie Angst oder Ärger, zu wenig / zu viel Stress bzw. negativer Stress, Depression, mentale Über- / Unterforderung, Biorhythmus; eine Änderung / Beeinträchtigung des individuellen Lebensrhythmus zum Beispiel wegen Stress oder aufgrund der Jahreszeiten, der Zeitverschiebung, unregelmäßiger Mahlzeiten, das Auslassen von gewohnten Mahlzeiten, insbesondere des Frühstücks oder unregelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus; zu wenig Schlaf: Reduktion an antioxidativen Enzymen, Verlust an Glutathion und Melatonin¹⁰, zu viel Schlaf bzw. plötzliche Entspannung (meist am Wochenende), An- und Verspannung und Müdigkeit, Alltagsbewältigung, Konsumreize wie Hunger und bestimmte Nahrungsmittel: Monosodium Glutamat, Aspartam (Glutathionreduktion), Tyramin (Monoamin Oxydase), β -Phenylethylamin, Flavonoiden (Wein; direkter Pro-Oxidant unter bestimmten Bedingungen), Histamin, Kaffee, Schokolade, Käse, Alkohol, Tee, ... bzw. Elektrolytkonzentration, die Konzentration von freien Fettsäuren und mangelnde Wasserzufuhr (wahrscheinlich nicht ein einzelner Faktor sondern die gesamte

¹⁰ Hormon, das aus Serotonin von der Epiphyse (Zirbeldrüse, „Glandula pinealis“ im Zwischenhirn) produziert wird. Das Licht hemmt seine Bildung im Gehirn, die Dunkelheit hebt diese Hemmung auf. Melatonin wird auch im Darm und in der Netzhaut des Auges produziert. Bei jüngeren Menschen ist Melatonin im Blut viermal konzentrierter als bei älteren Menschen. Der Höhepunkt seiner Konzentration ist drei Uhr morgens. Es induziert die Tiefschlafphase, welche die Ausschüttung des Wachstumshormons Somatotropin (auch Somatotropin, Growth Hormone) stimuliert. Eine Verringerung aber auch einer Erhöhung des Melatoninspiegels im Blut bewirkt Schlafstörungen bzw. Störungen des Schlaf/Wach-Rhythmus. Melatonin ist ein Zeitgeber; es steuert den Tag-Nacht-Rhythmus des menschlichen Körpers, koordiniert circadian-rhythmische Vorgänge im Körper (Siehe 8.1. Diskussion „Chronobiologie“). Neben seiner Funktion als Synchronisator der biologischen Uhr ist es ein Antioxidans (Antioxidationsmittel) und Radikalfänger mit breitem Wirkungsspektrum; es kann leicht Zellmembranen und die Blut-Hirn-Schranke durchdringen (Hardeland, 2005; Poeggeler et al., 1994; Reiter et al., 2010; Tan et al., 2017).

metabolische Situation), somatische Beeinträchtigung wie Niesen, Husten, Infektionen, Hypoglykämie ¹¹, Hypoxie ¹², Nackenmuskelverspannung (noch umstritten; siehe 3.1. TP-Therapie Indikation bei Migräne), Hormonschwankungen (zum Beispiel von Zeitgeberhormonen Cortisol, Serotonin, Melatonin, Noradrenalin, Östrogenabfall um die Menstruation), Medikamente: Östrogene (Reduktion der antioxidativen und antiexzitotoxischen Eigenschaften des Organismus), Ergotalkaloide, Nitrate (Xanthin Oxidase), Nitroglycerin (NG) (direkter Pro-Oxidant unter bestimmten Bedingungen), Blutdrucksenker, Vasodilatoren, Koffein, NO.

Der negative Affekt, das heißt eine negative innere Stimmung, negative Emotionen wie Verzweiflung, Wut, Furcht, Schuld, Verachtung, Scham, ... stellt nicht nur einen Migränetrigger dar, sondern verstärkt auch die Wahrnehmung von Schmerzen.

Äußere Migräne-Trigger: Umweltstress wie Lärm, Gerüche, Wetterumschläge mit Temperaturwechsel, hohe Temperaturen, Föhn, Feuchtigkeit, visuelle Beeinträchtigung wie grelles blendendes Licht, Flackern oder Überanstrengung der Augen, passives Rauchen, Pollen, ...

Die Studie von Borkum (2016) erklärt für jeden herkömmlich angenommenen Migräne-Trigger ein neurobiochemisches Phänomen zur Generierung vom oxidativen Stress. Viele Reize, welche als potentielle Migräne-Trigger gelten, sind eigentlich Aktivator des Ionenkanals TRPA1. Die relativ frische Entdeckung, dass der Ionenkanal TRPA1 oxidativen Stress transduziert und neurogene Entzündungen auslöst, deutet darauf hin, dass oxidativer Stress der gemeinsame

¹¹ Der normale Protonenfluss in Kombination mit einem hohen pH-Wert am Ende des körperlichen Trainings lässt vermuten, dass der glykolytische Fluss bei Migränepatientinnen reduziert ist und schließt eine verminderte Gefäßversorgung als Ursache für das bioenergetische Defizit aus (Lodi et al., 1997).

¹² Der mitochondriale Ausfall in der Muskulatur von Patientinnen mit Migräne in attackenfreier Periode steht in Relation zum Schweregrad der Migräne (Okada et al., 1998).

Nenner für Migräne-Auslöser sein könnte (Benemei et al., 2014). Jedoch es ist noch nicht bewiesen, dass dieser Prozess im Menschen bei Migräne-Patientinnen tatsächlich stattfindet und der Modus ist wodurch bzw. der Grund ist warum Triggerfaktoren manchmal zur Auslösung einer Migräneattacke beitragen würden.

Der Vorgang von einem potentiellen Trigger zum oxidativen Stress ist unterschiedlich (Borkum, 2016): hohe Energieproduktionsrate durch die Mitochondrien, Toxizität oder veränderte Membran-Eigenschaften der Mitochondrien (Alkohol, Aspartam, β -Phenylethylamin, mentale Überaktivität, Hypoxie...), übermäßige Ausschüttung von Ca^{2+} , Überladung und Exzitotoxizität (Hypoglykämie, Monosodium Glutamat, Aspartam, Lärm?), Neuroinflammation und Aktivierung der Mikroglia (Wetterschwankungen und Luftverschmutzung, Schlafdefizit, mentale Überaktivität, Aspartam), Aktivierung des neuronalen Nicotinamid Adenin Dinucleotide Phosphate (NADPH) (Hypoglykämie, Hypoxie, Infektion, Stress ...), Oxidantien-Entstehung als Beiprodukt der Monoaminoxidase oder über die Verarbeitung des Cytochrom-P450 (Proteine, die der Oxidation vieler körpereigener und körperfremder Substanzen dienen.) bzw. die Entkopplung der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) (NOS sind Enzyme, die die Bildung des gasförmigen Botenstoffes NO katalysieren, das heißt in Gang bringen oder beschleunigen. Die Entkopplung der NOS führt zur gesteigerten Produktion an reaktiven Sauerstoffradikalen und zur Zellschädigung sowie Veränderung in der Genexpression.) (Alkohol) (Borkum, 2016).

Individuelle Empfindungen von Betroffenen:

50% der Migränepatientinnen empfinden, dass eine körperliche Ursache für die Entstehung ihrer Migräne verantwortlich ist. Für 26% besteht hingegen keine körperliche Ursache, während 24% ohne Meinung sind. Von den 50%, die eine körperliche Ursache annehmen, (Mehrfachantworten möglich) geben 75% an, dass der Bewegungsapparat (aufgrund von Muskelverspannungen und falscher

Körperhaltung) verantwortlich ist. 25% vermuten Herz- oder Kreislaufstörungen als Migräneursachen. Zwölf Prozent gehen von Hormonschwankungen aus und elf Prozent sehen die Lebensführung als Migräneursache. Weitere elf Prozent nennen Störungen im Kiefer, in den Hals-, Nasen- und Ohrenorganen und den Augen als Ursache ihrer Migräne. Sechs Prozent bezeichnen ihre Migräne als Folge einer Erkrankung des Kopfes durch zum Beispiel Schädelhirntrauma, Hirntumor, Hirnhautentzündung. Fünf Prozent vermuten eine umweltbedingte Reizüberflutung als Ursache ihrer Migräne (Föhn, Zugluft, Abgase, Neonlicht). Vier Prozent nennen seelische Ursachen und drei Prozent vermuten Stoffwechselbeschwerden (Verdauung, Hunger, Nieren) als Migräneursachen. Entsprechend werden vergleichbar häufig Orthopäden, Internisten und Neurologen wegen Migräne konsultiert (Göbel, 2012)

2.3.3. Persönlichkeitsprofil als Ursache bzw. innerer Triggerfaktor?

Durch eine Studie aus München / Rostock (Kropp et al., 2012) konnte experimentell bestätigt werden, dass sich Migränepatientinnen im Vergleich zu Gesunden oft übermäßig anstrengen, um die ihnen gestellten Aufgaben möglichst perfekt zu schaffen. Die Wissenschaftler konnten durch Messung der Gehirnströme mittels Elektroenzephalographie (EEG) zeigen, dass Migränepatientinnen stärker als Gesunde dazu tendieren, eine experimentell erzeugte Hilflosigkeitssituation zu bewältigen. Diese Studienteilnehmerinnen konnten ein vergrößertes EEG-Signal im Sinne einer ausgeprägteren und längeren „Post-Imperative Negative Variation“ (PINV) und eine signifikant schnellere Reaktionszeit aufweisen. Eine PINV wird als vermehrte Reaktion auf eine neue Problemsituation interpretiert, zum Beispiel, wenn der Person die einmal aufgebaute Kontrolle entzogen wird. Eine PINV soll Ausdruck einer erhöhten sensorischen Perzeption, Aufmerksamkeit und Verarbeitung von Kontrolle und Kontingenzerwartungen sein (Erwartungen bei einer prinzipiellen

Offenheit und Ungewissheit den Lebensereignissen gegenüber) (Heimberg, 2002; Kathmann et al., 1990). Daraus konnte geschlossen werden, dass Migränepatientinnen in entsprechenden Situationen einen intensiveren Problemlösevorgang auslösen. Demnach suchen sie nach mehr Möglichkeiten, das neu erkannte Problem zu lösen. Sie gehen dabei intensiver und effektiver an Schwierigkeiten heran und verfügen über eine bessere Problemlösungskompetenz.

2.3.4. Medikamentenübergebrauch als Ursache Migräne-ähnlicher Kopfschmerzen

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch entsteht bei Einnahme von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen über drei Monate an mehr als 10-15 Tagen pro Monat. Er äußert sich wie ein Spannungskopfschmerz als beidseitiger, drückender Schmerz oder wie eine Migräne. Die Schmerzen treten chronisch an mindestens 15 Tagen des Monats auf (Evers et al., 2008).

Die klare Differenzierung von primären also eigenständigen Kopfschmerzen von Kopfschmerzformen, die sekundärer Natur sind, führt dazu Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerzen als sekundäre oder symptomatische Kopfschmerzen zu klassifizieren. Entsprechend fungiert ein Medikamentenübergebrauch als Ursache sekundärer unter anderen Migräne-ähnlicher Kopfschmerzen (jedoch nicht einer „chronischen Migräne“ bei der kein Medikamentenübergebrauch besteht. Wenn durch Medikamentenreduktion die hohe Frequenz trotzdem besteht, dann ist es eine chronische Migräne, ansonsten ist ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz mit Migräne-ähnlichen Kopfschmerzen zusätzlich zu der primären Migräne zu betrachten).

2.4. Klinik, Pathophysiologie und medikamentöse Therapie

2.4.1. Verhaltens-Merkmale und Symptome von Migränepatientinnen in den verschiedenen Phasen der Migräne

Es besteht eine sehr hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Symptome. Ihre Ausprägung ist von Attacke zu Attacke variabel. Meist gehen sie fließend ineinander über.

Prodromalphase (Stunden bis Tage): Bei den meisten Patientinnen gehen Begleiterscheinungen den Kopfschmerzattacken voraus (Prodromi).

Erregende Vorbotensymptome; Hyperaktivität, Stimmungsänderungen, Euphorie, erhöhte Reizbarkeit, vermehrter Harn- und Stuhldrang, Geruchs-, Geschmacks-, Licht- und / oder Lärmüberempfindlichkeit oder Lichtscheu (Photophobie) und / oder Lärmscheu (Phonophobie) (36,4%), gesteigerter Appetit insbesondere auf hochkalorische Lebensmittel.

Hemmende Vorbotensymptome; Müdigkeit / Abgeschlagenheit (46,5%), exzessives Gähnen (35,8%), Stimmungsänderungen, Depression, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisstörungen, neuropsychische und autonome Symptome wie Schwindel, kalte Hände, Stuhlträgheit, Appetitlosigkeit (Anorexie), Übelkeit, Erbrechen etc.

(Göbel, 2012; Krome, 2014; Schorn et al., 2008).

Gegebenenfalls Auraphase (ca. 60 Minuten): Bei der Aura handelt es sich um neurologische Reiz- oder Ausfallsymptome. Die Aurasymptome nehmen je nach betroffenem Hirnareal unterschiedliche Formen an. Die häufigste ist die visuelle Aura: leuchtende Funken, Lichtblitzen und Zick-Zacklinien (Fortifikationen) im Gesichtsfeld. Schwerere visuelle Formen gehen von Gesichtsfeldausfällen, Halbgesichtsfeldausfällen (Hemianopsie) bis zu komplettem Sehverlust. Die

schwerste Form ist die vorübergehende manifeste Hemiplegie (Halbseitenlähmung). Zweithäufigste Form ist die sensorische Aura: Gefühlsstörungen; Taubheit, Kribbeln von abgegrenzten Bereichen wie Hand, Gesicht, Zunge, (seltener Nase; Geruchs- und Geschmackstörungen) oder ganzen Körperhälften bzw. vom gesamten Körper. Seltener sind sensomotorische Symptome in Form von Muskelschwächen, Lähmungen, Koordinationsstörungen, Sprechstörungen sowie neuropsychologische Symptome in Form von Sprach-, Wahrnehmungsstörungen sowie Halluzinationen. Diese Symptome treten innerhalb von fünf bis zwanzig Minuten auf (Differentialdiagnose zum Schlaganfall, bei dem die Symptome schneller als innerhalb von Minuten auftreten und länger als 60 Minuten perseverieren können.) (Göbel, 2012).

Kopfschmerzphase; der Kopfschmerz setzt mit dem Abklingen der Aura ein. (4-72 Stunden; meist 24 Stunden, Anfang meist am frühen Morgen oder Nachmittag, Ende meist im Schlaf): jede Schmerzform ist möglich; pochend-pulsierend / hemmernd, dumpf / drückend, klopfend / stechend. Die Schmerzen breiten sich meist vom Nacken über den Hinterkopf und Schläfenregion oder Stirn bis ins Gesicht aus. Jede Lokalisation ist möglich: Schläfen, Stirn, Augen-Nase, Kieferbereich-Ohren, einseitig links oder rechts bzw. mittig im Kopf oder den gesamten Kopf betreffend und wechselhaft von einer Attacke zur nächsten sowie während einer Attacke. Nach Sjaastad et al. (1989) setzen die Attacken überwiegend im Stirnbereich ein, während zervikogene Kopfschmerzen erst im Verlauf nach vorne vom Nacken ausstrahlen. Die körperliche Aktivität verstärkt die Kopfschmerzen. Mindestens ein Begleitsymptom tritt neben den Schmerzen auf (Häufigkeit): Übelkeit (80%) und/oder Erbrechen (40-50%), Appetitlosigkeit / Abneigung gegen bestimmte Nahrungsmittel (fast immer), Sodbrennen, Magen- und Bauchschmerzen, Aufstoßen, Blähungen oder Verstopfungen / Durchfall oder Harndrang, Licht- (60%) und Lärmscheu (50%), Zittern, Frieren, Schwitzen, Geruchsüberempfindlichkeit (10%), Allodynie (Berühren der Haut wird als

unangenehm empfunden). Psychische Symptome wie Depression, Ängstlichkeit und Verhaltensstörungen wie Empfindlichkeit, Erregbarkeit, Benommenheit oder Denkverlangsamung können auch vorkommen (Göbel, 2012).

Rückbildungsphase und Postdromalphase (ein bis zwei Tage): Rückbildung des Schmerzes, der sensorischen, vegetativen und gegebenenfalls der sensomotorischen Symptome. Erschöpfung / Müdigkeit und eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit treten meist auf. Es kann aber auch eine euphorische Grundstimmung vorherrschen (Göbel, 2012).

Interiktalphase: Eine veränderte Habituationsfähigkeit des sensorischen Kortex auf wiederholte Reize konnte elektrophysiologisch festgestellt werden. Bei Migräne-Patientinnen scheint sich die kortikale Erregbarkeit auf wiederholte Stimuli hin zu erhöhen statt zu vermindern. Ob der kortikalen Übererregbarkeit eine kortikale Hypo- oder Hyperaktivierbarkeit unterliegt, wurde kontrovers diskutiert (Sandor, 2007; Stankewitz et al., 2008). Allerdings kann sich das Gehirn aufgrund dieser erhöhten Reizbereitschaft nur schwer entspannen und die nächste Migräneattacke wird bei Anhäufung der Belastung insbesondere bei kurzfristigen exzessiven Reizveränderungen provoziert. Daher ist die Interiktalphase oft durch die ständige Angst geprägt, dass eine plötzlich auftretende Attacke den Tagesablauf zerstört. Die Verlässlichkeit im Sozialverhalten ist gering. Alle Bereiche des Soziallebens; Arbeitswelt, Familienleben, Freundschaft, Hobbies, soziales Engagement, ... werden in Mitleidenschaft gezogen. Oft leiden die Betroffenen unter dem Verlust von Lebensqualität und Selbstwertgefühl (Göbel, 2012).

2.4.2. Pathophysiologie der Migräne:

Die Pathophysiologie der Migräne ist komplex und noch immer nicht gänzlich geklärt. Während der vergangenen Jahrzehnte intensiver Migräne-Forschung

konnten aber einige neue Mechanismen, die der Migräne zu Grunde liegen, identifiziert werden.

Das Ausmaß der verschiedenen Migränesymptome deutet darauf hin, dass Migräne mehr als Kopfschmerz ist. Es wird heute als eine komplexe neurologische Erkrankung angesehen, die mehrere kortikale, subkortikale und Hirnstammbereiche betrifft, die autonome, affektive, kognitive und sensorische Funktionen regulieren.

Bei der Untersuchung der Migräne-Pathophysiologie muss überlegt werden, wie verschiedene neuronale Netzwerke miteinander interagieren, so dass Migräneanfälle unter Stressfaktoren wie Schlafmangel, plötzliche Entspannung, hormonellen Schwankungen, etc... ausgelöst werden und manchmal nicht sowie warum sie durch Schlaf, Entspannung, Dunkelheit, ... geringer werden.

Die Symptome, die den Kopfschmerzen um mehrere Stunden vorausgehen (Prodrome) weisen auf die mögliche Beteiligung des Hypothalamus (Müdigkeit, Depression, Reizbarkeit, Heißhunger und Gähnen), des Hirnstamms (Muskelempfindlichkeit und Nackensteifigkeit), des Kortex (abnormale Licht- und Geruchempfindlichkeit) und des limbischen Systems (Depression und Anhedonie: Unfähigkeit, Freude und Lust zu empfinden) hin. In jüngster Zeit wurde dem Hypothalamus viel Aufmerksamkeit geschenkt, da er eine Schlüsselrolle in vielen Aspekten des biologischen Rhythmus spielt (siehe 8.1. „Chronobiologie“) (Schlaf-Wach-Zyklus, Körpertemperatur, Nahrungsaufnahme und hormonelle Fluktuationen) und in dem ständigen Bemühen, die Homöostase aufrecht zu erhalten.

Zwei unterschiedliche Möglichkeiten präsentieren sich.

Die erste deutet darauf hin, dass Hypothalamusneuronen, die auf Veränderungen der physiologischen und emotionalen Homöostase reagieren, meningeale Nozizeptoren aktivieren können, indem sie das Gleichgewicht zwischen Parasympathikus und Sympathikotonus in den Hirnhäuten zugunsten des

parasympathischen Tonus verändern.

Der Vorschlag basiert auf die Tatsache, dass Neuronen des Hypothalamus in der Lage sind, die Aktivierung präganglionärer parasympathischer Neuronen (im Nucleus superiores salivatorius: SSN) und sympathischer präganglionärer Neuronen (im intermediolateralen Nucleus spinali) zu regulieren. Der SSN kann die Freisetzung von Acetylcholin, vasoaktivem intestinalem Polypeptid (VIP) und NO aus meningealen Enden von postganglionären parasympathischen Neuronen im Ganglion sphenopalatinum (SPG) stimulieren, was zur Erweiterung intrakranieller Blutgefäße, Plasmaproteinextravasation und lokaler Freisetzung entzündlicher Moleküle, die in der Lage sind, piale und durale Äste meningealer Nozizeptoren zu aktivieren. Meningeale Blutgefäße sind durch parasympathische Fasern stark innerviert. Die Aktivierung von SSN-Neuronen kann die Aktivität zentraler trigeminovaskulären Neuronen im Hirnstamm modulieren. Die Aktivierung meningealer Nozizeptoren scheint teilweise von der erhöhten Aktivität des SPG abhängig zu sein. Verstärkter kranialer parasympathischer Tonus während der Migräne wird durch Tränenfluss und nasale Kongestion deutlich. Die Blockade des SPG stellt eine teilweise oder vollständige Linderung von Migräneschmerzen bereit.

Die zweite Möglichkeit legt nahe, dass Hypothalamus- und Hirnstammneuronen, die Reaktionen auf Abweichungen der physiologischen und emotionalen Homöostase regulieren und die Schwelle für die Übertragung nozizeptiver trigeminovaskulärer Signale vom Thalamus auf den Kortex senken können.

Dieser Vorschlag basiert auf dem Verständnis, wie der Thalamus Informationen auswählt, verstärkt und priorisiert, bevor er schließlich sie an den Kortex überträgt und wie hypothalamische und Hirnstamm-Kerne thalamokortikale Neuronen regulieren. Es basiert auf neueren Erkenntnissen, dass Relais-Trigeminothalamus-Neuronen in sensorischen Thalamuskernen direkten Input von hypothalamischen Neuronen erhalten, die Dopamin, Histamin, Orexin und Melanin-

konzentrierendes Hormon (MCH) enthalten und von Hirnstammneuronen, die Noradrenalin und Serotonin enthalten. Im Prinzip kann jedes/er dieser Neuropeptide / Neurotransmitter die Aktivität von Thalamusneuronen zu einem tonischen Signalweg verschieben, wenn sie erregend sind (Dopamin und hohe Konzentration von Serotonin, Noradrenalin, Histamin, Orexin), und zu einem latenten, wenn sie inhibitorisch wirken (MCH und niedrige Konzentration von Serotonin). Die allostatische Belastung, definiert als die Menge an Gehirnaktivität, die benötigt wird, um emotionales oder physiologisches Stressniveau zur jeden gegebenen Zeit angemessen zu steuern, kann erklären, warum externe und innere Zustände nur manchmal Kopfschmerzen auslösen, wenn sie mit der richtigen zirkadianen Phase der zyklischen Rhythmik des Hirnstamms zusammenfallen, und hypothalamische und thalamische Neurone die Homöostase bewahren.

Die „Cortical Spreading Depression“ (CSD):

Klinische und präklinische Studien legen nahe, dass die Migräneaura durch die CSD verursacht wird, eine sich langsam ausbreitende Depolarisationswelle, welche eine Inhibition kortikaler Neuronen und Gliazellen verursacht. Spezifische Prozesse, die eine CSD im Menschen initiieren sind nicht bekannt. Mechanismen, die entzündliche Moleküle als Folge von emotionalem oder physiologischem Stress hervorrufen wie etwas Schlafmangel könnten eine Rolle spielen. Im Kortex ist die initiale Membrandepolarisierung mit folgenden Ereignissen verbunden: einem großen Kaliumausstrom und Einstrom von Natrium- und Calcium-Ionen; Freisetzung von Glutamat, ATP und H^+ sowie einer Hochregulierung von Genen, die an der Entzündungsverarbeitung beteiligt sind, desweiterem einer Vielzahl von Veränderungen der kortikalen Perfusion und enzymatischen Aktivität mit Öffnung bestimmter Mega-Ionenkanäle, Aktivierung von Caspase-1 (Enzym, das inflammatorische Zytokine spaltet und in Peptiden umwandelt. Es ist durch das Gen CASP1 auf Chromosom 11 bei Menschen kodiert.) und Abbau der Blut-Hirn-

Schranke. Außerhalb des Gehirns kann die Aktivierung von Caspase-1 eine Entzündung auslösen. Die Einführung proinflammatorischer Moleküle in die Hirnhäute, sowie Calcitonin-Gen-related-Peptid (CGRP) und Stickstoffionen als Folge können die Verbindung zwischen Aura und Kopfschmerzen sein. Der Grund ist, dass die Hirnhäute durch Schmerzfasern innerviert sind, deren Aktivierung Kopfschmerzen intrakraniellen Ursprungs (z.B. Migräne, Meningitis und Subarachnoidalblutungen) von Kopfschmerzen extrakraniellen Ursprungs unterscheidet.

Einige Studien sprechen dafür, dass die CSD das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura ist (Hadjikhani et al., 2001; Lauritzen, 2011; Reuter, 2004; Sanchez del Rio, et al., 2004; Silberstein, 2004). Untersuchungen mittels MRI und fMRI deuten darauf hin, dass es beim Menschen während einer visuellen Migräneaura tatsächlich zu einer CSD kommt (Hadjikhani et al., 2001).

Bei Patienten mit einer Migräne ohne Aura wird u. a. vermutet, dass eine CSD in klinisch stummen Arealen wie dem Kleinhirn, dem Hypothalamus (Ebner et al., 2003) und vorderen Hirnstamm auftritt und zu einer Aktivierung des trigeminalen Systems führen kann (Geraud et al., 2005). Jedoch dieser Standpunkt für die Migräne ohne Aura und der pathophysiologische Zusammenhang zwischen CSD, Aura und dem Kopfschmerz sind noch nicht transparent.

Anatomie und Physiologie der trigeminovakulären Bahn: von ihrer Aktivierung zu ihrer Sensibilisierung:

Anatomie:

Die Bahn transportiert nozizeptive Informationen von den Hirnhäuten zum Gehirn. Der Signalweg stammt von Trigeminalganglionneuronen, deren periphere Axone die Pia-, Dura- und Großhirnarterien erreichen und deren zentrale Axone die nozizeptiven Rückenhornlamellen des Nucleus spinalis nervi trigemini (SpV) erreichen: Nucleus spinalis oder caudalis nervi trigemini oder „Trigeminal Nucleus Caudalis“ (TNC) im Übergang Rückenmark „Medulla spinalis“ und verlängertes

Rückenmark „Medulla oblongata“. In der SpV konvergieren die Nozizeptoren auf Neuronen, die Input von den periorbitalen Haut- und Perikranialmuskeln erhalten. Die aufsteigenden axonalen Projektionen von trigeminovaskulären SpV-Neuronen übertragen monosynaptische nozizeptive Signale an Hirnstammkerne wie das PAG, die Formatio reticularis, der Nucleus salivatorius, der Nucleus cuneiformis und der Nucleus tractus solitarii, an hypothalamische Kerne wie der anteriore, laterale, perifornische, dorsomediale, suprachiasmatische und supraoptische sowie an Basalganglienkerne wie der Nucleus caudatus, das Putamen, der Globus Pallidus und die Substantia innominata. Diese Projektionen können für die Initiierung durch die Kopfschmerzen selbst von Übelkeit, Erbrechen, Gähnen, Tränenfluss, Urinieren, Appetitverlust, Müdigkeit, Angstzuständen, Reizbarkeit und Depression entscheidend sein. Zusätzliche Projektionen trigeminovaskulärer Neuronen des SpV finden sich im Nucleus ventralis posteromedialis (VPM), im thalamischen posterioren Komplex (PO) und im thalamischen Nucleus parafascicularis. Relais trigeminovaskuläre thalamische Neurone, die auf die somatosensorischen insulären motorischen parietalen Assoziationen, retrosplenialen, auditorischen, visuellen und olfaktorischen Kortexen projizieren sind in der Lage die spezifische Natur von Migräneschmerz (Ort, Intensität und Qualität) und viele kortikal vermittelten Symptome zu erzeugen. Dazu gehören vorübergehende motorische Ungeschicklichkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Amnesie, Allodynie, Phonophobie, Photophobie und Osmophobie (Angst vor oder Abneigung gegen bestimmte Gerüche).

Aktivierung:

Tierexperimentelle Studien stützen die Annahme, dass der Beginn der Kopfschmerzphase einer Migräne mit Aura mit der Aktivierung meningealer Nozizeptoren am peripheren Ursprung der trigeminovaskulären Bahn übereinstimmt. Die vaskulären, zellulären und molekularen Ereignisse, die bei der Aktivierung von meningealen Nozizeptoren durch CSD eine Rolle spielen werden

noch nicht gut verstanden. Zahlreiche Daten deuten darauf hin, dass transiente Konstriktion und Dilatation von Pialarterien und die Entwicklung von Duraplasma-Extravasation, neurogener Entzündung, Thrombozyten Aggregation und Mastzell-Degranulation (Moskowitz, 1993), von denen viele durch CSD-abhängige periphere CGRP-Freisetzung gesteuert werden können, können proinflammatorische Moleküle und eine hohe Konzentration an Wasserstoffionen in die Hirnhäute einbringen. Dadurch wird die molekulare Umgebung verändert, in der meningeale Nozizeptoren sich befinden.

Detailliertere Beschreibung: Die CSD stimuliert das ipsilaterale trigeminovaskuläre System im Gehirn und bis zu den Wänden der Arterien der harten Hirnhaut (Dura mater) (Reuter, 2004). Dort erfolgen eine gesteigerte Freisetzung von Galanin¹³ und eine gesteigerte Produktion der Matrixmetalloproteinase-9¹⁴. Galanin setzt zahlreiche schmerzauslösende, vasoaktive Entzündungsmediatoren aus perivaskulären Nervenendigungen in Blutgefäße der Hirnhaut frei (Limmroth et al., 2001); Neuropeptide: Substanz P, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Neurokinin A und entzündungsfördernde Neurotransmitter: Prostaglandin (E2), Bradykinin, Histamin, Serotonin, Endothelin-3. Die postganglionären parasympathischen Fasern setzen VIP, NO, Acetylcholin und inflammatorische Zytokine¹⁵ wie Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Tumor Nekrose Faktor-Alpha (TNF- α) in der Dura mater frei. Es entsteht eine Vasodilatation der Gefäße in der

¹³ Neuropeptid des Zentral- und peripheren Nervensystems, das unter anderen die Freisetzung von Acetylcholin, Prolactin und Somatotropin reguliert sowie an der Schmerzhemmung beteiligt ist.

¹⁴ Metalloproteasen sind Enzyme, die Proteine mit einem Wassermolekül und unter Bindung an Metallionen spalten können. Dies ist Teil des Gewebeumbaus, der bei Wundheilung, Angiogenese oder beim Tumorwachstum auftritt. Sie koordinieren Signalmolekülen, die das Zellverhalten steuern. 23 Matrix-Metalloproteasen sind beim Menschen bekannt.

¹⁵ Zytokine sind Proteine, die in Makrophagen, T-Zellen oder Zellen der Meningen zum Beispiel gebildet werden. Sie gelten als wichtige Botenstoffe des Immunsystems, Mediatoren oder Hemmer von Entzündungen und sind bei der Regulierung neuronaler Erregbarkeit und Plastizität beteiligt. Sie entfalten ihre Wirkung systemisch oder lokal. Sie werden in verschiedenen Unterformen untergliedert: Interferone, Interleukine, Chemokine, Tumornekrosefaktoren und koloniestimulierende Faktoren.

Dura mater gefolgt von einer Rekrutierung von Leukozyten und einer venösen Serotonin-Ausschüttung. Dadurch wird eine Reihe efferenter Reaktionen ausgelöst: Stimulierung der Makrophagen zur Phagocytose, Aktivierung von Mastzellen und Endothelzellen in duralen Blutleitern, Leukotriene werden freigesetzt, Komplementfaktoren steigen an. Thrombozytäre Mechanismen und Gerinnungsstörungen sind beobachtet worden, wie z.B. eine Hyperkoagulabilität des Plasmas und eine gesteigerte Thrombozytenaggregation auch interiktal (Kovacs et al., 1990). Die Matrixmetalloproteinase-9 führt zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und Gefäßpermeabilitätserhöhung mit Austritt von Blutplasma (Plasmaproteinen-Extravasation) aus den venösen Blutleitern in die Hirnhaut (Markowitz et al., 1987) und Ödembildung in der Dura. Endotheline sind an der Plasmaprotein-Extravasation beteiligt. So entsteht eine sterile perivaskuläre neurogene Entzündung in der Dura und im Gehirn (Limmroth et al., 2003). Über die dort stimulierten afferenten C-Fasern, den trigeminalen Nucleus caudalis (TNC) im Hirnstamm, die trigeminothalamische und thalamokortikale Bahnsysteme erfolgt der pulsierende Kopfschmerz. Neurovegetative Projektionen des gereizten TNC in sympathischen („cervical superior“ und „stellatum“ Ganglia, das heißt Nervenzellansammlung im oberen Rückenmark) und parasympathischen Efferenzen („Sphenopalatinum“ und „opticum“ Ganglia) sowie im viszerosensorischen Hirnnervenkern von der Brücke bis zum verlängerten Rückenmark (Nucleus tractus solitarii vom Pons bis zur Medulla oblongata) sind für die Begleitsymptome verantwortlich.

Die oft geklagten Nacken- und Schulterschmerzen werden bis heute als migränespezifische Symptome und anatomisch durch die trigeminozervikale Konvergenz erklärt.

Diese molekulare Umgebungsveränderung ist die Basis für die Sensibilisierung der trigeminovaskulären Bahn.

Sensibilisierung:

Verstärkte akute Chemosensitivität und Sensibilisierung peripherer und zentraler Neurone sowie die einhergehende Allodynie (normaler Reiz wird als Schmerz empfunden) entstehen unter anderem durch eine absteigende veränderte Antinozizeption der deszendierenden unter anderen serotoninerger Hemmsysteme (unter anderen limbisches System, Hypothalamus, periaquäduktales Grau, Raphe Kerne) und erhalten den Kopfschmerz aufrecht. Wenn zentrale trigeminovaskuläre Neuronen in den Schichten I und V des SpV und in den PO und VPM-Thalamuskernen sensibilisiert werden, nimmt ihre spontane Aktivität zu, ihre rezeptiven Felder dehnen sich aus und sie beginnen auf harmlose mechanische und thermische Stimulation von kranialen und extrakranialen Hautbereichen zu reagieren, als ob sie schädlich wären.

Die klinische Manifestation der peripheren Sensibilisierung, die etwa zehn Minuten dauert, umfasst die Wahrnehmung von pochenden Kopfschmerzen und die vorübergehende Verstärkung von Kopfschmerzen beim Bücken oder Husten und Aktivitäten, die vorübergehend den intrakraniellen Druck erhöhen. Die klinische Manifestation der Sensibilisierung zentraler trigeminovaskulärer Neuronen in der SpV, die 30-60 Minuten dauert, umfasst die Kopfallodynie und die Berührungsempfindlichkeit. Die klinische Manifestation der Thalamussensibilisierung, die zwei bis vier Stunden dauert, umfasst die extrakranielle Allodynie, die die Patientinnen dazu bringen zu vermeiden, berührt, massiert oder umarmt zu werden.

Rückbildungsphase des Migräneanfalls:

Hierbei wird folgendes angenommen: Die Speicher an den synaptischen Schaltstellen - unter anderem der trigeminalen Neurone füllen sich wieder mit Serotonin auf und damit kann die trigeminale Schmerztransmission hemmend moduliert werden und der Anfall sistieren. Darüberhinaus blockieren die

deszendierenden Hemmsysteme alle weiteren nozizeptiven somato-mechanischen, vegetativen und psycho-emotionalen Reize im zentralen und peripheren Nervensystem.

Die Betreuung von Migränepatientinnen muss aus den Empfehlungen für die Behandlung des akuten Kopfschmerzes vor allem aber auch aus Maßnahmen zur Prophylaxe bestehen. Die Prophylaxe sollte immer aus nicht-medikamentösen und bei Bedarf auch aus medikamentösen Maßnahmen bestehen.

2.4.3. Medikamentöse Migräneprophylaxe in der interiktalen Phase

Eine Migräneprophylaxe wird bei mehr als zwei Migräneattacken oder mehr als sechs Kopfschmerztagen pro Monat empfohlen. Auch bei komplizierten und lange anhaltenden Attacken oder Auren ist sie indiziert. Patientinnen, die auf die Akuttherapie nicht ansprechen, und/oder deren Nebenwirkungen nicht tolerieren können, wird gleichfalls eine Prophylaxe empfohlen (Zunahme der Attackenfrequenz trotz Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an zehn oder mehr Tagen im Monat). Ziel ist die Reduktion der Häufigkeit der Migräneanfälle um mindestens 50%. Medikamente zur Migräneprophylaxe sollen einschleichend dosiert werden. Der Grund eines stufenweisen Aufbaus der Dosierung ist das Herausfinden der optimal wirksamen Dosis unter maximaler Minimierung der medikamenteninduzierten Nebenwirkungen. Die Wirksamkeit, definiert als eine Reduktion der Migräne-Tage um 30-50%, kann erst ungefähr zwei Monate nach Erreichen der tolerierten Höchstdosis evaluiert werden. Weiterer Sinn der Prophylaxe ist eine Reduktion der Intensität und Dauer um mindestens 50%, die Vorbeugung des Medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzes sowie der chronischen Migräne (Fritsche et al., 2017; Fritsche, 2017).

Für β -Blocker, Valproinsäure (Antikonvulsiva), Topiramat (Antikonvulsiva), Methy-

sergid und Amitriptylin konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass eine mehrwöchige Behandlung zu einer Abnahme der kaliuminduzierten CSD und damit reduzierten Exzitabilität führt (Ayata et al., 2006). Nur kurz dauernde Behandlungen bis zu einer Woche sind unwirksam. Die klinische Beobachtung zeigt, dass Medikamente zur Migräneprophylaxe meist erst nach zwei bis drei Monaten wirken. Dabei wird die CSD durch einen Glutamatrezeptorantagonisten gehemmt (Bolay et al., 2002).

β -Blocker (Beta-Rezeptorenblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten) z.B.: Propranolol (nicht herzselektiver β -Blocker): β -Blocker sind eine Reihe ähnlich wirkender Arzneistoffe, die im Körper spezifische sympathische β -Adrenorezeptoren blockieren und so die Wirkung des „Stresshormons“ Adrenalin und des Neurotransmitters Noradrenalin hemmen. Die wichtigsten Wirkungen von Betablockern sind die Senkung der Ruheherzfrequenz und des Blutdrucks durch Dämpfung des Sympathikus. Kontraindikationen: Bradykardie (zu langsamer Puls), Herzinsuffizienz, Asthmanfälle, Überleitungsstörungen am Herzen, Hypoglykämie, Müdigkeit, Depression, Durchblutungsstörungen. Als vertretbare medikamentöse Prophylaxe in der Schwangerschaft gilt nur Metoprolol (β -Blocker) (Evers et al., 2008).

Flunarizin ist der einzige zugelassene Kalziumkanalblocker in der Migräneprophylaxe. Flunarizin hat eine kalziumkanalblockierende Wirkung und kann erfolgreich in der Migräneprophylaxe eingesetzt werden. Eine medikamentös bedingte „Stabilisierung“ der Kalziumkanäle kann somit sowohl die Frequenzreduktion als auch die Abkürzung von Attacken erklären. Flunarizin weist nicht die kardio-pulmo-vaskulären Kontraindikationen der Beta-Blocker, jedoch in seltenen Fällen Depressionen oder extrapyramidale Bewegungsstörungen auf.

Topiramat als Monotherapie und in einschleichender Dosierung: Topiramat ist ein Antiepileptika und wirkt über verschiedene Mechanismen, die eine übermäßige

Erregung von Nervenzellen verhindern. Topiramat hemmt beispielsweise unter anderem die Wirkung von Glutamat an AMPA¹⁶-Rezeptoren. Topiramat blockiert die (verstärkend wirkende) Glycin-Bindungsstelle am erregenden, glutamatergen AMPA-Rezeptor und verstärkt durch Bindung an Gamma Amino Buttersäure-Rezeptoren (GABA-Rezeptoren) deren hemmenden Effekt. Außerdem inaktiviert Topiramat den spannungsabhängigen Natriumkanal, wodurch die Zelle gehindert wird, schnell aufeinanderfolgende Aktionspotentiale zu generieren. Des Weiteren wirkt es modulierend auf bestimmte spannungsabhängige Kalziumkanäle. Eine sechsmonatige Migräneprophylaxe mit Topiramat führt zu einer Reduktion an Migräne-Tage pro Monat von 47,7%. Nach Absetzen des Medikaments während den vier folgenden Wochen weisen die Patientinnen eine Reduktion an Migräne-Tage pro Monat von 34,6% auf (Diener et al., 2007). Allerdings sind die Nebenwirkungen so ausgeprägt, dass einige Patientinnen diese Prophylaxe absetzen müssen. Eine Metaanalyse von drei Zulassungsstudien zeigt, dass 24,9% der Patientinnen die Studie, wegen Unverträglichkeit vorzeitig beendeten, im Vergleich zu 11% im Placeboarm (Schorn et al., 2008).

Topiramat hat folgende mögliche Nebenwirkungen:

- Kribbelempfindungen (8%), besonders in Armen und Beinen (Parästhesien). Eine kaliumreiche Ernährung (Bananen, Trockenobst) kann die Parästhesien lindern.
- Konzentrationsstörungen (Wortfindungsstörung) und gestörte Merkfähigkeit (Kurz- und Langzeitgedächtnis); 7,3%
- erhöhte Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen
- Fatigue-Symptomatik (4,7%)
- Schlafstörungen, Alpträume (3,4%), Depression, Ängstlichkeit (2,1%)

¹⁶ : α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
AMPA-Rezeptor; Glutamat-Rezeptor

- Übelkeit (2,3%), Appetitsteigerung, Appetitverminderung (2,1%)
- Verlust und fehlender Geschmackssinn, Entzündungen im Mundbereich.
- klingelndes Geräusch im Ohr, Ohrschmerzen.
- vermindertes Sehvermögen, Halluzinationen
- Ataxie (Koordinationsstörung, zum Beispiel stark schwankender Gang), skandierende Sprache, Zittern

Pregabalin (Antiepileptikum) ist in klinischer Erprobung.

Valproinsäure ist eine nicht natürlich vorkommende, verzweigte Carbonsäure. Sie und ihre Salze – die Valproate – werden in der Medizin als Arzneistoffe aus der Gruppe der Antiepileptika eingesetzt. Valproinsäure greift an verschiedenen Strukturen im menschlichen Organismus an. Für ihre antiepileptische Wirkung werden unter anderem die Blockade von erregenden Ionenkanälen (Natrium- und Kalzium-Kanäle) sowie eine Verstärkung der Wirkung des hemmenden Neurotransmitters GABA (durch Hemmung des Abbaus und Aktivierung der Synthese von GABA) angenommen. Somit können, wie mit Flunarizin, sowohl die Frequenzreduktion als auch die Abkürzung von Attacken erzielt werden. Vorteilhaft bei der Behandlung ist, dass Valproinsäure nicht sedierend wirkt.

Amitriptylin gehört der Gruppe der tri- bzw. tetrazyklischen Antidepressiva und der Mittel der ersten oder zweiten Wahl bei der Migräneprophylaxe an. Der Arzneistoff wird zur Behandlung von Depressionen, Schlafstörungen und zur langfristigen Schmerzbehandlung eingesetzt. Er wirkt im Zentralnervensystem als relativ unselektiver Hemmstoff der Monoamin-Rückaufnahme aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse. Auf diese Weise erhöht sich die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt. Die häufigsten Nebenwirkungen (>10%) sind zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Zittern, Schläfrigkeit, Störungen des Herz-Kreislauf-Systems (Herzrasen/-klopfen/-unruhen, plötzlicher Blutdruckabfall nach

Lagewechsel), Mundtrochenheit, Verstopfung, Übelkeit, Gewichtszunahme, Akkomodationsstörungen, Schwitzen. Die Kombination mit einem zusätzlichen Antidepressiva wie Fluoxetin (Serotoninwiederaufnahmehemmer) bringt im Gegensatz zu einer alleinigen Behandlung mit Amitriptylin für die Reduzierung der Migräneattacken bei chronischer Migräne keinen Vorteil (Krymchantowski et al., 2002).

Antihypertensiva Lisinopril und Candesartan: Mittel der dritten Wahl aus der Gruppe der Angiotensin-Rezeptorblocker. Sie sind ähnlich wirksam wie der β -Blocker Propranolol, jedoch mit anderen Nebenwirkungen. Wer das eine Medikament nicht verträgt, profitiert meist von dem anderen, z.B. Asthmatiker (Evers et al., 2008; Stovner et al., 2014; Tronvik et al., 2003).

Botulinum-Toxin-Injektionen sind zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen. Dies gilt auch für Patientinnen, die an Medikamentenkopfschmerz durch übermäßigen Gebrauch von Schmerz- und Migränemitteln leiden.

Chirurgische Interventionen wie Muskeldurchtrennungen und der Verschluss eines offenen Foramen ovale sind nicht hinreichend belegt oder nicht wirksam (Krome, 2014).

2.4.4. Medikamente in der Prodromal- bzw. Auraphase:

Der medikamentösen Behandlung in der Prodromalphase kommt eine besondere Bedeutung zu, da die frühe Behandlung einer Migräneattacke effektiver ist als eine späte.

Antidopaminerge Substanzen wie Metoclopramid oder Domperidon; beide Antiemetika: Im Vergleich zu Placebo reduzieren sie das Auftreten einer Migräneattacke bei Einnahme in der Prodromalphase um 61% (Amery et al., 1983).

Antiepileptikum wie Lamotrigin: in einer offenen klinischen Studie konnte für

Lamotrigin, das spannungsabhängige Natriumkanäle blockiert, eine deutliche Abnahme von Frequenz und Dauer der Aura gezeigt werden (Lampl et al., 2005).

Narkotikum wie Ketamin (experimentell); der NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin konnte bei der „Familiären Hemiplegischen Migräne“ die Ausprägung der Aura (Hemiparese) reduzieren (Kaube et al., 2000).

Triptane sind in der Auraphase unwirksam und kontraindiziert.

2.4.5. Medikamente in der Kopfschmerzphase:

Triptane: Mit Beginn einer Migräneattacke kommt es zu einem Anstieg der Serotoninkonzentration und einer Steigerung der serotonergen Übertragung. Triptane, Serotonin (5-HT_{1B/D})-Rezeptoragonisten, die zur Attackenbehandlung eingesetzt werden, können die Serotoninfreisetzung hemmen und helfen, die für Migränepatientinnen normal-niedrigen Serotoninspiegel wieder herzustellen (Hamel, 2007).

Triptane sind selektive Serotonin-Agonisten, die an Serotonin-(5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} und 5-HT_{1F})-Rezeptoren binden. Diese Rezeptoren kommen auf zerebralen Blutgefäßen und präsynaptisch auf Neuronen vor. Triptane wirken vermutlich sowohl peripher als auch zentral im trigeminalen System. 5-HT_{1D}-Rezeptoren sind an der synaptischen Umschaltstelle im trigeminalen Nucleus caudalis (TNC) zu finden. 5-HT_{1B}-Rezeptoren sind im Bereich der duralen Gefäßwand, im TNC und vermutlich im antinozizeptiven PAG in der Brücke (Pons; im Hirnstamm zwischen Mittelhirn und verlängertem Rückenmark) lokalisiert. Die Erregung meningealer Nozizeptoren wird gehemmt. Das führt zu einer Konstriktion der während eines Migräneanfalls erweiterten zerebralen Blutgefäße. Dadurch werden weniger schmerzauslösende Entzündungsmediatoren wie Serotonin, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Substanz P ausgeschüttet und ausgebreitet. Merkwürdigerweise aktivieren Triptane periphere trigeminale

Neurone, bevor sie die Übertragung hemmen, was möglicherweise die zum Teil initiale Verschlechterung des Kopfschmerzes nach Applikation erklärt (Evers et al., 2008).

Die Triptane sind möglichst zu Beginn einer Migräneattacke einzusetzen, das heißt vor Auftreten einer akuten zentralen Sensibilisierung/Allodynie. Bei Migräne mit Aura kommen die Triptane erst nach Abklingen der Aurasymptome zum Einsatz (Fritsche et al., 2017). Im Verlauf einer akuten zentralen Sensibilisierung treten Veränderungen ein, durch die Triptane quasi unwirksam werden. Trotzdem sollten sie nicht in der Prodromalphase gegeben werden, da nicht jede Prodromalphase in eine Migräneattacke mündet.

Triptane sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken. Sumatriptan (85 mg) und Naproxen (500 mg), „Nicht steroidale Antirheumatika“ (NSAR) stellten sich als gleich wirksam heraus, wobei sich die Kombinationstherapie aus Sumatriptan und Naproxen wirksamer als die Einzelsubstanzen zeigte (Schorn et al., 2008).

Die effektivste Attackentherapie ist noch immer die subkutane Injektion von Sumatriptan (70-80% Reduktion der Schmerzintensität nach zwei Stunden). Jedoch hat die subkutane Applikationsform mehr Nebenwirkungen als die orale oder nasale.

Bei Triptanübergebrauch kann die Attackenfrequenz in circa 20% der Fälle initial zunehmen (Evers et al., 2008).

Bei Basillaris-Migräne oder bei komplizierten Formen (zum Beispiel familiäre hemiplegische Migräne) und im Alter (> 65 Jahre) sind Triptane kontraindiziert (Diener et al., 1999). Die manchmal beklagte Brustenge erklärt sich durch die Aktivierung koronarer Serotonin (1B) -Rezeptoren. Triptane dürfen nicht bei Patientinnen mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinfarkt, Verdacht auf ischämische Herzkrankheit, koronaren Vasospasmen, peripheren Erkrankungen der Blutgefäße, mittelschwerem bis schwerem oder unkontrolliertem

Bluthochdruck angewendet werden. Leberfunktionsstörungen sind eine Kontraindikation. Sie dürfen nicht gleichzeitig mit Mutterkornalkaloiden (Sekundärpflanzenstoff des Mutterkornpilzes) und deren Abkömmlingen wie Ergotamin und Dihydroergotamin angewendet werden, da eine erhöhte Gefahr von Vasospasmen besteht. Bei langdauernden Migräneattacken kann nach Ende der erfolgreichen Wirkung eines Migränemedikaments der Migränekopfschmerz wieder auftreten; von Kopfschmerzfreiheit oder von leichtem Kopfschmerz auf mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen innerhalb von zwei bis 24 Stunden nach der erfolgreichen medikamentösen Wirkung („headache recurrence“). Dieses Problem tritt häufiger bei den Triptanen als bei Ergotaminen oder bei Acetylsalicylsäure (Aspirin) auf. Bei 15% bis 40% der Patientinnen kommt es nach oraler Gabe von Triptanen zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist. Wenn aber die erste Gabe eines Triptans unwirksam ist, sollte in derselben Migräneattacke keine zweite Dosis appliziert werden. Alle Triptane können bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und letztlich zu medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen führen. Triptane sollten daher an nicht mehr als acht Tagen im Monat eingesetzt werden, weil ab dem zehnten Tag der Einnahme Medikamenten-induzierter Kopfschmerz entstehen kann (Evers et al., 2008).

Ergotamin ist ein Sekundärmetabolit (Sekundärpflanzenstoff) des Mutterkornpilzes; ein Parasit auf Roggen und anderen Süßgräsern, der für Mensch und Vieh ein Problem darstellt, weil seine enthaltenen Sekundärpflanzenstoffe (vor allem Ergotamine) eine hohe Toxizität aufweisen. Ergotamine werden bereits seit dem 19. Jahrhundert als Arzneistoff bei Migräne eingesetzt. Dihydroergotamin (DHE) gehört zu den ältesten Migränemedikamenten, welches in Deutschland allerdings nicht mehr im Handel ist. Ergotamin wirkt im Zentralnervensystem wie Serotonin an den Serotonin-Rezeptoren der Blutgefäße. Da Ergotamin aber nicht nur aus pharmakodynamischer Sicht („was macht der Wirkstoff mit dem

Organismus“: fehlende Selektivität), sondern auch aus pharmakokinetischer Sicht („was macht der Organismus mit dem Wirkstoff“: geringe, stark schwankende Resorption, schlechte Gewebegängigkeit, relativ lange Halbwertszeit) problematisch ist, wird es als Mittel der dritten Wahl zur Akuttherapie der Migräne angesehen.

Nachdem die Triptane besser wirken und deutlich weniger Nebenwirkungen besitzen als die Ergotamine, erlosch 2003 die Zulassung der meisten Ergotaminpräparate in Deutschland (Evers, 2008). In Tierexperimenten kann DHE, im Gegensatz zu Triptanen, nach intravenöser Gabe die akute zentrale Sensibilisierung rückgängig machen. Hierzu passen die oft gute Wirkung bei anderswo nicht zu kontrollierenden Migräneattacken, und die deutlich geringere Kopfschmerzwiederkehrrate im Vergleich zu Triptanen (Rapoport et al., 2004). Jedoch können Ergotamine wie jedes andere Schmerzmedikament bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und letztlich zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch bzw. einer chronischen Migräne führen (Evers et al., 2008).

Zyklooxygenasehemmer (COX-Hemmer); Acetylsalicylsäure (ASS) (Aspirin) selektives „Nichtsteroidales Antirheumatikum“ (NSAR; Wirkstoffklasse), COX-1-Inhibitor, Paracetamol (Nichtopioid-Analgetikum, Antipyretikum): Cyclooxygenase-2 (COX-2) bewirken die Produktion zahlreicher proinflammatorischer Substanzen. Hemmstoffe von COX-2 können die akute zentrale Sensibilisierung nach einem Migräneanfall rückgängig machen (Veiga et al., 2004). Bei Migränepatientinnen lässt sich passend hierzu für den COX-Hemmer Ketorolac nach intravenöser Applikation sowohl eine Besserung des Kopfschmerzes, als auch der begleitenden Allodynie erzielen (Jakubowski et al., 2005). Die Kombination von ASS, Koffein und Paracetamol wirkt besser als die Einzelsubstanzen Metamizol (NSAR, Wirkmechanismus unbekannt), Naproxen (NSAR, COX-Hemmer), Ibuprofen (NSAR, nicht selektiver COX-Hemmer) (Diener

et al., 2011). NSAR sollten bei eingeschränkter Nierenfunktion, erhöhtem Herzkreislaufisiko, wegen Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich und im Alter gemieden werden.

Die Patientinnenzufriedenheit ist in Bezug auf die gebräuchliche Schmerz- und Anfallsfreiheit trotz der verfügbaren medikamentösen Therapien gering (Bühren et al., 2007; Falk, 2006; Fritsche, 2002; Sangestan, 2015). Außerdem vertragen wegen erheblichen Nebenwirkungen mindestens 25% der Migräne-Patientinnen nicht die wirksame Migräne-Prophylaxe mit Topiramat (Láinez, 2007; Schorn et al., 2008).

Die Standard-medikamentöse-Therapie ist bei Schwangeren wegen Risiko für Abortus und fetaler Entwicklungsstörung nicht genehmigt.

Im Laufe der Zeit kommt es durch Senkung der Prophylaxe- und Akutmedikamentenwirkung häufig zur Chronifizierung der Migräne, zum Akutmedikamentenübergebrauch und medikamenteninduzierten Kopfschmerz, welcher den dritthäufigsten Kopfschmerz in der Bevölkerung darstellt (Fritsche, 2002). Die nachfolgende Entzugsbehandlung hat im deutschsprachigen Raum eine Rückfallquote von 20% bis 40%. 103 ehemalige Entzugspatienten wurden zwei bis vier Jahre nach dem Entzug hinsichtlich des Therapieerfolges und des Medikamenten-Einnahmeverhaltens exploriert. 48,5% erlitten im untersuchten Zeitraum einen Rückfall. Eine positive Rückfallprognose haben Patientinnen, die Monosubstanzen statt Kombinationsanalgetika oder Ergotamine nach dem Entzug zur Kupierung einsetzen. Migräne-Patientinnen zeigen eine höhere Rückfallprognose als Patientinnen mit Spannungskopfschmerz. Die Rückfallquote liegt nach sechs Monaten bei 30,2% und nach zwölf Monaten bei 38,8% (Fritsche, 2002).

Medikamente in Entwicklung:

Humanisierte monoklonale Antikörper gegen CGRP und seine Rezeptoren:

Das Konzept basiert auf der CGRP-Lokalisation im Trigemininalganglion und seiner Relevanz für die Pathophysiologie der Migräne. Studien zeigen bis jetzt, dass eine einzelne Injektion Migräneanfälle für drei Monate verhindern oder signifikant reduzieren (Burstein et al., 2015).

Medikamente gegen u. a. Leptin- und Orexin-Rezeptoren:

Ziel dabei ist die Wiederherstellung der Kontrollfunktion des Hypothalamus über Stress, Hyperphagie und Schlaf (Burstein et al., 2015).

Eine zusammenfassende Darstellung der Pathophysiologie nach dem Phasenablauf der Migräne hilft die Indikation der verschiedenen Migränemedikamente anhand ihres Wirkmechanismus zu verstehen.

2.4.6. Zusammenstellung der typischen Symptome, pathophysiologischen Ursachen, phasenspezifischen Medikamenten-Behandlung und ihren Wirkmechanismus.

Tabelle 1

Tabelle 1: Migränephasen mit typischen Symptomen, pathophysiologischen Ursachen, phasenspezifischer Medikamenten-Behandlung und ihrem Wirkmechanismus

Phase	Symptome	Pathophysiologisches Korrelat	Medikamente	Wirkmechanismus
Interiktale; Symptom- freie Phase (keine Beschwer- den)	Keine	Oxidativer Stress, veränderte elektrische Signalleitung, mitochondriale und neurologische inflammatorische Dysfunktion, Kortikale Dyshabituatation, erniedrigte Serotonin-konzentration gestörte serotonerge Transmission	Prophylaxe: β-Blocker Topiramat Flunarizin Amitriptylin	Stabilisierung zerebraler Dyshabituatation Hemmung einer CSD
Prodromale	Stimmungs- Schwankungen, Aufmerksamkeits- und Verhaltens- änderungen, Konzentrations- störungen, Gähnen, „foodcraving“ ¹ , gastrointestinale Symptome, Nacken- und Schulter- schmerzen	Zentrale Übererregbarkeit Erreichung der Migräneschwelle Übermäßige Serotoninausschüttung NO-Freisetzung und CSD-Auslösung Fehlfunktion des Kleinhirns, Hirnstamms, Hypothalamus, gesteigerte dopaminerge Aktivität	Prophylaxe: Anti- dopaminerge Substanzen (Anti- emetikum)?	Stabilisierung zerebraler Dyshabituatation? Hemmung der gesteigerten dopaminergen Übertragung?
Auraphase; Fällt aus bei Migräne ohne Aura.	Sehstörungen Fortifikationen ² Hyp-/Hyperästhesie, Sprach- oder Sprechstörungen, Hemiparese	CSD-Auslösung (Visuelle)-Hirnarealen- Dysfunktion erhöhte extrazelluläre K+- und Glutamat- konzentration	Triptane sind kontraindiziert und unwirksam	
				Blockade von Natriumkanälen
			Ketamin? (Narkotikum)	NMDA-Rezeptor- Hemmung
Kopf- schmerz- phase	Pulsierende, mittlere, starke bis sehr starke Kopfschmerzen, Verstärkung durch körperliche Aktivität, Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärm- empfindlichkeit	Aktivierung des trigemino- vaskulären Systems, Freisetzung von Neurotransmittern und vasoaktiven Polypeptiden, Exazerbation der Sensibilisierung und Allodynie, Hemmung antinozeptiver Hirnstammareale	Triptane	Periphere und zentrale Aktivierung von 5-HT _{1β/1D} -Rezeptoren, damit Hemmung der serotonergen Neuro- transmission
			Ergotamine	?, unter anderem Hemmung der serotonergen Neuro- transmission
			Zyklooxygenase hemmer (Cox-1 -Inhibitoren)	Hemmung der neurogenen Entzündung
Rück- bildungs- phase	Abnahme der Symptome	(Re-)Aktivierung antinozeptiver Systeme, z.B. PAG	?	?
CSD: cortical spreading depression, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren=Glutamat-Rezeptorsubtyp, PAG: periaquäduktales Grau, ?: Wirksamkeit der Medikamente unklar oder unbekannt bzw. Wirkmechanismus vermutet oder unbekannt. ¹ : Verlangen nach bestimmten Lebensmitteln ² : Wahrnehmung gezackter Figuren				

2.4.7. Empfehlungen nach der Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (2012-2017 revidierte Fassung)

Akuttherapie der Migräneattacke - Leitlinienempfehlung:

Bei keiner Vortherapie und einem Schmerzwert >1: Triptan oder Ceolat® 10mg (Metoclopramidhydrochlorid Lösung) oder Paspertin® 10mg (Metoclopramidhydrochlorid Tabletten) gegen Übelkeit + Aspirin® (Acetylsalicylsäure) 1000mg als Brausetablette oder Ibumetin® (Ibuprofen: NSAR) 400mg per os (Gabe vom Arzneimittel über den Mund)

Bei einer Vortherapie mit Triptanen oder Ergotaminen und einem Schmerzwert >6 und / oder Erbrechen: Paspertin® 10mg (1 Ampulle) intra venös (i.v.; Verabreichung in ein venöses Blutgefäß) + Aspirin® 1000mg i.v.

Wenn nach dieser Therapie der Schmerzwert >4: fakultativ Perfalgan® (Paracetamol: Nichtopioid-Analgetikum) 1g i.v. oder Novalgin® (Metamizol: nichtsaure Nichtopioid-Analgetika und Pyrazolon) 1g i.v.

Bei einer Vortherapie mit unspezifischen Analgetika und einem Schmerzwert >6 und / oder Erbrechen: Imigran® (Triptan) 6mg subcutan (s.c.) (Injektion in das Unterhautgewebe)

Wenn nach dieser Therapie der Schmerzwert >4: fakultativ Perfalgan® 1g i.v. oder Novalgin® 1g i.v.

Beim „Status migraenosus“ und einer Vortherapie mit Triptanen oder Ergotaminen:

Paspertin® 10mg (1 Ampulle) i.v. + Nexium® (Esomeprazol: Protonenpumpenhemmer) 40mg i.v. + Aspirin® 1000mg i.v. + Fortecortin® (Dexamethason: Steroidhormon wie Cortisol) 20mg i.v. + Gewacalm® 5-10mg i.v.

Beim „Status migraenosus“ und einer Vortherapie mit unspezifischen Analgetika:

Paspertin® 10mg (1 Ampulle) i.v. + Imigran® 6mg s.c. + Fortecortin® 20mg i.v. + Gewacalm® (Diazepam: Beruhigungsmittel) 5-10mg i.v.

Für Jugendliche ab 12 Jahre wird Sumatriptan Nasenspray 10mg empfohlen.

Migräne Prophylaxe - Leitlinienempfehlung:

Erste Wahl:

Propranolol 50-200mg / Metoprolol 40-160mg (Betablocker)

Flunarizin 5-10mg (Kalziumantagonist)

Topiramat 50-100mg (Antikonvulsiva)

Zweite Wahl: (in alphabetischer Reihenfolge)

Acetylsalicylsäure

Amitriptylin (Trizyklikum)

Bisoprolol (Betablocker)

Naproxen

Magnesium

Mutterkraut

Pestwurz

Bei chronischer Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln: Topiramat und OnabotulinumtoxinA

Bisher waren Experten davon ausgegangen, dass eine Prophylaxe bei Migräne-Patientinnen mit Medikamentenübergebrauch erst nach einem Medikamentenentzug wirkungsvoll ist. Injektionen von OnabotulinumtoxinA können auch ohne Entzug wirken und führen dann automatisch zu einer Reduktion des Schmerzmittelgebrauchs (Silberstein, 2013).

2.5. Nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe

Es wird sehr viel versucht und empfohlen, jedoch ist die Evidenzlage größtenteils

sehr spärlich. Außerdem ist - wie bei Medikamenten - mit einem hohen Placeboeffekt zu rechnen.

2.5.1. Mikronährstoffe und Nahrungszusatzstoffe

Aufgrund noch unzureichenden Beweise werden Mikronährstoffe als Drittlinientherapie empfohlen.

Mikronährstoffe:

- **Magnesium:** Magnesium kann prophylaktisch gegen Migräne helfen (Rajapakse et al., 2016; Talebi et al., 2011; Samaie et al., 2012). Die Kombination aus Magnesium und L-Carnitin könnte sich zur Migräneprophylaxe eignen. Magnesium hemmt Entzündungen schon bei täglicher Zufuhr von 100 mg täglich (Chacko et al., 2010). Bei diesem täglichen Magnesium-Zusatz können die Konzentrationen von C-reaktivem Protein, Tumornekrosefaktor und Interleukin-6 senken (Chacko et al., 2010). An und im NMDA-Rezeptor assoziiertem Ionenkanal liegen Bindungsstellen für antagonistisch wirksame unter anderem Magnesium (Mg^{2+})-Ionen. Daher hat das Magnesium die Fähigkeit, die NMDA-Rezeptoren zu hemmen und damit die neuronale Übererregbarkeit, Fehlfunktion der Ionenkanäle und folgende Sensibilisierung zu reduzieren. Die Anwendung von Magnesium ist in der Schwangerschaft zugelassen (Airola et al., 2010).
- **Vitamin B2 (Riboflavin):** Eine Supplementierung von Riboflavin (Vitamin B2) erwies sich als effektiv zur Prävention der Migräne bei Kindern und Erwachsenen. Eine Supplementierung von 400 mg Riboflavin reduziert die Häufigkeit der Kopfschmerzen signifikant, und der Bedarf an Migränemedikamenten sinkt (Boehnke et al., 2004; Schönen et al., 1998). Riboflavin gehört zu den nicht enzymatischen Antioxidantien, welche durch

Ernährung im Organismus vorkommen. Die günstigen Effekte des Riboflavins sind hauptsächlich auf eine Verbesserung der mitochondrialen Energieproduktion zurückzuführen. Riboflavin ist besonders effektiv bei Migränepatientinnen mit Abnormitäten der mitochondrialen Gene.

- Coenzym Q10 (Q10) (Ubichinon oder Ubiquinon = „Überall vorhanden“ vom Latein *ubique* = überall) gehört zu den nicht-enzymatischen fettlöslichen Antioxidantien, die im eigenen Körper generiert werden. Ohne Coenzym Q10 ist die Energiegewinnung in der Zelle nicht möglich, und die Zelle stirbt ab. Primär fungiert Coenzym Q10 als Co-Faktor bei der oxidativen Phosphorylierung (Zellatmung) in den Mitochondrien¹⁷, den „Kraftwerken“ der Zelle. Daneben ist Coenzym Q10 ein wirkungsvolles Antioxidans und wichtiger Radikalfänger (Siehe Fußnote 7 Kap. 2.3.1.). Im Idealfall produziert der Körper Coenzym Q10 in ausreichender Menge. Außerdem kommt Coenzym Q10 in kleinen Mengen in verschiedenen (vor allem tierischen) Nahrungsmitteln vor. Bei Krankheit, Übergewicht, Stress, Arzneimiteleinahme, nicht vollwertiger Ernährung und angeborenen oder erworbenen Störungen der körpereigenen Synthese kann die Bildung von Coenzym Q10 unzureichend sein, um den Bedarf zu decken. Weiterhin nimmt die körpereigene Bildung von Coenzym Q10 bei allen Menschen mit zunehmendem Alter ab. Bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne wurde ein Q10-Mangel nachgewiesen.

In einer Dosierung zwischen 100 und 300 mg täglich hat es einen günstigen Effekt bei der Prävention von Migräneanfällen bei Erwachsenen (Hershey et al., 2007; Rozen et al., 2002). Die Verwendung vom Coenzym Q10 in der Prävention von Präeklampsie bei Migräne in Wochenbett scheint viel versprechend (Airola et al., 2010).

¹⁷ Mitochondrien haben in unserem Körper die Aufgabe, die aufgenommene Nahrung in Energie zu verwandeln.

- Vitamin E (Alpha-Tocopherol): Vitamin E gehört zu den nicht enzymatischen Antioxidantien, welche durch Ernährung im Organismus vorkommen. Vitamin E kann bei einer Dosierung von 400 i.U. zwei Tage vor und drei Tage nach der Menstruation eine signifikante Reduktion der Begleitsymptome während einer Migräneattacke bewirken (Ziaei et al., 2009).
- Eisen: Bei Frauen mit menstrualer Migräne wurde häufig eine Eisenmangelanämie nachgewiesen (Vukovic-Cvetkovic et al., 2010).
- Weitere nicht-enzymatischen Antioxidantien; Radikalfänger (noch mangelnde wissenschaftliche Evidenz): Retinol, Ascorbinsäure (Vitamin C), Kupfer, Zink, Selen sowie Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe: Carotinoide, Flavonoide, Polyphenole.

Nahrungsergänzungsmittel

- Pestwurz (*Petasites hybridus*, engl. Butterbur root) (Substanz Petadolex®): 3x75 mg über vier Monate: 48% Reduktion der Migräneattacken pro Monat versus 26% mit Placebo, 68% Responder (mindestens 50% Reduktion der Migräneattacken-Frequenz) gegenüber 49% im Placebo-Arm, milde gastrointestinalen Nebenwirkungen v. a. Aufstoßen werden erwähnt (Diener et al., 2004; Lipton et al., 2004).
- Mutterkraut (*Tanacetum parthenium*, engl. feverfew) (Substanz MIG-99; C02-Extrakt): 3x6,25 mg (Diener et al., 2005; Murphy et al., 1988). Die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe Sesquiterpenlactone, Triterpene, Bitterstoffe, Flavonoide und ätherisches Öl wirken entzündungshemmend, krampflösend, antimikrobiell (das Wachstum von Mikroorganismen hemmend) und zellschädigend oder -abtötend (zytotoxisch). Die

Nebenwirkungen sind selten, dann aber heftig in Form von Mundgeschwüren, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Allergien.

2.5.2. Lebensstil-Massnahmen

- Bei bekannter Anfälligkeit Vermeidung von bestimmten Medikamenten: NO freisetzende und gefäßerweiternde Arzneimittel vermeiden; sie können bei manchen Personen manchmal einen Migräneanfall induzieren.
- Vermeidung individuell wahrgenommener auslösender Migräne-Faktoren (Diener, 2012-2013; Göbel, 2012)

Entscheidend ist dafür, die individuellen Trigger-Faktoren für Migräneattacken ausfindig zu machen (siehe Auslösende Faktoren: 2.3.2) und dabei kein monokausales Denken anzuwenden. Hier werden allgemeine Lebensstil-Regeln aufgestellt: - die Verwendung eines Kopfschmerzkalenders kann helfen, die Migräne-Trigger zu erkennen. - einen festen Tag/Nacht-Rhythmus auch am Wochenende und in der Freizeit (Wecker einstellen) unter anderem zur Melatoninsynthese und einen gleichmäßigen Tagesablauf behalten. - Ausreichende Wasser- und regelmäßige Nahrungszufuhr, letztere zur Stabilisierung des Blutzuckerspiegels (gleichmäßige Essenszeiten inklusive Frühstück) - ein ausgeglichenes Leben mit Arbeitszeiten und geplanten Ruhepausen sowie Glücksgefühlbringenden Freizeitsaktivitäten führen. - den Stress reduzieren („Nein“ sagen lernen). - einen gesunden Sport treiben (Siehe „Aerobes Ausdauertraining“) - eine Entspannungsmethode erlernen (Siehe 2.5.3. „Verhaltensverfahren“). - lernen geduldig zu sein, auch mit und zu sich selbst.

- Konfrontationstherapie mit bestimmten auslösenden Migräne-Faktoren: Wie bei Angststörungen soll versucht werden, sich bewusst bestimmten auslösenden Migräne-Faktoren allmählich steigend auszusetzen, um

einen neuen Adaptationsversuch einzubahnen (Taubert et al., 2014). Dies gilt nur für:

- körperliche Anstrengung als Migränetrigger: stufenweise ansteigendes körperliches Training
- Wetterüberempfindlichkeit: Abhärtung gegenüber Wetterlage, sich allmählich bei jedem Wetter nach draußen begeben (Taubert, 2014).
- Aerobes Ausdauertraining (Darabaneau, 2011; Köseoglu et al., 2003; Oliveira, 2014; Overath et al., 2014; Varkey, 2011)

Das aerobe Ausdauertraining reduziert die zentral-sympathische Aktivität (Fisher et al., 2010; Gaul, 2012), fördert die Produktion endogener antioxidativen Enzyme (Allgayer et al., 2008) und die Serotonin-Synthese in den Raphekernen. Ausdauertraining erhöht Tryptophan, ein Vorläufer von Serotonin. Das Tryptophan bleibt bestehen, nachdem das Training beendet ist. Daher hält die Steigerung des Wohlbefindens mehrere Stunden nach Beendigung des Sports an. Allerdings soll die Intensität des Trainings individuell angepasst werden, so dass es „angenehm“ bleibt. Das Wohlfühl beim Sport statt übermäßige Beanspruchung ist die Bedingung für eine durchgehende Ausschüttung von Serotonin und die Produktion endogener antioxidativen Enzyme (Miranda-Vilela et al., 2010). Möglicherweise erfährt der therapeutische Effekt von Sport in der Migräneprophylaxe seine Bedeutung erst im Zusammenhang multimodaler Therapieformen (Lemstra et al., 2002). Sportliche Aktivität führt zu einer vermehrten Ausschüttung von körpereigenen Cannabinoiden (Körpereigene Substanzen, die in einen rauschhaften Zustand versetzen ähnlich wie Cannabis). Somit steigt das Wohlbefinden und Schmerz und Ängstlichkeit sinken. Des Weiteren schaffen wiederkehrende, rhythmische Bewegungen einen „Flow-Moment“ auch Runner’s High genannt. Es handelt sich um ein rauschähnlichen Zustand, in dem alles fließt und man

quasi von allein läuft. In diesem Zustand werden Probleme nicht mehr ganz so negativ wahrgenommen und man kommt auf neue Ideen. Außerdem stimuliert die gleichbleibende rhythmische Schrittfolge die Augen und darüber hinaus das Gehirn, negative vergangene Erlebnisse zu integrieren, das heißt wahr- und anzunehmen und als Vergangenes abzuspeichern. Diese Art „Eye Movement Desensitization and Reprocessing“ (EMDR-Therapie) entsteht relativ spontan beim Laufen und könnte also auch einen positiven Effekt auf die Psyche von Migräne-Patientinnen haben (Tefft et al., 2016).

- Erfüllung des verstärkten sexuellen Verlangens von Migräne-Patientinnen und -Patienten (Houle et al., 2006), weil manche von ihnen Linderung ihrer Beschwerden dadurch erfahren. Ansonsten würden sie sich womöglich einer effektiven, schnell wirkenden, nicht medikamentösen Therapie entziehen (Hambach et al., 2013). Sexuelle Aktivität während der Migräneattacke lindert in den meisten Fällen und besonders bei Männern (73,3% bei Männern versus 58,0% bei Frauen) die Migräneschmerzen bzw. beendet die Attacke (Evans et al., 2001). Im Orgasmus finden die Betroffenen Erleichterung ihrer Beschwerden. Warum sexuelle Aktivität Migräne lindert, wird unterschiedlich und noch spekulativ erklärt. Folgende Erklärungen werden hervorgebracht: Ausschüttung von Endorphinen, die körperliche Entspannung nach dem Orgasmus, Blutdruckveränderungen oder die Aktivierung von Hypothalamus oder vom PAG. Etwas mehr als die Hälfte der Betroffenen (103 von 200) sind in der Lage, trotz der Migräne sexuell aktiv zu sein. Den Grund für die gesteigerte Lust der Migräne-Patientinnen und -Patienten wird im Neurotransmitter Serotonin gesehen. So gilt ein hoher Serotoninspiegel, der bei Migräne-Patientinnen und -Patienten normalerweise nicht vorliegt, als lusthemmend, da Serotonin antagonistisch auf Testosteron wirkt (Sicuteri et al., 1976). „Die Ausrede

'Nicht heute Nacht, Schatz, ich habe Kopfschmerzen' bleibt demnach zwar eine gültige Option, sich sexueller Aktivität zu entziehen, aber die Migräne-Patientinnen und -Patienten werden wahrscheinlich die Letzen sein, die sie benutzen." (Hambach et al., 2013 Seite 122).

2.5.3. Verhaltensverfahren (Behaviorale Verfahren)

Ein Schmerzproblem gleich mit Schmerzmitteln lösen zu versuchen, führt sehr schnell zur Schmerzmittel-Dauerlösung und -Abhängigkeit (Dahlke, 2006).

Trotz ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit werden verhaltenstherapeutische Maßnahmen nur selten als Ergänzung zur medikamentösen Behandlung von Migräne eingesetzt. Wenig klinisches Augenmerk wird auf die Verhaltensfaktoren gelegt, die eine Migräne-Prophylaxe effektiver zu gestalten helfen und die Lebensqualität erhöhen können.

Die Verhaltenstherapie-Verfahren sind bei hochfrequenter Migräne (>3 Attacken/Monat), medikamentös induzierten Kopfschmerz (>15 Einnahmetage pro Monat) und chronischer Migräne (≥ 15 Tage Migräne pro Monat), wegen der in der Regel assoziierten Komorbidität indiziert (Andrasik et al., 2009). Die Verhaltensverfahren liegen für Kopfschmerzpatientinnen in gut ausgearbeiteten standardisierten Programmen vor, lassen sich zeit- und kostenökonomisch durchführen (<10 Sitzungen) und sind in der Gruppendurchführung genauso wirksam wie bei Einzeldurchführung. Alle Verhaltenstherapie-Verfahren sind besser wirksam als eine Placebomedikation und in ihrer Wirksamkeit vergleichbar mit einer prophylaktischen Medikation (35-49% Reduktion der Migräneattacken). Durch verstärkte Nutzung von Entspannung und sozialer Unterstützung werden eine Erhöhung der Selbstwirksamkeit und eine Verminderung von Aufregung, Depression und Stress auf Kopfschmerzen erreicht. Die Langzeitwirkung kann nach drei oder sechs Monaten Auffrischsitzungen verbessert werden. Additive Effekte sind bei der Kombination Biofeedback mit progressiver Muskelrelaxation

und vor allem unter der Kombination von maßgeschneiderten behavioralen und pharmakologischen Verfahren gegeben. Die erzielten Verbesserungen im Schmerzerleben sind zeitstabil und mehrere Jahre nach der Behandlung noch nachweisbar (Andrasik, 2003). Behandlungen via Telefon oder Internet sind in Erprobung und zeigen erste gute Erfolge (Fritsche et al., 2017).

Multimodale Verfahren in der Verhaltenstherapie:

Patientinnen mit einer hochfrequenten Migräne sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten einer psychologischen Therapie zugeführt werden. Sie gehen ein erhöhtes Risiko der Chronifizierung ein. Der Verhaltenstherapie liegt das biopsychosoziale Schmerzmodell zugrunde. Die kognitive Verhaltenstherapie oder die kognitiv-behaviorale Verfahren berücksichtigen die Komponenten und Ebenen eines Menschen, in denen sich die Konsequenzen der Schmerzbeeinträchtigung finden lassen. Das Hauptziel dieses Verfahrens ist die Minimierung der Schmerzbeeinträchtigung und die Erhöhung der Selbstkontrolle (Holroyd, 2002). Die individuellen Migräne-Trigger werden identifiziert und im Tagesablauf vermieden.

Patientinnen, die zu Web-basierten psycho-sozialen Interventionen der Migräneprophylaxe Zugang haben, zeigen eine erhöhte Selbstwirksamkeit auf ihre Kopfschmerzen, eine verstärkte Nutzung der sozialen Unterstützung, eine Entdramatisierung der Schmerzen sowie eine Reduktion von migränebedingten Depressionen und Stress. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass verhaltenstherapeutische Maßnahmen und Strategien zum Symptommanagement eine sinnvolle Ergänzung zum medizinischen Ansatz in der Migräne-Prophylaxe sein sollen (Bromberg et al., 2012).

- Kognitive Verhaltenstherapie:

Auf Basis der Pathophysiologie der Migräne hat diese Maßnahme die

verallgemeinerte Gehirnmodifikation im Sinne u. a. einer Herabsetzung der Übererregbarkeit des Migränegehirns zum Ziel (siehe 2.4.2. S. 34). Die Einbindung der Patientinnen in ein aktives Selbstmanagement ist ein wichtiger Bestandteil der umfassenden Behandlung der Migräne. Die Unterstützung beim Selbstmanagement hilft den Patientinnen, Fähigkeiten zur Problemlösung zu entwickeln, Gefühle der Selbstwirksamkeit in ihnen steigern zu lassen und zu lernen, ihr Wissen und ihre Fähigkeiten, in realen Situationen anzuwenden (Bromberg et al., 2012).

- stationäre Behandlung in Spezialkliniken (meist 6 bis 12 Sitzungen pro Woche; 60 - 120 Minuten pro Sitzung)
- minimaler Kontakt (sog. „minimal contact“; meist 4 - 6 Sitzungen pro Woche; 60 - 120 Minuten pro Sitzung; Life-Style-Modifikation)
- tagesklinische Behandlung (wie „minimal contact“, kompakte Intervention meist in einer Woche)
- häusliche Eigenbehandlung (meist circa 8 Wochen Dauer; regelmäßige telefonische Supervision; Audio- und andere Arbeitsmaterialien oder Computer-gesteuerte Eigenbehandlung)
- internetbasierte Behandlung (meist circa 6 Wochen Entspannung und Problemlösung; E-Mail-gestützt).

(Diener et al., 2012-2013)

- psychologische Schmerztherapie (Schmerzbewältigung, Stressmanagement)
- Psycho- und Gestalttherapie: Es sollte neben dem Analyse-Denken und den ständigen erforderten Selbstbeherrschung und sozialer Anpassung, auch den geistig- und limbisch-emotionalen Pol (Siehe 4.2.4. Fussnote „Das limbische System“) angesprochen werden; Poesie, Fantasie und Kreativität (Tanz, Musik, Malerei, ...) (Evers 2007; Fritsche et al., 2017; Seng, 2014; Singer, 2015; Voerman, 2014).

Unimodale Verfahren in der Verhaltenstherapie:

- Körperwahrnehmung und Entspannungstechniken (Penzien et al. 2005);
 - Ruhe zur Reizabschirmung in einem geräuscharmen, abgedunkelten Raum Ruhe genießen; sich hinlegen, wahrnehmen und hinhören auch bei beginnender Migräneattacke. Durch mehr Aufmerksamkeit normalisiert sich oft die Durchblutung wieder und die Muskulatur entspannt sich. Kopfschmerz-CD wird zum Entspannen und Spüren „wo es hingehet“ angeboten. Eine individuelle Selbst-Analyse der Migräne-Auslöser auf psycho-sozialer Ebene wird empfohlen. Stresssituationen sind zu vermeiden. 60% der Migränepatientinnen profitieren von der Zuflucht in atmungsbasierten Entspannungsübungen sowie Ablenkungen durch die Betrachtung erfreulicher Bilder.

- das Biofeedback (BFB) (Evers, 2007; Hedborg, 2012; Kubik, 2013): Die Frequenz der Migräneattacken lässt sich mit Biofeedback nachhaltig reduzieren (Nestoriuc et al., 2007).

Die Effektivität verschiedener Biofeedbackverfahren gilt als vergleichbar (Fritsche et al., 2017; Heuser 2000). Sie dienen der Verbesserung der muskulären bzw. der allgemeinen Entspannungsreaktion zur Migräne-Prophylaxe in der Interiktalphase. Sie werden in den kopfschmerzfreien Intervallen als Stressbewältigungsstrategien eingesetzt. Das vasomotorische Feedback kann auch der unmittelbaren Verhinderung oder Kupierung einer Migräneattacke dienen.

- Haut-Temperatur-Biofeedbacktraining - Thermales Biofeedback oder Temperatur-Feedback oder „Handerwärmungstraining“: Das Handerwärmungstraining erzielt die Verbesserung der Durchblutung zur allgemeinen Entspannungsreaktion. Diese Methode wird häufig bei Kindern angewandt. Die Wirksamkeit der Kombination von Haut-

Erwärmung-Biofeedback, Entspannung und Physiotherapie bei schwangeren Migräne-Patientinnen wurde mit 73% Reduktion der Anfallshäufigkeit in 79% der Fälle belegt. Eine Nachwirkung konnte bei 68% der Patientinnen bis über ein Jahr nach Prophylaxen-Ende bewiesen werden (Airola et al., 2010).

- Elektromyogramm (EMG)-Biofeedbacktraining:
Das EMG-Feedback erzielt die Reduktion der Muskelanspannung im Bereich von Kopf, Kiefer und Nacken, welche bei vielen Migräne-Patientinnen erhöht ist.
- Vasokonstriktionstraining oder „Blood Volume Pulse Biofeedback“ (BVP-Biofeedback): Diese Methode basiert auf der Annahme, dass eine Vasodilatation der Schläfenarterie (A. temporalis) bei Migräneattacken stattfindet. Die Blutvolumen-Puls-Amplitude (BVP-Amplitude) wird gemessen und beispielsweise mit einem Kreis dargestellt, dessen Durchmesser mit dem Dehnungszustand der Arterie variiert. Die Patientin lernt, eine Verengung der Schläfenarterie herbeizuführen (Vasokonstriktion), um der Vasodilatation im Laufe der Migräneattacke entgegenzuwirken.
- EEG-Feedback: Vor Ausübung einer motorischen Handlung ist das Gehirn besonders aktiv, weil es die Handlung vorplanen muss; es befindet sich in der Phase der erhöhten Bereitschaft. Die größere elektrische Spannung des Gehirns in dieser Phase ist im EEG sichtbar und messbar. Die EEG-Kurve verschiebt sich nach oben zum negativen Pol. Da diese Phase zeitlich mit der unmittelbaren Handlung benachbart (kontingent) ist, nennt man dieses elektrische Verhalten des Gehirns „kontingente negative Variation“ (CNV). Die Spannungsverschiebung ist bei Migränepatientinnen deutlich größer als bei anderen Menschen. Während bei Gesunden die

Spannungsverschiebung nach wenigen Sekunden zunehmend kleiner wird (=habituiert), bleibt sie bei Migränepatientinnen hoch. Im EEG-Feedback wird auf die Reduktion dieser erhöhten Spannung abgezielt.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die ersten Trainingserfolge gezeigt. Temperatur-, EMG- und BVP-Biofeedbacks wirken ähnlich gut wie andere verhaltensbezogene Therapien. Dabei werden bis durchschnittlich 17 Monate nach Behandlungsende die Attackenfrequenz, Depressivität, Angst und Medikation signifikant reduziert und die wahrgenommene Selbstwirksamkeit erhöht (Fritsche et al., 2017).

- die progressive muskuläre Relaxation (PMR) nach Edmund Jacobson (1885-1976) (Jacobson, 1934): Willentliche und bewusste An- und Entspannung bestimmter Muskelgruppen zur Erreichung eines Zustandes tiefer Entspannung des ganzen Körpers. Bei Angststörungen im Rahmen einer systematischen Desensibilisierung, arterieller Hypertonie, Schmerzen, Schlafstörungen und Stress einsetzbar.
- Autogenes Training (Schultz, 1932): Vom Berliner Psychiater Johannes Heinrich Schultz (1884-1970) entwickeltes auf Autosuggestion basierendes Entspannungsverfahren, in Deutschland und Österreich gesetzlich anerkannte Psychotherapiemethode (Christiansen et al., 2015; Diener et al., 2000; Harris et al., 2015; Penzien et al., 2015; Wachholz et al., 2015). Diese Interventionen bringen eine vergleichbare Migränereduktion von circa 20-50% (durchschnittlich 35%).

2.5.4. Weitere nicht-medikamentösen Verfahren mit wissenschaftlichem oder traditionellem Wirkungsbeweis

- Akupunktur oder Schein-Akupunktur (Da Silva, 2015; Linde et al.,

2005): vergleichbare Effektstärke mit medikamentösen Interventionen bei besserer Akzeptanz der Akupunktur (Diener, 2006). Die primäre Einstellung der Patientinnen zu Akupunktur beeinflusst die Wirksamkeit. Man spricht vom „Superplacebowirkung“, weil die Scheinakupunktur (Sham-Acupuncture) gleich gut wirkt (Fritsche et al., 2017; Yang et al., 2016) (39%-47% Reduktion der Migräne-Tage, 51%-53% Kopfschmerz-Responder). Akupunktur ist mindestens gleich wirksam wie die medikamentöse Prophylaxe ohne das Schädigungsrisiko des Fetus und mit dem Vorteil der Reduktion von Übelkeit und Erbrechen (Airola et al., 2010).

- Akupunkt-Massage nach Penzel; kurz APM nach Penzel: Diese nicht invasive alternative Behandlungsform oder sinnvolle Ergänzung zur Akupunktur basiert auf der klassischen Energielehre der traditionellen chinesischen Medizin; den Regeln der Oppositionsmeridiane und der Auriculotherapie nach Nogier. Die APM erfolgt in Form einer Meridianmassage nach der momentanen Energieverteilung im Schmerzgebiet. Dabei werden mechanische Migräneauslöser (Gelenkblockierungen insbesondere des Iliosakralgelenks, Fehlstellungen der zwei ersten Halswirbel; Atlas (Woodfield et al., 2015) und Axis, Nervenwurzelirritationen am Nacken, Gefäß beeinflussende Narbenstörfelder) und die davon resultierenden psychosomatischen Gefäßreaktionen mit zerebralen Durchblutungsstörungen gezielt beeinflusst (Heusser, 2002; v. Campenhausen et al., 2007; Yang et al., 2016).
- Fussreflexmassage
- Neuraltherapie (Huneke, 1951) (Sogenannte Regulationstherapie; Lösung von Funktionsstörungen im gesamten Organismus,

Aktivierung oder Dämpfung des Nervensystems und Stimulierung der Selbstheilungskräfte des Körpers. Segment- und Störfeldtherapie; Injektion des Lokalanästheticum Procain in Dermatome, Grenzstränge (Ganglien des vegetativen Nervensystems) oder in Störfelder (chronische Entzündungsherde). Schmerzlindernd, entzündungshemmend, durchblutungsfördernd) (Fischer, 2003)

- Elektrotherapie: Unterschiedliche Reiz-Ströme, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) (schmerzlindernd, durchblutungsfördernd, entspannend), Soft-Lasertherapie (schmerzlindernd, entzündungshemmend, durchblutungsfördernd; Stärkung des Immunsystems), Hochtontherapie (bioelektrisch-biochemisches Behandlungsverfahren: Anregung der Mitochondrien, Aufladung der Zellen mit Energie, Anregung des Stoffwechsels und der Durchblutung, Abbau von schädlichen Stoffwechselprodukten)
- Gelenksmobilisierende Manualtherapien
Erfolgsaussichten bei Migräne: 40% der Migräne-Patientinnen erleben circa 50% Besserung der Attackenfrequenz und der Attackenintensität bis zur Erträglichkeit, während bei Spannungskopfschmerzen 70%-100% Besserung oder Erfolg angeben (Bronfort et al., 2010):
Auch bei Schwangeren und Kindern sowie bei sehr vielen Risikopatienten einsetzbare Techniken. „Wäre die Schulmedizin nicht so einseitig ausgerichtet auf die pharmakologische Therapie, dann wäre die Manuelle Therapie der Goldstandard in der Behandlung der meisten Kopfschmerzformen.“ (Bayer, 2007 S. 258)
Ziel ist die Wiederherstellung der Funktion (Bayer, 2007).
Kopfdruckminderung und Entspannung treten zusätzlich ein.
Kopfschmerzen und Migräne sowie ihren Begleitsymptome wie

Schwindel, Übelkeit oder Tinnitus können in ihrem Auftreten reduziert werden. Schneller und nachhaltiger Wirkungseintritt bis zu zwei Monaten nach Beendigung der Therapie ist zu erwarten.

Traktion und Dehnung gehören dazu. In Traktion gebracht werden Gelenkkapseln, Bandscheiben, Sehnen und Bänder sowie Meningen und Nervenscheiden. Die Absicht der Traktion ist es, Verklebungen zu lösen und Bandscheibenhernien abzubauen. Die Dehnung ist eine Technik, welche an der Muskulatur ansetzt. Chirotherapeutisch von Bedeutung ist, welche Muskeln posturale Aufgaben haben. Unter „postural“ wird die Muskeltätigkeit zum Halten des Körpers und zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts beschrieben. Nackensteife und TrPs der Schulterrotatorenmanschette sind klassische Beispiele posturaler Störungen (Bayer, 2007).

- Osteopathie - Chiropraxie und zervikale Manipulation (Cerritelli et al., 2015; Chaibi et al., 2015; Schabert et al., 2009; Tuchin et al., 2000; Voigt et al., 2011), Wiederherstellung der Beweglichkeit eines blockierten Gelenks; Manipulation der Kopf- und Zervikalgelenke (Facettengelenke) (55% Reduktion des Schmerz-Akutmedikamentkonsums; 40%-58% Reduktion der Migräneattacken und -Tage; 30%-40% Responder auf Migräneattacken und -Tagen; 33% Reduktion der Kopfschmerztagen)
- Physiotherapie und zervikale Mobilisation (Chaibi et al., 2011; Luedtke et al., 2016):

Mobilisationen sind den Manipulationen in Vielem ähnlich, verzichten aber auf den Impuls. Gleitbehinderungen in den Facettengelenken werden gelöst und die Irritation der Arteria vertebralis durch angrenzende Strukturen wird aufgehoben. Aufgrund der Koppelung

der kurzen Nackenmuskeln mit den Sehnerven (Tonusänderungen der Nackenmuskeln beim Bewegen der Augen palpierbar), gelingt meist auch eine Verminderung der ophthalmischen Symptomatik. Weil die Nackenmuskeln zu den statomotorischen Rezeptorfeldern zählen, lassen der Schwindel und die Übelkeit nach. Traktion und Muskeldehnung bewirken möglicherweise einen besseren Liquorabfluss und eine Entspannung der Hirnhäute. (34%-54% Reduktion der Migräneattacken und –Tage; 13%-55% Responder auf Kopfschmerzen; 16%-33% Reduktion der Kopfschmerz-Tage)

Die Physiotherapie ist in der Migräne-Prophylaxe effektiver, wenn sie mit anderen Behandlungen wie thermisches Biofeedback, Entspannungstraining und Bewegung kombiniert wird (Biondi, 2005).

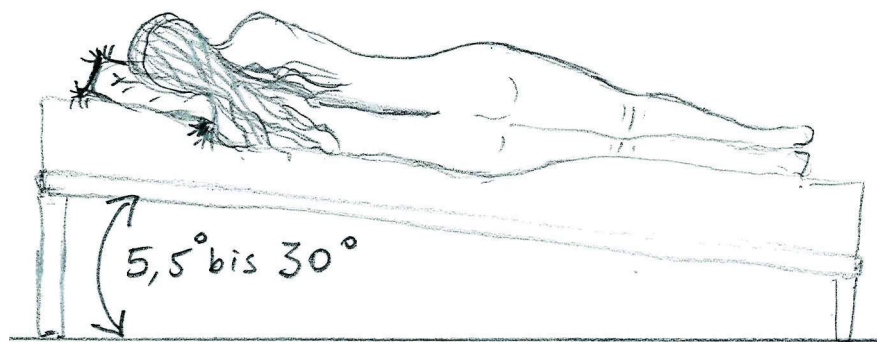
Cranio-Mandibuläre-Therapie bei Cranio-Mandibulärer Dysfunktion (Cauás, 2011; Shevel, 2005)

- Manuelle Kopf-Lymphdrainage (Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016; Krah, 2005; Mathias, 2011; Neumann, 2003)
- Aromatherapie; Pfefferminzöleinreibungen auf die Stirn, Schläfen und Nacken
- Reiz-Regulationstherapie; diese Naturheilkundliche Komplexbehandlung setzt über 19 Tage gezielt Reize, um so den Körper zur Selbstregulation zu aktivieren. Die Patientinnen erhalten Akupunktur, Schröpfkopfmassagen, Moorbäder, Blitzgüsse und kraniosakrale Behandlungen. Täglich kommen Bauchwickel und Lavendel-Herzkompressen zur Anwendung. Ernährungstherapeutisch erhalten sie ab dem zweiten Aufenthaltstag eine sieben-tägige Entlastungskost bestehend aus Kartoffeln, Reis, gedünstetem Gemüse und Reistalern. Während des Aufenthalts erfolgen zwei ordnungstherapeutische

Einzelgespräche. Die Ordnungstherapie (Mind-Body-Medicine) umfasst alle therapeutischen Unterstützungen zur Entwicklung und Umsetzung gesunder Lebensordnungen zum Beispiel die Erarbeitung eines Gesundheitsplans für die Weiterführung der Therapie zu Hause (Ein Kartoffel-Reis-Entlastungstag pro Woche) (Frank et al., 2014).

- Schräglage beim Schlafen vom Prof. Karl Hecht (Schlafmediziner) (Hecht et al., 1992); 5,5° bis 30° (Abbildung 1):

Abbildung 1: Schräglage-Schlafposition nach Prof. K. Hecht



2.5.5. Weitere nicht-medikamentöse Verfahren ohne Wirkungsbeweise

- Andere Entspannungs- und Wahrnehmungstechniken zum Beispiel:
 - die Eutonie („ausgewogene Spannung“) von Gerda Alexander (1908- 1994) (Pädagogin für rhythmische Erziehung, Regieassistentin, Choreographin): 1956 Gründung der somatopsychische Methode (Alexander, 1976): auf der Reformpädagogik basierendes pädagogisches (nicht als Therapieverfahren erkanntes) Konzept mit dem Ziel der Sensibilisierung zum achtsamen Umgang mit dem eigenen Körper.

Das Übungsprinzip „Kontakt“, Stimulierung der Haut, passiver Druck und bewusste Bewegungen, unter Ausnutzung des Bodenwiderstands und der Schwerkraft zu ökonomischen Aufrichtung des Körpers und Umgang mit Gegenständen, Verringerung von Durchblutungsstörungen und Verspannungen sowie Verbesserung der sozialen Kontaktfähigkeit

- Feldenkrais-Methode von Moshé Feldenkrais (1904-1984) (Ingénieur en mécanique et électricité de la Sorbonne, Mitbegründer des ersten Judo-Clubs in Europa): Auf Judo, der künstlerischen Körperschulung der 1920er Jahre und auf Erkenntnissen der manuellen Medizin basierendes pädagogisches Verfahren (Feldenkrais, 1949) mit dem Ziel über die Wahrnehmung von Bewegungsabläufen und Fehlhaltungen der Erweiterung der eigenen Bewusstheit (Reflexion über den eigenen Selbst in zeitlicher und räumlicher Orientierung im Gegensatz zum Schlaf) und Erlangung größerer sensomotorischer Differenziertheit und neuer Beweglichkeit für Körper und Geist.
- Chronische Stimulation des N. occipitalis bei chronischer Migräne
- Hyperbare Sauerstofftherapie
- Augen-Laser-Akupunktur
- Ozon-Therapie
- Chirurgische Eingriffe: Durchtrennung des M. corrugator, Tonsillektomie, Hysterektomie
- Transkraniale Gleichstrom und transkranielle Magnetstimulation: von ihr wird angenommen, dass sie kortikale Übererregbarkeit verändert:

„Gehirnmodifikation“ (Burstein et al., 2015) - Magnetfeldbehandlung (Shirahige et al. 2016)

- Zahnmedizinische Verfahren: Zahnextraktion, Entfernung von Amalgamfüllungen, Gebisskorrektur und/oder Aufbiss-Schiene
- Psychophonie
- Hypnose
- Klassische Psychoanalyse
- Alle Formen alimentärer Diäten: Restriktive Diäten und hypoglykämische Zustände sollen vermieden werden.
- Darmspülungen und Sanierung vermeintlicher Pilzinfektionen des Darmes
- Frischzelltherapie

3. Trigger-Punkt-Therapie

„Myofasziale Triggerpunkte sind die am häufigsten übersehene Ursache chronischer Schmerzen.“ (David G. Simons, 2002)

3.1. *Definition und Pathophysiologie myofaszieller Triggerpunkte*

Die Triggerpunkt-Therapie (TP-Therapie) umfasst die Beseitigung von Triggerpunkten (TrPs) und die Vorbeugung ihrer (Wieder)-Entstehung. Seit spätestens 2008 zählt die TP-Therapie zum offiziellen Kanon der physiotherapeutischen Interventionsstrategien und wird seit 2015 unterstützt durch die Deutsche Gesellschaft für Muskuloskeletale Medizin als Ärztekurs angeboten. Der Begriff „trigger point“ wurde durch Steindler (1940) eingeführt. Ein Triggerpunkt (TrP) ist eine überempfindliche Stelle in einem Gewebe, die spontan in Ruhe oder bei physiologischer Belastung ein charakteristisches Schmerzmuster zeigt (= aktiver TrP) oder erst durch intensivere Provokation, zum Beispiel durch intensiveren manuellen Druck, schmerzhaft ist (= latenter TrP). Latente TrPs sind weit stärker verbreitet als aktive TrPs. Ein latenter TrP kann alle diagnostischen Zeichen eines aktiven TrPs aufweisen (Siehe 3.6.2.), jedoch die Schmerzen, die er generiert entstehen nur bei Palpation (Gautschi, 2016, Hebgen, 2007; Internationale TrP-Akademie, 2017; Simons et al., 2002). Der TrP wird nach der Gewebeart, in welcher sich diese überirritierbare Stelle befindet, bezeichnet; im Muskel- und Faszien Gewebe (die meisten TrPs): myofaszieller¹⁸ TrP, im Sehnen Gewebe: tendinöser, in Bandstrukturen: ligamentärer, in der Knochenhaut: periostaler und unter der Haut: subkutaner TrP. Ein primärer oder initialer TrP ist

¹⁸ Der Begriff „myofaszieller Schmerz“ entstand aus der Beobachtung von Janet Travell (1942), dass die Schmerzübertragungsmuster aus Muskeln und Faszien sehr ähnlich sind.

ein TrP, der nicht als Folge von TrP-Aktivitäten in einem anderen Muskel des Körpers entstanden ist. TrPs, die sich in Synergisten oder Antagonisten eines von primären TrPs betroffenen Muskels entwickelt haben, werden als sekundäre TrPs bezeichnet. Sekundäre TrPs entstehen durch Überlastung, weil der Muskel sich entweder als Synergist den vom primären TrP betroffenen Muskel übermäßig unterstützt oder als Antagonist dessen erhöhter Spannung entgegenwirken muss. Ein Satellit-TrP ist ein TrP, der sich im Schmerzausstrahlungsgebiet eines primären TrP gebildet hat. Sekundäre und Satelliten- TrPs sind assoziierte TrPs. Sie entstehen als Folge der TrP-Aktivität eines initialen TrP in einem anderen Muskel oder einer anderen Sehne oder Faszie. Der übertragene / fortgeleitete Schmerz auch „referred pain“¹⁹ genannt, entspricht dem von der Patientin empfundenen Schmerz, der nicht lokal, sondern im von der Patientin bekannten Ausstrahlungsmuster durch Provokation wiederholt reproduzierbar ist. Die Reproduktion der Symptome als klinisches Diagnosekriterium ist spezifisch (Das heißt: ein mangelndes Schmerzausstrahlungsmuster weist richtigerweise auf eine TrPs-freie Stelle.) und 100% valide (Das heißt: Die Wiederholbarkeit des gleichen Schmerzmuster durch Druck an einer Stelle bestätigt einen TrP an dieser Stelle.) (Gautschi, 2016, 2008). Diese ausstrahlenden Schmerzen sind nicht radikulär bedingt. Das Ausbreitungsgebiet der ausstrahlenden Schmerzen entspricht weder dem radikulär-segmentalen (Dermatom, Myotom) noch dem Innervationsgebiet der peripheren Nerven. Der überholte Ausdruck „Myogelose“ gleichbedeutend mit myofaszialem TrP leitete sich von einer heute revidierten Auffassung her, die Verhärtungen seien auf lokales Erstarren („Gelieren“) von Muskelproteinen zurückzuführen.

¹⁹ Das Phänomen der übertragenen Schmerzen wird erstmals systematisch bei Kellgren (1938) untersucht. Er infiltriert Muskeln mit hypertoner Kochsalzlösung und beschreibt dazugehörige Schmerzübertragungsgebiete. Die jeweiligen Ausstrahlungsschmerzen für einen bestimmten Muskel sind reproduzierbar. Er stellt fest, dass die Schmerzprovokation durch Muskelkontraktion unter ischämischen Bedingungen (Kompression) identisch mit der Schmerzprovokation durch Injektion ist. Kellgren publiziert seine klinischen Beobachtungen 1938 unter dem Titel „Observations on Referred Pain Arising from Muscle“.

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden unter TrP / TrPs stets myofasziale TrP / TrPs verstanden.

TrPs gehören zu den wissenschaftlich gut erforschten und aufgeklärten Phänomenen im Bereich der neuromuskuloskeletalen Medizin (Gautschi, 2016, 2008). Die Skelettmuskulatur ist bei TrPs charakteristisch verändert (Brückle et al., 1990; Hubbard et al., 1993; Mense et al., 2001; Shah et al., 2005; Simons et al., 2002). Die TP-Therapie will diese pathologischen Veränderungen gezielt behandeln und setzt ihre Kenntnis voraus.

Bildgebende Verfahren (Röntgen, Ultraschall, Computer Tomographie oder Magnetresonanztomographie) können TrPs nicht sichtbar machen. Nur EMG-Untersuchungen zeigen, dass sich von TrPs (latenten oder aktiven) ein hochfrequentes Potenzial mit kleiner Amplitude ableiten lässt, welches sich deutlich von der EMG gesunder Muskelgewebe unterscheidet (Hubbard et al., 1993; Simons et al., 2002). Travell berichtet im Jahr 1957 erstmals, dass TrPs im Ruhe-EMG eine erhöhte Aktivität aufweisen. Das veränderte EMG-Signal wird als Zeichen einer fehlfunktionierenden motorischen Endplatte interpretiert (Simons et al., 2002). Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen ausgeprägte histopathologischen Veränderungen bei TrPs: Myosin- und Aktinfilamente verharren in maximal angenäherter Position; man spricht vom „Rigorkomplex“. Die diesen Kontraktionsknoten angrenzenden Muskelfaserabschnitte sind kompensatorisch überdehnt und verlängert (Gautschi, 2016). Auch das intramuskuläre Bindegewebe ist im Sinne einer Verschmälerung der endomysalen Zwischenräume verändert (Reitinger et al., 1996). Zusätzlich lässt sich ein ausgeprägter Sauerstoffmangel im Zentrum der TrPs durch Sauerstoff-Partialdruck-Messungen nachweisen (Brückle et al., 1990). Diese ischämischen Schadreize bewirken lokale Nekrosen, die mit begleitenden lokalen Entzündungsprozessen einhergehen. Shah et al. (2008, 2005) konnten bei TrPs in vivo eine charakteristische Veränderung des biochemischen Milieus im

Muskelgewebe feststellen, welche sich durch kurzfristige Behandlung mit Nadel-TP-Therapie (Dry Needling²⁰) mittelfristig normalisierte. Ein saurer pH-Wert (pH-Wert deutlich erniedrigt) und eine markante Erhöhung der Konzentration von Schmerz- und Entzündungsmediatoren wie Substanz P, CGRP, Bradykinin, ACh wurden gemessen. Eine Sensibilisierung der peripheren Nozizeption ist die Folge. Diese Entzündungsprozesse führen zur Bildung einer bindegewebigen Narbe (de Morree, 2001), welche die Dekontraktion der verkürzten Sarkomere zusätzlich verhindert (Dejung et al., 2003). Zudem können TrPs Muskelschwäche ohne primäre Atrophie (Mense, 2008; Nijs et al., 2015) sowie Bewegungseinschränkungen (erstmal 1942 durch Travell beobachtet) (Travell, 1942) verursachen. Sie können auch für Störungen der motorischen Kontrolle im Sinne von Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen mit Gangunsicherheit verantwortlich sein (Arendt-Nielsen et al., 2008; Dejung, 2009; Ervilha et al., 2005; Ivanichev, 2007; Lucas et al., 2010; Lucas, 2008). Die Therapie der latenten TrPs führt zu einer Normalisierung des messbaren Muskelaktivierungsmuster (Lucas et al., 2004; 2010). Auch übertragene sensorische Phänomene aufgrund von TrPs werden von Experten beschrieben: neben dem Referred Pain auch verminderte Druckempfindlichkeit und Dysästhesien wie Kribbeln, Schwere- Watte-, Ödemgefühl (Gautschi, 2016; Simons et al., 2002). Desweiterem wurden autonom vegetative Phänomene wie blasse Hautfärbung, Trophikverschlechterung auch im referred-pain-Bereich, Übelkeit, Tinnitus, Schwindel, Schmerzchronifizierung über Sympathikusaktivierung, ... systematisch dokumentiert (Dejung et al., 2009; Gröbli et al., 1997).

Aufgrund obengenannter pathophysiologischer Veränderungen im Bereich von TrPs hat sich ein myofasiales TrPs-Entstehungsmodell etabliert, welches allgemein akzeptiert ist (Dejung et al., 2003; Gautschi, 2016, 2005; Mense et al.,

²⁰ Die Ausübung dieser Technik ist seit 2011 durch Physiotherapeuten mit entsprechender Ausbildung in der Schweiz genehmigt. In Deutschland seit 2012; Voraussetzung: Physiotherapeut + großer Heilpraktiker + entsprechende Ausbildung

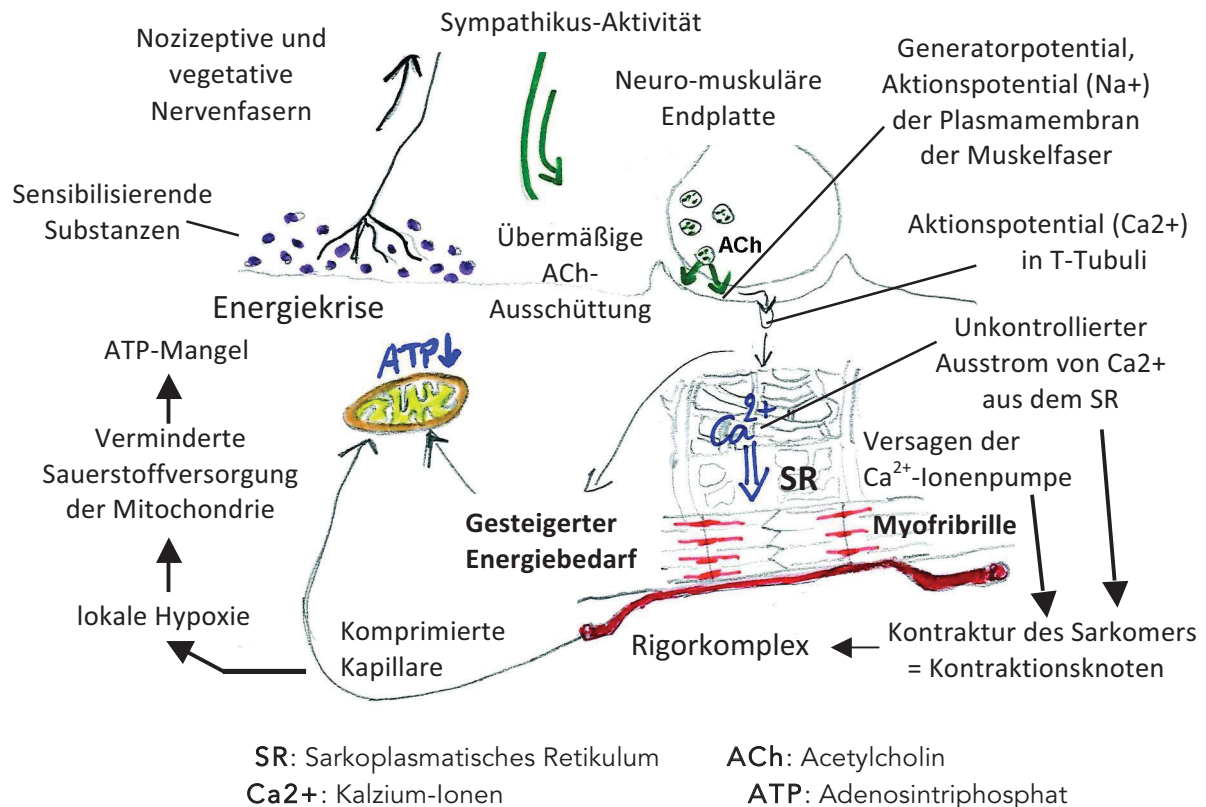
2001; Simons et al., 2002;): das „Energiekrisen-Modell“ (Abbildung 2).

Dejung (2009) fasst die TP-Therapie wie folgt zusammen: „Durch Überlastung oder Überdehnung können in einem Muskel Zonen dekontraktionsunfähiger Sarkomere entstehen, deren Kern ischämisch und daher schmerzhaft wird. Die erkrankten Muskelstellen lassen sich palpieren: Hartspann mit empfindlichen Stellen. An diesen Stellen (TrPs) lässt sich ein Schmerz provozieren, der oft in andere Körperregionen übertragen wird (Referred Pain). Durch eine geeignete Therapie lässt sich diese Pathologie auch nach langer Zeit wieder beseitigen.“ (Dejung, 2009, S. 12).

TrPs sind Symptome einer bekannten oder unbekannten primären Störung und verantwortlich für lokale und fortgeleitete Schmerzsyndrome sowie neuromotorische Dysfunktionen, welche unter einer falschen Diagnose fehlinterpretiert werden können. Ihr Augenmerk lohnt sich daher doppelt, sowohl um die von ihnen verursachten Folgestörungen zu vermeiden, wie auch um die Ausgangspathologie, die sie verursacht hat, zu betrachten und möglicherweise zu behandeln. Hier ist der interdisziplinäre differenzialdiagnostische Diskurs von Bedeutung.

Abbildung 2: Etabliertes „Energiekrisen-Modell“²¹

Muskel-Überdehnung, -Überlastung bzw. -Traumatisierung → (partielle) Ruptur des SR oder der Muskelzellmembran (Sarkolemm) → Dysfunktionelle Endplattenregion



²¹ Modell der Energiekrise nach Simons et Travell (2002): Überdehnung, Überlastung oder direkte Traumatisierung des Muskels würden eine lokale Läsion in einem Muskelabschnitt schaffen. Das sarkoplasmatische Retikulum (SR) oder die Muskelzellmembran (Sarkolemm) würden dadurch partiell rupturiert. Ein unkontrollierter Ausstrom von Ca²⁺-Ionen würde eine Dauerkontraktion des Sarkomers verursachen. Die Dauerkontraktion der Sarkomere würde den Stoffwechselbedarf bedeutend erhöhen und das umliegende Kapillargeflecht abdrücken. Die Kombination von gesteigertem Stoffwechselbedarf und herabgesetzter Stoffwechselleistung aufgrund der Blutflussstörung würde zur Energiekrise führen. Die Kalziumpumpe, die das Kalzium zurück ins sarkoplasmatische Retikulum befördert, sollte gegenüber einem niedrigen ATP-Spiegel anfälliger als der Kontraktionsmechanismus sein. Die Kalziumkonzentration würde dadurch erhöht bleiben und die kontraktile Elemente würden fortgesetzt aktiviert werden (Bildung eines Kontraktionsknotens). Der ATP-Mangel verhindert auch, dass die Myosinköpfe sich von den Bindungsstellen an den Aktinfilamenten lösen (fehlende „Weichmacherfunktion“ des ATP). Myosin- und Aktinfilamente verzahnen folglich dauerhaft ineinander (Rigorkomplex). Zudem würden infolge der ausgeprägten lokalen Hypoxie und der Energiekrise vasoreaktive Substanzen produziert werden: Ausschüttung sensibilisierender Substanzen (Entzündungsmediatoren). Diese würden nozizeptive und vegetative Nervenfasern reizen und zu einer übermäßigen Freisetzung von Acetylcholin (ACh) aus der Nervenendigung beitragen.

3.2. Prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren von TrPs

Wenn „wir die multiplen Faktoren“ nicht „ausschalten, die die Triggerpunkte reaktivieren, sind die Patientinnen zu einem Kreislauf zwischen Therapie und Rückfall verdammt“ (Simons et al., 2002, Seite 188).

Diese Aussage gilt insbesondere für chronische Patientinnen (Gautschi, 2008).

Das Anhalten der Besserung nach einer TP-Therapie hängt weitgehend davon ab, wie lange die aktiven TrPs bereits persistieren und welche Faktoren das Geschehen aufrechterhalten. Fehlen solche Faktoren und sind alle TrPs inaktiviert, dürfte das betroffene Gewebe nicht rückfallgefährdeter sein als vor Problemausbruch. Begünstigende Faktoren können als prädisponierend bezeichnet werden. Sie können das betroffene Gewebe empfindlicher für eine Aktivierung von TrPs machen. Häufig aktiviert ein bestimmter Belastungsfaktor TrPs, und andere Faktoren erhalten sie aufrecht. Manchmal ist die Wirkung aufrecht erhaltender Faktoren so ausgeprägt, dass sich aktive TrPs spontan in latente umwandeln, sobald diese Faktoren ausgeschaltet wurden (Simons et al., 2002).

3.2.1. Mechanische und nozizeptive Belastung

Direktes Trauma (beim Sport, Unfall, ...), akute Überlastung und / oder Überdehnung (beim Übersehen einer Treppenstufe, beim Versuch, einen drohenden Sturz zu verhindern, ...), TrP-Aktivität in anderen Muskeln, chronische Überlastung (zu hohe unphysiologische Beanspruchung, einseitiges Training, Dauerbelastung von Muskelfasern in angenäherter Position, unökonomisches Bewegungsverhalten im Alltag, reduzierte Belastbarkeit wegen Trainingsmangel der Muskulatur, Nässe, Kälte oder Zugluft) sowie Schmerzafferenzen von

spondylogenen, arthrogenen, neurogenen oder viszerogenen Störungen können für eine Minderperfusion der angespannten Muskeln oder eine lokale Muskelläsion mit partieller Ruptur des sarkoplasmatischen Retikulums oder des Sarkolemms und die Bildung von TrPs verantwortlich sein (Dejung et al., 2003; Gautschi, 2016, 2005; Simons et al., 2002).

Eine unphysiologische Beanspruchung kann viele Ursachen haben. Diese gehen von strukturellen Mängeln wie einer Beinlängendifferenz bis haltungsbedingten Belastungen (schlechte Körperhaltung, Fuß-Deformitäten, gestörte Gelenksstatik, Fehlgebrauch von Muskeln, ...) über Einschnürung von Muskeln und Nervenirritationen (Bandscheibenvorfall, Piriformis-Syndrom, Engpass-Syndromen...), jedoch ist die Evidenzlage diesbezüglich veraltet (Studien zwischen 1950 und 1980 in Simons et al., 2002) und beruht letztendlich auf Expertenmeinung anhand jahrelanger Dokumentation und Beobachtungen (Dejung, 2009; Gautschi, 2016; Simons et al., 2002; Tanno-Rast, 2014).

3.2.2. Weitere möglichen Ursachen für die Entstehung von TrPs

Simons et al. (2002) stellen aufgrund ihrer Langzeit empirischen Erfahrungen eine ausführliche Liste weiterer möglichen Ursachen für die Entstehung von TrPs auf. Diese geht von metabolischen, endokrinologischen über infektiös-immunologischen bis psychologischen Ursachen. McNulty und Mitarbeiter (1994) konnten nachweisen, dass Stress die messbare EMG-Aktivität von TrPs deutlich erhöht, während Messungen von gesunden, benachbarten Muskeln keine Veränderung erfahren.

Meist entstehen dabei vorerst latente, dann aktive TrPs. In 85% der Fälle gehen aktive TrPs spontan innerhalb einer Woche in den latenten Zustand über, insbesondere wenn TrPs-aufrechterhaltende Faktoren fehlen oder der Muskel durch die normale tägliche Aktivität ausreichend gedehnt wird. Ohne Therapie

überdauern latente TrPs im Muskel. Nur eine gezielte Therapie kann sie lösen und eine normale neuro-muskuloskeletale Funktion wiederherstellen. Wenn aktive TrPs keine spontane Deaktivierung erleben und deshalb akute Schmerzen und Funktionseinschränkungen verursachen, wird diese von den Betroffenen meist wahrgenommen, was sie motivieren, eine/n Ärztin/Arzt oder PhysiotherapeutIn aufzusuchen. Wenn dagegen aktive TrPs spontan in einen latenten Zustand spontan kommen, bleiben sie oft stumm. Daher werden latente TrPs oft nicht wahrgenommen und die Probleme, die sie verursachen werden lange Zeit nicht mit ihrer Existenz in Verbindung gebracht (Gautschi, 2016; Hebgen, 2007; Internationale TrP-Akademie, 2017; Simons et al., 2002).

3.3. Allgemeine Indikationen der TP-Therapie

Diese Indikationen gehen aus dem vierten (niedrigsten) wissenschaftlichen Grad der Evidenz beruhend auf Berichten, Meinungen, klinischen Erfahrungen TrP-Spezialisten, Experten-Überzeugungen (Konsensus-Konferenzen) ohne transparente Belege.

- Schmerz/Funktionsstörungen mit muskulärer Komponente:
 - Schulter-Arm-Syndrom
 - Chronische Insertionstendopathien
 - „Pseudoradikuläre“ Schmerzsyndrome
 - Nervenengpass-Syndrome und durch Hartspannstränge induzierte Störungen
 - Bindegewebige Verkürzungen und Verklebungen (zum Beispiel infolge von Narben).

(Hebgen, 2007; Gautschi, 2016; Simons et al., 2002)

Eine erfolgreiche Probebehandlung bestätigt die Indikation. Bei akuten

Beschwerden kann nach einer oder zwei Behandlungen eine Linderung der Beschwerden erwartet werden. Bei chronischen Beschwerden sind meist sechs bis acht Behandlungen nötig, bis eindeutig entschieden werden kann, ob die TP-Therapie der richtige Weg ist (Gautschi, 2016).

3.4. Kontraindikationen der TP-Therapie

Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt. Relative Kontraindikationen sind:

- instabile Frakturen, akute Muskelverletzungen mit Hämatom
- Blutgerinnungsstörungen (Quick-Wert < 20)
- Lokale oder generalisierte Zirkulationsstörungen bzw. Hautverletzungen und -erkrankungen
- Osteoporose bei Therapie im Thorax-Bereich, wegen der Gefahr einer Rippenfraktur

(Hebgen, 2007; Gautschi, 2016; Simons et al., 2002)

3.5. Indikation der TP-Therapie bei Migräne

Der folgende Abschnitt basiert auf die anatomo-physiologischen Kenntnisse bezogen auf die trigemino-zervikale Konvergenz sowie Schmerzentstehung und -hemmung.

Bei Migräne-Patientinnen häufiger auftretende perikraniale TrPs (Calandre, 2006) spielen potentiell eine Rolle in der Entstehung der Migräneattacke (Bayer, 2007; Biondi, 2005; Chaibi et al., 2011; Giamberardino et al., 2007; Lawler, 2006; Shevel et al., 2004; Tali et al., 2014; Watson, 2012, 2014a). Die temporalen und subokzipitalen TrPs, welche einen Migräne-ähnlichen projizierten Kopfschmerz hervorrufen, sind ein gemeinsames Merkmal bei Patientinnen mit Migräne. Dies deutet darauf hin, dass periphere nozizeptive Sensibilisierung mit Migräne-

Anfälligkeit verbunden ist. Die Tatsache, dass die perikranielle kutane Allodynie häufig bei Patientinnen mit chronischer Migräne beobachtet wird, scheint zu bedeuten, dass häufige und langanhaltende Migräneattacken zu dauerhafter zentraler Sensibilisierung führen können. Bei der Untersuchung von Olesen (1978) wiesen die Hälfte der Patientinnen interiktale Kopfschmerzen auf. Patientinnen mit biokzipitalen Kopfschmerzen hatten deutlich weniger Sehstörungen als Patientinnen mit anderen Schmerzstellen. In den Kau- und Nackenmuskeln wurden beträchtliche Mengen an Verhärtungen gefunden. Die Lage dieser Verspannungen entsprach weitgehend dem Ort des Schmerzes. Patientinnen mit Begleitsymptomen und mit pulsierenden Schmerzen hatten deutlich mehr Muskelverhärtungen. Es gab keine Korrelation zwischen der Dauer der Anfälle und die Menge der Muskelverspannungen. Anhand dieser Feststellungen und anderer klinischen Beweise schlägt Olesen vor, die Muskelverhärtungen nicht sekundär migränöser Schmerzen sondern eher als weitere Manifestation des Anfalls und wahrscheinlich als verantwortlich für die Schmerzen zu betrachten.

Giamberardino, Shevel und Watson zeigten, dass bei Migränikerinnen noxische²² zervikale Afferenzen den Nucleus trigeminocervicalis aufgrund seiner bidirektionalen Natur (Bartsch et al., 2002, 2003; Bogduk, 1994) sensibilisieren können. Perikraniale TrPs aktivieren nozizeptive Nervenfasern, die bis in die drei oberen zervikalen Nervenwurzeln projizieren. Hochzervikale Afferenzen konvergieren im trigeminozervikalen Kern im Hirnstamm und vermischen sich mit den trigeminalen Afferenzen. Diese projizieren über den peripheren Nucleus trigeminocervicalis bis in die maxillomandibuläre und ophthalmische Region sowie in die Gefäße der Hirnhaut (Bartsch et al., 2002; 2003; Bogduk, 2009; 1992; Busch et al., 2006; Dyer et al., 2004). Das trigeminovaskuläre System -

²² von einer Noxe ausgelöste zervikalen Afferenzen; Noxe: Stoff oder Umstand mit (potentiell) schädigender Wirkung auf den Organismus

Schlüsselement in der Migräneattackenentstehung - wird in weiterer Folge bei Migräne-Patientinnen sensibilisiert.

Die Arbeiten von Shevel und Watson lassen vermuten, dass Reproduktion und Auflösung vom bekannten Kopfschmerz bei gehaltener hochzervikaler Untersuchungstechnik (Fingerdruck auf hochzervikalen TrPs) das wichtigste Argument für eine zervikale Beteiligung bei primären Kopfschmerzen sind. Watson (2014a; 2014b, 2012) konnte mit gehaltener manueller Technik insbesondere an den Segmenten C2-C3 und C0-C1 bei 95% Migränikerinnen (19/20 Patientinnen) den Nucleus trigeminocervicalis kurzfristig modulieren (Inhibition des trigeminofazialen Lidschlagreflexes sowie nach Reproduktion, kurzfristige Auflösung des Kopfschmerzes innerhalb von 90 Sekunden) sowie die peripheren Nozizeptoren reduzieren (Reduktion des Druckempfindlichkeitsgrades).

Biochemisch betrachtet verändern TrPs charakteristisch das biochemische Milieu im betroffenen Gewebe. Bedingt durch psycho-somatische Überlastung, Überdehnung, Traumatisierung, chemische Reizung, ... (siehe Ursachen von TrPs) kommt es zum Zellschaden und zur Entzündung der betroffenen Struktur (Muskel, Faszie, Sehne, Knochen, Haut, ...). Wasserstoff- und Kaliumionen werden ausgeschüttet. Aufgrund der Verletzung des Endothels wird Bradykinin aus den Kininen gebildet. Mastzellen setzen Histamin, Acetylcholin, Serotonin und TNF- α , sowie Makrophagen und Histiozyten, Prostaglandine und pro-inflammatorische Zytokine (Interleukin-1 β) frei. Die Konzentration von Schmerz- und Entzündungsmediatoren (unter anderem Substanz P, CGRP, Histamin, Bradykinin) ist markant erhöht, der pH-Wert deutlich erniedrigt und es entsteht ein entzündlich verändertes saures Milieu (Shah et al., 2008, 2005). Die Entzündung führt zur Herabsetzung der Reizschwelle von Nozizeptoren (Bernatzky, 2009) und zur Sensibilisierung (Bernatzky, 2009; Ge et al., 2011; Xu et al., 2010) unter

anderem des Nucleus trigeminocervicalis im Übergang Medulla spinalis - Medulla oblongata und des trigemino-vaskulären Systems.

Darüberhinaus wird spekuliert, dass TrPs die trigeminovaskuläre Bahn aktivieren und im Migränegehirn aufgrund der Übererregbarkeit sensibilisieren können. Aus den anatomo-physiologischen (die trigeminozervikale Konvergenz und bidirektionale Natur der trigeminozervikalen Bahn), chemischen (entzündliches saures Milieu von TrPs) (Shah et al., 2008, 2005) und epidemiologischen Erkenntnissen betreffend die Häufigkeit von TrPs bei Menschen (häufigere TrPs bei Migräne-Patientinnen) (Calandre, 2006) könnten perikraniale TrPs bei vielen Patientinnen eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie ihrer Migräne spielen und nicht nur, wie bis jetzt betrachtet, typische Migräne-Symptome darstellen (Borkum, 2016).

Zervikal getriggerte Migräne und zervikogene Kopfschmerzen würden eine gemeinsame Anfang-Pathophysiologie aufweisen: die Sensibilisierung des Nucleus trigeminocervicalis und darüber hinaus der trigemino-meningealen Region (Watson et al., 2012, 2014a). Dies würde erklären, warum viele Symptome beider Kopfschmerzarten identisch sind (Einseitiger Schmerz mit dominanter Seite, Begleitsymptome: Übelkeit, Schwindel, Sehstörungen), die Kopfschmerzart bei derselben Patientin sich im Laufe der Zeit verändern kann und Patientinnen gleichzeitig unter mehreren Kopfschmerzarten leiden können (Von Piekartz, 2014). Nach einer Untersuchung von Vincent und Luna (1999) erfüllen mehr als 30% der Patientinnen mit zervikogenem Kopfschmerz die Kriterien der IHS für Migräne. Für Watson handelt es sich bei den verschiedenen primären Kopfschmerzarten nicht um eigenständige Krankheitsbilder, sondern um unterschiedliche Präsentationen einer gemeinsamen zugrunde liegenden Störung: ein sensibilisierter Hirnstamm. Migräne wäre nur eine andere - sehr schwere - Art von Kopfschmerz. Deshalb spricht Watson von Verantwortungslosigkeit, Fahrlässigkeit

und Pseudowissenschaftlichkeit, wenn bei primären Kopfschmerzen zervikale Afferenzen im Sensibilisierungsprozess ignoriert werden oder wenn ihre potenzielle Rolle nicht berücksichtigt wird. Taxer et al. (2014) führten unter dem Titel „Unterscheiden sich die pathobiologischen Mechanismen von zervikogenem Kopfschmerz von jenen der Migräne und Spannungskopfschmerz?“ ein systematisches Review mit den in Bezug auf den im Titel erwähnten Kopfschmerzarten Stichwörtern „Pathophysiologie“ (15 Studien generiert), „diagnostische Kriterien“ (8 Studien generiert) und „Überlappung - Overlap“ (6 Studien generiert) durch. Sie kamen zu dem Schluss, dass mit der Überlegung peripherer und zentraler Sensibilisierungsprozesse, die bei allen drei Kopfschmerzarten zu finden sind deutliche Überschneidungen im Bereich der pathobiologischen Mechanismen dieser Kopfschmerzarten festzustellen sind. Sie schlussfolgern die Notwendigkeit einer kritischen Betrachtung der vorliegenden Diagnosekriterien der IHS. In weiterer Folge ergibt sich die mögliche manualtherapeutische Behandlung dieser Kopfschmerzarten nach eingehender neuromuskuloskeletaler Untersuchung und Screening angrenzender biopsychosozialer und lebensstilbezogener Faktoren, welche in den zugrundeliegenden Schmerzmechanismen eine Rolle spielen könnten. Burstein et al. (2015) unterstreicht das Fehlen objektiver Diagnosekriterien für die Migräne.

Vom TrP zum Kopfschmerz (Bernatzky, 2009):

Abgeleitet von den Kenntnissen aus der Schmerzphysiologie wird hier hypothetisch die Überleitung von TrPs zum Kopfschmerz erklärt.

Hochzervikale Nozizeptoren aus der TrPs-Region aktivieren durch freisetzung von Substanz P, Glutamat und CGRP Neuronen der spino-thalamischen Bahn.

Stimuliert werden auch Neuronen der trigemino-meningealen Achse, aufgrund der Konvergenz der ersten drei zervikalen Nerven und des N. trigeminus im Übergang Medulla spinalis - Medulla oblongata. Es folgt eine Aktivierung der Substanz P-Rezeptoren (NK1) und Glutamat-Rezeptoren (AMPA- / NMDA-Rezeptoren), wodurch eine neurogene Entzündung mit Vasodilatation und einem Kalziumanstieg entstehen. In weiterer Folge kommen die nozizeptiven Impulse über den Tractus trigemino-thalamicus zum Thalamus an. Über die thalamo-kortikale Bahn werden die nozizeptiven TrPs- und trigemino-meningeale Regionen dann als schmerzhaft empfunden (Entstehung von Schulter-Nacken- und Kopfschmerzen). Die Schmerzimpulse beider Regionen (TrPs-, und trigemino-meningealen Region) projizieren in die laterale somatosensorische Kerngruppe des Thalamus: VPM, Nucleus ventralis posterior inferior (VPI) und der PO. Zu den kortikalen Projektionsarealen gehören primärer (S I) und sekundärer (S II) somatosensorischer Kortex sowie die Inselrinde. Das laterale aufsteigende Schmerz-System sorgt für die Differenzierung und Lokalisierung der verschiedenen sensorischen Qualitäten des Schmerzes (sensorisch diskriminative Schmerzwahrnehmung). Zum anderen projiziert das mediale spino-thalamische und trigemino-thalamische System auf die intralaminären und medialen Kerngebiete des Thalamus und die retikulären Kerngebiete des Hirnstamms (in der Formatio reticularis und parabrachialen Region im Pons). Das mediale Schmerz-System dient der emotional-affektiven Bewertung und der kognitiv-motivationalen Verarbeitung von Schmerzen. Zum medialen Schmerzsystem gehören vor allem limbische Strukturen wie der Gyrus cinguli, die Amygdala, das PAG, der Nucleus cuneiformis und der Hippokampus (Claßen et al., 2012).

Schmerz-Chronifizierung (Bernatzky, 2009):

Bei einem Dauerzustand von Entzündung und Übersäuerung in der TrPs-Region werden nozizeptive Dauerreize an die afferenten zervikalen A δ - und C-Fasern

geschickt. Die leicht diffusionsfähigen, schmerzsteigernden Substanzen NO und Prostaglandine werden produziert und bewirken eine Ausbreitung der Übererregbarkeit. Die Zusammenwirkung von Histamin, Bradykinin und Prostaglandinen im synaptischen Spalt zwischen der TrPs-Region und den A δ - und C-Fasern (Shah et al., 2008, 2005) führt zur peripheren Sensibilisierung (Ge et al., 2011; Gerwin, 2010; Kuan, 2009; Xu et al., 2010). Diese entsteht durch die Zunahme an Nozizeptoren, die Expansion ihrer rezeptiven Felder, die Rekrutierung bisher schlafender Nozizeptoren (Signalamplifikation und Spontanaktivität) und die Abnahme ihrer Depolarisationsschwelle (Reizschwellerniedrigung). Es kommt zu einer frühen verstärkten Transkription von Genen (c-fos, c-jun), die für die Langzeiterinnerung in Nervenzellen verantwortlich sind. Es findet eine Potenzierung der Übertragungsstärke zwischen den A δ - und C-Fasern statt. Folglich feuern die sensibilisierten A δ - und C-Fasern andauernd die Neurone des Tractus spino-thalamicus und des Nucleus Trigemino-cervicalis im dorsalen Übergang Medulla spinalis - Medulla oblongata an. So entsteht dort und darüber hinaus im Gehirn eine zentrale Sensibilisierung mit Langzeitpotenzierung („long-term potentiation“: LTP) (Verstärkung der synaptischen Übertragung) und Engrammbildung (zentrale Schmerzgedächtnisspur; langfristige plastische Veränderung bzw. Reorganisation im Kortex).

Durch chronische Schmerzen entstehen vergrößerte kortikale Repräsentationsareale (Flor et al., 1997). Dabei ist die neuronale Verschaltung reversibel verändert und nicht der Schmerz in eine morphologische Struktur auf Dauer einprogrammiert. Deswegen ist der Ausdruck „Schmerzgedächtnis“ aus neurophysiologischer Sicht nicht ganz korrekt. Das Gehirn „erinnert“ sich nicht an Schmerzen, sondern die Schmerzreize verändern das Gehirn (Gralow et al., 2002, Seite 37). Das Gegenstück der LTP ist die Langzeitdepression (LTD), die eine

dauerhafte Schwächung der Signalübertragung erreichen kann (Claßen et al., 2012).

3.6. Wirkung der TP-Therapie

Die Wirkung der TP-Therapie wurde erstmals 1980 durch eine randomisierte kontrollierte Studie bei chronischen, sogenannten „unspezifischen“ Rückenschmerzen durch Nadel-TP-Therapie („Dry Needling“) dokumentiert (Gunn et al., 1980). Dejung zeigt 1999 in einer Langzeit-Kohortenstudie mit 90 fortlaufenden Patientinnen einer Schmerzzambulanz, dass die (manuelle) TP-Therapie bei „unspezifischen“ lumbalen Rückenschmerzen bis ein und gar zwei Jahre nach der Therapie wirksam ist ($P=0,0033$). Eine Veröffentlichung der langjährigen Erfahrung des gleichen Autors zeigt die Wirksamkeit der TP-Therapie bei akuten und chronischen Schmerzen im Bewegungsapparat (Dejung, 2009, 2003).

Die mögliche Wirkung der TP-Therapie beruht auf der vermuteten Beeinflussung peripher-nozizeptiver, zentraler und Output-Schmerzmechanismen sowie der Steuerung der Motorik.

Die Beeinflussung peripher-nozizeptiver Schmerzmechanismen hat mechanische und biochemische Effekte (Detonisierung, Hyperämie, Entzündungsreduktion, ...), zentraler Schmerzmechanismen tonusregulierende und schmerzhemmende reflektorische Effekte sowie psychische Wirkungen. Die Beeinflussung von Output-Schmerzmechanismen beinhaltet die Freisetzung von Endorphinen, Sympathikus-hemmende Effekte und Effekte im Schmerzausstrahlungsgebiet (Gautschi, 2008; Simons et al., 2002).

Die folgende Beschreibung der Wirkmechanismen der TP-Therapie beruht zum Großteil auf gesammelten empirischen Einzelbeobachtungen und Interpretationen von Beat Dejung, der das Vorgehen für die TP-Therapie in den

80-90er Jahren unter „The Swiss approach to triggerpoint therapy“ („Focus on Pain“ Kongress, San Antonio/USA 1998) entwickelt hat (Dejung, 1999; 2003; 1988). Daher bleiben die Aussagen aus dem heutigen Stand noch hypothetisch.

Durch die Kompression des TrPes kommt es zu einer lokalen Ischämie, auf die eine reaktive Hyperämie folgt (Schwamm-Prinzip). Die Kompression bewirkt das Wegdrängen und „Auspressen“ des Ödems und der „entzündlichen Suppe“²³ in der TrPs-Region. Nach der Kompression wird durch die darauffolgende reaktive Hyperämie der Stoffwechsel aktiviert. Auf reflektorischem Weg detonisiert dann der zum behandelten TrP gehörenden Hartspanstrang.

Möglicherweise wird gleichzeitig das stabile Rigorkomplex bestehend aus aneinandergebundenen Myosin- und Aktinfilamenten mechanisch auseinandergerissen. Die manuelle Dehnung der TrPs-Region bringt die Sarkomere in vollständiger Verlängerung. Die Aktin- und Myosinmolekülen verlieren den Kontakt. Die andauernden Aktin-Myosin-Interaktionen, welche auf die Überlappung von Aktin- und Myosinmolekülen angewiesen sind, setzen aus. Darüber hinaus werden bindegewebige Adhäsionen und Verkürzungen des intramuskulären kollagenen Gewebes (pathologische Crosslinks) aufgelöst. Das Muskelgewebe kann sich dann unter günstigen Rahmenbedingungen (Hyperämie anstelle von Hypoxie) regenerieren.

Mit der manuellen Dehnung der oberflächlichen und intramuskulären Muskelfaszie werden Bindegewebsstrukturen gedehnt, die sich in der Tiefe des Muskels gebildet haben. Damit wird danach der Muskel dehnbarer. Durch die kräftige Stimulation faszialer Mechanorezeptoren sinken reflektorisch sowohl der

²³Vasoaktive Substanzen und Neuropeptide, die durch die Entzündungsprozesse in der TrPs-Region freigesetzt werden und die Reizschwelle der Nozizeptoren im Muskel herabsetzen. Dies wird als wesentlicher Faktor im Prozess der Schmerz-Chronifizierung angesehen.

Tonus der zugehörigen motorischen Einheit, das heißt des Hartspannstrangs wie auch die Sympathikusaktivität (Schleip, 2003).

Manuelles Lösen verklebter Faszien erhöht die Beweglichkeit der Muskulatur beträchtlich. Nach der Therapie ist das behandelte Gewebe in der Regel gerötet und für zwei bis drei Tage druckempfindlich.

Heimübungen zur Dehnung und Detonisierung unterbrechen monotone Arbeitshaltungen und fördern die Regenerationsfähigkeit der Muskulatur. Funktionelles Training unterstützt dank physiologischer Belastung und Bewegung den Regenerationsprozess und macht die Muskulatur belastbarer.

Die folgende biochemische Erklärung zur Desensibilisierung und Schmerzlinderung durch TP-Therapie beruht zum Teil auf in vivo elektrophysiologischen Messungen (Calandre et al., 2006; Shah et al., 2008, 2005) ansonsten auf den aktuell etablierten Erkenntnissen in Bezug Schmerzhemmung (Bernatzky, 2009; Gautschi, 2008; Gralow et al., 2002; Papathanasiou, 2006; Simons et al., 2002).

Das im Bereich aktiver TrPs deutlich veränderte biochemische Milieu wird durch TP-Therapie signifikant verbessert - hin zu physiologischen Normverhältnissen. Die mittels eines speziell entwickelten Mikrodialyse-Verfahrens in vivo gemessene markante Abnahme von Schmerz- und Entzündungsmediatoren wie Substanz P, CGRP und Bradykinin bewirkt eine Verminderung der peripheren Sensibilisierung (Calandre et al., 2006; Shah et al., 2008, 2005), damit der peripheren Nozizeption und wahrscheinlich im weiteren Sinn der latenten zentralen Sensibilisierung.

Die TP-Therapie setzt möglicherweise an verschiedenen Ebenen des Schmerzgeschehens an. Die folgenden Behauptungen sind Annahmen soweit keine Referenz im Klammer gegeben wurde.

Sie reduziert die nozizeptiven Impulse auf der peripheren und zentralen Ebene. Sowohl der Tractus spinothalamicus wie auch die trigemino-cervicale-vaskuläre Achse werden allmählich geringeren bis keinen nozizeptiven Reizen wegen TrPs mehr ausgesetzt. Dadurch werden die Nozizeptorplastizität, die frühe Genexpression und die langfristigen plastischen Veränderungen verhindert.

Durch den Hautkontakt werden die dickkalibrigen A β -Fasern aktiviert, welche das Gate für die A δ - und C-Fasern durch Ausschüttung von GABA und Glyzin sowie Modulation von Glutamat schließen (Melzack et al., 1965).

Durch die schmerzhafteste TrPs-Kompression werden die A δ -Fasern aktiviert. Weil sie schneller leiten als die C-Fasern sperren sie das Gate für die C-Fasern („Long Term Depression“). Die A δ -Fasern hemmen die C-Fasern in der SG, nicht über GABAerge Interneurone sondern durch eine Desensibilisierung von postsynaptischen NMDA-Rezeptoren, aufgrund einer erhöhten postsynaptischen Kalzium-Konzentration in der SG (Bernatzky, 2009; Gralow et al., 2002; Papathanasiou, 2006).

Die repetierten schmerzhaften Kompressionsreize erzeugen somato- und vegetativ afferente Impulse. Diese aktivieren vagale Afferenzen im Rückenmark und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA). Andererseits wird die HPA auch durch kognitiv-emotionale Reize aus dem präfrontalen Kortex und limbischen System aktiviert (Placeboeffekt). Im Hypothalamus wird Proopiomelanocortin (POMC) gespalten und es entsteht unter anderem β -Endorphin. Dieses β -Endorphin wirkt direkt auf das PAG ein. Die Hypophyse produziert ebenso POMC, und dieses wird in zwei Phasen in Adrenocortikotropes Hormon (ACTH) (Corticotropin), β -Endorphin, Methionin-Enkephalin und verschiedene andere Produkte aufgespalten. Der Großteil an β -Endorphin bindet im PAG an μ -Opioidrezeptoren und verursacht dort eine ausgeprägte zentrale Schmerzhemmung. Das ACTH löst an der

Nebennierenrinde die Ausschüttung von Cortisol aus. Das PAG projiziert auf den serotonergen Nucleus raphe magnus (NRM) (Raphekerne) und auf den noradrenergen Locus coeruleus, auch Nucleus caeruleus (NC) genannt. Beide Kerne werden dadurch erregt. Der NRM und der NC projizieren auf enkephalineren Interneuronen (stakled cells) in der SG. Diese Verschaltung bewirkt eine präsynaptische Hemmung der A δ - und C-Afferenzen (in der Laminae I-IV im Hinterhorn des Rückenmarks) und wahrscheinlich eine postsynaptische Hemmung des Tractus spinothalamicus. Der Tractus spinothalamicus synaptiert unterwegs mit Kernen der Formatio reticularis (Nuclei Reticularis Paragigantocellularis: NRPG). Diese Kerne aktivieren das PAG und das PAG aktiviert den NRM. Vom NRM und NRPG steigen serotoninerge und noradrenalinerge Bahnen durch das Rückenmark (RM) ab. Diese aktivieren segmental im Hinterhorn des RM enkephalinerge, inhibierende Interneuronen. Damit entsteht eine stressinduzierte Analgesie durch die Aktivierung der HPA und damit weiterer supraspinaler Strukturen (präfrontaler Kortex, limbisches System, PAG, NRPG der Formation reticularis, NRM), welche untereinander kommunizieren und ihre Wirkung auf spinaler Ebene mithilfe verschiedener Neurotransmitter entfalten (β -Endorphin, ACTH, Methionin-Enkephalin, Cortisol, Noradrenalin-Neurepinephrin, Serotonin). Darüber hinaus haben Glukokortikoide und ACTH eine anti-inflammatorische Wirkung durch Hemmung der Synthese pro-inflammatorischer Zytokine (Bernatzky, 2009; Gralow et al., 2002; Papathanasiou, 2006).

Ferner könnte es bei der TP-Therapie aufgrund schmerzhafter Reize ausserhalb der betroffenen Rezeptorfelder über das „Diffuse Noxious Inhibitory Control“ (DNIC²⁴) (Le Bars et al., 1979) zur Inhibition von Wide-dynamic-range-Neuronen

²⁴ Folgende Zentren sind wahrscheinlich beteiligt: der Subnucleus reticularis dorsalis in der kaudalen Medulla, der Funiculus dorsolateralis, die Substantia gelatinosa im Hinterhorn aller

(WDR-Neuronen ²⁵) kommen. DNIC hemmt insbesondere den dumpfen, brennenden Schmerz, also die von den C-Fasern geleiteten Schmerzen.

Durch die TP-Therapie werden Neuriten der Pyramidenbahn stimuliert, welche vom primären und sekundären somato-sensorischen Kortex (S I und S II) entspringen. Die Stimulation von S I und S II hemmt über Aktivierung der Pyramidenbahn die Aktivität der WDR-Neurone. Durch TP-Therapie können sich also eine gestörte Motorik und eine eingeschränkte Beweglichkeit wieder normalisieren; die dickkalibrigen Fasern der Muskelspindeln können wieder maximal feuern. Das Gate kann wieder schließen und die Aktivität der Hinterhornneurone wird durch die gesteigerte Aktivität der Pyramidenbahn gehemmt (Bernatzky, 2009; Gralow et al., 2002; Papathanasiou, 2006).

Zusammenfassend kann rein basierend auf den heutigen Erkenntnissen der Grundlagenforschung betreffend die Schmerzphysiologie gesagt werden, dass im Rahmen der Migräne-Prophylaxe die TP-Therapie höchstwahrscheinlich eine Desensibilisierung der trigeminalen Achse von den peripheren Nozizeptoren der TrPs-Region über den TNC bis zum trigemino-vaskulären System bewirkt.

Die wirksame Therapie des von TrPs hervorgerufenen Schmerzsyndroms geht meistens weit über die Behandlung der TrPs hinaus. Häufig ist es notwendig, die Auslöser und begünstigenden Faktoren, die TrPs aktiviert haben, zu erkennen und zu beseitigen. In diesem Sinne ist es oft notwendig Patientinnen zu helfen, ihre normale Muskelfunktion wiederherzustellen und zu erhalten.

Rückenmarksegmente, der Locus coeruleus, Tractus spinothalamicus und der Nucleus paragigantocellularis

²⁵ Nozizeptive Nervenzellen im Hinterhorn des RM mit niedriger Erregungsschwelle und großen rezeptiven Feldern (multirezeptive Neurone). Auf die WDR-Neurone im Hinterhorn des RM konvergieren viele periphere Neurone.

3.7. Beschreibung der TP-Therapie-Technik für diese Pilot-Studie

3.7.1. Behandlungsbereich

Calandre und Mitarbeiter (2006) konnten bei ihren Migräne-Patientinnen 74% der entdeckten TrPs in temporalen und/oder subokzipitalen Bereichen finden.

Die TP-Therapie in dieser Pilot-Studie erfolgt perikranial, das heißt im Bereich von Kopf, Gesicht, Nacken, Schultergürtel und oberer Brustwirbelsäule (BWS) vorwiegend an Muskeln, Periost, Faszien, Sehnen- und Hautgewebe.

Initiale (primäre) TrPs können in der Zone ihrer Schmerzfortleitung Satellit-TrPs entwickeln (Hong, 2000; Simons et al., 2002). Hochzervikale Satellit-TrPs können von Satellit-TrPs im M. trapezius (Pars superior) entstehen und Satellit-TrPs im M. trapezius (Pars superior) können von primären TrPs im M. trapezius (Pars inferior) ausgelöst werden (Simons et al., 2002, Seite 129). Deshalb gehören die TrPs der Schulterblattregion zum perikranialen Behandlungsgebiet der TP-Therapie in der Migräne-Prophylaxe. Besteht bei einer Patientin bereits eine Allodynie, sollte die Suche nach initialen TrPs aufgenommen werden, weil das Areal einer Allodynie sich häufig im Bereich eines fortgeleiteten Schmerz-Musters (Referred-Pain-Musters) eines in einer TrPs-Kette proximal gelegenen initialen TrPs befindet (Hong, 2000; Simons et al., 2002).

Behandelte Muskeln und entsprechende Schmerz-Regionen:
(Abbildungen 3 bis 6)

Travell et al. publizierten 1952 die ersten 32 „referred pain patterns“. In ihrem Standardwerk wurden erstmals 1983 umfassend und systematisch die von TrPs ausgelösten Schmerz- und Dysfunktionsmuster mit veranschaulichten Abbildungen dargestellt. Auch Dejung (2009) beschrieb anhand von über 1500

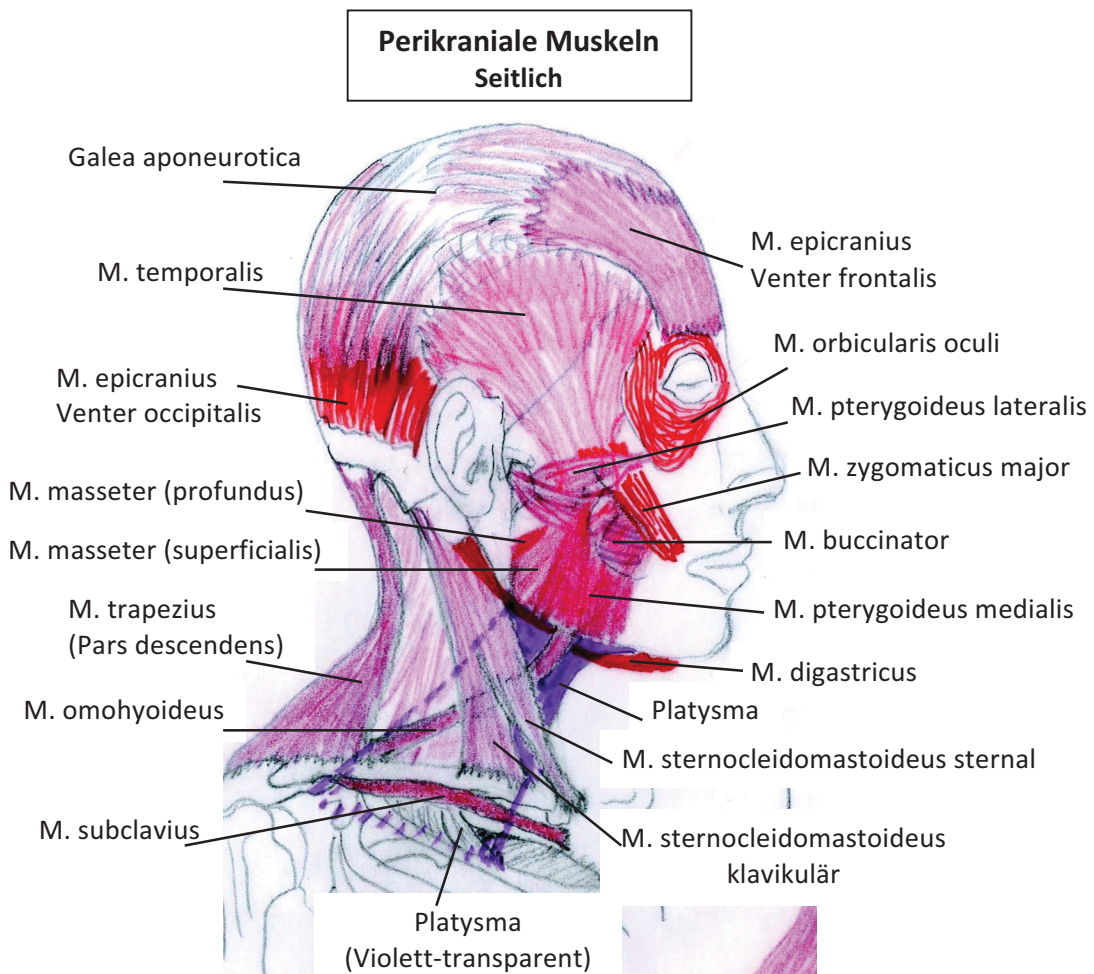
Einzelbeobachtungen die Ausstrahlungsgebiete übertragener Schmerzen. Weitere Autoren (Baldry, 1997; Irnich, 2009) lieferten ihre Erfahrungen in ihren Arbeiten bezüglich Referred-Pain-Muster. Die Beobachtungen aus diesen verschiedenen Quellen decken sich weitgehend mit gelegentlichen Differenzierungen, wobei im Einzelfall immer wieder Abweichungen vorkommen können. Die folgenden Beschreibungen stammen aus der aktuellen deutschen Auflage des Grundlagenwerkes von Simons und Travell (2002), welches als Nachschlage-Werk für die TP-Therapie gilt.

Unter der zugehörigen Überschrift sind in der Übersicht alle Muskeln aufgeführt, die dorthin Schmerzen leiten können.

In Fettdruck sind solche Muskeln aufgeführt, die in der Regel ihr Hauptschmerzmuster in den entsprechenden Bereich übertragen, während Normaldruck Muskeln kennzeichnet, die ein Nebenschmerzmuster dorthin übertragen.

Je höher ein Muskel in der Liste steht, desto häufiger ist er verantwortlich für Schmerzen im entsprechenden Bereich.

Abbildung 3: Perikraniale Muskeln - Seitlich



Scheitelschmerz: **M. sternocleidomastoideus (sternal)**, M. splenius capitis

Hinterkopfschmerz: **M. trapezius (Pars descendens)**, **M. sternocleidomastoideus (sternal)**, **M. sternocleidomastoideus (klavikulär)**, M. semispinalis capitis, M. semispinalis cervicis, M. splenius cervicis

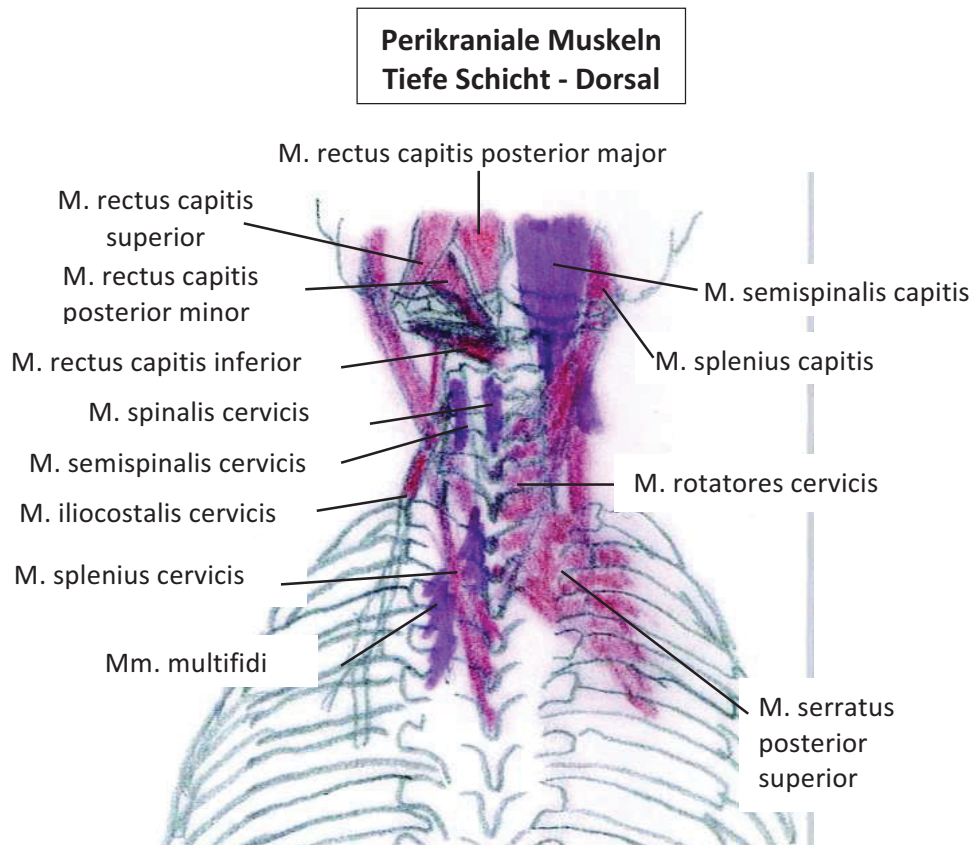
Subokzipitale Muskelgruppe: M. occipitalis, M. digastricus, M. temporalis, Mm. multifidi, M. spinalis cervicis

Schläfenkopfschmerz: **M. trapezius (Pars descendens)**, **M. sternocleidomastoideus (sternal)**, M. temporalis, M. splenius cervicis, M.

rectus capitis posterior minor, M. rectus capitis posterior major, M. rectus capitis superior, M. rectus capitis inferior

Subokzipitale Muskelgruppe: **M. semispinalis capitis**

Abbildung 4: Perikraniale Muskeln von dorsal - tiefe Schicht



Stirnkopfschmerz: M. sternocleidomastoideus (klavikulär), M. sternocleidomastoideus (sternal), M. semispinalis capitis, M. epicranius Venter frontalis, M. zygomaticus major

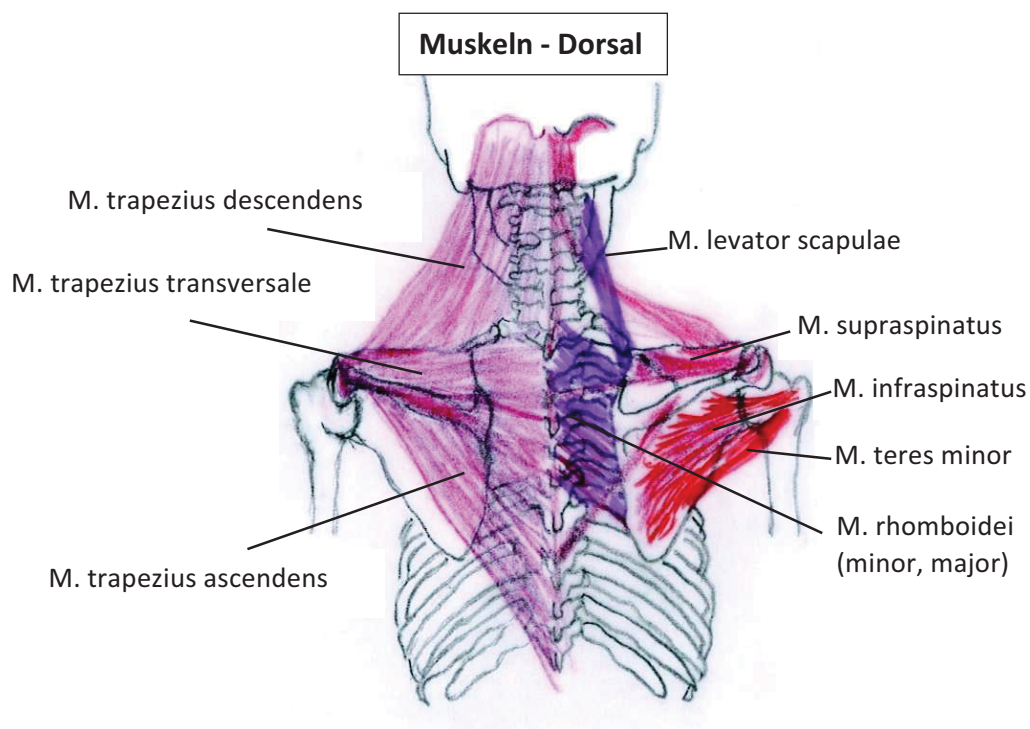
Ohr- und Kiefergelenkschmerz: M. pterygoideus lateralis, M. masseter (profundus), M. sternocleidomastoideus (klavikulär), M. pterygoideus medialis

Augen- und Augenbrauensmerz: **M. sternocleidomastoideus (sternal), M. temporalis, M. splenius cervicis, M. masseter (superficialis),**

subokzipitale Gruppe: **M. epicranius Venter occipitalis, M. orbicularis oculi, M. trapezius (Pars descendens)**

Wangen- und Kieferschmerz: **M. sternocleidomastoideus (sternal), M. masseter (superficialis), M. pterygoideus lateralis, M. trapezius (Pars descendens), M. masseter (profundus), M. digastricus, M. pterygoideus medialis, M. buccinator, Platysma, M. orbicularis oculi, M. zygomaticus major, M. omohyoideus, M. sternohyoideus, M. sternothyroideus**

Abbildung 5: Perikraniale Muskeln von dorsal - oberflächliche Schicht



Zahnschmerz: **M. temporalis, M. masseter (superficialis), M. digastricus (anterior), M. omohyoideus, M. sternohyoideus, M. sternothyroideus**

Nackenschmerz: **M. trapezius (Pars descendens), M. trapezius (Pars transversale), M. trapezius (Pars ascendens), Mm. multifidi, M. levator**

scapulae, M. splenius cervicis, M. infraspinatus, M. rotatores cervicis, M. iliocostalis cervicis

Schmerz der vorderen Halsseite und der Kehle: **M. sternocleidomastoideus (sternal)**, **M. digastricus**, M. pterygoideus medialis, M. iliocostalis cervicis

Weitere behandelte Muskeln:

M. scalenus anterior, M. scalenus medius, M. scalenus posterior

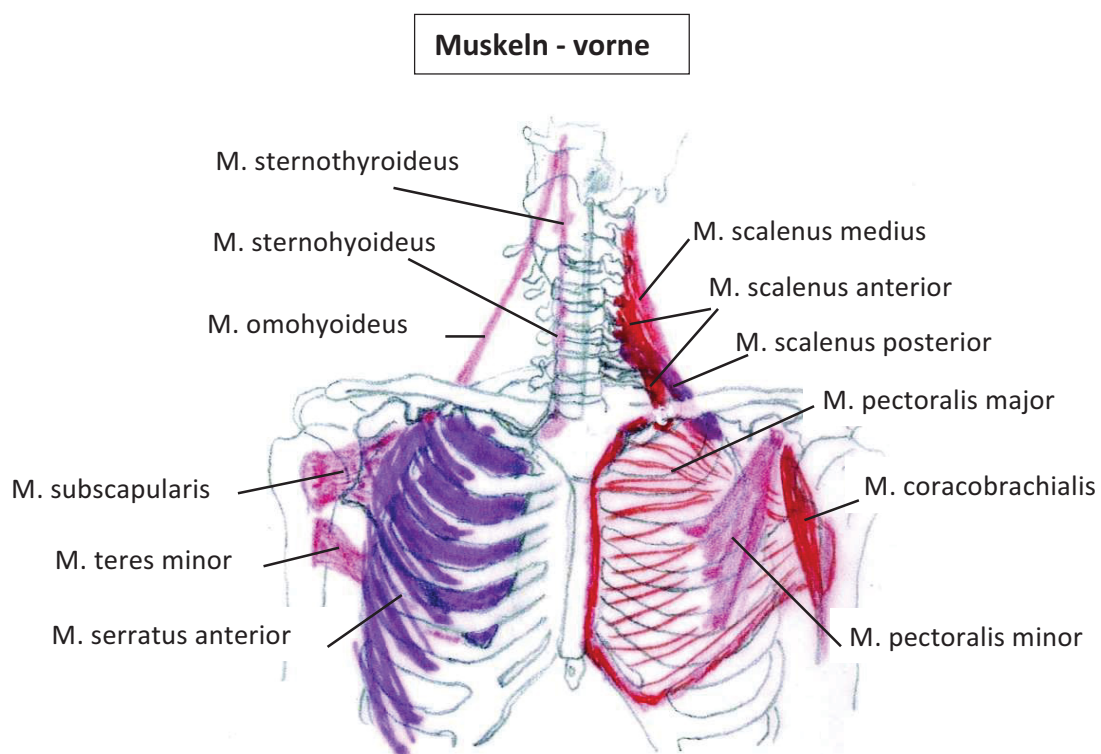
M. rhomboideus minor, M. rhomboideus major

M. serratus anterior, M. serratus posterior superior

M. subclavius, M. subscapularis, M. supraspinatus, M. teres minor

M. pectoralis minor, M. coracobrachialis

Abbildung 6: Perikraniale Muskeln von ventral



3.7.2. Durchführungstechnik

Manuelle Kompression schmerzübertragender TrPs und insbesondere solcher, die den typischen Kopfschmerz reproduzieren können, passives und aktives Dehnen

und Lösen verklebter TrP-Region und Faszien sowie funktionelles Haltungstraining entsprechen den Maßnahmen der TP-Therapie (Gautschi, 2016, 2008; Simons et al., 2002).

Drei klinische Hauptdiagnosekriterien lassen aktive oder latente TrPs praktisch erkennen (Dejung, 2009; Hebgen, 2007; Internationale TrP-Akademie, 2017; Simons et al., 2002):

- **Der Hartspannstrang (Taut Band):** Die von nozizeptiven Nervenfasern in der TrPs-Region ausgehenden Entzündungsmediatoren aktivieren lokale sympathische Nervenendigungen, die wiederum durch eine übermäßige Ausschüttung von Acetylcholin zur Kontraktur des Sarkomers führen (Etabliertes „Energiekrisen-Modell“ für den Unterhaltungsregelkreis von TrPs in Simons et al., 2002, Seite 76 und Gautschi, 2008, Seite 5). Daher leiten TrPs Muskelfaserbündel dazu, sich zu verkürzen und liegen folglich immer in einem Hartspannstrang. Dieser wird aus einer leichten Muskelvordehnung quer zum Faserverlauf palpiert. (Abbildung 6)
- **Die maximale Druckempfindlichkeit (Spot Tenderness):** Durch manuellen Druck im Verlauf des Hartspannstrangs kann die maximal druckschmerzhafte Stelle ermittelt werden. Mit einem Dolorimeter kann die Schmerzintensität in der Relation zum ausgeübten Druck objektiviert werden. Die gute Reliabilität und Validität der Dolorimetrie zur TrPs-Bestimmung wurde durch Studien belegt (Bocker et al., 1995; Fischer, 1987; Hong et al., 1998). Die behandelten TrPs in dieser Studie sind per Definition die durch Druck lokal und zum Kopf fortleitend meist schmerzauslösenden Punkte. Sie wurden durch den manuellen Druck der Physiotherapeutin aufgrund der direkten Meldung der Patientin lokalisiert. („Die manuelle Palpation ist die einfachste und am häufigsten verwendete Methode zur Identifizierung von TrPs“ Gautschi, 2016 S. 36)

- **Reproduktion der bekannten Schmerzen/Symptome (Pain Recognition):** Die Beschwerden (Schmerzen, Dysästhesien), die die Patientin aus ihrem Alltag kennt, werden durch mechanische Provokation (Fingerdruck oder Nadelung) an der maximal druckschmerzhaften Stelle ausgelöst. Die in dieser Studie behandelten TrPs können durch mechanischer Provokation (Fingerdruck oder Druck mit Holzstäbchen) diejenigen Symptome ausgelöst, die die Patientin aus dem Alltag kennt; primär den typischen Kopfschmerz und sekundär perikraniale fortgeleiteten Schmerzen, Dysästhesien, Kraftlosigkeit. Wenn mehrere TrPs am Schmerzgeschehen mitbeteiligt sind, kann die Schmerzreproduktion an einzelnen TrPs unvollständig sein (Dejung et al., 2009; Gautschi, 2016).

Ergänzende Kriterien:

- **Gewebeverdichtung, „Knötchen“:** Innerhalb des Hartspannstrangs können vor allem im chronischen Stadium lokale, ödematöse Verquellung oder Gewebsverdichtung aufgrund einer bindegewebigen Umhüllung der TrP-Areale palpabel sein (Gautschi, 2016).
- **Lokale Zuckungsreaktion (Local Twitch Response):** Es handelt sich um eine blitzartige sicht- und palpierbare Kontraktion des Hartspannstrangs durch Schmerzprovokation an einem TrP. Sie gilt als eindeutiges Zeichen für einen TrP (100% valide, sensitiv; 100% richtig-positive Rate), ist jedoch nicht bei jedem TrP provozierbar (keine 100%ige Spezifität; falsch-negative Fälle). Sie wird eher regelhaft durch Nadel-Provokation (beim Dry Needling) auslösbar und hat in dem Fall auch einen therapeutischen Wert: der TrP wird durch die Perforation deaktiviert (Dommerholt et al., 2011; Gautschi, 2016). Der anatomophysiologische Substrat der Zuckungsreaktion ist unklar. Mense (mündliche Mitteilung 2015 an Gautschi, 2016) vermutet die erhöhte Irritierbarkeit der Muskelzellmembran aufgrund der Schädigung als Ursache für das Auslösen von Aktionspotenzialen durch mechanische Stimulation.

Die Local Twitch Response ist einer unwillkürlichen Ganzkörperzuckung bei überraschenden Schmerzen (Jump Sign) nicht gleich zu setzen. Das Jump Sign ist nicht valide und kann auch auftreten, wenn ein Nerv, ein Gelenk oder ein Ligament ohne TrP provoziert werden (Gautschi, 2016).

Bei spezifisch geschulten und palpatorisch versierten Untersuchern wurde eine gute bis hervorragende Intertester-Reliabilität (Kappa 0,71 - 0,82) zur klinischen Diagnostik der TrPs nachgewiesen (Bron et al., 2007; Gerwin et al., 1997; Licht et al., 2007; Myburg et al., 2011; Sciotti et al., 2001).

Gleichfalls konnten Al-Shenqiti et al. (2005) und Barbero et al. (2012) eine (erwartete) gute bis ausgezeichnete Test-Retest-Reliabilität (also Intratester-Reliabilität) aufweisen. Damit ist ein Vergleich „vor Therapie“ versus „nach Therapie“ der klinischen Diagnosekriterien auch als Behandlungsverlaufsmerkmale möglich. Änderungen der Ausprägung dieser Merkmale, das heißt Veränderung des Spannungszustands des Hartspannstrangs, des lokalen Druckempfindlichkeitsgrades des TrP und der von der Physiotherapeutin erforderlichen Druckintensität zur Symptom-Reproduktion ermöglichen die Beurteilung des Behandlungsverlaufs. (Die ergänzenden Kriterien zur TrP-Diagnose, wie Verbesserung der Beweglichkeit, der Kraft und der Koordination können auch herangezogen werden.) (Gautschi, 2016).

Grifftechnik zur TrPs-Behandlung

Die TrPs-Behandlung ist schmerzhaft. Es ist notwendig, die Patientin darüber zu informieren, dass die Schmerzen während und nach der Therapie im Dienst der best- und schnellst-möglichen Lösung der Kontraktionsknoten und des Bindegewebes stehen.

Vor der Therapie erfolgt eine genaue Absprache über das Schmerzausmaß. Ein eindeutiges „Stopp“-Zeichen, mit welchem die Patientin die Therapie jederzeit unterbrechen kann, wird vor Behandlungsbeginn vereinbart. Damit bestimmt die

Patientin, wie stark und wie lange die Intervention dauert. Die Therapeutin muss geduldig und nicht zu ehrgeizig sein, nicht zu viel auf einmal erreichen wollen (Simons et al., 2002).

Vier manuelle Techniken werden angewandt:

Technik I: die direkte Kompression (Finger, Daumen oder kleiner Holzstab) des TrPs gegen einen knöchernen Untergrund oder mit einem „Zangengriff“ zwischen Daumen und Mittelfinger: Sie findet mit einer Intensität statt, die den von der Patientin bekannten Schmerz auslöst und für sie erträglich bleibt, so dass sie entspannt bleiben kann (graduelle Drucksteigerung bis hoher Druck, circa 4-5 Kg/cm² für kurze Zeit ; fünf bis 30 Sekunden oder mit geringem Druck bis 90 Sekunden). Der Druck wird bis zur Schmerzlinderung bzw. zum Schmerzabklingen ausgeübt (jedoch nicht länger als 90 Sekunden). An derselben Stelle kann die Technik ein- oder mehrmals wiederholt werden. Im Weiteren ist für die Behandlungsintensität die Irritierbarkeit des Gewebes maßgebend. Reagiert die Patientin auf die Behandlung mit vermehrten Schmerzen länger als zwei Tage, muss die Behandlungsintensität reduziert werden: weniger Druck und längere Pausen. Ist das Gewebe stark irritierbar und weist die Patientin bereits eine Allodynie auf, ist das Gewebe mit einer flächigen Technik III in schmerzfreier Intensität vorzubehandeln.

Technik II: Manuelle Dehnung: Für manche Muskeln wie zum Beispiel der M. sterno-cleido-mastoideus oder M. trapezius descendens ist eine manuelle Dehnung der Triggerpunktregion zwischen Daumen und Zeige- oder Mittelfinger kombiniert mit aktiven oder assistiven Bewegungen des Kopfes der Patientin (Lösen von Crosslinks) möglich.

Technik III: Manuelle Dehnung der oberflächlichen und intramuskulären Faszie: ein tief streichendes breitflächiges Gleiten entlang des Hartspannstranges wird mit den Knöcheln der Metacarpophalangeal-Gelenke, dem Daumen oder dem

Ellbogen (je nach Topografie) zur Dehnung der oberflächlichen Faszie durchgeführt. Die gleitende Bewegung der Therapeutin erfolgt kraftvoll und äußerst langsam (in Zeitlupentempo), damit die kollagenen Fasern nicht reversibel um circa fünf Prozent an Länge zunehmen. Für mehr Effizienz dieser Technik wird vorerst der Muskel mit seiner Faszie in eine Vordehnung gebracht.

Technik IV: Manuelles Lösen verklebter intermuskulärer Faszien; das „Zupfen“; Ziel dieser Technik ist die manuelle Lösung verklebter Faszien benachbarter oder aufeinander liegender Muskeln. Die Therapeutin dringt mit ihren Fingern breitflächig und langsam zwischen zwei Muskeln in die Tiefe vor und hebt die Muskelmasse, um Verklebungen zwischen den beiden Muskeln zu lösen; zum Beispiel zwischen M. trapezius descendens und unterliegendem M. supraspinatus. Wenn es sich um antagonistische Muskeln handelt, wird der therapeutische Effekt erhöht, wenn die Patientin aktiv den antagonistischen Muskel konzentrisch rhythmisch anspannt und die Therapeutin die Zone zwischen diesen Muskeln auseinanderdehnt; zum Beispiel zwischen Mm. teres minor und major.

Es wird empfohlen in Kombination zu diesen Techniken Kryotherapie anzuwenden. Die TrPs-Techniken sind dann während der Behandlung weniger schmerzhaft und verursachen nach der Behandlung keine Hämatome.

Meistens müssen TrPs mehrmals behandelt werden, bis sie keinen fortleitenden Kopfschmerz mehr provozieren. Bei chronischen TrPs dauert die Behandlung meist drei- bis sechsmal länger. Insbesondere bei der Behandlung chronischer TrPs sollen zusätzlich zur lokalen Therapie der TrPs perpetuierende Faktoren erkannt und in die Therapie mit einbezogen werden.

Diese Techniken sind allgemein und speziell für jeden im perikranialen Bereich vorkommenden Muskel von Simons und Travell genau beschrieben und werden meist in der oben dargestellten Reihenfolge angewandt (Simons et al., 2002).

Mit der TrPs-Behandlung assoziierte Behandlungsmethoden

Die TP-Therapie kann auf lange Sicht nur erfolgreich sein, wenn im Anschluss an die TrPs-Behandlung auch auf die TrPs-verursachenden bzw. -unterhaltenden Faktoren eingegangen wird. Dafür werden weitere Behandlungstechniken mit der TrPs-Behandlung selbst kombiniert (Simons et al., 2002, Gautschi, 2016, 2008).

Es werden **Haltungskorrekturen** von Rumpf, Schultern und Kopf und **passive und aktive Mobilisationen** der oberen HWS in Flexion und der unteren HWS in Extension (=Basis-Korrektur) durchgeführt und eintrainiert (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2006; Ferracini et al., 2017, 2016; Florencio et al., 2017). Die Kopfhaltungskorrektur beinhaltet die neuro-muskuläre Re-Programmierung der tiefen Nackenflexoren: M. longus colli und M. longus capitis durch kraniozervikale Flexion mit möglichst minimalen Ausweichstrategien. Unter Beibehaltung der Basis-Korrektur werden reine und kombinierte passive und aktive Mobilisationen in allen Bewegungsfreiheiten der HWS ohne und mit manuellem Überdruck durchgeführt. Unter Beibehaltung der Basis-Korrektur werden **Dehnungsübungen** (Muskeldetonisierung) durchgeführt (Dejung et al., 2003; Simons et al., 2002, Diemer, 2010; Mc Kenzie, 1986; Oesch, 1997). Es wurde auf eine kontinuierliche **nichtforcierte Atmung** (Simons et al., 2002 Seiten 563-566) während der Auflösung von TrPs und der Dehnübungen geachtet. Die Bewegungen werden gleichmäßig, langsam und ohne Anstrengung ausgeführt. Nach der Re-Programmierung wird ein **Kräftigungs- und Ausdauertraining der oberen tiefen Nackenflexoren** unternommen, mit folgendem Ziel: zehn Mal zehn Sekunden Anspannung mit einer Kraft von sechs bis acht mmHg über zehn Wochen. Dieses Training führt zur Normalisierung der hochzervikalen Nackenfunktion (Hamilton, 2006).

4. Manuelle Lymphdrainage

„Die Lymphe, das ist das Allerfeinste, Intimste und Zarteste in dem ganzen Körperbetrieb.“ Thomas MANN, "Der Zauberberg"²⁶ (1924)

4.1. Definition der Manuellen Lymphdrainage - Rolle und Struktur des Lymphsystems im Organismus

4.1.1. Definition der Manuellen Lymphdrainage

Die Manuelle Lymphdrainage (LD) ist eine besondere manuelle physiotherapeutische Technik, wodurch der Lymphabfluss bzw. die Entstauung (Drainage) des Gewebes aktiviert wird.

Am Ende des 19. Jahrhunderts (1892) empfiehlt Ritter Alexander von Winiwarter (Chirurg) Ödeme durch Hochlagerung, Kompression und leichte Massage, von den Lymphknoten ausgehend allmählich nach distal fortschreitend und stets zu den Lymphknoten ausgerichtet, zu behandeln. Er postuliert damit nahezu alle wichtigen Elemente der modernen Ödemtherapie - leider damals ohne weiteres Verfolgen dieser Therapie -.

Erst in den 20er- und 30er- Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt das dänische Ehepaar Vodder die heutige Behandlungsform der LD. Der Nichtmediziner Vodder (20.2.1896 Kopenhagen - 17.2.1986 ebenda) (Physiotherapeut, Künstler, Dr. phil der Kunstgeschichte, Sprachexperte, Cellist und Sänger, Biologe, Mineraloge, Botaniker) braucht lange Zeit, um „die Schulmedizin“ für seine Methode zu interessieren. Trotz der Veröffentlichung seiner Erkenntnisse in Paris

²⁶ Einer der bedeutendsten Bildungsromane (Romane, die die Entwicklung einer meist jungen Hauptfigur thematisiert.) des 20. Jahrhunderts. Der Protagonist Hans Castorp verbringt sieben Jahre in der abgeschlossenen Welt eines Sanatoriums im Hochgebirge (Berghotel Schatzalp in Davos, Ostschweiz). Der Kurort wird zur Bühne für die europäische Befindlichkeit vor dem Ersten Weltkrieg.

im Jahr 1936 muss er bis 1963 warten, bis sich der deutsche niedergelassene Arzt Asdonk aus Essen mit dieser neuen Technik beschäftigt. Dieser kann mit seinem Kollegen Kuhnke durch seine erstmalige gegründete lymphologische Fachklinik wissenschaftlich beweisen, wie wertvoll die Methode im Rahmen einer Entstauung ist. Auch der Arzt Michael Földi enger Mitarbeiter von Emil Vodder fördert durch seine Schule für angehende Lymphtherapeuten die Verbreitung der LD. Dadurch wird die LD nach heftigen Widerständen als Heil- und Hilfsmittel anerkannt und ab 1973 in Deutschland durch die Krankenkasse abgerechnet. Die Anwendung ist nur dem Fachpersonal nach Absolvierung der vier Wochen (180 Unterrichtseinheiten) Zusatzausbildung an einem zugelassenen Lehrinstitut mit Abschlussprüfung erlaubt. Günther und Hildegard Wittlinger (1978) schreiben das erste Buch über die LD nach Dr. Vodder auf seiner Anregung. In den 1990er Jahren wird der Begriff der „Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie“ (KPE) für die umfassende Behandlung von Lymphödemen mit LD, Bandagierung, Ödemgymnastik und Hautpflege eingeführt.

Zwischen 1940 und 1963 wurde die LD nur in der Kosmetik wahrgenommen, obwohl Földi und seine Mitarbeiter (1948; 1951a,b; 1953a, 1954; 1953b,c; 1951c; 1952a,b) sowie Rusznyak und Mitarbeiter (1950) bereits in den 50er-Jahren die besondere Rolle des Lymphgefäßsystems im menschlichen Organismus erkannten (Bringezu et al., 2014).

4.1.2. Rolle und Struktur des Lymphsystems

4.1.2.1. Rolle des Lymphsystems

Die Hauptfunktion liegt im Abtransport von Produkten, die über das venöse System nicht gängig sind.

Die wichtigsten Aufgaben des Lymphsystems sind:

- der **Abtransport** von:
 - (überschüssiger) Gewebsflüssigkeit aus dem

Gebiet der Endstrombahn über die lymphatischen Organe bis zum Venenwinkel des Blutkreislaufes, um das Blutvolumen konstant zu halten.

- schädlichen Stoffwechselprodukten aus dem Gewebe (lymphpflichtige Last).

- die **Reabsorption von Fettsäuren aus dem Dünndarm**, um den Pfortaderkreislauf zu umgehen.

- die **Erhaltung und Förderung des Immunsystems**; unter anderem Bildung, Prägung und Transport der Lymphozyten.

Leukozyten verlassen die Blutkapillaren und gelangen über das Lymphgefäßsystem in die regionalen Lymphknoten und in den Blutkreislauf zurück.

Die Endothelzellen der Lymphkapillaren verfügen über phagozytische Aktivität.

Insgesamt fließen innerhalb von 24 Stunden durchschnittlich circa zwei Liter Lymphe durch die Lymphgefäße. Die anfallende Lymphmenge wird durch die Stoffwechsellaage, die körperliche Aktivität, die Nahrungsaufnahme und die Temperatur beeinflusst.

- Der Stoffwechsel eines Gewebes steigt bei Trauma oder Entzündung durch Freisetzung von Schmerz- und Entzündungsmediatoren. Es kommt zu einer Verstärkung der Durchblutung dieses Gewebes, einer Erweiterung der versorgenden Blutgefäße (Vasodilatation) und zu einer erhöhten Blutgefäßdurchlässigkeit (Blutgefäß-,

Kapillarpermeabilität). Die so pathologisch entstandene aktive Hyperämie verursacht in den meisten Fällen eine Ödembildung (siehe 4.1.2.3.). Die Schmerz- und Entzündungsmediatoren verringern die Aktivität des Lymphgefäßsystems. Andererseits bekommen der Ductus thoracicus und die tiefen Lymphkollektoren der Extremitäten Unterstützung von den erhöhten Pulsationen der benachbarten Arterien; Aorta respektive die Muskelarterien der unteren Extremitäten.

- Die körperliche Aktivität verursacht eine Steigerung des Stoffwechsels und damit der lymphpflichtigen Last. Außerdem kommt es zur physiologisch verursachten aktiven Hyperämie und dadurch zur Bildung einer größeren Lymphmenge (siehe 4.1.2.2. Bildung der Prä-Lymph). Das Lymphgefäßsystem spielt eine wesentliche Rolle in der Gewebsdrainage der Muskulatur. Der Pumpmechanismus der Gelenks- und Skelettmuskeln insbesondere an den Extremitäten unterstützt von außen den tiefen myofaszialen Lymphtransport. Die beschleunigte Atemfrequenz erhöht die thorakale Sogwirkung der Atmung auf die Lymphflüssigkeit. Während der Inspiration entsteht intrathorakal ein Unterdruck und intraabdominal gleichzeitig ein Überdruck. Dadurch wird die Lymphflüssigkeit der Bauchraum-Lymphgefäße nach proximal und die der venenwinkelnahe Lymphgefäße in das Blut des Venensystems eingesaugt.
- Die Nahrungsaufnahme bewirkt während des Verdauungsvorganges die Steigerung der lymphpflichtigen Fettlast. Gleichzeitig erhöhen sich die Peristaltik des Darmes sowie die Bewegungen der Verdauungsorgane, was eine

Unterstützung für die Lymphgefäßaktivität darstellt.

- Die Temperatur beeinflusst einerseits den Stoffwechsel und andererseits die Lymphgefäßaktivität. Wärme steigert den Stoffwechsel und mit ihm die lymphpflichtige Last, jedoch gleichzeitig auch die Lymphgefäßaktivität. Hitze lähmt die Lymphgefäßaktivität, während Kälte sie sowie den Stoffwechsel vermindert.

Die Sicherheitsventilfunktion dieses Systems bewirkt die mögliche Steigerung der Lymphabflussmenge durch das Lymphsystem (siehe 4.1.2.3.).

(Bringezu et al., 2014; Castenholz, 1986, 1984; Hammersen et al., 1984; Herpertz, 2010; Kasseroller et al., 2015; Kubik, 2005; Kurz, 1986; 1984; Wittlinger et al., 2010; Wittlinger, 1984)

4.1.2.2. Struktur des Lymphsystems

Das Lymphsystem setzt sich zusammen aus der Lymphe, dem Lymphgefäßsystem und den lymphatischen Organen.

- **Die Lymphe** (Latein: Lympha; klares Wasser, Quellwasser) ist Teil des Lymphsystems. Sie besteht selbst aus der lymphpflichtigen Last, den Elektrolyten, den Zellen und der Prä-Lymphe.
 - Die lymphpflichtige Last - Teil der Lymphe - beinhaltet:
 - die lymphpflichtige Eiweißlast; Proteine, die nicht durch Bindegewebsmakrophagen -Histiozyten- abgebaut werden. Vermehrte Eiweißlast besteht bei akuten Entzündungen, Verletzungen, Bakterien.
 - die lymphpflichtige Fetlast; Cholesterin und langkettige Fettsäuren, die aus dem Darm von den Darmlymphgefäßen

(Chylusgefäßen) aufgenommen werden. (Die kurzkettigen Fettsäuren gelangen über den Pfortaderkreislauf sofort in die Leber.)

- *die lymphpflichtige Zelllast;*
 - Leukozyten (Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten)
 - Erythrozyten, insbesondere bei Blutungen
 - Keime
 - Krebszellen (Lymphknotenmetastasen)
 - Unbelebte, zellähnliche Teilchen bis zu einer bestimmten Größe (Staub, Russ, Farbe, ...)
 - Bestandteile, die der Körper über seine körpereigenen Abwehrzellen nicht beseitigen kann, werden im Lymphknoten abgelagert.
 - Bei akuten Entzündungen ist die Last der Granulozyten, bei Verletzungen, die der Erythrozyten erhöht.
- *die lymphpflichtige Wasserlast;* vom arteriellen Schenkel der Blutkapillaren wird Wasser ins Interstitium abgefiltert und von dort am venösen Schenkel wieder resorbiert. Das „Zuviel“ an Wasser, welches nicht mehr von der Blutkapillare rückresorbiert werden kann, wird von den im Gewebe frei beginnenden Lymphgefäßbahnen aufgenommen.
- *die lymphpflichtigen korpuskulären Fremdstoffe;* Russ, Staub, Teer,... vorerst von Makrophagen „gefressen“ und schließlich, weil nicht abbaubar, im Lymphknoten abgelagert.

- Die Elektrolyte - Bestandteile der Lymphe - sind Stoffe, die in wässriger Lösung in der Lage sind, den elektrischen Strom zu leiten. Zu den wichtigsten Elektrolyten gehören Natrium (Na^+), Kalium (K^+),

Kalzium (Ca^{2+}), Magnesium (Mg^{2+}) (Kationen; positiv geladene Elektrolyte) sowie Chlorid (Cl^-), Phosphat (PO_4^{3-}) und Sulfat (SO_4^{2-}) (Anionen; negativ geladene Elektrolyte).

- Die „Nicht-Elektrolyte“ sind auch Bestandteile der Lymphe. Sie sind Stoffe, die nicht in Ionen spaltbar sind. Beispiele dafür sind Saccharose (Zucker), Glycerin, Urea (Harnstoff), Kreatinin.
- Zellen wie Lymphozyten, Granulozyten zirkulieren in der Lymphe und kommen bei einer Entzündungsreaktion vermehrt vor.

Die Prä-Lymphe ist die Lymphe, welche noch im Interstitium und noch nicht im Lymphgefäßsystem aufgenommen ist (Synonym: interstitielle Flüssigkeit).

Bildung der Prä-Lymphe:

Die Prä-Lymphe wird im Kapillarbereich der Blutgefäße gebildet.

- Vom arteriellen Schenkel der Kapillare wird Wasser ins Interstitium filtriert. Dieser Vorgang heißt **Filtration**. Sie wird als das Abpressen von Flüssigkeit und feinmolekularen Stoffen vom Ort höheren Druckes zu jenen niedrigeren Druckes definiert. Täglich ergibt sich eine Filtratmenge von circa 70 Liter.

Es kommt zu einer vermehrten Filtration bei:

- einer gesteigerten Gefäßwanddurchlässigkeit durch Entzündungen, Allergien, Verletzungen oder Hormone.
- einer aktiven Hyperämie durch Sport, Bewegung, Wärme oder vegetative Reaktionen.
- einer passiven Hyperämie durch venösen Rückstrom, Arteriosklerose und

- einer gesteigerten Eiweißmenge im Gewebe, wodurch der osmotische Sog ins Gewebe erhöht ist.
- Durch **Diffusion** wandern Teilchen (Spurenelemente, Hormone, Nährstoffe) vom Ort höherer Konzentration zum Ort niedriger Konzentration. Täglich kommt es zu 20.000 bis 60.000 Liter Diffusionsmenge.
- Durch **Osmose** wandert die Flüssigkeit zum Ort höherer Konzentration. Das Eiweiß im venösen Schenkel der Blutkapillaren zieht das Wasser aus dem Interstitium an; circa 90% Reabsorption der Flüssigkeit aus dem Interstitium ins Gefäßsystem. Die restlichen zehn Prozent bilden die Prälymphe. Die Gewebseiweiße bewirken auch eine geringe Osmose vom arteriellen Schenkel ins Gewebe. Eine geringe Filtration vom Gewebe in den venösen Schenkel des Kapillarsystems wird auch vom Gewebedruck ausgeführt.

Starling'sches Gleichgewicht:

Im arteriellen Schenkel muss der Kapillardruck (ca. 40 mmHg) höher sein als der osmotische Sog.

Im venösen Schenkel muss der osmotische Sog höher sein als der Blutkapillardruck (ca. 10 mmHg), um die Möglichkeit einer Ödembildung tunlichst zu vermeiden.

Eine Störung des Gleichgewichts durch passive Hyperämie (venöse Rückflussstörung) oder Hypoproteinämie (Erniedrigung des Serum-Eiweißes) führt über eine Verlängerung der Filtrationsstrecke im Kapillarbereich zu einem Anstieg der interstitiellen Flüssigkeit also zur Ödembildung.

Eiweiße, von denen Reabsorption ausgeht, können den Naturgesetzen folgend nicht selbst per Reabsorption aus dem

Interstitium in die Blutbahn zurückgelangen. Diese Pflicht fällt dem Lymphgefäßsystem zu („lymphpflichtige Eiweißlast“).

Aufgrund eines durchgehend negativen, das heißt subatmosphärischen interstitiellen Druckes (ausgenommen sind Nieren, Leber, Darm, das Myokard während der Diastole und das Gehirn), verbunden mit einem höheren kolloidosmotischen Druck der Gewebsflüssigkeit (bis ca. 10 mmHg), findet in Wirklichkeit gar keine effektive Reabsorption statt. Die Folge ist, dass das Lymphgefäßsystem zumindest in der Haut und den Extremitäten, die gesamte Filtrationsmenge aufnehmen muss (fünf bis sieben Liter). Diese enorme „Primärlymphmenge“ reduziert sich erst während der Passage durch die Lymphknoten, wo mindestens 50% des Wassers in die dortigen Blutkapillaren rückresorbiert wird. Das führt zu einer Restmenge der Lymphe von täglich zwei bis drei Liter, die über beide Venenwinkel dem venösen Blut zugeführt werden.

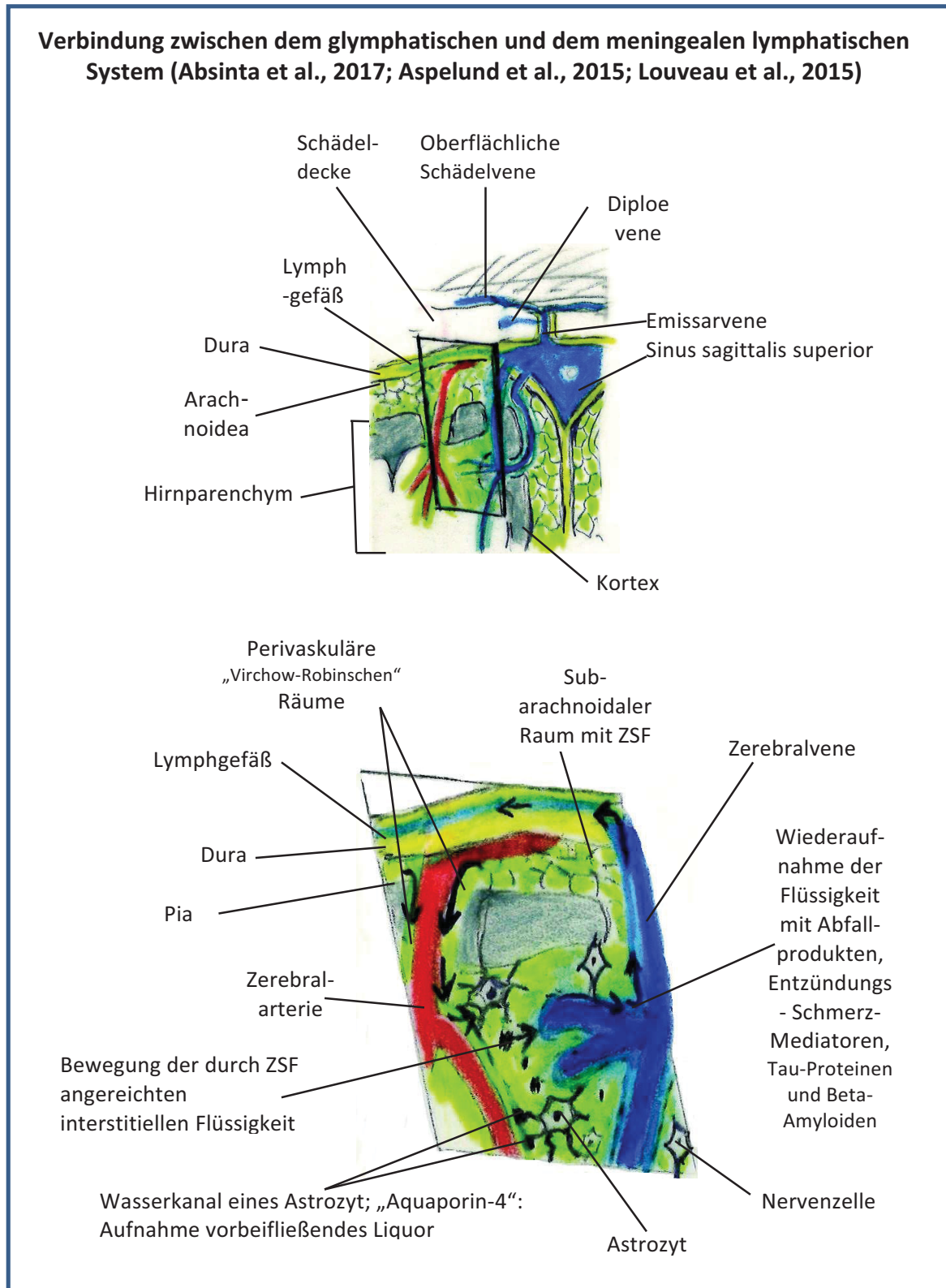
Die Prälymphe des Interstitiums gelangt durch Diffusion entlang der kollagenen bzw. elastischen Fasern zu den initialen Lymphgefäßen.

Die Entsorgung der lymphpflichtigen Last des Blutgefäßsystems selbst gelingt initial in Form einer Prälymphe, welche in der Tunica externa (Adventitia) der Blutgefäßwand durch die sogenannte „Virchow-Robin’schen Räume“ der größeren Blutgefäße fließt; zum Beispiel in der Aorta, Vena (V.) cava oder den großen hirnversorgenden Blutgefäßen Arteria (A.) carotis interna, V. jugularis. Die Prälymphe wird dann in der Adventitia weiter durch die Gefäßwand-Lymphkapillaren, die sogenannte „Lymph-Vasa vasorum“, parallel der venösen und arteriellen Vasa vasorum transportiert. Auch intrakraniell bewegt sich die lymphpflichtige Last des Gefäßsystems des Gehirns in den Virchow-Robin’schen Räumen

der Adventitia der zerebralen Blutgefäße. Trotz der Blut-Hirn-Schranke, das heißt der selektiv durchlässigen Schranke zwischen Blutkapillaren und Hirnsubstanz, welche die schädliche Stoffe der Blutbahn von den Nervenzellen abhält, können lymphpflichtige Stoffe von der Blutbahn im ZNS anfallen. Dies trifft zu bei Steigerung der Durchlässigkeit der Barriere bei Entzündung (zum Beispiel bei Meningitis, Enzephalitis oder Meningoenzephalitis, steriler Hirngefäßentzündung, Migräne) und bei Hirnblutung entweder traumatisch (zum Beispiel bei einem Schädel-Hirn-Trauma) oder anlässlich eines hämorrhagischen Insults. Die Eiweißlast und andere lymphpflichtige Stoffe des ZNS in der Gehirn- und Spinalflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) werden über mehrere Wege abtransportiert. Einerseits wird der Liquor in den Plexus choroidei der Hirnventrikel, wo er gebildet wurde, wieder resorbiert, andererseits gelangt er über die Hirn- und Spinalnervenaus- bzw. -durchtritte in extrakranielle bzw. extraspinale Lymphgefäße.

Abbildung 7:

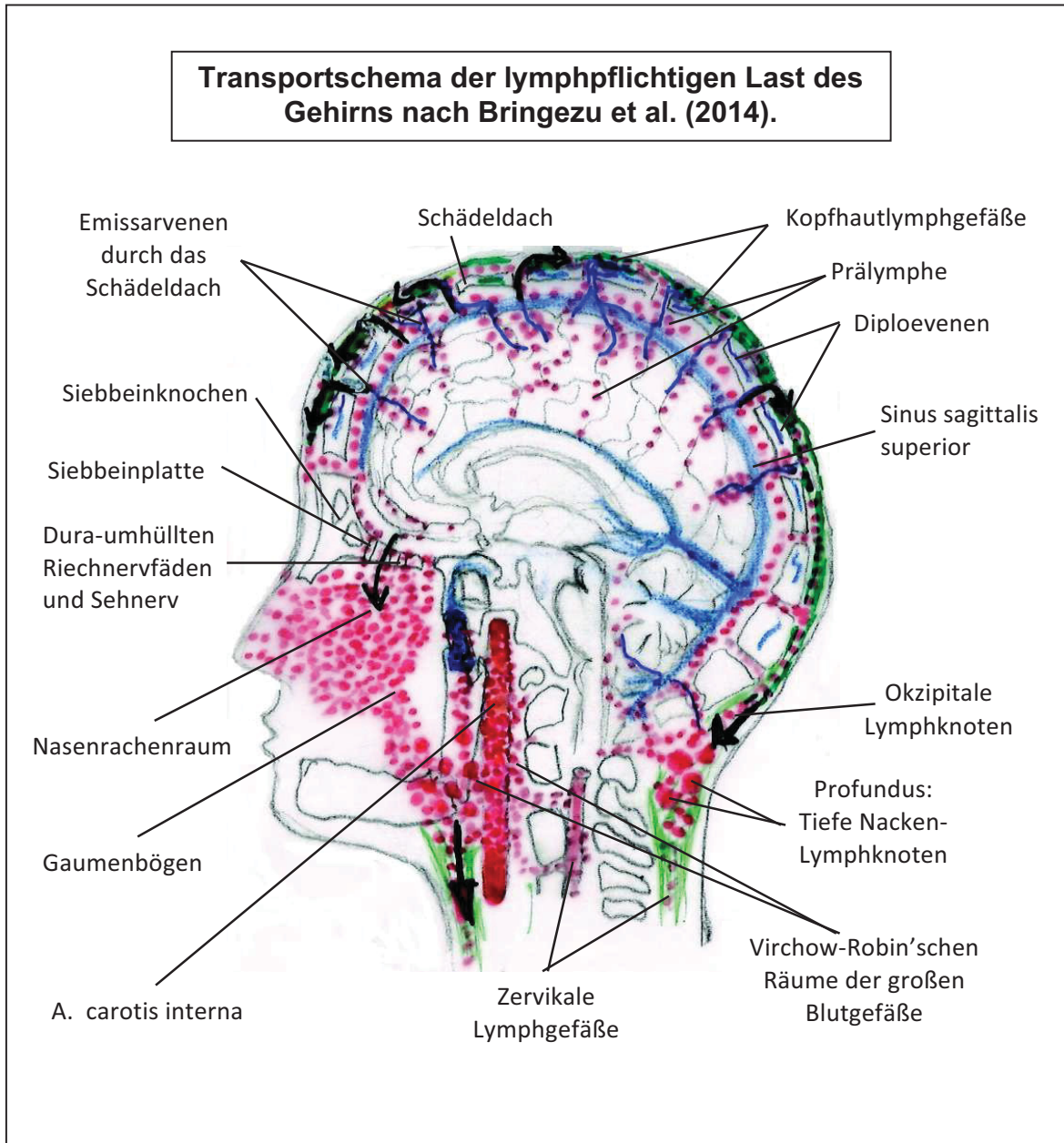
Abfluss der lymphpflichtigen Last des Gehirns nach Absinta et al. (2017), Aspelund et al., (2015) und Louveau et al. (2015)



ZSF: Zerebrospinale Flüssigkeit

Abbildung 8:

Abfluss der lymphpflichtigen Last des Gehirns nach Bringezu und Schreiner (2014).



Die durale Prä-Lymphe fließt über die Spalträume der Emissarvenen durch das Schädeldach zwischen dem Sinus sagittalis superior und den Schädelvenen der Kopfschwarte und weiter über die Kopfhautlymphgefäße zu den okzipitalen Lymphknoten (Lnn. occipitales) und von dort zum Profundus. Die Prä-Lymphe fließt außerdem über: - die Siebbeinplatte (entlang der Riechnervfäden und des Sehnervs), den Nasenrachenraum und Gaumenbögen zum Profundus - die Virchow-Robin'schen Räume der großen hirnversorgenden Blutgefäße zum Profundus - die zervikalen Lymphgefäße zum Profundus und Terminus.

Die lymphpflichtige Last des Gehirns fällt im Liquor an und verlässt das Gehirn entlang der Seh- und Riechnervenfäden durch die Siebbeinplatte, durch die Schädelknochen zu Kopfhautlymphgefäßen sowie über die neulich identifizierten Dura-Lymphgefäße (Absinta et al., 2017; Aspelund et al., 2015; Louveau et al., 2015) (siehe 4.2. Abbildung 7 und 8).

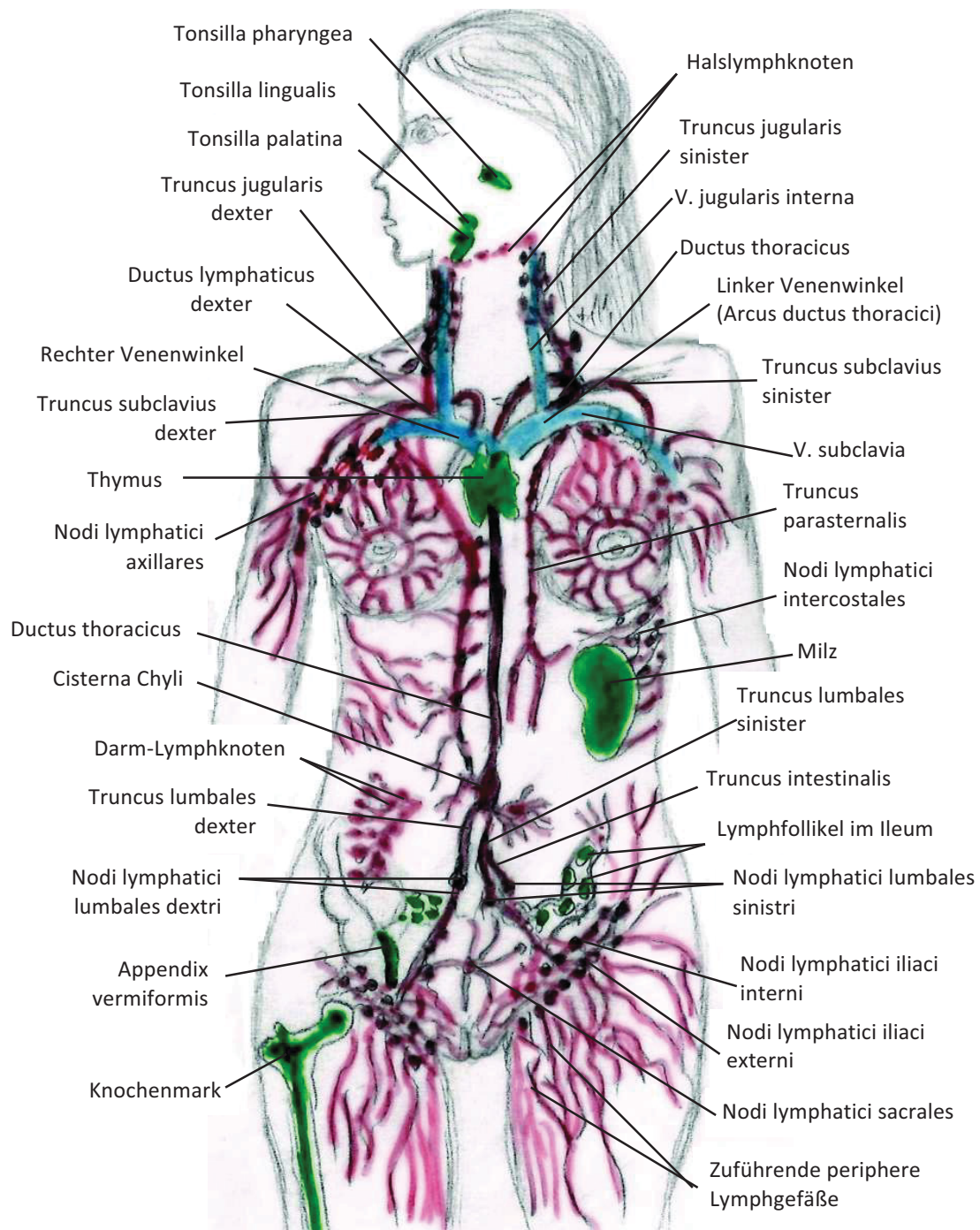
Die Dura-Lymphgefäße, die Kopfhautlymphgefäße und die Lymphgefäße des Nasen-Rachenraumes münden dann in die tiefen Halslymphknoten. Damit besteht eine Verbindung zwischen dem Liquor cerebrospinalis und dem Lymphgefäßsystem und diese spielt für den Liquorraum eine Sicherheitsventilfunktion (Castenholz, 1986, 1984; Hauck et al., 1978; Herpertz, 2010; Kubik, 2005; Zöltzer, 2001, 2002, 2003).

- **Das Lymphgefäßsystem** (Abbildung 9) ist Teil des Lymphsystems. Es ist ein Einbahnsystem, das die Lymphe von der Peripherie über die Lymphknoten und andere lymphatische Organe ins Zentrum zum Venenwinkel des Blutkreislaufes transportiert. Es ist ein dem Venensystem parallel gestelltes Drainagesystem. Das Lymphgefäßsystem beinhaltet die initialen Lymphgefäße, die Präkollektoren, die Kollektoren, die großen Lymphstämme, den Ductus thoracicus, inkonstant den Truncus lymphaticus dexter, die Chylusgefäße und die Cisterna chyli. Da es nur einen Halbkreis darstellt, spricht man nicht von Lymphzirkulation, sondern nur von Lymphtransport.
 - Die initialen Lymphgefäße; Sie sind der Beginn des Lymphgefäßsystems. Das initiale Lymphgefäßgeflecht (initialer Lymphgefäßplexus) besteht aus Lymphkapillaren, - richtig genannt - Lymphsinus und den Präkollektoren, auch prälymphatische Kanäle genannt. Der Übergang zwischen beiden ist fließend und nur elektronenmikroskopisch unterscheidbar. Die initialen Lymphgefäße sind im Interstitium in den Gewebsspalträumen zu finden. Sie bilden

hier ein Netzwerk. Sie sind kleiner als 1/10 mm und damit für das bloße Auge nicht erkennbar. Sie sind jedoch größerlumig (50-100 µm) als die kleinsten Blutgefäße (Lumen der Blutkapillaren: 3-8 µm, Lumen der Venolen: 8-30 µm). Ein initialer Lymphsinus liegt als hohlraumartiges Anfangsgebilde wie ein Handschuhfinger, einseitig blind geschlossen, im interstitiellen Gewebe. Die initialen Lymphsinus sind aus einer Schicht Epithelzellen und aus Endothelzellen aufgebaut. Keine Basalmembran, keine Klappen und keine Muskulatur sind vorhanden. Dieses Endothelzellgebilde ist durch eine Bindegewebsfaserschicht umhüllt, deren Filamente parallel zur Endothelzellschicht (Basalfilamente) oder radiär angeordnet sind (Ankerfilamente). Diese verankern die Lymphsinus im Bindegewebe des Interstitiums und erfüllen gleichzeitig eine Öffnungsfunktion. Die Endothelzellen der Lymphsinus überlappen sich zungenförmig bzw. zipfelartig mit den Nachbarendothelzellen (Castenholz, 1998a,b). Sie stellen Hauptöffnungsstellen zum Interstitium (wie offene Fugen; „open junctions“) und eng aneinanderliegende dichte Fugen („tight junctions“) dar. Bei Zunahme der Gewebeflüssigkeit öffnen sich durch Zugkräfte auf das Ankerfilamentsystem, die open junctions, auch Lymphpforten (Herpertz, 2010), Einflussventile, Flatterventile oder Einflussöffnungen (Rautenfeld DBerens v et al., 1987) genannt. Bei Ödembildung im Interstitium erweitern sich die open junctions und die prälymphatischen Kanäle, so dass größere Partikel passieren können. Die Endothelzellen der Lymphsinus haben vermutlich auch eine aktive Funktion bei der Lymphbildung im Sinne einer Zytopenmpsis von „außen nach innen“ („pempsis“ griechisch Sendung), das heißt eines rezeptorabhängigen Bläschen- oder Vesikeltransportes durch eine Zelle (Transzytose, Pinozytose) (Kubik,

Abbildung 9: Das Lymphgefäßsystem des Menschen

Lymphbahnen- und Lymphknotensystem des Rumpfes



1995; 2005; Zöltzer, 2001; 2002;2003). Die Mehrheit der vorhandenen Lymphsinus, die unter normalen Stoffwechselvorgängen nicht gebraucht werden, stellt ein Potenzial dar, das unter gesteigerten Stoffwechselbedingungen eine Ödembildung verhindern kann. Die Lymphsinus sind einschließlich der Dura (1816 durch den Anatomist Mascagni beschrieben und erst durch Absinta et al., 2017; Aspelund et al., 2015; Louveau et al., 2015 durch Kontrastmittel-MRI und Fluoreszenzmikroskopie festgelgt.) in allen Organen vorhanden, außer im Hirnparenchym, in der Linse und im Glaskörper des Auges, in der Kompakta des Knochens, im Knorpel und in allen nicht durchbluteten Hautteilen, wie Epidermis und ihren Anhangsgebilden Haare und Nägel. Die Lymphsinus ragen in die Gewebsspalträume. In der Haut befinden sie sich in der Dermis (oder Corium, „Lederhaut“) bereits in der papillären Schicht zwischen Subcutis (Unterhaut) und Epidermis (Oberhaut).

In der Skelettmuskulatur sind die initialen Lymphgefäße in den einzelnen Muskelfaserbündeln bis zum Perimysium²⁷ (nicht im Endomysium²⁸) lokalisiert. In den Sehnen befinden sie sich in den einzelnen Sehnenfaserbündeln bis zum Peritendineum internum²⁹. In den Gelenken sind sie in der Synovialhaut (Membrana synovialis) sowie im Periost der beteiligten Knochen zu finden.

Sie werden in der Tunica externa (Adventitia) aller größeren Blutgefäße

²⁷ Schicht aus Bindegewebe, die in die Tiefe des Skelettmuskels einstrahlt und die Muskelfaserbündel zu funktionellen Bündeln zusammenfasst. Im Perimysium verlaufen Blut- und Lymphgefäße, sowie Nerven, die den Muskel versorgen.

²⁸ Schicht aus Bindegewebe, welche die einzelnen Muskelfasern eines Skelettmuskels oder die einzelnen Fasern der glatten Muskulatur umgibt. Zusammen mit dem Perimysium und der Faszie trägt sie zur Reißfestigkeit des Muskels bei.

²⁹ Schicht aus lockerem fibrösem Bindegewebe, die die Kollagenfasern einer Sehne außen umhüllt. Das Peritendineum bildet das innere Blatt der Sehnencheiden. Peritendineum internum: Bindegewebe, das in die Sehne eintritt und dort einzelne Faserbündel umfasst. Peritendineum externum: Die äußere Bindegewebshülle

„Lymph-Vasa-vasorum“ genannt. Auch periphere Nerven besitzen im Epineurium³⁰ Lymphgefäße. Sie starten an der Stelle, an der der periphere Nerv durch die Dura mater spinalis hindurchtritt.

(Berens von Rautenfeld et al., 1996; Castenholz, 1984; Földi et al., 1993)

- Die Präkollektoren sind größere Lymphgefäßabschnitte (150 µm), in denen einzelne Lymphsinus einmünden. In diesen Abschnitten wird zum ersten Mal die lymphpflichtige Last vorgesammelt. Daher werden sie Präkollektoren genannt. Sie besitzen bereits Klappen (Taschenklappengebilde), keine Muskelschicht und ihre etwas dickere Endothelzellwand weist vereinzelt zirkulär angeordnete glatte Muskelzellen auf. Sie transportieren die Lymphe aus den Lymphsinus zu den tiefer liegenden Transportgefäßen, den Kollektoren (Wittlinger et al., 2010; Zöltzer, 2002).
- Die Kollektoren befinden sich im Anschluss an den initialen Lymphgefäßplexus. Sie haben einen Durchmesser von 600 - 1500 µm (0,6 - 1,5 mm) und sind mit dem bloßen Auge erkennbar. Sie besitzen durch ihre glatte Muskulatur eine Eigenmotorik von fünf bis zehn Kontraktionen pro Minute. Die Dehnungsrezeptoren in der Gefäßwand erkennen eine vermehrte Gefäßfüllung und erzeugen eine höhere Frequenz der Motorik. Die Kollektoren der Subkutis entsorgen die darüberliegende Haut. Das Lymphgefäßsystem der Haut, zusammengesetzt aus den Kollektoren der Subkutis und den initialen Lymphgefäßen der Dermis, bildet insgesamt das „oberflächliche Kollektorsystem“, auch „epifasiales“ oder „subkutanes“ Kollektorsystem genannt. Von allen Organen ist in der Haut und Schleimhaut das Lymphkapillarnetz für die Abwehr am

³⁰ Äußerste Schicht des Bindegewebes, das einen Nerv samt Gefäße, die ihn versorgen, umgibt.

dichtesten. Das Lymphsystem der Muskeln, Sehnen, Gelenke, Knochen, Nerven, inneren Organe, ... entspricht dem tiefen Lymphsystem. Die ableitenden Kollektoren der Gelenke befinden sich in der äußeren Kapselschicht (Membrana fibrosa oder Stratum fibrosum). Wie für das venöse System verbinden Perforansgefäße beide Systeme miteinander und regulieren Druckschwankungen zwischen beiden. Die Lymphe wird zum tiefen System gedrückt, wenn der Druck im Oberflächlichen hoch ist und nicht umgekehrt. Kein System kann das andere kompensieren. Der Transport der lymphpflichtigen Last in das venöse System geschieht lediglich allein durch das tiefe System (Földi et al., 1993; Herpertz, 2010; Kubik, 1995; 2005).

- Die großen Lymphstämme führen die Lymphe zum größten menschlichen Lymphstamm, dem „Ductus thoracicus“, und über ihn zum linken Venenwinkel sowie zum rechten Venenwinkel, -wenn vorhanden-, über den Ductus (auch Truncus) lymphaticus dexter. Sie besitzen Klappen und die Wandungen bestehen aus einem mehrschichtigen Muskelgewebe und einem Geflecht aus kollagenen und elastischen Fasern. In der Nähe der Klappen liegen unter der Intima stärkere Muskelzüge. Der Klappenbereich selbst ist muskelfrei. Die ernährenden Gefäße dringen durch die Adventitia bis zur Muskelschicht. Im Folgenden werden die weiteren Lymphgefäßstämme im Einzelnen genannt:

- die Trunci lumbales (dexter und sinister),
- der Truncus intestinalis, auch „gastrointestinalis“ genannt.

Diese Gefäße bilden den Ductus thoracicus.

Jeweils dexter und sinister

- die Trunci parasternales,
- die Trunci intercostales,
- die Trunci tracheobronchiales,
- die Trunci mediastinales.

Diese Gefäße können einen gemeinsamen Gefäßstamm bilden: den Truncus bronchomediastinalis dexter und sinister.

- die Trunci subclavii (Lymph aus den Lnn. Axillares),
- die Trunci jugulares (Lymph aus der Kopf-Hals-Region) (Jugularis),
- inkonstant: die Trunci supraclaviculares (Lymph aus den Lnn. Supraclaviculares).

Auf der rechten Seite führen diese Gefäße die Lymph über den rechten Venenwinkel in das Venensystem.

Inkonstant bilden diese Gefäße auf der rechten Seite einen gemeinsamen Gefäßstamm: den Ductus oder Truncus lymphaticus dexter. Er führt die Lymph in den rechten Venenwinkel. Der Punkt der Ankunft der Lymph aus dem Ductus lymphaticus dexter in das Venensystem im Bereich der rechten Schlüsselbeingrube oder der Fossa jugularis dexter wird in der Lymphdrainage „Terminus“ genannt (Siehe 4.3.2. Abbildung 10).

Auf der linken Seite führen diese Gefäße die Lymph in den Ductus thoracicus. Der Punkt der Ankunft der Lymph aus dem Ductus thoracicus in das Venensystem im Bereich der linken Schlüsselbeingrube oder der Fossa jugularis sinister wird in der Lymphdrainage „Terminus“ genannt (Siehe 4.3.2. Abbildung 10).

- Der „Ductus thoracicus“ oder Hauptlymphgang oder Milchbrustgang verläuft in unmittelbarer Nähe der Bauch- und Brusttaorta bzw. der Speiseröhre.

Er entsteht aus:

- dem Truncus lumbalis dexter
- dem Truncus lumbalis sinister
- dem Truncus intestinalis (auch gastrointestinalis genannt)

Diese drei Gefäße werden als „Wurzeln“ des Ductus thoracicus bezeichnet. Sie kommen auf der Höhe des thorakolumbalen Übergangs in der Cisterna chyli zusammen.

Er führt die Lymphe aus:

- den beiden unteren Extremitäten
- dem Becken
- dem Bauch
- den Chylusgefäßen
- dem linken Arm
- der linken Schulter
- der linken Brust
- der linken Kopfregion

in den linken Venenwinkel in das Venensystem.

- Inkonstant der „Truncus lymphaticus dexter“ führt die Lymphe aus:

- dem rechten Arm
- der rechten Schulter
- der rechten Brust
- der rechten Kopfregion

in den rechten Venenwinkel in das Venensystem.

- Die „Chylusgefäße“ nehmen zusätzlich die langkettigen Fettsäuren aus dem Darm auf. Sie münden in die Cisterna chyli oder direkt in den Ductus thoracicus.
- Die „Cisterna chyli“ ist die erste Sammelstelle für den Inhalt der Chylusgefäße. Sie befindet sich hinter dem Magen, im Beckenraum circa in der Höhe von Th12-L2. Aus ihr entspringt der Ductus thoracicus.
- **Die lymphatischen Organe** sind Teil des Lymphsystems. Sie umfassen die Lymphknoten, die Mandeln, den Thymus, die Milz, den Knochenmark und die Schleimhaut.
 - Die Lymphknoten (Latein: Nodi lymphoidei oder lymphatici, Abkürzung: Nll. oder Lymphonodi: Lnn., Singular Nodus lymphoideus oder lymphaticus: Nl. oder Lymphonodus: Ln.) sind „Filterstationen“ für die Lymphe. Ihre Anzahl beträgt beim Menschen circa 600-700. Sie gehören zum Abwehrsystem (Immunsystem).
 - Die wichtigsten Lymphknoten-Stationen befinden sich in der Halsregion (Nll. cervicales anteriores superficiales und profundi, Nll. cervicales laterales superficiales und profundi superiores [Profundus] und inferiores, Nl. occipitalis profundus [Occiput], Nll. occipitales superficiales, Nll. comitantes nervi accessorii, Nll. submentales und submandibulares, Nll. parotidei [Parotis], Nll. retroauriculares bzw. mastoidei), im Bauchraum, in den Achselhöhlen, in der Leistengegend, in den Kniekehlen und den Ellenbeugen.
 - Die Lymphknoten haben an die Reinigung bzw. Filtrierung der Lymphe, die Immunabwehr des Organismus und die Regulierung des Protein- und Wassergehaltes der Lymphe teil. Tumorzellen werden durch die Lymphknoten und das

Lymphgefäßsystem im Allgemeinen verschleppt und ausgebreitet. Es kommt zur Metastasierung von Tumorzellen.

- Die Reinigung findet durch Phagozytose bzw. Filtrierung der Lymphe statt.

Lymphozyten, Makrophagen und Uferzellen machen durch Phagozytose schädliche Stoffe unschädlich. Es handelt sich um abgetötete, aber auch lebendige Keime, Mikroorganismen, Toxine, Krebszellen, Zellfragmente und andere Antigene, unbelebte, zellähnliche Teilchen bis zu einer bestimmten Größe (Staub, Russ, Farbe, Teer...), Erythrozytenlast (bei Verletzungen stärker) und Granulozytenlast (bei Entzündungen stärker). Sie werden entweder vollständig verdaut, oder, falls sie nicht abbaubar sind, im Lymphknoten gespeichert. Damit gelangt schädliches Material nicht in die Blutbahn.

- Die Lymphknoten produzieren insbesondere im Rahmen der Immunabwehr Lymphozyten T und B.

Die aufgenommenen Antigene werden in der Lymphe den T- und B-Zellen dargeboten und lösen als Immunreaktion die Bildung Antigen-determinierter Zellen aus. Damit enthält grundsätzlich die den Knoten zufließende Lymphe weniger Lymphozyten als die abfließende.

- Die Lymphknoten regulieren den Protein- bzw. Wassergehalt der Lymphe, damit diese ein konstantes Verhältnis zwischen beiden aufweisen kann. Ist die Proteinkonzentration in den afferenten Gefäßen erhöht werden die Lymphknoten proteinfreie Flüssigkeit in die Lymphe filtrieren. Umgekehrt wird bei zu niedrigem

Proteingehalt Flüssigkeit entzogen. In den Lymphknoten wird mindestens 50% des Wassers in die dortigen Blutkapillaren aktiv rückresorbiert (aktiver Vorgang wie an den Nierentubuli und im Darm).

- Die Ausbreitung und Metastasierung von Krebszellen findet über efferente und afferente Lymphbahnen (wenn die efferenten entfernt wurden oder nicht passierbar sind.) sowie die Blutbahn.
- Die Mandeln enthalten zahlreiche Lymphozyten und dienen unter anderem als erste Anlaufstelle für Keime, die über die Nase oder den Mund aufgenommen wurden.
- Der Thymus liegt hinter dem Brustbein direkt vor dem Herzen. Er ist bis in die Pubertät stark entwickelt und bildet sich dann unter Ersatz des funktionellen Gewebes durch Fett und Bindegewebe zurück. Unter besonderen Bedingungen kann er seine Funktion, unter anderem die Prägung von T-Lymphozyten, wieder aufnehmen.
- Die Milz liegt im linken Oberbauch. Ihre Funktion umfasst die Phagozytose und den Abbau von alten oder defekten Erythrozyten durch Makrophagen, den Abbau von Mikroorganismen, Immunkomplexen und die Differenzierung und Proliferation von B- und T-Lymphozyten (antigen-induziert).
- das Knochenmark ist auch der Ort der Bildung unter anderem von Lymphozyten.
- Die Schleimhaut ist auch von Lymphozyten versorgt.

Alle lymphatischen Organe sind durch die Bildung bzw. Proliferation und die Prägung der Lymphozyten (T und B) sowie die Antigenbekämpfung am Immunsystem beteiligt.

(Bringezu et al., 2014; Földi et al., 1993; Kubik 1995; 2005; Berens von Rautenfeld et al., 1996)

4.1.2.3. Lymphfluss, Sicherheitsventilfunktion und Ödembildung

Die Kontraktion der einzelnen Angione³¹ kann sich an die Flüssigkeitsmenge im Interstitium anpassen. Bei geringer Menge anfallender lymphpflichtiger Last kontrahieren sich die Angione sporadisch. Bei einer größeren Menge kontrahieren sie sich in Serie sowie häufiger und schneller.

Die durchschnittliche Kontraktionsfrequenz beträgt in Ruhe acht bis zwölf pro Minute (Földi et al., 1993; Rautenfeld DBerens v, 1987) und erzeugt einen Lymphstrom von fünf bis zehn Zentimeter pro Minute. Bei schnellerer Kontraktionsfrequenz kann dieser bis zu 80 cm pro Minute erreichen. In den Lymphknoten verlangsamt sich der Lymphstrom bis auf ein Hundertstel, sodass die Lymphknotenpassage bis zu 20 Minuten dauern kann. Das Lymphzeitvolumen gemessen in ml/min ist die Lymphmenge, welche pro Zeiteinheit durch einen Lymphgefäßabschnitt also ein Angion fließt. Dieses lässt sich um das zehn bis 50-fache steigern. Das damit erreichte höchstmögliche Lymphzeitvolumen entspricht der Transportkapazität des Lymphgefäßsystems nach Ausschöpfung seiner maximalen Sicherheitsventilfunktion. Die maximale Transportkapazität des Lymphgefäßsystems durch Aktivierung der „Sicherheitsventilfunktion“ entspricht 20-25 Liter pro Tag (Földi et al., 1993; Herpertz, 2010; Kubik, 1995; 2005; Zöltzer, 2002).

Drei Arten von Ödemen können entstehen:

³¹ Lymphgefäßsegment zwischen zwei Klappenpaaren, das eine Länge von drei bis 15mm erreichen kann. Der Klappenabstand wird nach proximal des Ankunfts des Lymphsystems in das venöse System hin weiter und ist im Ductus thoracicus mit vier bis acht cm am größten. Ihre Anzahl beim Erwachsenen wird auf circa 10 000 bis 15 000 geschätzt. Ein Lymphangion besitzt eine längsverlaufende und eine ringförmige Muskulatur. Die zahlreichen Nervenendigungen der Muskelschicht stehen mit parasympathischen Nervenfasern, die das Lymphangion zur Kontraktion anregen in Verbindung. So wird die Lymphe weitertransportiert. Aufgrund dieser Kontraktionen wird es auch als „Lymphherz“ bezeichnet (Herpertz, 2006; Kasseroller et al., 2015).

Das lympho-dynamische Ödem:

Lympho-dynamische Ödeme sind Ödeme, die wegen einer Störung der Wasser- und eventuell der Eiweißlast unter strukturell und funktionell normalem Lymphgefäßsystem entstehen. Das Lymphgefäßsystem ist völlig gesund und leistungsfähig, jedoch an seine physiologischen Grenzen gebracht. Trotz Auslastung der Transportkapazität entsteht ein Überhang, das Ödem. Es handelt sich um eine dynamische Insuffizienz, auch als „Hochvolumeninsuffizienz“ bezeichnet. Sie entsteht durch Störung im Starling'schen Gleichgewicht aufgrund passiver oder aktiver Hyperämie mit erhöhter Blutgefäß-, Kapillarpermeabilität oder Hypoproteinämie. Die lympho-dynamischen Ödeme sind in erster Linie eiweißarm, weil das Lymphgefäßsystem in der Lage ist, die Proteine vom Interstitium abzutransportieren. Eine Ausnahme bilden die lympho-dynamischen Ödeme, welche wegen einer Entzündung entstanden sind und de facto ursächlich eiweißreich sind. Im Folgenden stehen klinische Beispiele für passive Hyperämie: eine venöse Insuffizienz (bis Anfang des II-Stadium), bedingt durch eine Thrombosierung (tiefe Bein- / Beckenvenenthrombose) oder durch krankhafte Venenerweiterungen (Phlebektasie), eine Insuffizienz des rechten Herzens (Ventrikel) mit folgendem Rückstau im Venensystem, Cor-pulmonale oder Asthma cardiale. In allen Fällen kommt es zur venösen Abflussbehinderung im latenten Stadium mit Verlängerung der Filtrations- und Verkürzung der Reabsorptionsstrecke der Kapillare. Es resultieren Überfiltration sowie Übersteigerung und Überschreitung der Lymphtransportkapazität (Ödeme bei zu hohem hydrostatischem Druck im Niederdrucksystem).

Eine vermehrte Durchlässigkeit der Blutkapillarwände (Kapillarpermeabilität) führt zu lympho-dynamischen Ödemen. Entzündungen führen, unabhängig vom auslösenden Mechanismus, immer zu einer Vergrößerung der Endothelzelllücken der Blutkapillarwände sowie zu einer Stoffwechselsteigerung und aktiven Hyperämie. Es folgt der Ausstrom ins Interstitium eiweißreichen Plasmas mit

Austritt aus den Blutkapillaren von Schmerz- und Entzündungsmediatoren (Exsudation, exsudatives Ödem). Entzündungen schaffen ein reversibles eiweißreiches Ödem. Klinische Beispiele für Ödeme bei vermehrter Durchlässigkeit der Blutkapillarwände lauten Rheuma, Trauma, postoperative Entzündung, Komplex regionales Schmerzsyndrom (Complex regional pain syndrom; „Morbus Sudeck“), Allergien, Gewebsreaktionen auf Bakterientoxine, Stoffwechsel- und Abbauprodukte von Tumoren oder Gifte mit Kapillarwandschädigung.

Ödeme entstehen bei Verringerung des onkotischen Drucks durch Hypoproteinämie. Es handelt sich um eine Senkung der durchschnittlichen physiologischen Plasma-Proteinmenge von 65-80 g/l dauerhaft auf unter 60 g/l. Dadurch vermindert sich die onkotische Druckdifferenz zwischen Plasma und Interstitium und darüber hinaus der onkotische Sog im venösen Schenkel der Kapillare. Klinische Beispiele sind: Nieren-, Darmerkrankungen mit abnormaler Ausscheidung von Proteinen, Lebererkrankungen mit Störung der Proteinbildung und Ernährungsmangel (Aszites).

Die LD hat im Rahmen lympho-dynamischer Ödeme einen empfohlenen bis hohen Stellenwert bei postoperativen und posttraumatischen Schwellungen und bei steril-entzündlichen Ödemen wie rheumatischer Schwellung, Sudeck-Symptomatik, bei Hemiparese nach apoplektischem Insult und Migräne (Asdonk, 1975, 1976; Bringezu et al., 2014; Kurz, 1986, 1984).

Das lympho-statische Ödem oder das Lymphödem:

Lympho-statische Ödeme sind Ödeme, die aufgrund einer Störung des Lymphgefäßsystems unter normaler Wasser- und Eiweißlast entstehen. Das Lymphgefäßsystem ist selbst insuffizient, das heißt die normale Bewältigung der Wasser- und Eiweißlast ist nicht möglich. Es handelt sich um eine statische, strukturelle Insuffizienz, auch als „Niedrigvolumeninsuffizienz“ bzw. mechanische

Insuffizienz bezeichnet. Es entwickelt sich stets ein eiweißreiches Lymphödem, weil die Proteine im Interstitium wegen eines defekten Lymphgefäßsystems nicht abtransportiert werden können. Lympho-statische Ödeme sind chronisch und prinzipiell nicht vollständig korrigierbar. Klinisches Beispiel: durch primäre angeborene Fehlanlage des Lymphgefäßsystems (Hypoplasie, Hyperplasie, zonale Aplasie initialer Lymphgefäße) oder sekundäre Insuffizienz des Lymphgefäßsystems bei malignen Tumorgeschehen, durch Ablagerungen von Zellen in Lymphknoten und resultierende Blockierung des Lymphabflusses, nach operativer Lymphknoten-Entfernung oder nach Lymphknoten-Ablation, wegen Bestrahlungstherapie bei Krebs, eine chronisch-venöse Insuffizienz ab Stadium II (chronisch-venös-lymphatische bzw. venös-lymphostatische Insuffizienz) (Beginn der Zerstörung des Lymphgefäßsystems), post-infektiöse Zerstörung durch Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze) (Lymphangitis) oder post-traumatische Verletzung oder Zerstörung von Lymphgefäßen, ansonsten auch bei Lipödem (auch „Lipohypertrophie“ genannt; Beeinträchtigung des Lymphgefäßsystems, wegen hormonell und metabolisch verursachter Fettgewebsvermehrung).

Die LD hat im Rahmen lympho-statischer Ödeme einen empfehlenswerten bis hohen Stellenwert bei chronischen Lymphödem, chronisch-venöser Insuffizienz in fortgeschrittenen Stadien (ab Stadium II) (Gerlach, 2006) und bei Lipödem (Gold, 1996; Herpertz, 1995).

Die Sicherheitsventilinsuffizienz:

Sie ist eine Reaktion auf nicht erkannter oder behandelter Hochvolumeninsuffizienz. Durch eine lang andauernde Hochvolumeninsuffizienz kommt es zum Absinken der Transportkapazität. Wegen der Hochvolumeninsuffizienz müssen die Lymphangione zu viel arbeiten und der Druck in den Lymphgefäßen ist zu hoch mit der Folge einer Klappeninsuffizienz mit anschließender Wandinsuffizienz. Es kommt zu Verhärtung der Lymphgefäße

(Lymphangiosklerose) bis hin zum Absterben der Wandzellen der Lymphgefäße also von einer Hochvolumeninsuffizienz zu einer Hochvolumen- und Lymphgefäßsysteminsuffizienz (Gerlach, 2006).

4.2. Wirkungsweise, allgemeine Indikationen und Kontraindikationen der LD

4.2.1. Wirkungsweise der LD

Die Technik der LD beruht auf der Annahme, dass die Wanddehnung der Lymphgefäße nicht nur durch intralymphvaskulären Druckanstieg, sondern von außen durch kreisförmige Gewebeverformung künstlich zu erzielen ist (Steigerung der Lymphangiomotorik). Zusätzlich wirkt die Verschiebung interstitieller Flüssigkeit und lymphpflichtiger Substanzen im Interstitium zu benachbarten intakten Lymphsinus und Präkollektoren entödematisierend und lymphflussanregend.

Bei dynamischer Insuffizienz des Lymphgefäßsystems helfen die Steigerung der Lymphangiomotorik (Lee-Schultze, 2010) und das Verschieben der Prä-Lymphe zu nächstgelegenen, nicht überforderten Lymphgefäßabschnitten (Knorz et al., 1995). Durch die Anregung der Lymphangiomotorik werden bisher nicht genutzte Lymphgefäßabschnitte vor allem in proximal gelegenen Körperabschnitten erschlossen. Es handelt sich dabei um das oberflächliche Lymphsystem in der Haut und um die tiefgelegenen Lymphgefäße und Lymphknoten im Rumpfinneren. Durch das Verschieben der interstitiellen Flüssigkeit wird diese über eine größere Fläche verteilt und durch die Blutkapillaren und die initialen Lymphgefäße resorbiert (Bringezu et al., 2014; Kubik, 1995; 2005).

Bei struktureller, mechanischer Insuffizienz der Lymphgefäßsystems hilft das Verschieben der eiweißreichen Ödemflüssigkeit durch interstitielle Spalträume in

Abschnitte, die ein intaktes Lymphgefäßsystem aufweisen. Dabei ist die Aktivierung der Lymphangiomotorik dieser Körperabschnitte, die Bildung von Anastomosenwege über Wasserscheiden der Haut und die Lockerung und Lösung fibrotischer Ödemgebiete zu fließfähigeren Regionen notwendig (Bringezu et al., 2014; Kubik, 1995; 2005).

4.2.2. Allgemeine Indikationen der LD

Es handelt sich hier außer für Ödeme um Expertenmeinung (Niedrigster Grad der Evidenz: IV) basierend auf die bewiesene entödematisierende, sympathikolytische und parasympathikotonische und dadurch entspannende Eigenschaft der LD (Brenke et al., 1992; Hutzschenreuther et al., 2003, 1986; Mathias, 2011):

- Ödeme (Primäre und sekundäre Lymphödeme, Phlebödem, Lipödem)
- Postoperative, posttraumatische Zustände
- Rheumatischer Formenkreis
 - Entzündlicher Rheumatismus
 - Degenerativer Rheumatismus
 - Weichteilrheumatismus
- Neurologische Erkrankungen;
 - Apoplexie (wegen Hirnödem im Akutstadium; Dostovic et al., 2016 sowie Ödem der hemiplegischen Seite: Hand, Unterarm, ...)
 - Kopfschmerzsyndrome: Migräne (Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016; Krah, 2005; Mathias, 2011; Neumann, 2003), vasomotorischer Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz, zervikaler Kopfschmerz
 - Trigeminusneuralgie
- Indikationen aus der Dermatologie
 - Chronisch-venöse-Insuffizienz insbesondere ab Stadium II
 - Ulcus cruris
 - Akne

- Psoriasis
- Sklerodermie
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Obstipation

(Asdonk, 1975, 1976; Bringezu et al., 2014; Kurz, 1986, 1984)

4.2.3. Kontraindikationen der LD

Absolute Kontraindikationen

- Akute venöse Thrombose vor Lysetherapie und Freigabe der Mobilisation (bei Thrombophlebitis, keine Kontraindikation aber auch keine Indikation aufgrund der subjektiven Unverträglichkeit der LD an der Haut)
- Cor pulmonale
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Asthma cardiale
- Akute bakterielle oder virusbedingte Entzündungen
- Entzündliche Vorgänge unklarer Genese
- Erhöhte Temperatur des Körpers ab 37,5 Grad Celsius

(Asdonk, 1975, 1976; Bringezu et al., 2014; Kurz, 1986, 1984)

Relative Kontraindikationen

- Kompensierte Herzinsuffizienz
- Ausgeprägte Herzrhythmusstörungen
- Hyperthyreosis
- Hypotonie
- Maligne Tumorgeschehen: Keine stricte Kontraindikation der LD bei Tumor, gar bei bekannten aktiven Metastasen, weil bis jetzt nicht bewiesen wurde, dass die mechanische Beeinflussung durch LD eines Malignom oder von Metastasen zu einer rascheren Metastasenbildung führt (Herpertz,

1996; Heusinger von Waldegg et al., 1997; Rogge, et al., 1998; Hirnle et al., 1986; Miller, 2003). Die LD ist indiziert bei sekundären Armlymphödemen nach Mastektomie mit Lymphadenektomie und Bestrahlung wegen Mamma-Karzinom, um ein Angiosarkom (Stewart-Treves-Syndrom wegen lymphostatische Immunopathie, Hypervaskularisierung und Mitose-Aktivierung) als Komplikation vorzubeugen oder bei bereits diagnostiziertem Angiosarkom. Für 0,75% aller Lymphödeme verläuft die Stewart-Treves-Syndrom-Komplikation ohne LD nach circa zwei Jahren letal trotz Behandlungsversuch mit Operation, Bestrahlung und Chemotherapie (Döller et al., 2003).

Regionale Kontraindikationen

- Keine Behandlung der tiefer Bauch- und Beckenlymphknoten bei:
Schwangerschaft, spastischer Obstipation, akuten schmerzhaften Erkrankungen der Becken und Bauchorgane, unklaren Bauchschmerzen jeglicher Art
- Hautveränderungen
- Carotis-Sinus Syndrom

(Asdonk, 1975, 1976; Bringezu et al., 2014; Kurz, 1986, 1984)

4.2.4. Indikation / Einsatz der Manuellen Lymphdrainage bei Migräne

Erst wenige Studien (Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016; Krah, 2005; Mathias, 2011; Neumann, 2003) mit zum Teil geringem Evidenzniveau (Fallstudien) (Krah, 2005; Neumann, 2003) deuten auf die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage (LD) bei Migräne hin. Die höchste Wirksamkeit wurde im unmittelbaren Follow-up von vier Wochen nach Ende der Therapie beschrieben (Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016; Krah, 2005; Neumann, 2003). Im anfallfreien Intervall ist die sympathikolytische und zugleich parasympathikotonische Wirkung der LD auch

Stunden nach der Behandlung bei Migränapatientinnen nachgewiesen worden (Brenke et al., 1992; Hutzschenreuther et al., 2003, 1986; Mathias, 2011). Somit könnte die LD in der prophylaktischen Migränebehandlung, ähnlich wie eine Entspannungstherapie, in der Lage sein eine zentrale Übererregbarkeit (Sensibilisierung) zu bremsen und die Informationsbewertungsprozesse (insbesondere durch die prä-frontalen Strukturen und das limbische System³²) zu normalisieren (Mathias, 2011). Darüber hinaus bewirkt die LD eine Deautomatisierung der emotionsverarbeitenden Systeme¹⁸ (Agarwal, 2013; Bernatzky et al., 2012; 2009a,b; Harrer et al., 2016; Kasseroller et al., 2015).

Des Weiteren wurde vermutet, dass die LD über die rhythmisch monotone Erregung von Mechanorezeptoren im Unterhautfettgewebe (somato-afferent) und aus den Lymphgefäßen selbst (vegetativ-afferent) afferente Impulse im Zentralnervensystem auslöst. Diese Impulse über die Aß-Fasern sorgen nicht nur für erregende Vorgänge (Reflexe, Wahrnehmung), sondern nach der Gate-Control-Theorie (Melzack et Wall, 1965) auch für eine Hemmung der Übertragung von Schmerzimpulsen (bei Intervallschmerz oder beginnender Migräne) auf das zweite Neuron im Rückenmark (Wide-Dynamic-Range-Neuron) (Segmentale Hemmung durch Glutamat-Modulation und Ausschüttung von Gamma-Aminobuttersäure) (Bernatzky et al., 20012; Bringezu et al., 2014).

Kasseroller et al. (2015) unterscheiden verschiedene Gruppen von Reflexen, die

³² Das limbische System ist funktionell und anatomisch aufgrund seiner Lage der Vermittler zwischen Hypothalamus – Formatio reticularis - Medulla oblongata einerseits und dem Großhirn andererseits. Es ist die übergeordnete Steuerungszentrale der innerpsychischen Impulsen sowie des gesamten vegetativen nervösen und endogenen Regulationssystems. Unterm chronischen Entzündungszustand finden nur mehr automatisierte erregende Reaktionen statt. Nur im Entspannungszustand können die aufsteigenden Emotionen aus der Tiefe zugelassen und mit dem Verstand konfrontiert werden. Die daraus resultierende Befreundung mit diesen Impulsen erlaubt erst die bewusste Entscheidung über Verstärkung oder Hemmung. Die bewusst steuernden prä-frontalen Strukturen können dann modulierend auf die emotionsverarbeitenden Systeme einwirken (Harrer et al., 2016).

von Gefühlen begleitet werden; nämlich Flucht-, Abwehr- und Zuwendereflexe. Mit der LD werden Zuwendereflexe mit dem Gefühl des Wohlbefindens ausgelöst (Bernatzky et al., 2012; Kasseroller et al., 2015). Die LD wirkt durch Herabsetzung der Grundaktivität der Muskulatur entspannend (Kasseroller et al., 2015). Pusic et al. (2014) konnten im Tierversuch feststellen, dass eine Steigerung des körperlichen und emotionalen Wohlbefindens („Environmental Enrichment“) den Polarisationszustand der Mikroglia positiv verändert. Diese bewirkt somit eine Reduktion der pro-inflammatorischen Information und der Produktion von Tumor Nekrose-Faktor- α (TNF- α), eine Steigerung von anti-inflammatorischen Zytokinen (Interleukin-11) im Neokortex und die Erhöhung der CSD-Schwelle (Pusic et al., 2014). Földi et al. (2005) konnten bei allen ihren Patientinnen (9/9) mit primärem oder sekundärem Knie-Lymphödem durch komplexe Entstauungsphysiotherapie die Genexpression pro-inflammatorischer Proteine wie Zytokine CD14, Interferon- γ , TNF- α und TNF-Rezeptor p55, signifikant reduzieren.

Mechanorezeptoren reagieren auf eine Änderung der Reizgestalt bzw. des Reizausmaßes. Es wird angenommen, dass der immer wechselnde Arbeitsdruck bei der LD (Druckphase - Nullphase) als Spezialität der Vodder-Technik, welche Dr. Asdonk und Dr. Földi in ihrer Methode übernahmen ³³, die Mechanorezeptoren aktiviert. Diese sollen den Berührungsreiz an das

³³ Die ursprünglich vom Ehepaar Vodder entwickelten Griffe der LD wurden in den 70er-Jahren von Asdonk und seinen Mitarbeitern unter klinischen Bedingungen kritisch untersucht und in den 80er-Jahren von Földi in einem eigenen Lehrinstitut für LD modifiziert gelehrt. Dies führte unnötigerweise zu Streit und Spaltungen zwischen den drei Lehrinstituten: der Dr.-Vodder-Schule im Walchsee/Tirol, den Asdonk-Schulen und den Földi-Schulen und -Lehrinstitut im Ostseeheilbad Damp. Anfang der 80-Jahre kommen die LD-Spezialisten Bringezu und Dr. Schreiner (2014) zum Schluss, dass der Verband für Physikalische Therapie (1988) und die Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie (September 1994 in Frankfurt/Main) kommen zu dem Schluss, dass alle drei Methoden prinzipiell gleich sind und die Grifftechniken einander völlig entsprechen (Gültig, 1988). Die Nomenklatur (Griffebezeichnungen) und die Interpretation der Einsatzmöglichkeit bei verschiedenen Ödemformen unterscheiden sich in geringen Teilen voneinander. Bringezu und Schreiner zeigen, dass „die manchmal herrschende Unsicherheit, ob man die LD denn auch „an der richtigen Schule“ gelernt und ob man nicht wichtige Griffe versäumt habe, unbegründet ist.“ (Bringezu et al., 2014 S. 93).

Zentralnervensystem weiterleiten, woraus als Reflexantwort ein Kontraktionsbefehl an die Muskulatur der Lymphgefäße entstehen soll (Kasseroller et al., 2015). Damit ist anzunehmen, dass die perikraniale LD unter anderem die feinen Lymphgefäße der Gefäßwand der hirnersorgenden Blutgefäße anregt, so dass das schmerzverursachende Gefäßwandödem im Anfall schneller abklingen kann (Brenke, 2011). Vermutlich trägt die LD durch Abtransport der Entzündungsmediatoren aus den Gefäßwänden der Dura-Gefäße zur Desensibilisierung der sich dort befindenden Nozizeptoren und darüber hinaus des trigeminovaskulären Systems bei (Korosec, 2004). Ferner, im Kontext latenter zentraler und peripherer Sensibilisierungen im Gehirn, erfüllt die LD vermutlich einen bedeutenden Beitrag zur Beschleunigung des Abtransportes von Entzündungsstoffen und Stoffwechselendprodukten aus dem Hirnparenchym. Der Weg geht vom Hirnparenchym zu den Lymphgefäßen der Dura (Absinta et al., 2017; Aspelund et al., 2015; Louveau et al., 2015), über das glymphatische System³⁴ (siehe Abbildung 7) (Begley, 2012; Iliff et al., 2012; Yang et al., 2013) und von den Lymphgefäßen der Dura zu den tiefen zervikalen Lymphknoten (Profundus) (direkte Verbindung belegt in: Aspelund et al., 2015; Louveau et al., 2015). Bringezu et al. beschreiben 2014 andere Wege der lymphpflichtigen Last des Gehirns (siehe Abbildung 8). Die beschriebenen Wege von Bringezu et al. sollen nach Louveau nicht die Haupt-, jedoch mögliche Abflusswege darstellen. Weil die Lymphgefäße der Dura noch nicht bekannt waren (erst durch Aspelund

³⁴ Das glymphatische System oder „glymphatische Ausscheidungsleitungsbahn“ wurde 2013 von der dänischen Wissenschaftlerin Maiken Nedergaard entdeckt. Es handelt sich um ein Netzwerk von Hirnkanälen, deren Zweck es ist, über die zerebrospinale Flüssigkeit (ZSF) Toxine des Hirnparenchyms zu beseitigen. Sie nannte es „glymphatisches System“ wegen seiner Abhängigkeit von Gliazellen. Die Leitungsbahn besteht aus den so genannten „Virchow-Robin’schen Räumen“, einem para-arteriellen Zustrom der subarachnoidalen ZSF in das Hirnparenchym, und aus einem para-venösen Ausstrom zum Abtransport der Ausscheidungsflüssigkeit. Der Austausch von gelösten Stoffen zwischen der ZSF und der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) wird durch die arterielle Pulsation angetrieben und während des Schlafs durch Expansion und Kontraktion des extrazellulären Raums des Gehirns reguliert. Die Ausscheidung von löslichen Proteinen, Abfallprodukten und überschüssiger ISF wird durch Astrozyten (Gliazelltyp), nämlich astrozytäre Aquaporin 4-Wasserkanäle, erleichtert.

et al., 2015 und Louveau et al., 2015) sprechen Bringezu und Schreiner (schon ab 2000) von duraler Prä-Lymphe. Es wird beschrieben, dass diese über die Spalträume der Emissarvenen durch das Schädeldach zwischen den Blutleitern des Gehirns (sinus), den Venen im Schädeldach (Diploevenen) und den oberflächlichen Schädelvenen der Kopfschwarte fließen soll. Diese Prälymphe wird vermutlich durch die Kopfhautlymphgefäße aufgenommen und zu den okzipitalen Lymphknoten (Lnn. occipitales) und von dort zum Profundus weiterfließen. Ausserdem könnte die Prälymphe über die von der Dura umhüllten Riechnervfäden (Nervi olfactorii) und den Sehnerv (Nervus opticus) durch die Siebbeinplatte (Lamina cribrosa) des Siebbeinknochens (Os ethmoidale) zum Profundus fließen (siehe Abbildung 9) (Lüdemann et al., 2005). Daher wäre anzunehmen, dass die LD anti-inflammatorisch wirkt und eine unspezifische Modulation der Sensibilisierungsprozesse im gesamten Nervensystem bewirken kann. Dieses Potential der LD ist umso relevanter, als die Depression, worunter viele Migräne-Patientinnen chronisch leiden (Göbel, 2012), für eine Dauer-Entzündung im Gehirn verantwortlich ist (Setiawan et al., 2015), die deswegen nicht erfolgreich mit Antidepressiva behandelt werden kann (Setiawan et al., 2015). Die LD könnte daher wie Lange et al. (2013) in ihrer Studie es dokumentieren konnten, eventuell zum Teil einen Beitrag zur Reduktion der bekannten Stimmungsschwankungen bei Migränikerinnen (Göbel, 2012) leisten.

4.3. Beschreibung der LD-Technik für diese Pilot-Studie

4.3.1. Behandlungsbereich in dieser Pilot-Studie (Abbildung 10)

Die LD zur Migräneprophylaxe bezog sich in der Reihenfolge auf:

- Terminus - Jugularis - Profundus - Terminus und [Occiput-Mitte] - Occiput - Terminus: insgesamt drei mal

- den Mundboden - [Parotis-retroauriculares]
- Bauch:
 - Oberbauchatemgriffe und Bauchtiefengriffe mit aktiver tiefen Atmung
- Halsöffnung:
 - Terminus - Profundus - Jugularis - Terminus und - Occiput - [Occiput-Mitte] - Terminus: insgesamt einmal
 - den Mundboden - [Parotis-retroauriculares] - Profundus - Jugularis - Terminus
- Gesicht:
 - das Kinn - Unterkiefer - Angulus
 - den Oberkiefer bis Angulus
 - den Hals; Profundus - Jugularis - Terminus und - Occiput - [Occiput-Mitte] - Terminus: insgesamt einmal
 - die Nase von medial nach lateral - [Parotis-retroauriculares] - Profundus - Jugularis - Terminus
 - die Tränensackregion
 - die Augen:
 - den unteren knöchernen Augenhöhlenrand (zwischen Augapfel und Orbitalrand) von medial nach lateral und den oberen knöchernen Augenhöhlenrand von lateral nach medial: sieben Mal pro Stelle
 - den Augapfel von lateral nach medial: sieben Mal pro Stelle
 - Temporalis - [Parotis-retroauriculares] - Profundus - Jugularis - Terminus und - Occiput - [Occiput-Mitte] - Terminus: insgesamt einmal
 - die Augenbrauen von medial nach lateral
 - die Stirn von medial nach lateral
 - Temporalis - [Parotis-retroauriculares] - Profundus - Jugularis - Terminus und - Occiput - [Occiput-Mitte] - Terminus: insgesamt einmal
- Oberer (behaarter) Kopfteil von medial nach lateral - Temporalis - Parotis -

Jugularis - Terminus

- Temporalis - [Parotis-retroauriculares] - Profundus - Jugularis - Terminus und - Occiput - [Occiput-Mitte] - Terminus: insgesamt einmal
- Hinterhauptbehandlung vom medial nach lateral von proximal (lineal nuchae) nach distal (Schädeldach) und wieder von distal nach proximal - Occiput - [Occiput-Mitte] - Terminus
- Mundinnendrainage an der sechsten Therapie:

Die **Mundinnendrainage** beginnt am harten Gaumen hinter den Oberzähnen mit dem Zeige- oder Mittelfinger im Zick-Zack-Verlauf bis zum weichen Gaumen. Weiter am weichen Gaumen bis zur Uvula wieder im Zick-Zack, jedoch mit leichterem Druck. Währenddessen führt die Therapeutin mit ihrer linken Hand mit Zeige- und Mittelfinger Ablenkbewegungen an der Nasenwurzel durch. Nachfolgend führt sie mit gestrecktem Zeige- oder Mittelfinger innen an den Wangen innen stehende Kreise aus, während die Fingerflächen der anderen Hand außen an die Wange gelegt werden, um den inneren Fingern eine Widerstandsfläche zu leisten.

- Eine Abschlusseffleurage über die Schultern, den Hals und das Gesicht schließt die Mundinnendrainage ab
- Effleurage vom Hals
- Nachruhe von circa zehn Minuten

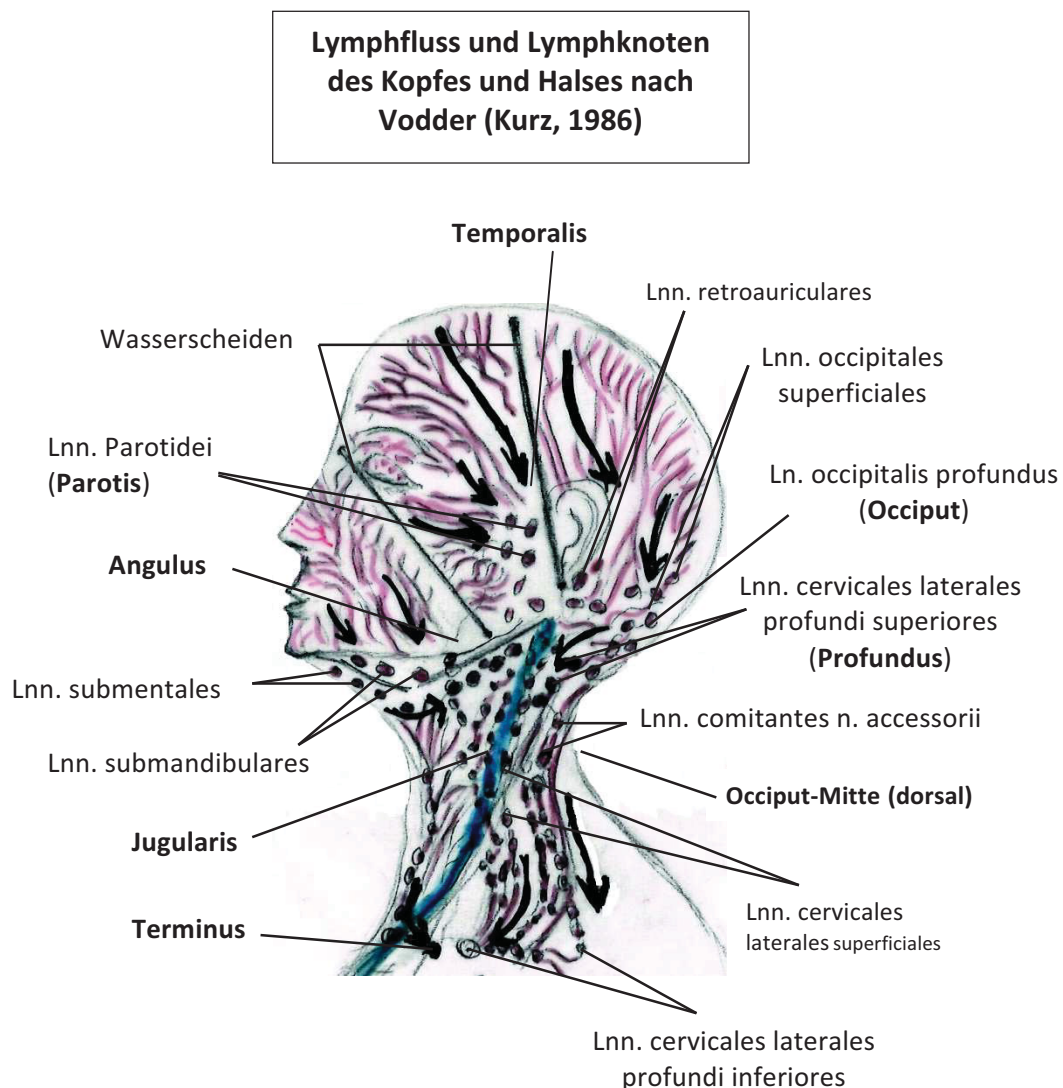
4.3.2. Durchführungstechnik

Bei der LD zur Migräneprophylaxe liegt die Patientin nackt und warm zugedeckt in der Rückenlage auf einer höhenverstellbaren Behandlungsliege. Die Therapeutin ändert ihre Position im Laufe der LD: rechts seitlich der Patientin stehend, am Kopfende der Patientin stehend und auf einem höhenverstellbaren Hocker am Kopfende der Patientin sitzend.

Die LD nach Dr. E. Vodder wird in einer Gesamtdauer von circa 30 Minuten bzw. circa 40 Minuten mit Nachruhe (Földi et al., 2005) von zehn Minuten in einem ruhigen Raum bei diffusem Licht durchgeführt.

Vorwiegend kommt bei der Behandlung der sogenannte „stehende Kreis“ zum Einsatz (Wittlinger, 1984; Kurz, 1984; Kurz 1986). Er ist der einzige der vier LD-Basis-Griffe, der an Ort und Stelle ausgeführt wird. Die vier Finger beider Hände liegen flächig und parallel nebeneinander, die Hand ist gestreckt, das Handgelenk steif. Die Bewegung kommt aus dem Arm. Unter Ausnutzung der Elastizität der Haut wird die Hand kreisförmig verschoben, ohne dabei den Kontakt zu verlieren.

Abbildung 10: Lymphfluss und Lymphknoten von Kopf und Hals



Der Schub in Abflussrichtung des Lymphflusses wird mit sanftem Druck (stufenlos von 0 bis 40 Torr gleitend) betont (Druck-Schub-Phase; zeitlich 2/3 des Griffes). Unter Ausnutzung der Elastizität der Haut lässt sich die Hand der Therapeutin bei dem anderen Halbkreis vom Gewebe in die Ausgangsposition „zurücktragen“ (Null-Phase; zeitlich 1/3 des Griffes). Der Griff wird rhythmisch fünf- bis siebenmal an der gleichen Stelle wiederholt. Er verläuft mit viel Hautkontakt (Berührungsreize) und Hautverschiebung (propriozeptive Reize), kreisförmig, rhythmisch-monoton nach dem Herzschlag. Der stehende Kreis wirkt flüssigkeitsverschiebend. Durch Dehnung der Lymphgefäßwand kommt es zur Steigerung der Lymphangiomotorik. In der Druck-Schubphase wird die Flüssigkeit in die gewünschte Abflussrichtung verschoben. In der Entspannungsphase (Null-Phase) kann sich das Gefäß wieder von distal füllen (sog. Sogwirkung). Die während der LD erhöhte Aktivität der Lymphgefäße bleibt auch noch einen gewissen Zeitraum danach bestehen. Aus diesem Grund sollte der Patientin nach der LD noch die Möglichkeit zur Nachruhe gegeben werden – eventuell sogar in abflussunterstützender Lagerung (Földi et al., 2005).

Eine Variation dieses Griffes ist die sogenannte „Soldaten-Technik“. Diese wird dorsal am Nacken paravertebral gegenüber den tiefen Lymphknoten des Nackens angewandt ([Occiput-Mitte]). Die acht Finger werden annähernd senkrecht aufgestellt, dass die Fingerkuppen wie Soldaten nebeneinander in einer Reihe stehen. Die Druck-Schub-Phase führt paravertebral in die Tiefe. Der Griff wird an der gleichen Stelle mehrmals wiederholt.

Oberbauchatemgriffe sind stehende Kreise „Hand – über - Hand“ mit einer ausreichenden Druckintensität, so dass nicht nur die Bauchhaut, sondern auch die Bauchwand verformt wird.

Die Bauchtiefengriffe zielen sowohl auf die Lymphknoten als auch auf den Verlauf der Lymphkollektoren und Lymphgefäßstämme im Retroperitonealraum ab.

Die LD läuft ruhig und langsam, proximal vor distal mit dem Ductus thoracicus und dem Ductus lymphaticus dexter als Referenz auch für die Schubrichtung ab. Zur Verstärkung der Saugkraft der Atmung auf die Lymphe sowie den venösen Rückfluss wird, parallel zu den Bauchgriffen ein tiefes Ein- und Ausatmen angeboten. Die Druckführung findet während des Ausatmens und die Nullphase während des Einatmens statt. Die Therapeutin hält während der Druckapplikation am Bauch Blickkontakt zur Patientin auf. Eine Gegenspannung der Bauchdecke ist zu achten – die Patientin bestimmt die Druckstärke.

5. Mögliche Vorteile der Kombinationstherapie: TP-Therapie - LD

Im Folgenden wird angenommen: Die Hypoxie in der TrPs-Region erzeugt eine Stresssituation. Diese regt die nozizeptiven Nervenfasern vor Ort an. Sie schütten folglich Entzündungsmediatoren aus. Wiederum aktivieren sie lokale sympathische Nervenendigungen, die eine übermäßige Ausschüttung von Acetylcholin erzeugen. Dieses Übermaß an Acetylcholin führt zur Kontraktur des Sarkomers (siehe 3.2.2. „Der Hartspannstrang“ und Abb. 6) (etabliertes „Energiekrisen-Modell“ für den Unterhaltungsregelkreis von myofaszialen TrPs in Simon et al., 2002, Seite 76 und Gautschi, 2008, Seite 5). Die Entzündungsmediatoren sind für eine Sensibilisierung lokal und auf Rückenmarksebene verantwortlich. Eine Sensibilisierung von Nozizeptoren in der perikranialen Region führt zu einer Sensibilisierung der oberen drei zervikalen Spinalnerven im Hinterhorn des Rückenmarks. Zervikaler Input im oberen Rückenmark konvergiert mit dem Input des N. trigeminus im unteren Hirnstamm. Der ursprüngliche perikraniale nozizeptive Reiz sensibilisiert aufgrund der bidirektionalen Natur der trigemino-zervikalen Bahn das trigemino-vaskuläre System im Gehirn. Die Sensibilisierung des trigemino-vaskulären Systems ist die Grundlage der Auslösung von Migräneattacken (siehe 2.4.2. Pathophysiologie der Migräne).

Die LD soll die in den perikranialen TrPs-Regionen freigesetzten sensibilisierenden Substanzen (Simon et al., 2002) über die prälymphatischen Kanäle der TrPs-Regionen zu den lymphatischen Kollektoren und Stämmen (Kurz, 1986, 1984) abtransportieren. Dadurch wird der chemische Unterhalt von TrPs (Ge et al., 2011; Gerwin, 2010; Kuan, 2009; Shah et al., 2008, 2005; Simons et al., 2002; Travell et al., 1983; Xu et al., 2010) und die Sensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse reduziert.

TP-Therapie und LD wirken anti-inflammatorisch und bewirken eine Modulation der Sensibilisierungsprozesse im gesamten Nervensystem (siehe 3.2.3 für TP-Therapie und 4.2.4. für LD). Die TP-Therapie wirkt direkt am Ursprungsort eines - vermutlich sehr repräsentativen - Migräneauslösers, nämlich an zervikalen TrPs (Bayer, 2007; Biondi, 2005; Calandre, 2006; Chaibi et al., 2011; Fernández-de-Las-Peñas, 2015, 2008; Fernández-de-Las-Peñas et al., 2007, 2006; Ferracini et al., 2017, 2016; Florencio et al., 2017; Ghanbari, 2015; Giamberardino et al., 2007; Landgraf, 2015; Lawler, 2006; Shevel et al., 2004; Robbins et al., 2014; Tali et al., 2014; Watson, 2014a; 2014b; 2012). Die LD wirkt an den zervikalen TrPs und an der Gefäßwand der Duragefäße im Kopf sowie via unterschiedlichster Wirkmechanismen (siehe 4.2.4.) im gesamten Hirnparenchym. Die TP-Therapie erzeugt eine Desensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse, während die LD diese durch den Abtransport der Entzündungsmediatoren aus der TrPs-Region vervollständigt und zusätzlich eine unspezifische Desensibilisierung im gesamten Nervensystem schafft. Damit wäre zu erwarten, dass die Kombination beider Therapien ein größeres Spektrum an Patientinnen mit unterschiedlichen Migräne-Auslösern und darüber hinaus Sensibilisierungen ansprechen kann, als die TP-Therapie alleine, welche allein die cervico-trigemino-vaskuläre Achse desensibilisiert. Die Vermutung will diese Pilot-Studie bestätigen bzw. widerlegen.

6. Patientinnen und Methodik zur Zielführung der Pilot-Studie

6.1. Studiendesign (Abbildung 11)

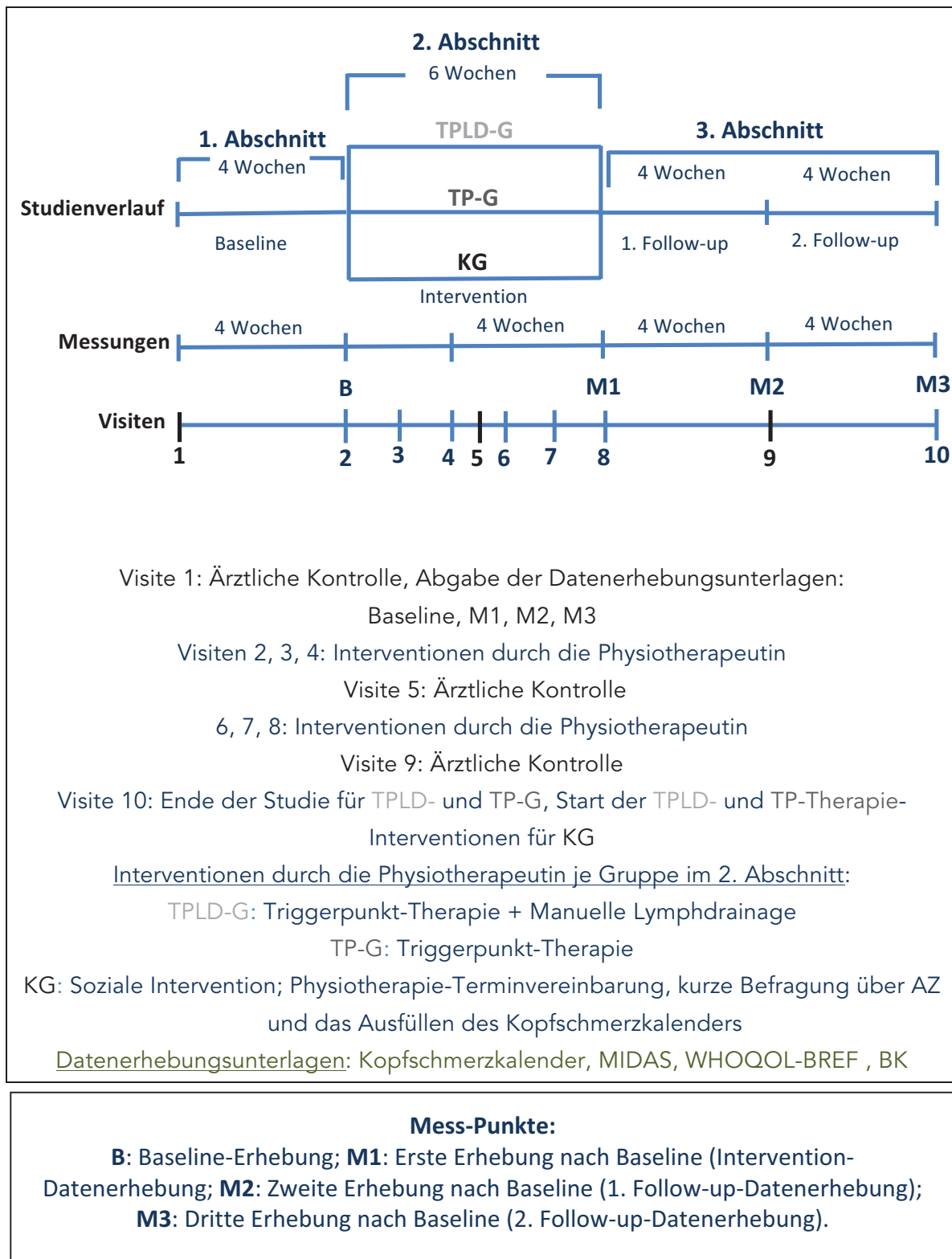
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Parallelgruppen-Pilotstudie, die im Zeitraum Jänner 2013 bis Juli 2013 an der Universitätsklinik für Neurologie am Universitäts-Klinikum-Graz (Österreich) durchgeführt wurde. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz überprüfte und genehmigte die Studie am 12. Oktober 2012 unter der Ethikkommissionsnummer 25-016 ex 12/13 (Yedikardachian et al, 2017). Die Studie hatte drei Abschnitte:

1. Abschnitt: Vier Wochen Baseline-Erhebung für alle Gruppen vom Ende Jänner bis Ende Februar 2013,

2. Abschnitt: Sechs Wochen Intervention vom Anfang März bis Mitte April 2013 (Visiten 2, 3, 4, 6, 7, 8), ärztlicher Kontroll-Termin in der Mitte dieser sechs Wochen (Ende der 3. März-Woche) (Visite 5) und Datenerhebung über die vier letzten Wochen der Intervention (vom Mitte März bis Mitte April 2013) für alle Gruppen. Die Interventionen fanden einmal pro Woche statt (7 Tage +/- 2 Tage zwischen den Interventionen); TPLD-Gruppe: 30 Min. TP-Therapie, 30 Min. LD und 10 Min. Nachruhen im Liegen (Földi et al., 2005), TP-Gruppe: 30 Min. TP-Therapie und 10 Min. Nachruhen im Liegen (für die Vergleichbarkeit mit der TPLD-G); KG: soziale Interaktion mit der Physiotherapeutin, wie für die anderen Gruppen.

3. Abschnitt: eine Verlaufskontrolle von zweimal vier Wochen (1. und 2. Follow-up von je 4 Wochen) (vom Mitte April bis Mitte Juni 2013). Nach dem zweiten Follow-up erhielt die KG, in zwei randomisierten Sub-Gruppen die zwei verschiedenen therapeutischen Interventionen (TPLD oder TP-Therapie) über sechs Wochen von Mitte Juni bis Ende Juli 2013 (= Ende der Studie) (Yedikardachian et al, 2017).

Abbildung 11: Studiendesign



Die Patientinnen der Warte-Kontrollgruppe (KG) warteten auf die vorgesehenen zu vereinbarenden Physiotherapietermine, während die zwei anderen Gruppen die manuellen Interventionen erhielten. Sie glaubten einer regulären Behandlungsgruppe zu gehören, die sich noch in der Baseline-Vorbereitung befand. Die Warte-Vergleichsgruppe (Baumann, 1998) erhielt erst am Ende der Studie die Therapien und während der Behandlungsphase der zwei ersten Gruppen eine soziale Betreuung und Interaktion mit der Physiotherapeutin wie für die anderen Gruppen. Diese beinhaltete: eine Begrüßung und Befragung über den Allgemeinzustand (AZ) und das Zurechtkommen mit dem Ausfüllen des Kopfschmerzkalenders und der Fragebögen, die Vereinbarung des nächsten Kontrolltermins und der Behandlungstermine, das Ausfüllen der Behandlungskarte durch die Physiotherapeutin sowie von der studienleitenden Ärztin eine ärztliche Kontrolle in der Mitte dieser Wartezeit (Yedikardachian et al, 2017).

Eine Ärztin der Schmerzambulanz war für folgende Studienaspekte verantwortlich: Rekrutierung, Patientinneninformation, Einverständniserklärung, Randomisierung, Anonymisierung und Abgabe des Datenerhebungsmaterials. Sie führte die ärztlichen Kontrolluntersuchungen an den Visiten 1, 5 und 9 durch (siehe Abbildung 10), kontrollierte die Richtigkeit der Dateneintragungen durch die Patientinnen und war für die Sammlung und Aufbewahrung der Daten verantwortlich. Die Physiotherapeutin führte die statistische Auswertung unter der Leitung der Statistikambulanz der Medizinischen Universität-Graz durch.

Die Therapieverfahren wurden von der Physiotherapeutin durchgeführt, die eine Qualifikation in Manual- und TP-Therapie sowie Manueller Lymphdrainage hat und auf eine 22-jährige berufliche Erfahrung zurückblicken konnte.

6.2. Patientinnen

Von Oktober 2012 bis Januar 2013 wurden alle Frauen und Männer, welche die Kopfschmerzambulanz der Universitätsklinik für Neurologie in Graz wegen Migräne aufsuchten zur Teilnahme an der Studie eingeladen (Yedikardachian et al., 2017).

6.2.1. Einschlusskriterien

Patientinnen, die seit mindestens einem Jahr die Diagnose Migräne nach der IHS (2004, 2013) mit oder ohne Aura hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Die Patientinnen wiesen mindestens zwei Attacken pro vier Wochen mit einer Minstdauer von zwei Stunden bei Einnahme von Akutmedikation bzw. von vier bis 72 Stunden ohne Einnahme von Akutmedikation innerhalb der vergangenen drei Monate auf (IHS). Die medikamentöse Migräneprophylaxe war während der vergangenen drei Monate und während der Studiendauer stabil gehalten oder es gab keine Migräne-Prophylaxe (Yedikardachian et al., 2017).

Zusammenfassung der Einschlusskriterien:

- Alter $\geq$ 18 Jahre
- Gesicherte Migräne mit oder ohne Aura nach der International Headache Society-Klassifikation
- Seit einem Jahr oder länger zwei oder mehr Migräneattacken pro vier Wochen (mit einer Dauer von mindestens zwei Stunden bei Einnahme von Akutmedikation oder von vier bis 72 Stunden ohne Einnahme von Akutmedikation) in den vergangenen drei Monaten (IHS, 2004; 2013)
- Falls eine medikamentöse Migräneprophylaxe vorgenommen wurde, musste diese in den vergangenen drei Monaten stabil gewesen sein und während der Studiendauer stabil gehalten werden.

- Möglichkeit des Führens eines Kopfschmerztagebuches und des Ausfüllens der Fragebögen
- Freiwillige Teilnahme an der Studie über eine Zeitspanne von bis 24 Wochen: Unterschriebene Einverständniserklärung

(Yedikardachian et al, 2017)

6.2.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren die Teilnahme an einer anderen Studie - parallel oder in den vergangenen drei Monaten, Assoziation mit anderen sekundären oder primären Kopfschmerzen wie Clusterkopfschmerz mit der Ausnahme vom Kopfschmerz vom Spannungstyp, weil dieser oft mit der Migräne assoziiert ist (Von Piekartz, 2014; Watson, 2012; Bogduk, 2009; Graf-Radford, 2012; Melzack et al., 2013), andere chronische Schmerzen, relevante neurologische, psychiatrische, internistische Erkrankungen, sowie Kortisontherapie, Schwangerschaft, Stillzeit und Kontraindikationen für die Therapie mit LD und der TP-Therapie (kardio-pulmonale Erkrankungen, akute Entzündungen, Carotis-sinus-Syndrom, Hyperthyreose, Gerinnungsstörungen, Psychosen, psychische Labilität) (siehe Tabelle 2). Die Patientinnen durften ihren Lebensstil während der Dauer der Studie nicht ändern. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Patientinnen eingeholt. (siehe Anhang 1 und 2) (Yedikardachian et al, 2017).

Zusammenfassung der Ausschlusskriterien:

- Weniger als zwei Attacken in der Baseline-Phase
- Anderer sekundärer Kopfschmerz (z.B. nach Schädel-Hirn-Trauma oder aufgrund von Zahnschmerzen), anderer idiopathischer Kopfschmerz, Ausnahme: Kopfschmerz vom Spannungstyp
- Relevante neurologische, psychiatrische oder internistische Erkrankung
- Unregelmäßige Teilnahme an den Interventionen

- Änderung der medikamentösen Medikation zur Migräneprophylaxe
- Einnahme von Analgetika an mehr als drei Tagen pro vier Wochen wegen anderer chronischer Schmerzen
- Aktuelle Kortisontherapie
- Medikamentenmissbrauch
- Schwangerschaft oder Stillzeit; Begründung Ausschluss Schwangerschaft: die hormonelle Sondersituation der Schwangerschaft und die Kenntnis, dass Migräneanfälle und Schmerzschwellen unter zyklischen Veränderungen variieren, zwang schwangere Frauen aus der Studie zu nehmen
- Teilnahme an einer anderen Studie in den vergangenen drei Monaten
- Kontraindikationen der manuellen Lymphdrainage (Cor pulmonale, dekompensierte Herzinsuffizienz, Asthma cardiale, akute bakterielle oder virusbedingte Entzündungen bzw. unklarer Genese, Carotis-sinus Syndrom, Hyperthyreose)
- Kontraindikationen der Triggerpunkt-Therapie (Hämophilie, ausgeprägte Gerinnungsstörung, Therapie mit Antikoagulantien, Markoumar-Patientinnen, Psychosen, Überempfindlichkeit)
- Akute Hautverletzungen im Kopf-Gesicht-Mundinnen-Hals-Nacken-Bauch Bereich

(Yedikardachian et al, 2017)

6.2.3. Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste eine allgemeine, neurologische und internistische Erhebung. Körpergewicht, Körpergröße sowie die derzeit

eingenenommenen Medikamente und die Merkmale eines Spannungskopfschmerzes wurden erfragt.

Bei Auffälligkeiten der Gerinnung oder Behandlung mit Antikoagulantien wurde die Patientin aufgrund der erhöhten Hämatom-Gefahr bei der TP-Therapie ausgeschlossen. Herz-, Lungen-, Schilddrüsen-Auffälligkeiten, Carotissinussyndrom sowie nicht abgeheilte Hautverletzungen an Kopf, Gesicht, Nacken oder Bauch und allfällige neurologische Zeichen wurden bei allen Patientinnen ausgeschlossen. Die Pulsfrequenz und der Blutdruck wurden im Sitzen gemessen. Die demographischen und klinischen Daten wurden in einer standardisierten Patientinkarte (Pk) während der Rekrutierung durch die Ärztin der Schmerzambulanz erfasst (siehe Anhang). Am Ende der Baseline-Phase kontrollierte die Ärztin der Schmerzambulanz nochmals die Ein- und Ausschlusskriterien.

6.2.4. Randomisierung

Die Gruppenzuteilung in TPLD (15 Patientinnen), TP-Therapie (15 Patientinnen) und Warte-Kontrollgruppe (KG; 16 Patientinnen) erfolgte bei der Visite 1 Ende Jänner mittels Block-Randomisierung (Blockgröße 9) mithilfe des Computer-Programms „Randomizer“ (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz; verfügbar unter: www.randomizer.at). Für die Datenerhebung und -analyse wurden die Patientinnen durch Kodierung verblindet (Yedikardachian et al, 2017):

TPLD-G: 1A, ..., 15A;

TP-G: 1B, ..., 15B;

KG: 1C1, ..., 8C1 (TPLD am Ende der Studie) und
1C2, ..., 8C2 (TP-Therapie am Ende der Studie).

6.3. Messparameter

Die Datenerhebung erfolgte zu vier Zeitabschnitten: Baseline von vier Wochen Dauer (B); während der letzten vier von sechs Wochen Intervention (M1); vier Wochen (1. Follow-up; M2) und acht Wochen nach Beendigung der Intervention (2. Follow-up; M3).

Die primären Endpunkte bestanden in der signifikanten Änderung der durchschnittlichen Grössen pro Gruppe der untenstehenden Parameter im ersten Follow-up im Vergleich zur Baseline sowie zur KG und jeweils zur anderen Gruppe:

- der „Responder“ (mindestens 50% Reduktion)
- der Migräneattacken
- der Migräne-Tage
- der Kopfschmerztage
- der eingenommen Schmerz-Akutmedikamente

Diese Parameter wurden mittels Kopfschmerzkalender (Ksk) (Wöber, Menarini Pharma GmbH, 2011) erfasst (Yedikardachian et al, 2017).

Die sekundären Endpunkte bestanden in der signifikanten Änderung der durchschnittlichen Grössen pro Gruppe der untenstehenden Parameter nach der Therapie und im zweiten Follow-up im Vergleich zur Baseline sowie zur KG und jeweils zur anderen Gruppe (Yedikardachian et al, 2017):

- der Anzahl der „Responder“ (mindestens 50% Reduktion)
- der Anzahl der Migräneattacken
- der Anzahl der Migräne-Tage
- der Anzahl der Kopfschmerztage
- der Anzahl der eingenommen Schmerz-Akutmedikamente

sowie in der signifikanten Änderung der durchschnittlichen Grössen pro Gruppe der untenstehenden Parameter im Zeitverlauf im Vergleich zu Baseline sowie zur KG und jeweils zur anderen Gruppe:

- der Schmerzbeeinträchtigung,
- der Schmerzintensität
- der Anzahl der Begleitsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Phonophobie)
- der Einschränkungen der Leistungsfähigkeit
- der Höhe der subjektiven Lebensqualität

Diese Parameter wurden mittels Ksk, „Migraine disability assessment“ (Midas) (Stewart et al., 1999) und deutschsprachige Kurz-Version des „World Health Organisation Quality of life“ -Fragebogens (WHOQOL-BREF) (Angermeyer et al., 2000) erhoben.

Die manualtherapeutischen Endpunkte bestanden in der Erfassung der durchschnittlichen Grössen pro Gruppe der untenstehenden Parameter am ersten Therapietag:

- der Anzahl der Migräneseite links / rechts / mittig durch Anamnese
- der Anzahl einer HWS- Instabilität
- der Anzahl des Reproduktions- und Auflösungsphänomen des bekannten Kopfschmerzes
- der Anzahl einer Allodynie
- der Anzahl einer Hyperalgesie

letztere vier Punkte durch manuelle Untersuchung durch die Physiotherapeutin am ersten Therapietag,

weitere in der signifikanten Änderung der durchschnittlichen Grössen pro Gruppe der untenstehenden Parameter am sechsten Therapietag im Vergleich zum ersten Therapietag sowie zur KG und jeweils zur anderen Gruppe:

- der Anzahl der TrPs
- der Anzahl einer hochzervikalen Dysfunktion
- des Druckempfindlichkeitsgrades der TrPs

durch manuelle Untersuchung durch die Physiotherapeutin

Diese Parameter wurden durch die Physiotherapeutin in einer für diese Pilot-Studie standardisierten Behandlungskarte (BK) am ersten und sechsten Therapietag festgehalten.

6.3.1. Kopfschmerzkalender (KsK) (Siehe Anhang)

Der Kopfschmerzkalender wurde über dem gesamten Zeitraum der Studie in Abschnitten von je vier Wochen von den Patientinnen selbst ausgefüllt und zu den Visiten mitgebracht. Hier wurden die Migräneattacken, die Dauer der Migräne in Stunden, den Schmerzbeeinträchtigungsgrad im Alltag und die Kopfschmerzintensität jeweils in einer Skala von eins bis drei (eins: leicht, zwei: mittelstark, drei: stark), die Merkmale einer Migräne nach der IHS: Einseitigkeit, Qualität der Schmerzen (pochend, pulsierend, klopfend oder hämmernd), Ruhebedürfnis oder Schmerzzunahme bei Bewegung und die Begleitsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu und Lärmscheu) eingetragen bzw. angekreuzt. Als Migräneattacke galt jener Kopfschmerzanfall, der die Kriterien für Migräne nach der IHS erfüllte (IHS, 2004; 2013) und bis maximal 24 Stunden dauerte oder durch den Nachtschlaf unterbrochen wurde. Die Migräne-Tage waren die Tage mit Migräne inklusive Migräneattacken-Tage, an denen der Migränekopfschmerz nach der Attacke maximal 24 Stunden oder durch den Nachtschlaf unterbrochen wurde. Die Kopfschmerztage entsprachen den Migräne-Tagen und jenen Tagen mit eingetragenen Kopfschmerz, welcher die Kriterien der IHS für Migräne nicht erfüllte und bis maximal 24 Stunden dauerte oder durch den Nachtschlaf unterbrochen wurde. Die Anzahl der eingenommenen Tabletten an Schmerzmittelmedikamenten (über die ganze Studiendauer gleiche Medikamente

und gleiche Einzeltabletten-Dosierungen) wurde ebenfalls dort durch die Patientinnen eingetragen (Yedikardachian et al, 2017).

6.3.2. „Migraine Disability Assessment“ (Midas) (Siehe Anhang)

Das „Migraine Disability Assessment“ wurde von Kopfschmerzspezialisten entwickelt und sollte von den Betroffenen selbst ausgefüllt werden.

Der Fragebogen hilft, die Einflüsse der Kopfschmerzen auf die Leistungsfähigkeit des Betroffenen in den letzten drei Monaten zu erfassen und dadurch unter anderem die Arzt-Patient-Kommunikation zu verbessern. Er summiert die Anzahl der Tage, an denen die Patientinnen migränebedingt vollständig oder mindestens zur Hälfte in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt gewesen sind. Dabei unterscheidet der Fragebogen zwischen dem Arbeitsplatz und zu Hause. Diese beiden Orte sind für die Altersgruppe der 20-50-Jährigen, in der die Migräne die größte Prävalenz zeigt, von größter Bedeutung. Bei der Auswertung ergibt sich aus der Summe der durch Migräne „verlorenen“ Tage der Migraine Disability Assessment-Score, welcher in Grad I (geringe oder gelegentliche Behinderung) bis Grad IV (schwere Behinderung) unterteilt wird. Durch die Gradeinteilung wird die Behandlungsbedürftigkeit sowie die erforderliche Vorgehensweise ersichtlich (siehe Anhang) (Stewart et al., 1999).

In dieser Studie wurden die gesamten migränebedingt-verlorenen Tage als Gesamtscore des Midas verwendet (ohne Gradierung).

6.3.3. „World Health Organisation Quality Of Life“ BREF Version

(Tabelle 2)

Der „World Health Organisation Quality Of Life“ BREF Version (WHOQOL-BREF) (Angermeyer et al., 2000) (siehe Anhang) ist ein Instrument zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität. Die Grundlage ist die Definition von Lebensqualität

als die subjektive Wahrnehmung einer Person, der eigenen Lebenssituation in Relation zur Kultur und zum Wertesystem, in dem sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Beurteilungsmaßstäbe und Anliegen. Für Anwendungsbereiche, in denen die Erfassung der Lebensqualität nur eine von mehreren Zieldimensionen bildet, eignet sich die aus 26 Items bestehende Kurzversion WHOQOL-BREF, welche die Dimensionen physisches und psychisches Wohlbefinden, soziale Beziehungen und Umwelt erfasst (Tabelle 2). Das Instrument liegt mittlerweile in mehr als 30 Sprachen vor, so dass eine weltweite Vergleichbarkeit von Lebensqualitätsdaten möglich ist. Er ist für Erwachsene ab 18 Jahren geeignet und findet Anwendung bei Personen mit physischen oder psychischen Erkrankungen sowie bei Personen ohne gesundheitliche Beeinträchtigungen. Das Instrument gilt als Erhebungsinstrument mit guten psychometrischen Eigenschaften (Angermeyer et al., 2000) und kann zu Forschungszwecken und zur Qualitätssicherung in ambulanten oder stationären Behandlungssettings eingesetzt werden. Die interne Konsistenz der Subskalen des WHOQOL-BREF ist akzeptabel ($r > 0,7$) (Huang et al., 2006). Unter interner Konsistenz versteht man das Ausmaß, nach dem alle Items, die in einem Test zu einem Merkmal zusammengefasst werden, dasselbe Merkmal messen. Die interne Konsistenz wird mit dem „Cronbach's Alpha³⁵“, Teil des Gütekriteriums Reliabilität gemessen.

Die Konstruktvalidität der deutschsprachigen Version des WHOQOL-BREF kann als sehr gut beurteilt werden; der Fragebogen diskriminiert sehr gut zwischen Personen mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen und gesunden Personen sowie zwischen Personen mit physischen und Personen mit psychischen Erkrankungen (Angermeyer et al., 2000).

³⁵ Cronbachs  (Alpha) ist eine nach Lee Cronbach benannte Maßzahl für die interne Konsistenz einer Skala und bezeichnet das Ausmaß, in dem die Fragen einer Skala miteinander in Beziehung stehen (interrelatedness). ($r > 0,9$ exzellent, $> 0,8$ gut, $> 0,7$ akzeptabel, $> 0,6$ fragwürdig, $> 0,5$ schlecht, $< 0,5$ inakzeptabel) (Rudolf, 2014)

Tabelle 2: Definition der Facetten des WHOQOL-BREF zur Selbstbeurteilung der allgemeinen Lebensqualität, der Gesundheit und des Wohlbefindens

Domäne	Facetten	Definition	Items
Global	Lebensqualität Gesundheit	WHO-Definition von Lebensqualität (siehe 7.3.3., S. 116) und Gesundheit ³⁶	1, 2
Physisch	Schmerz Energie Schlaf Mobilität Aktivität Medikation Arbeitsfähigkeit	Wahrnehmung von Schmerz und die Einschätzung des Umfangs in dem sie das eigene Leben beeinflussen. Ist eine Medikamenten oder Behandlung Abhängigkeit. Fähigkeit zur körperlichen Fortbewegung, wie viel Energie und Ausdauer stehen für die Aufgabe des täglichen Lebens und Freizeit zur Verfügung. Die Fähigkeit sich durch Schlaf und Entspannung zu erholen. Arbeitsfähigkeit	3, 4, 10, 15, 16, 17, 18,
Psychisch	Positive Gefühle Denken Selbstwert Körperbild Negative Gefühle	In welchem Ausmaß werden positive Gefühle erlebt und die schönen Dinge des Lebens genossen. Die Fähigkeit zur Konzentration, Selbstwertgefühl, die Zufriedenheit mit dem Aussehen, Beeinträchtigung durch negative Gefühle wie Traurigkeit, Angst, Verzweiflung oder Depression	5, 6, 7, 11, 19, 26
Soziale Beziehungen	Beziehungen Unterstützung Sexualität	Inwieweit werden in den persönlichen Beziehungen Freundschaft, Liebe und (praktische) Unterstützung erhalten.	20, 21, 22,
Umwelt	Sicherheit Wohnung Finanzielle Ressourcen Information Freizeit-aktivitäten Umwelt Beförderungsmittel	Gefühl von Sicherheit im Lebensumfeld, wie gesund sind die Umweltbedingungen, Zufriedenheit mit der Wohnsituation, ob die finanziellen Mittel, die Verfügbarkeit von Informationen, Verkehrsmitteln und Diensten zur Gesundheits- und Sozialversorgung sowie Freizeitaktivitäten als ausreichend betrachtet werden.	8, 9, 12, 13, 14, 23, 24, 25

³⁶ Gesundheit ist ein Zustand völligen psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen. Sich des bestmöglichen Gesundheitszustandes zu erfreuen ist ein Grundrecht jedes Menschen, ohne Unterschied der Rasse, der Religion, der politischen Überzeugung, der wirtschaftlichen oder sozialen Stellung.“ (WHO, 1948)

Die Beantwortung der Items erfolgte in fünf Stufen von „überhaupt nicht „ über „eher nicht“, „halbwegs“, „überwiegend“ bis „völlig“.

Die Auswertung nach Transformierung der Roh-Skalenwerte in 0-100 Skalenwerte wurde nach dem Auswertungskapitel der Angermeyer, Kilian und Matschinger Handweisung durchgeführt (Angermeyer et al., 2000).

Die Patientinnen wurden gebeten, über die gesamte Studiendauer pro Zeitabschnitt von vier Wochen den Ksk zu führen, die psychometrischen Fragebögen auszufüllen und Ksk und psychometrischen Fragebögen bei den Visiten mitzubringen.

6.3.4. Behandlungskarte (BK) (Tabelle 3)

Die BK wurde von der Physiotherapeutin am ersten und sechsten Therapietag für jede Patientin aller Gruppen TPLD-G, TP-G und KG ausgefüllt und sollte folgende manualtherapeutischen Merkmale dokumentieren:

- Häufigere Migräne-Lokalisation: links / rechts / mittig
- Vorhandensein einer Instabilität der Halswirbelsäule: Ja / Nein (Kontraindikationsausschluss für manuelle zervikale Traktion)
- Durch tiefgewebigen gehaltenen manuellen Druck auf das atlanto-okzipitale Segment (AO-Segment) (C0-1) oder das Zygapophyseal-Gelenk (ZAG) von C2-3 Provozierbarkeit, ipsilateral des Drucks, des bekannten Migräneschmerzes und Auflösbarkeit innerhalb von 90 Sekunden (= Reproduktion und Auflösug des typischen Migräneschmerzes): Ja / Nein
- Anzahl an perikranialen TrPs am Anfang der ersten Therapie (TrPs1)
- Anzahl an perikranialen TrPs am Anfang der sechsten Therapie (TrPs6)
- Von der Patientin angegebener Druckempfindlichkeitsgrad der empfindlichsten Stelle von C0-1 oder C2-3, links oder rechts am ersten

Therapietag - am Anfang der Sitzung 1A: 0-10 (0: kein Schmerz - 10: unerträglicher Schmerz) (Watson et al., 2012)

- Von der Patientin angegebener Druckempfindlichkeitsgrad von C0-1 oder C2-3, links oder rechts am ersten Therapietag - am Ende der Sitzung 1E: 0-10
- Von der Patientin angegebener Druckempfindlichkeitsgrad von C0-1 oder C2-3, links oder rechts am sechsten Therapietag - am Ende der Sitzung 6E: 0-10
- Vorhandensein einer hochzervikalen Dysfunktion am erste Therapietag - am Anfang der Sitzung: Ja / Nein und am sechsten Therapietag - am Anfang der Sitzung: Ja / Nein.

Folgende Probleme könnten bei einer hochzervikalen Dysfunktion auftreten:

- es fehlte die Bewegungsvorstellung zur aktiven hochzervikalen Flexion und tiefzervikalen Extension völlig. Die Koaktivität der globalen Muskeln: M. sternocleidomastoideus, Mm. scaleni, Mm. hyoidei, M. trapezius pars descendens war nicht vermeidbar; fehlendes neuro-muskuläres Programm.
- die aktive Durchführung der hochzervikalen Flexion und tiefzervikalen Extension war ungenau oder zitternd (Gelenkpositionssinn-Störung).
- es fehlte die Ausdauer; zehn Wiederholungen mit je zehn Sekunden Aktivierungsdauer und einer Kraft von mindestens sechs mmHg könnten nicht durchgeführt werden (Hamilton, 2006). Die Intensität der Muskelkraft-Entwicklung wurde approximativ taktil erfahrungsmäßig durch die Physiotherapeutin geschätzt. Zwei Fingerbeeren der Physiotherapeutin lagen quer der Dornfortsätze der HWS unterhalb von C2.

Die Druckerhöhung war taktil erhebbar (Diemer et al., 2010 Seite 345).

Tabelle 3: Behandlungskarte (BK)		
Patientincode		
Migräne-Lokalisation: links / rechts / mittig (holokraniell)		
Zervikale Instabilität: Ja / Nein		
Reproduktion und Auflösung des bekannten Kopfschmerzes ipsilateral des manuellen Drucks auf C0-1 / C2-3: Ja / Nein		
Anzahl an perikranialen TrPs am Anfang der 1. Therapie (TrPs1)		
Anzahl an perikranialen TrPs am Anfang der 6. Therapie (TrPs6)		
Druckempfindlichkeitsgrad am Anfang der 1. Therapie 1A: 0-10		
Druckempfindlichkeitsgrad am Ende der 1. Therapie 1E: 0-10		
Druckempfindlichkeitsgrad am Ende der 6. Therapie 6E: 0-10		
Zervikale Dysfunktion am Anfang der 1. und 6. Therapie: Ja / Nein		

6.4. Interventionen durch die Physiotherapeutin

Die Behandlungen erfolgten für die TP-Therapie in Rückenlage, Seitlagen, Bauchlage und im Sitzen, für die LD nur in der Rückenlage auf einer Therapieliege mit elektrisch in der Höhe und der Neigung verstellbarem Kopfteil (-80° bis +40°). In der Rückenlage lag der Kopf auf einem kleinen Polster in Neutral-Stellung, die Knie entspannten in circa 30-40° Flexionsstellung auf einem größeren Polster. In der Seitenlage links oder rechts wurde der größere Polster zwischen den leicht gebeugten Beinen gebracht.

Die Patientinnen lagen nackt unter einer Decke. Es herrschte im Therapiezimmer durch die bequeme Temperatur und ein sanftes warmes Licht bzw. gedämpftes Tageslicht ein angenehmes Klima. Für alle Patientinnen wurde derselbe Raum benützt. Es fanden keine privaten Gespräche zwischen der Therapeutin und den Patientinnen statt. Ein fachlicher Informationsaustausch erlaubte die Durchführung der Interventionen in vertrauensvoller Umgebung (geschlossener isolierter Raum). Die Physiotherapeutin stand oder saß entweder seitlich der Therapieliege oder am Kopfende und konnte in jeder Situation das Gesicht der Patientin sehen.

6.4.1. TP-Therapie - Behandlungsprotokoll

Die TP-Therapie war für alle Patientinnen dieser Pilot-Studie vorgesehen; die Gruppe TPLD erhielt diese in Kombination mit LD. Für die KG erfolgte die TP-Therapie erst am Ende der Studie entweder alleine oder in Kombination mit der LD.

Behandlungsablauf für alle Therapie-Sitzungen (Visiten 2 bis 4 und 6 bis 8)

- Beginn der Therapie bei den Zygapophyseal-Gelenken vom C2-3 und am atlanto-okzipitalen Übergang C0-1
- Nach und nach von medial (nah der Wirbelsäule) nach lateral (weg von der Wirbelsäule) perikraniale TrPs-Behandlung in folgender Reihenfolge:
 - Nacken: nach kaudal; von hochzervikal nach C7
 - Hals
 - Kopf
 - obere Brustwirbelsäule und Schultern
 - Gesicht

hauptsächlich an den TrPs von Muskeln, Faszien und Sehnen dieser Regionen (siehe 3.4.1.) nach der im Kapitel 3.4.2. beschriebenen Durchführungsweise. Die behandelten TrPs waren per Definition die durch Druck lokal und zum Kopf fortleitend meist schmerzauslösenden Punkte und die den bekannten Kopfschmerz reproduzierten. Die Behandlung blieb für die Patientinnen erträglich, so dass sie entspannt bleiben konnten.

- In Rückenlage passive physiologische Stellungskorrektur der Halswirbelsäule durch die Physiotherapeutin
- Aus der physiologischen Halswirbelsäulenstellung Mobilisationen der Halswirbelsäule (HWS) durch die Physiotherapeutin in allen reinen bzw. kombinierten Bewegungsfreiheitsebenen der HWS inklusive manuelle Traktion (keine Patientin mit Instabilität³⁰)

- Individuell angepasste passive und aktive Haltungskorrektur vom Rumpf, Kopf und Nacken in der Rückenlage, im Sitzen und Stehen zur Instruktion der physiologischen Nackenstellung und Kopfhaltung im Alltag (siehe Übungsunterlage im Anhang) = Basiskorrektur
- Instruierung des Kräftigungs- und Ausdauertrainings der oberen tiefen Nackenflexoren (10x 10 Sekunden)

Besonderheit der ersten Therapie: Visite 2

Ausfüllen der Behandlungskarte (BK) (Tabelle 3) durch die Physiotherapeutin (unter anderem Ausschluss einer zervikalen Instabilität³⁷ gegebenenfalls wurde keine manuelle Traktion der Halswirbelsäule durchgeführt.)

³⁷ Instabilitätstests der Halswirbelsäule:

Mit dem „Anterior-Shear-Test“ wird in der Rückenlage das Ligament (Lig.) transversum getestet. (Das Lig. transversum spannt zwischen dem Knochenring vom Atlas innen und dem Dens von Axis auf beiden Seiten, um diesen in seiner Position zu halten.) Atlas wird in diesem Test gegenüber Axis transversal manual verschoben (nacheinander in beiden Richtungen). Der Test sollte keine Schmerzen oder sensorischen Symptome bei der Patientin produzieren (Schomacher, 2000).

Mit dem „Test der Ligamenta alaria“ werden im Sitzen oder in der Rückenlage die Alarligamente getestet. Bei reiner Seitneigung des Occiputs tritt zeitgleich eine gleichseitige Rotation des Axis, die an einer Bewegung des Spinosus von C2 nach kontralateral palpatorisch kontrolliert werden kann. Umgekehrt, der Versuch, eine reine Seitneigung des Occiputs bei manuell fixierter Axis durchzuführen sollte bei intaktem Ligg. alaria nicht möglich sein. Ein kleiner Bewegungsausschlag, das heißt etwas „Spiel“, wird als normal betrachtet. Eine verzögerte bzw. keine Rotation wäre ein Anzeichen für eine hochzervikale Instabilität (Schomacher, 2000).

Mit dem „Sharp-Purser-Test“ werden eventuelle Rückenmark-Zeichen im aufrechten Sitz überprüft. Die Therapeutin umgreift mit der einen Hand den Kopf der Patientin und stabilisiert mit der anderen Hand den Dornfortsatz von C2. Die Therapeutin versucht den Kopf und den Wirbel C1 aus einer eventuellen Subluxation nach vorne zu reponieren. Das heißt, sie versucht den Kopf und C1 gegenüber C2 nach hinten zu schieben. Bei Reduktion bisheriger Symptome wie Kribbeln

Besonderheit der zweiten Therapie: Visite 3

- Aus der Basiskorrektur Instruktion der Rotation der Halswirbelsäule nach rechts und links durch passive und aktive Mobilisation
- Aus der Basiskorrektur Instruktion der Lateralflexion der Halswirbelsäule rechts und links durch passive und aktive Mobilisation
- Aus der Basiskorrektur Instruktion der Dehnung von Mm. trapezius descendens und sternocleidomastoideus (sternal und klavikulär) rechts und links durch passive und aktive Mobilisation

Besonderheit der dritten Therapie: Visite 4

- Aus der Basiskorrektur Instruktion durch passive und aktive Mobilisation der Extension und der Flexion der Halswirbelsäule
- Aus der Basiskorrektur Instruktion durch passive und aktive Mobilisation der Dehnung von Mm. scaleni rechts und links

Besonderheit der vierten Therapie: Visite 6

- Aus der Basiskorrektur Instruktion durch passive und aktive Mobilisation der kombinierten Mobilisationen der Halswirbelsäule in Rotation, ipsilateraler Lateralflexion und Extension nach rechts und links
- Aus der Basiskorrektur Instruktion durch passive und aktive Mobilisation der kombinierten Mobilisationen der Halswirbelsäule in Rotation, ipsilateraler Lateralflexion und Flexion nach rechts und links

Besonderheit der fünften und sechsten Therapien: Visiten 7 und 8

- Wiederholung des ganzen HWS-Programms (siehe Anhang)

in den Fingern oder einer Art Geräusch oder Klicken ist der Test positiv, das heißt, er führt zur Entlastung; eine Reponierung Occiput-C1 hat stattgefunden (Diemer et al., 2010).

- Ausfüllen durch die Physiotherapeutin des von den Patientinnen subjektiven Druckempfindlichkeitsgrades (von 0-10) in der Behandlungskarte (BK) (Tabelle 3)
- Anzahl der TrPs; Zählen (Schätzung) durch die Physiotherapeutin

6.4.2. Manuelle Lymphdrainage - Behandlungsprotokoll

Die Manuelle Lymphdrainage war für alle Patientinnen der TPLD-G (und am Ende der Studie für die randomisierte Warte-Kontroll-Sub-Gruppe; TPLD-KG) vorgesehen.

Behandlungsablauf für alle Therapie-Sitzungen (Visiten 2 bis 4 und 6 bis 8)

Der Behandlungsablauf wurde im Kapitel 4.3. beschrieben.

Jede im Kapitel 4.3. beschriebene Position wurde fünf oder sieben Mal wiederholt.

6.4.3. Soziale Intervention durch die Physiotherapeutin

Für alle Patientinnen der Pilot-Studie und als einzige Intervention für die KG bis Ende der Pilot-Studie

Interventionsablauf für die Visiten 2 bis 4 und 6 bis 8

Die Patientinnen kamen zu den für die Visiten 2 bis 4 und 6 bis 8 vereinbarten Terminen in den für die Pilot-Studie vorgesehenen Therapieraum: die Patientinnen der TP- und TPLD-G zu ihren vereinbarten Therapie-Terminen und die Patientinnen der KG zu einem Kontrolltermin. Die soziale Intervention durch die Physiotherapeutin beschränkte sich auf die Begrüßung, eine kurze Befragung über den Allgemeinzustand (AZ) und das Zurechtkommen mit dem Kopfschmerzkalender und den Fragebögen sowie das Ausfüllen der Behandlungskarte (bei der Visite 2 und 8). Desweiterem wurde der nächste

Termin vereinbart bzw. bestätigt. Für die Patientinnen der KG wurden bei der Visite 8 die Therapietermine, welche nach der Beendigung der Pilot-Studie stattfinden sollten vereinbart.

6.5. Statistische Verfahren

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogram IBM SPSS statistics 22. Die deskriptive Darstellung der metrischen Parameter erfolgte mittels Mittelwert und Standardabweichung (SD) für normalverteilte Daten bzw. Median, Minimum und Maximum für nicht-normalverteilte Daten. Kategoriale Parameter wurden mittels Anzahl und relative Häufigkeiten dargestellt (Responderrate). Für den Gruppenvergleich der Responderrate zu den einzelnen Zeitpunkten wurde Fisher's exakter Test verwendet. Für die weiteren Parameter der Baseline-Erhebung, Schmerz-Akutmedikamente, Begleitsymptome, Midas, WHO-QoL-Parameter und den Druckempfindlichkeitsgrad wurden Gruppenvergleiche mittels Kurskal-Wallis Test bzw. Varianzanalyse (Post-hoc Vergleiche mittels U-Test von Mann und Whitney bzw. t-Test) durchgeführt, Vergleiche über die Zeit erfolgten mittels Friedmann-Test und Varianzanalyse für Messwiederholungen (Post-hoc Vergleiche mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest bzw. t-Test für verbundene Stichproben). Der Mauchly-Test auf Sphärizität wurde herangezogen. Bei keiner annehmbaren Sphärizität wurde das Signifikanzniveau nach Greenhouse-Geisser betrachtet. Für die Signifikanzbeurteilung wurde die exakte Signifikanz (2-seitig) betrachtet und ein P-Wert von $< 0,05$ angenommen. Für die Post-hoc Analysen wurde die Bonferroni-Korrektur herangezogen. Alle P-Werte wurden explorativ interpretiert (Yedikardachian et al, 2017).

Für die Schmerz-Beeinträchtigung durch die Migräne oder Kopfschmerzen und die Schmerzintensität der Migräneattacken oder der Kopfschmerzen wurde die Verbal Rating Scale (VRS) von 1 bis 3 (1=leicht; 2=mittel; 3=stark) verwendet (Kein

0-Wert, da die Patientinnen in den Schmerzphasen dokumentierten.). Zu jeder Messperiode wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der subjektiven Schmerz-Beeinträchtigung bzw. Schmerzintensität pro Gruppe berechnet. Weil bei einem solchen Skalentyp wie auch bei der Visual Analogue Scale (VAS) oder der Numeric Rating Scale (NRS) der Abstand zwischen den einzelnen Skalenwerten nicht immer gleich ist, können solche Skalen nicht als Rational- oder auch nicht als Intervallskalen betrachtet werden (Cleeland et al., 1992; Schmitter et al., 2013; Schomacher, 2008; Serlin et al., 1995; Syrjala, 1993; Twycross et al., 1996). Keine Maßeinheit liegt den verschiedenen Zahlen dieser Skalen zu Grunde (Schmitter et al., 2013). Daher handelt es sich am ehesten um Ordinalskalen. Die Intervalle zwischen den verbalen Beschreibungen „leichter Schmerz“ und „mittlerer Schmerz“ sind nicht gleich groß wie zwischen „mittlerer Schmerz“ und „starker Schmerz“ (Duncan et al., 1989; Ohnhaus et al., 1975; Schmitter et al., 2013). Schohmacher (2008) empfiehlt nach einer Analyse der Empfindlichkeit für subjektive Änderungen der Schmerzintensität bei der Messung von Behandlungswirkungen folgende Aufteilung und Auswertung: Die klinisch relevante Reduktion liegt auf der VAS bei geringen Eingangswerten zwischen 0/10 und 4/10 bei $>0,5$ Punkten und bei Eingangswerten zwischen 4/10 und 10/10 bei ≥ 2 Punkten (Hilfiker, 2008; Schohmacher, 2008). Die Verbesserung sollte in Prozenten ausgedrückt und mit der Anzahl der sich verbesserten Patientinnen dargestellt werden (Schohmacher, 2008). Da die VRS auch als Ordinalskala zu betrachten ist (siehe oben), wurde wie folgt die für diese Arbeit verwendete VRS obenliegende Aufteilung und Auswertung angepasst.

Aufgrund der obenbeschriebenen Aufteilung sind die zehn Intervallen der VAS-10 (Skalen-Werte von 0 bis 10) von [0 bis 4[(klinisch relevante Reduktion $>0,5$) und von [4 bis 10] (klinisch relevante Reduktion ≥ 2) zu gruppieren. Die Übertragung dieser Aufteilung auf eine Zwei-Intervall-Skala (Skalen-Werte von 1 bis 3) entspricht einer Transformation mit dem Multiplikation-Koeffizient $1/5$ und

folgender Aufteilung: $[0/5+1 \text{ bis } 4/5 +1[$ (klinisch relevante Reduktion $>0,5/5$) und von $[4/5 +1 \text{ bis } 10/5 +1]$ (klinisch relevante Reduktion $\geq 2/5$) das heißt: $[1 - 1,8[$ (klinisch relevante Reduktion $>0,1$) und $[1,8 - 3]$ (klinisch relevante Reduktion $\geq 0,4$). Insbesondere bei der statistischen Auswertung der Skalen-Mittelwerte soll dies berücksichtigt werden (Schmitter et al., 2013).

Die Darstellung der statistischen Auswertung erfolgte tabellarisch und graphisch.

7. Ergebnisse

7.1. Patientinnen-Kollektiv und deskriptive Analyse der demographischen und klinischen Merkmale in der Baseline

7.1.1. Rekrutierung und Verfügbarkeit der Patientinnen für die Pilot-Studie (Abbildung 11)

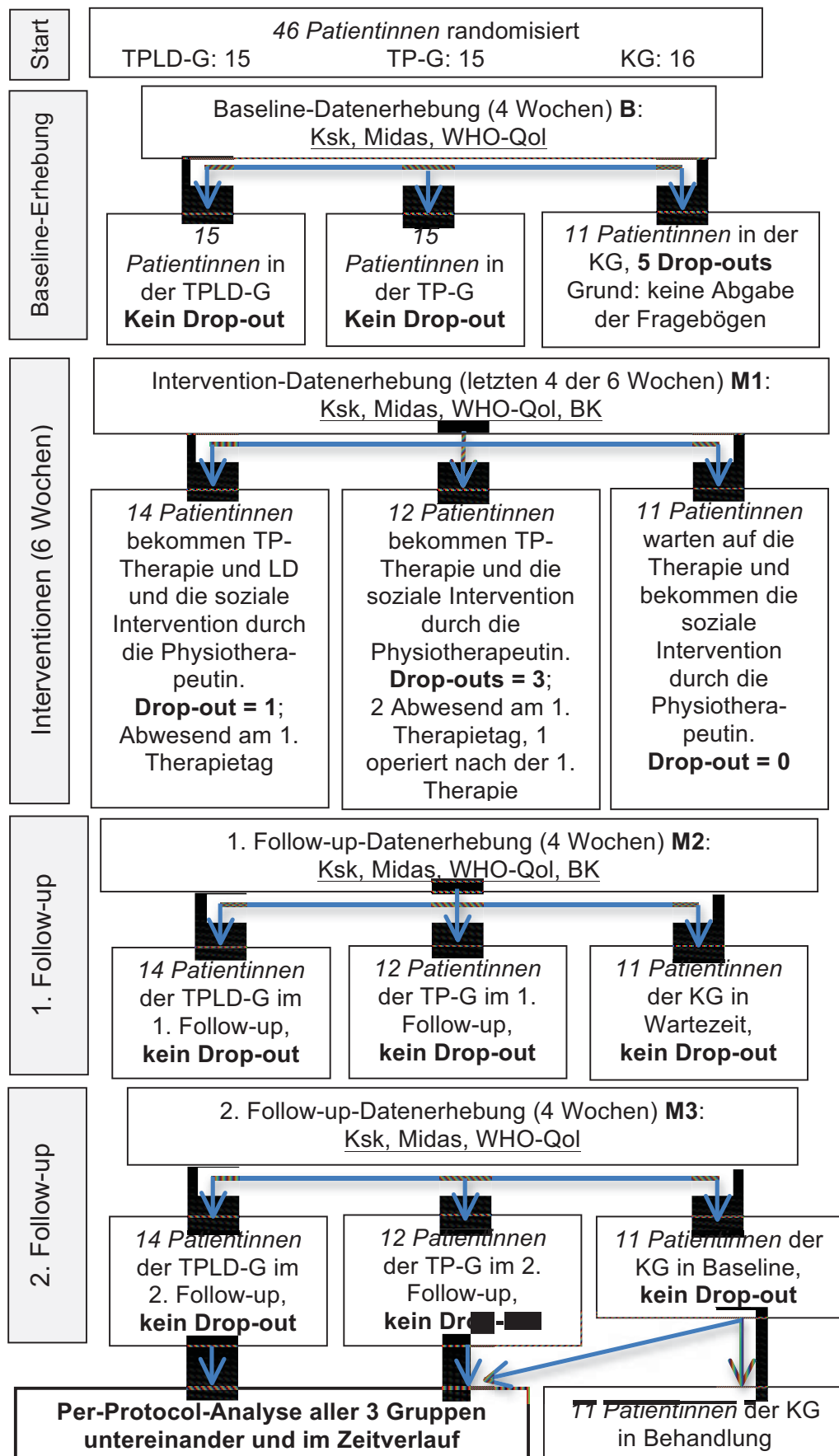
Vom Anfang Oktober 2012 bis Ende Jänner 2013 wurden 46 Patientinnen (38 Frauen und 8 Männer) zwischen 20 und 78 Jahren (Mittelwert 41 Jahre) rekrutiert und in drei Gruppen randomisiert: Jeweils 15 Patientinnen in der TP-G und TPLD-G sowie 16 Patientinnen in der KG (Yedikardachian et al, 2017). Drop-Outs:

Von den anfänglich 46 Patientinnen verblieben bis zum Ende der Studie 37: 14 von 15 in der TPLD-G, zwölf von 15 in der TP-G und elf von 16 in der KG. Die Zahl der Drop-outs betrug neun von 46 (circa 20%). Eine Patientin der TPLD-G und zwei Patientinnen der TP-G erschienen am ersten vereinbarten Behandlungstermin nicht. Fünf Patientinnen der Wartekontrollgruppe kamen nicht am vereinbarten ärztlichen Kontroll-Termin (Visite 9; siehe Abbildung 11). Eine Patientin aus der TP-G musste sich vor dem zweiten Behandlungstermin einer Operation unterziehen (Abbildung 11) (Yedikardachian et al, 2017).

7.1.2. Demographische und klinische Merkmale der Patientinnen in der Baseline (Tabelle 4)

Die demographischen Daten zeigten keine statistischen Unterschiede zwischen Patientinnen, welche die Studie abgeschlossen hatten und Studien-Abbrecherinnen (Drop-outs) (Yedikardachian et al, 2017).

Abbildung 11: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen und der Datenerhebung im Studienverlauf (Yedikardachian et al., 2017)



In Tabelle 4 wurden die demographischen Daten jener Patientinnen dargestellt, welche die Intervention abgeschlossen hatten. In keiner dieser Variablen bestand zur Baseline ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (Yedikardachian et al., 2017).

Die Gruppe mit dem niedrigsten Durchschnittsalter war die TPLD-G mit 35 Jahren, die TP-G wies ein Durchschnittsalter von 42 Jahren auf und die KG war jene mit dem höchsten Durchschnittsalter (46 Jahre). Die Altersunterschiede zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($P=0,07$).

Die TPLD-G war die Gruppe, die am meisten Frauen im Vergleich zu Männern zählte (12 zu 2); sechs Mal mehr Frauen als Männer: 16,7% Männer. Die TP-G zählte zehn Frauen zu zwei Männern; fünf Mal mehr Frauen als Männer: 20% Männer. Die KG bestand aus acht Frauen und drei Männern; 2,7 Mal mehr Frauen als Männer; 37,5% Männer. Die Geschlechterverteilung in den drei Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich ($P=0,765$).

Die KG war die Gruppe mit den meisten Migränejahren (durchschnittlich 26), die TP-G und die TPLD-G konnten mit jeweils 22 und 21 Migränejahren über etwas weniger Migränejahre zurückblicken ($P=0,154$).

Die TPLD-G hatte am meisten TrPs (24), die TP-G am wenigsten (19), die Patientinnen der KG wiesen durchschnittlich 21 TrPs auf ($P=0,914$).

Der BMI war in der TPLD-G am höchsten (23) und in der TP-G und KG am niedrigsten (22). Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung hinsichtlich dieser Variable bestand jedoch nicht ($P=0,712$).

Die Anzahl der Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage sowie der eingenommenen Schmerz-Akutmedikamente waren zur Baseline in den drei Gruppen vergleichbar ($P=0,876$ respektive $P=0,516$) (Tabellen 6, 7-9) (Yedikardachian et al., 2017).

Tabelle 4. Demographische und klinische Merkmale der Patientinnen in der Baseline (Yedikardachian et al., 2017)						
Variable	Gesamt (n = 37)	TPLD (n = 14)	TP (n = 12)	KG (n = 11)	P Wert	Post-hoc Vergleich
Alter in Jahren (SD)	41 (13)	35 (10)	42 (13)	46 (13)	0.070	TPLD versus KG n.s.
Geschlecht: n (%)					0.765	
Weiblich	30 (81)	12 (86)	10 (83)	8 (73)		
Männlich	7 (19)	2 (14)	2 (17)	3 (27)		
Migräne-Jahre (SD)	23 (7)	21 (6)	22 (7)	26 (8)	0.154	
Triggerpunktanzahl (SD)	21 (18)	24 (15)	19 (18)	21 (19)	0.914	
BMI Median [Min-Max]	22 [18-31]	23 [20-31]	22 [18-27]	22 [19-27]	0.712	
Anzahl Migräne- Attacken pro Monat	Mittelwert (SD) Median [Min-Max]	10 (7) 10 [2-28]	9 (7) 8 [2-26]	8 (6) 6 [2-19]	0.655	
Migräne-Typ: n (%)					0.876	
Mit Aura	4 (11)	2 (14,5)	1 (8,5)	1 (9)		
Ohne Aura	28 (76)	10 (71)	10 (83)	8 (73)		
Mit und ohne Aura	5 (13)	2 (14,5)	1 (8,5)	2 (18)		
Migräne-Prophylaxe n (%)	18 (49)	7 (50)	6 (50)	5 (45)	1.0	
Spannungskopfschmerzen n (%)	22 (59)	11 (79)	5 (42)	6 (55)	0.166	TPLD versus TP n.s. TPLD versus KG n.s.
Patientinnen mit TrPs, welche Reproduktion und Auflösung vom bekannten Kopfschmerz erlauben n (%)	35 (95)	14 (100)	11 (92)	10 (91)	1.0	
Menstruelle Migräne; n (%)	9 (30)	4 (13)	3 (10)	2 (7)	1.0	
Chronische Migräne; n (%)	5 (14)	2 (14)	2 (17)	1 (9)	1.0	TPLD versus TP n.s.

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe ; vs = versus ; n.s. = nicht signifikant

Mittelwerte (SD) bzw. Median (Minimum/Maximum) bzw. n (%) n. s. = nicht signifikant

Migräne-Patientinnen waren hinsichtlich des Migräne-Haupttyps statistisch gleich verteilt ($P=0,876$); Migräne mit Aura: zwei in der TPLD-G (14,5%) und eine jeweils in der TP-G (8,5%) und in der KG (9%), Migräne ohne Aura: zehn jeweils in der TPLD-G (71%) und in der TP-G (83%), acht in der KG (73%), Migräne mit und ohne Aura: zwei jeweils in der TPLD-G (14,5%) und KG (18%), eine in der TP-G (8,5%).

Auch die Zahl der Patientinnen mit pharmakologischer Migräne-Prophylaxe (mit einem dieser Wirkstoffe: Propranolol / Bisoprolol / Carvedilol (β -Blocker), Topiramat / Valproinsäure (Antiepileptika), Amitriptylin (Anti-Depressiva), Magnesium / Vitamin B2) war in allen Gruppen statistisch vergleichbar ($P=1$) (TPLD-G: 7; TP-G: 6; KG: 5) (Yedikardachian et al, 2017).

Das Reproduktions- und Auflösungsphänomen konnte in jeder Gruppe vergleichbar häufig erhoben werden ($P=1$): 14 von 14 (100%) in der TPLD-G, 11 von 12 (91,7%) in der TP-G und 10 von 11 (91%) in der KG.

In jeder Gruppe kamen zwei bis vier Patientinnen mit menstrueller Migräne (4 in der TPLD-G; 3 in der TP-G; 2 in der KG), und ein bis zwei Patientinnen mit chronischer Migräne (2 jeweils in der TP-G und TPLD-G, 1 in der KG) vor ($P=1$).

Zur besseren Verständlichkeit werden im Folgenden die Anzahl der Migräneattacken, der Migräne-Tage und der Kopfschmerztage pro Gruppe im Zeitverlauf im Vergleich zur Baseline sowie im Vergleich zur KG und jeweils zur anderen Gruppe, anschließend die Anzahl im ersten Follow-up, am Ende der Therapie und im zweiten Follow-up der Responder pro Gruppe sowie im Vergleich zur KG und jeweils zur anderen Gruppe beschrieben.

7.2. Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage

7.2.1. Migräneattacken pro Gruppe (Tabelle 5, Abbildung 13)

7.2.1.1. Vergleich der Migräneattacken pro Gruppe im Zeitverlauf

Nur in der TPLD-G waren die laufenden Änderungen der Zahl der Migräneattacken über die gesamte Studiendauer signifikant ($P = 0,000$).

Die KG wies keine signifikante Änderung der Anzahl der Migräneattacken über die ganze Messperiode auf (Yedikardachian et al, 2017).

Tabelle 5: Anzahl der Migräneattacken pro Gruppe und Messperiode: arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum [Min-Max], statistischer Kennwert: P-Wert (P) (Yedikardachian et al., 2017)

	TPLD	TP	KG	P-Wert
Baseline (B)	10.36 (6.97) 9.50 [2-28]	8.58 (6.83) 8.00 [2-26]	8.09 (5.54) 6.00 [2-19]	0.655 ²
Therapie (M1)	4.64 (3.2)** 3.50 [1-11]	7.17 (7.53) Δ 4.0 [0-23]	8.00 (5.08) 8.00 [2-16]	0.293 ³
1. Follow-up (M2)	4.14 (3.98) Δ 3.00 [1-13]**‡	6.17 (5.06)* 5.00 [0-18]	8.73 (5.00) Δ 7.00 [3-17]	0.029 ³
2. Follow-up (M3)	5.14 (4.13)** 3.50 [2-14]	4.83 (3.69)*† 5.00 [0-12]	8.73 (4.76) 7.00 [4-18]	0.059 ²
P-Wert ¹	0.000 ¹	0.203 ¹	0.237 ¹	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe
†<0.05 ‡<0.01 Vergleich zur KG *<0.05 **<0.01 Vergleich zur B
Friedman-Test¹, Varianz-Analyse² bzw. Kruskal-Wallis Test³
Δ: nicht normalverteilten Daten.
Post-hoc-Vergleiche:
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest, U-Test von Mann & Whitney und t-Test

Die TP-G zeigte an zwei Messpunkten (1. und 2. Follow-up) eine signifikante Reduktion ($P < 0,05$) der Migräneattacken im Vergleich zur Baseline.

Die TPLD-G wies an allen drei Messpunkten nach der Baseline eine signifikante Reduktion ($P < 0,01$) der Migräneattacken im Vergleich zur Baseline. (Yedikardachian et al, 2017)

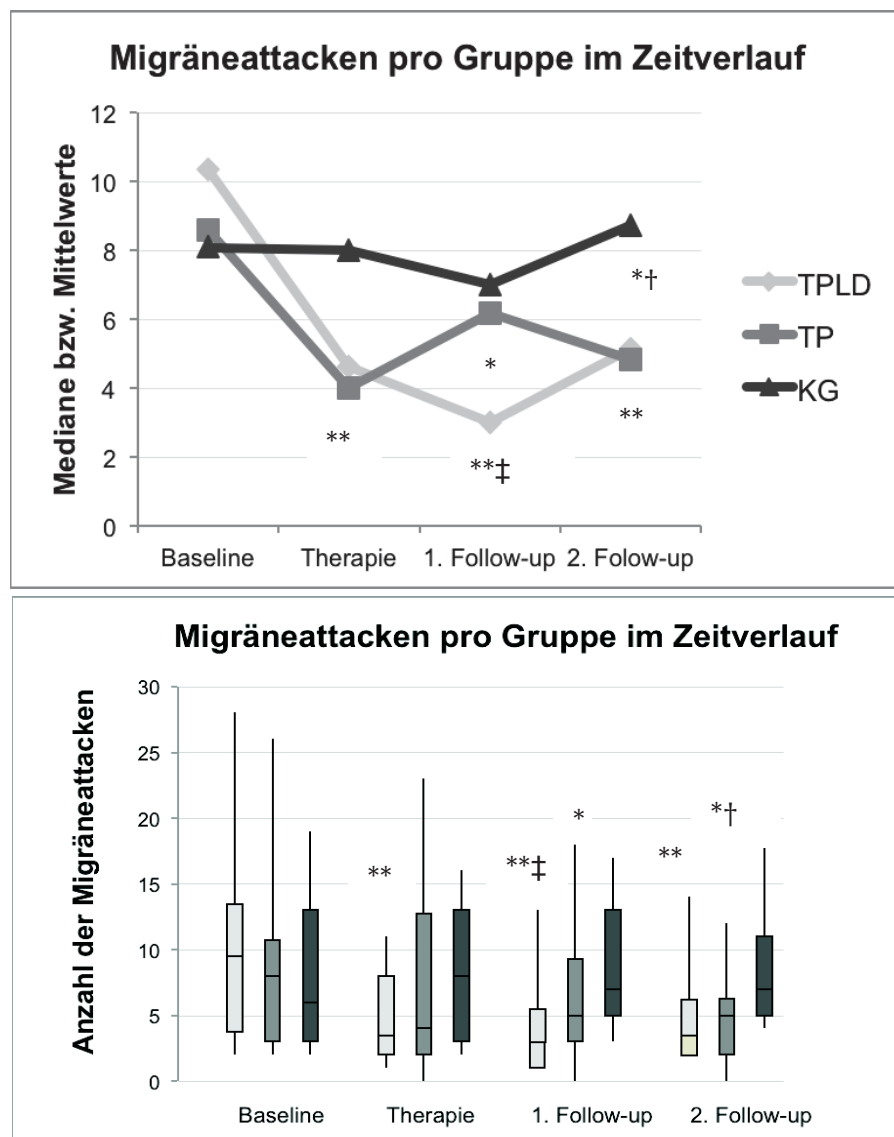
7.2.1.2. Vergleich der Migräneattacken zwischen den Gruppen

Die durchschnittliche Reduktion der Migräneattacken pro Messperiode von vier Wochen bezogen auf die TP-G betrug 32%, bezogen auf die TPLD-G 53%.

Beide Behandlungsgruppen konnten zu einem Messpunkt eine signifikante Reduktion der Migräneattacken-Anzahl im Vergleich zu KG aufweisen: die TP-G im zweiten Follow-up mit einem $P < 0,05$, die TPLD-G im ersten Follow-up mit einem $P < 0,01$. Die TP-G und die TPLD-G unterschieden sich hinsichtlich der Anzahl der Migräneattacken zu keinem Messpunkt signifikant untereinander (Yedikardachian et al, 2017).

Abbildung 13: Migräneattacken pro Gruppe im Zeitverlauf

Vergleich mit der Baseline: * : $P < 0,05$ ** : $P < 0,01$
 Vergleich mit der KG: † : $P < 0,05$ ‡ : $P < 0,01$



7.2.2. Migräne-Tage pro Gruppe (Tabelle 6, Abbildung 14)

Tabelle 6: Migräne-Tage pro Gruppe und Messperiode, arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum [Min-Max]. Statistischer Kennwert: P-Wert (P) (Yedikardachian et al., 2017)

	TPLD	TP	KG	P-Wert
Baseline (B)	10.86 (7.32) 9.50 [2-28]	8.58 (6.83) 8.00 [2-26]	8.09 (5.53) 6.00 [2-19]	0.539 ²
Therapie (M1)	4.64 (3.18)* 3.50 [1-11]	6.92 (6.99) Δ 4.0 [0-20]	8.45 (4.69) 8.00 [3-16]	0.149 ³
1. Follow-up (M2)	4.14 (3.98) Δ 3. [1-13]**‡	6.2 (5.1)* 5.00 [0-18]	9.18 (4.81) 8.00 [3-17]	0.020 ³
2. Follow-up (M3)	5.07 (4.10) Δ 3.50 [2-14]*†	4.83 (3.69)*† 5.00 [0-12]	9.09 (4.52) 8.00 [5-11]	0.031 ³
P-Wert	0.000 ¹	0.222 ¹	0.161 ³	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe
†<0.05 ‡<0.01 Vergleich zur KG *<0.05 **<0.01 Vergleich zur B
Friedman-Test¹, Varianz-Analyse² bzw. Kruskal-Wallis Test³
Δ: nicht normalverteilten Daten.
Post-hoc-Vergleiche:
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest, U-Test von Mann & Whitney und t-Test

7.2.2.1. Vergleich der Migräne-Tage pro Gruppe im Zeitverlauf

Nur in der TPLD-G waren die laufenden Änderungen der Zahl der Migräne-Tage über die gesamte Studiendauer signifikant (P= 0,000).

Die KG wies keine signifikante Änderung der Anzahl der Migräneattacken über die ganze Messperiode auf.

Die TP-G zeigte an zwei Messpunkten (1. und 2. Follow-up) eine signifikante Reduktion (P<0,05) der Migräne-Tage im Vergleich zur Baseline.

Die TPLD-G wies an allen drei Messpunkten nach der Baseline eine signifikante Reduktion (P<0,01) der Migräne-Tage im Vergleich zur Baseline (Yedikardachian et al, 2017).

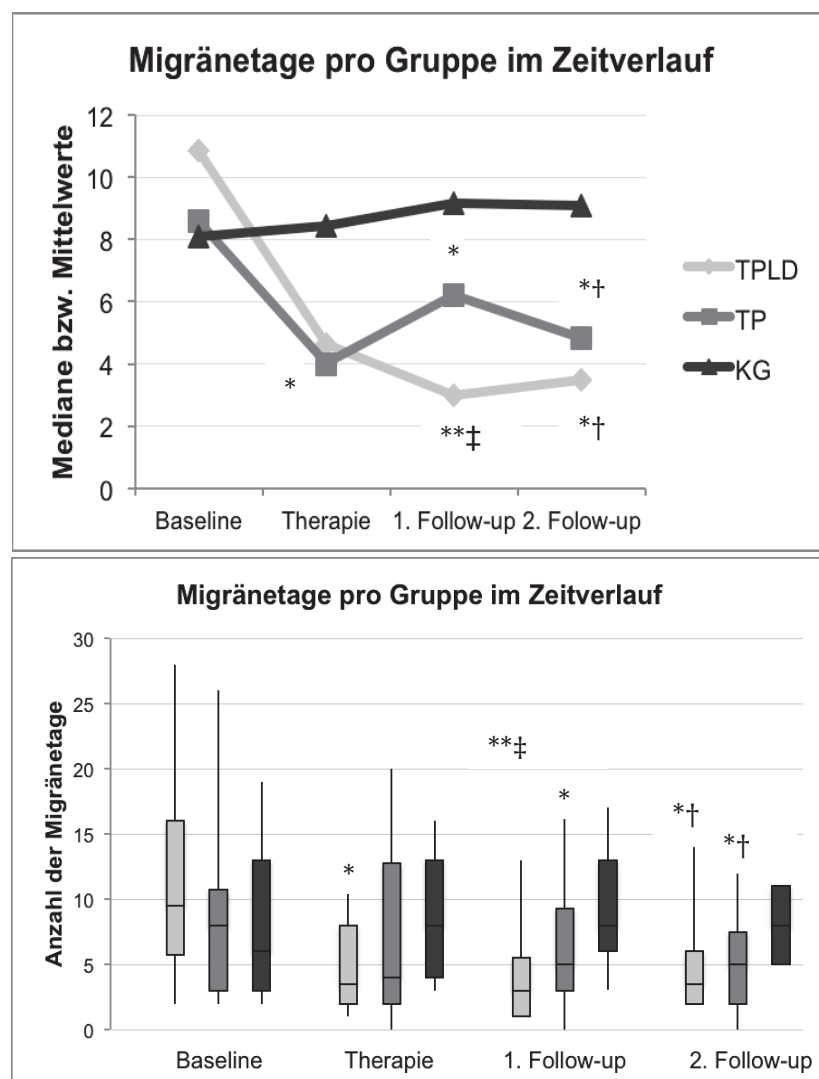
7.2.2.2. Vergleich der Migräne-Tage zwischen den Gruppen

Die durchschnittliche Reduktion der Migräne-Tage pro Messperiode von vier Wochen bezogen auf die TP-G betrug 32%, bezogen auf die TPLD-G 53%.

Die TP-G konnte zum zweiten Follow-up eine signifikante Reduktion der Anzahl der Migräne-Tage im Vergleich zu KG aufweisen: $P < 0,05$ (Yedikardachian et al., 2017).

Abbildung 14: Migräne-Tage pro Gruppe im Zeitverlauf

Vergleich mit der Baseline: * : $P < 0,05$ ** : $P < 0,01$
 Vergleich mit der KG: † : $P < 0,05$ ‡ : $P < 0,01$



Die TPLD-G wies an zwei Messpunkten (1. und 2. Follow-up) eine signifikante Reduktion der Anzahl der Migräne-Tage im Vergleich zu KG auf; im ersten Follow-up: $P < 0,01$ und im zweiten Follow-up: $P < 0,05$.

Die TP-G und die TPLD-G unterschieden sich hinsichtlich der Anzahl der Migräne-Tage zu keinem Messpunkt signifikant untereinander. (Yedikardachian et al., 2017)

7.2.3. Kopfschmerzstage pro Gruppe (Tabelle 7, Abbildung 15)

7.2.3.1. Vergleich der Kopfschmerzstage pro Gruppe im Zeitverlauf

In der KG und der TP-G waren die laufenden Änderungen der Anzahl der Kopfschmerzstage über die gesamte Messperiode nicht signifikant. Nur in der TPLD-G waren sie über die gesamte Messperiode signifikant ($P = 0,000$).

Tabelle 7: Kopfschmerzstage pro Gruppe und Messperiode, arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum [Min-Max]. Statistischer Kennwert: P-Wert (P) (Yedikardachian et al., 2017)

	TPLD	TP	KG	P -Wert
Baseline (B)	14.6 (13.8) Δ 10.5 [2-56]	9.9 (6.2) 9.0 [3-26]	10.4 (5.3) 9.0 [4-22]	0.722 ³
Therapie (M1)	6.6 (4.0) 4.5 [3-16] $\dagger$	8.4 (6.1) 7.0 [2-20]	12.2 (5.9) 11.0 [4-20]	0.056 ²
1. Follow-up (M2)	5.2 (4.2) Δ 3.5 [1-16] $**\ddagger$	7.3 (5.2) Δ 5.5 [3-21]	11.6 (6.2) 11.0 [4-22]	0.011 ³
2. Follow-up (M3)	7.0 (6.2) Δ 5.5 [2-21] $\dagger$	6.8 (3.6) 6.0 [2-13] $\dagger$	11.9 (5.0) 11.0 [5-21]	0.018 ³
P -Wert	0.000 ¹	0.422 ¹	1.0 ²	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe

$\dagger < 0.05$ $\ddagger < 0.01$ Vergleich zur KG * < 0.05 ** < 0.01 Vergleich zur B

Friedman-Test¹, Varianz-Analyse² bzw. Kruskal-Wallis Test³

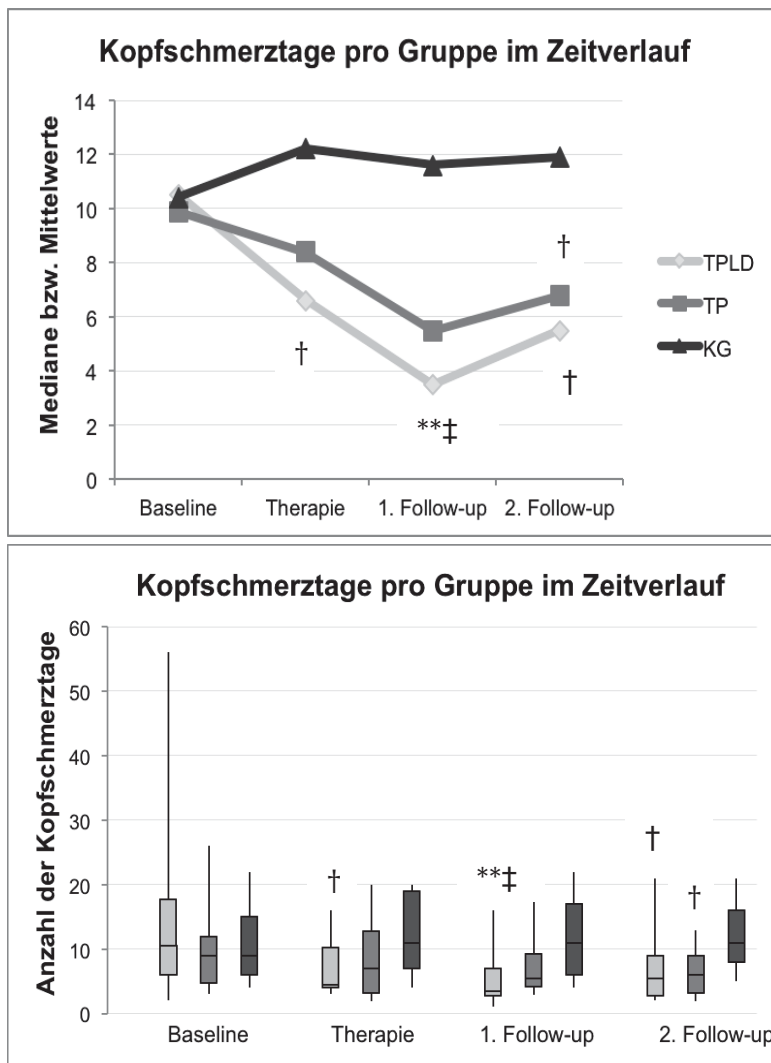
Δ : nicht normalverteilten Daten.

Post-hoc-Vergleiche:

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest, U-Test von Mann & Whitney und t-Test

Die TPLD-G wies im ersten Follow-up eine signifikante Reduktion ($P < 0,01$) der Kopfschmerzstage im Vergleich zur Baseline auf (Yedikardachian et al., 2017).

Abbildung 15: Kopfschmerztage pro Gruppe im Zeitverlauf

Vergleich mit der Baseline: * : $P < 0,05$ ** : $P < 0,01$ Vergleich mit der KG: † : $P < 0,05$ ‡ : $P < 0,01$ 

7.2.3.2. Vergleich der Kopfschmerztage zwischen den Gruppen

Die durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztage pro Messperiode von vier Wochen bezogen auf die TP-G betrug 19%, bezogen auf die TPLD-G 47%.

Die TP-G wies im zweiten Follow-up signifikant weniger Kopfschmerztage als die KG auf: $P < 0,05$.

Die TPLD-G zeigte zu allen drei Messpunkten nach Baseline eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzstage gegenüber der KG: im ersten Follow-up ($P < 0,01$) sowie im zweiten Follow-up und am Ende der Therapie ($P < 0,05$).

Die TP-G und die TPLD-G unterschieden sich hinsichtlich der Anzahl der Migräne-Tage zu keinem Messpunkt signifikant untereinander (Yedikardachian et al., 2017).

7.2.4. Durchschnittliche Reduktion pro Gruppe der Variablen Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerzstage an jedem Messpunkt und über die Zeit im Vergleich zur Baseline

7.2.4.1. Durchschnittliche Reduktion in der TP-G der Variablen Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerzstage an jedem Messpunkt und über die Zeit im Vergleich zur Baseline (Tabelle 8)

Tabelle 8: Durchschnittliche Reduktion der Variablen Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerzstage in der TP-G an jedem Messpunkt und über die Zeit im Vergleich zur Baseline						
TP-G	Attacken		Tage		Kopfschmerzen	
	n	Reduktion%	n	Reduktion%	n	Reduktion%
Baseline	8,6		8,6		9,9	
M1	7,2	16,3%	7	18,6%	8,4	15,2%
M2	6,2	28%	6,2	27,9%	7,3	26,3%
M3	4,8	44,2%	4,8	44,2%	8	31,3%
Reduktion über die Zeit (%)		30%		30%		24%

M1: Ende der Therapie, M2: 1. Follow-up, M3: 2. Follow-up

Die TP-G wies am Ende der Therapie eine durchschnittliche Reduktion der Migräneattacken von 16%, im ersten Follow-up von 28% und im zweiten Follow-

up von 44% auf. Über die gesamte Studiendauer erlebten die Patientinnen der TP-G durchschnittlich 30% Reduktion ihrer Migräneattacken pro Monat.

Die TP-G wies am Ende der Therapie eine durchschnittliche Reduktion der Migräne-Tage von 19%, im ersten Follow-up von 28% und im zweiten Follow-up von 44% auf. Über die gesamte Studiendauer erlebten die Patientinnen der TP-G durchschnittlich 30% Reduktion ihrer Migräne-Tage pro Monat.

Die TP-G wies am Ende der Therapie eine durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztage von 15%, im ersten Follow-up von 26% und im zweiten Follow-up von 31% auf. Über die gesamte Studiendauer erlebten die Patientinnen der TP-G durchschnittlich 24% Reduktion ihrer Kopfschmerztage pro Monat.

7.2.4.2. Durchschnittliche Reduktion in der TPLD-G der Variablen Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage an jedem Messpunkt und über die Zeit im Vergleich zur Baseline (Tabelle 9)

Tabelle 9: Durchschnittliche Reduktion der Variablen Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage in der TPLG-G an jedem Messpunkt und über die Zeit im Vergleich zur Baseline						
TPLG-G	Attacken		Tage		Kopfschmerzen	
	n	Reduktion%	n	Reduktion%	n	Reduktion%
B	10,4		10,9		14,6	
M1	4,6	55,8%	4,6	57,8%	6,6	54,8%
M2	4	61,5%	4	63,3%	5,2	64,4%
M3	5	52%	5	54%	7	52%
Reduktion über die Zeit (%)		56%		58%		57%

M1: Ende der Therapie, M2: 1. Follow-up, M3: 2. Follow-up

Die TPLD-G wies am Ende der Therapie eine durchschnittliche Reduktion der Migräneattacken von 56%, im ersten Follow-up von 62% und im zweiten Follow-up von 52% auf. Über die gesamte Studiendauer erlebten die Patientinnen der TPLD-G durchschnittlich 56% Reduktion ihrer Migräneattacken pro Monat.

Die TPLD-G wies am Ende der Therapie eine durchschnittliche Reduktion der Migräne-Tage von 58%, im ersten Follow-up von 63% und im zweiten Follow-up von 54% auf. Über die gesamte Studiendauer erlebten die Patientinnen der TPLD-G durchschnittlich 58% Reduktion ihrer Migräne-Tage pro Monat.

Die TPLD-G wies am Ende der Therapie eine durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztage von 55%, im ersten Follow-up von 64% und im zweiten Follow-up von 52% auf. Über die gesamte Studiendauer erlebten die Patientinnen der TPLD-G durchschnittlich 57% Reduktion ihrer Kopfschmerztage pro Monat.

7.2.4.3. Schlussfolgerung über die durchschnittliche Reduktion pro Gruppe der Variablen Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage

Die TPLD-G erlebte durchschnittlich doppelt so viel Reduktion in diesen Variablen über die gesamte Studiendauer wie die TP-G (Yedikardachian et al., 2017).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung über die Grössenänderung über die Zeit und im Gruppenvergleich der Variablen Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage (Tabelle 10):

Die TP-G zeigte im ersten und zweiten Follow-up eine signifikante Reduktion der Migräneattacken und der Migräne-Tage im Vergleich zur Baseline und im zweiten Follow-up aller Variablen im Vergleich zur KG ($P < 0,05$).

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion der Migräneattacken ($P < 0,01$) und der Migräne-Tage ($P < 0,05$; $P < 0,01$ im 1. Follow-up) im Vergleich zu Baseline an

jedem Messpunkt nach Baseline und der Kopfschmerztage ($P < 0,01$) im ersten Follow-up.

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion im Vergleich zur KG aller Variablen im ersten Follow-up ($P < 0,01$), der Kopfschmerztage am Ende der Therapie und

Tabelle 10: Anzahl der Migräneattacken, -Tage und Kopfschmerztage pro Messperiode pro Gruppe: Median [Min-Max]					
	Baseline	Therapie-Ende	1. Follow-up	2. Follow-up	P-Wert
Migräneattacken					
KG	6 [2-19]	8 [2-16]	7 [3-17]	7 [4-18]	0.237
TP-G	8 [2-26]	4 [0-23]	5 [0-18] *	5 [0-12] †*	0.203
TPLD-G	10 [2-28]	4 [1-11] **	3 [1-13] ‡**	4 [2-14] **	0.000
P-Wert	0.655	0.293	0.029	0.059	
Migräne-Tage					
KG	6 [2-19]	8 [3-16]	8 [3-17]	8 [5-11]	0.161
TP-G	8 [2-26]	4 [0-20]	5 [0-18] *	5 [0-12] †*	0.222
TPLD-G	10 [2-28]	4 [1-11] *	3 [1-13] ‡**	4 [2-14] †*	0.000
P-Wert	0.539	0.149	0.02	0.031	
Kopfschmerztage					
KG	9 [4-22]	11 [4-20]	11 [4-22]	11 [5-21]	1.0
TP-G	9 [3-26]	7 [2-20]	6 [3-21]	6 [2-13] †	0.422
TPLD-G	11 [2-56]	5 [3-16] †	4 [1-16] ‡**	6 [2-21] †	0.000
P-Wert	0.722	0.056	0.011	0.018	
TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe					
Vergleich zu Baseline *: $P < .05$ **: $P < .01$ Vergleich zu KG †: $P < .05$ ‡: $P < .01$					
Kruskal-Wallis-Test und Friedmann-Test					
Post-hoc-Vergleiche: U-Test von Mann & Whitney und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest					

im zweiten Follow-up ($P < 0,05$) und der Migräne-Tage im zweiten Follow-up ($P < 0,05$).

Nur in der TPLD-G kam es im ersten Follow-up für alle Variablen zu einem signifikanten Unterschied ($P < 0,01$) im Vergleich zur Baseline und zur KG.

Die TP-G wies über die gesamte Messperiode durchschnittlich 30% Reduktion der Migräneattacken und Migräne-Tage sowie 24% Reduktion der Kopfschmerztage,

die TPLD-G 56% der Migräneattacken, 58% der Migräne-Tage und 57% der Kopfschmerztag auf.

Die TP-G zeichnete über die gesamte Studienzeit sieben Mal einen signifikanten Unterschied entweder gegenüber der Baseline (4 Mal) oder der KG (3 Mal), die TPLD-G insgesamt 13 Mal (7 Mal gegenüber der Baseline, 6 Mal gegenüber der KG).

Die TP-G unterschied sich sieben Mal mit $P < 0,05$ signifikant; gegenüber der Baseline vier Mal, der KG drei Mal. Die TPLD-G unterschied sich acht Mal mit $P < 0,01$ stark signifikant; gegenüber der Baseline drei Mal, der KG fünf Mal.

Obwohl beide Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied untereinander aufwiesen, zeichnete sich die TPLD gegenüber der TP-Therapie aufgrund der obigen Beobachtungen tendenziell überlegen.

Die KG zeigte keinen Placeboeffekt. (Yedikardachian et al., 2017)

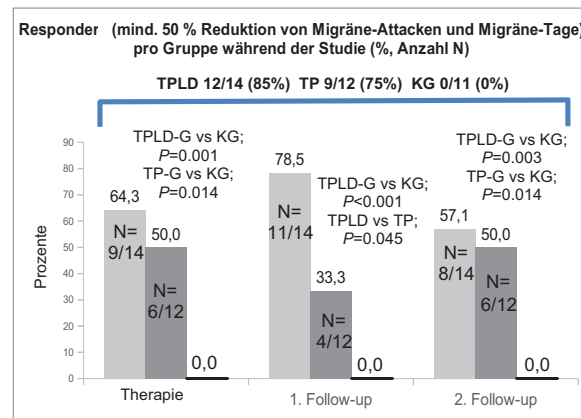
7.3. Responder

7.3.1. Responder auf Migräneattacken pro Gruppe (Tabelle 11, Abbildung 16)

7.3.1.1. Responder auf Migräneattacken pro Gruppe im ersten Follow-up

Bei vier von zwölf Patientinnen (entsprechend 33%) in der TP-G war im ersten Follow-up die Anzahl der Migräneattacken pro vier Wochen gegenüber der Baseline von durchschnittlich 7,8 auf drei gesunken, was einer Reduktion um 61% entsprach (Yedikardachian et al., 2017). Bei elf von 14 Patientinnen (entsprechend 78,5%) in der TPLD-G sank im ersten Follow-up die Anzahl der Migräneattacken pro vier Wochen gegenüber der Baseline von durchschnittlich zehn auf 3,4, das heißt um 67%.

Abbildung 16: Responder auf Migräneattacken und Migräne-Tage



In der KG wurden keine Patientinnen Responder bezüglich Migräneattacken; die elf Patientinnen mit durchschnittlich acht Migräneattacken in der Baseline bekamen durchschnittlich 8,7 (also 8 bis 9) Migräneattacken im ersten Follow-up, was keine signifikanten Unterschied darstellt.

Vergleich zwischen den Gruppen:

Die TPLD-G zeigte einen signifikanten Unterschied gegenüber der KG ($P < .001$) und der TP-G ($P = .045$). (Yedikardachian et al., 2017)

7.3.1.2. Responder auf Migräneattacken pro Gruppe am Ende der Therapie

Sechs von zwölf Patientinnen (entsprechend 50%) in der TP-G konnten am Ende der Therapie eine Reduktion um 63% der Anzahl ihrer Migräneattacken pro vier Wochen gegenüber der Baseline von durchschnittlich sechs auf zwei erleben.

Bei neun von 14 Patientinnen (entsprechend 64%) in der TPLD-G sank am Ende der Therapie die Anzahl ihrer Migräneattacken pro vier Wochen gegenüber der Baseline um 69% von durchschnittlich zwölf auf 3,8.

In der KG wurde keine Patientin Responder bezüglich Migräneattacken; die elf Patientinnen mit durchschnittlich acht Migräneattacken in der Baseline erlebten durchschnittlich weitere acht Migräneattacken am Ende der Therapie.

Vergleich zwischen den Gruppen:

Die TPLD-G und die TP-G zeigten einen signifikanten Unterschied gegenüber der KG: $P = .001$ respektive $P = .014$. (Yedikardachian et al., 2017)

7.3.1.3. Responder auf Migräneattacken pro Gruppe im zweiten Follow-up

Bei sechs von zwölf Patientinnen (entsprechend 50%) in der TP-G war im zweiten Follow-up die Anzahl der Migräneattacken pro vier Wochen gegenüber der Baseline von durchschnittlich zehn auf 2,7 gesunken, was einer Reduktion um 74% entsprach.

Bei acht von 14 Patientinnen (entsprechend 57%) in der TPLD-G sank im zweiten Follow-up die Anzahl der Migräneattacken pro vier Wochen gegenüber der Baseline um 63% von durchschnittlich zwölf auf 4,5.

In der KG wurde keine Patientin Responder bezüglich Migräneattacken; die elf Patientinnen mit durchschnittlich acht Migräneattacken in der Baseline bekamen durchschnittlich 8,7 (also 8 bis 9) Migräneattacken im zweiten Follow-up. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung.

Der Vergleich zwischen den Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied beider Behandlungsgruppen gegenüber der KG:

Die TPLD-G und die TP-G zeigten einen signifikanten Unterschied gegenüber der KG: $P = .003$ respektive $P = .014$. (Yedikardachian et al., 2017)

7.3.1.4. Responder auf Migräneattacken pro Gruppe über die gesamte Studiendauer

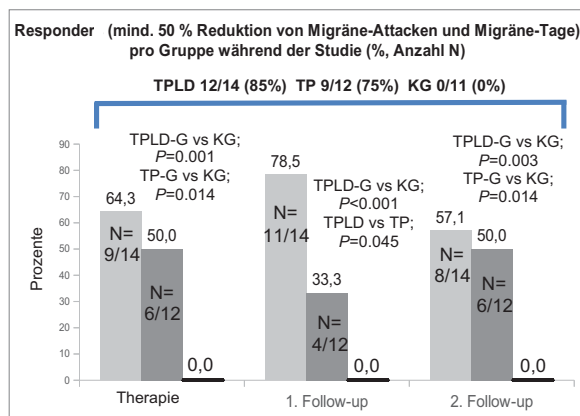
Über die gesamte Messperiode von zwölf Wochen wurden neun von zwölf (75%) Patientinnen der TP-G zumindest einmal Responder auf Migräneattacken. Die durchschnittliche Reduktion der Migräneattacken für diese Responder betrug 66%, wobei zwei Teilnehmerinnen dreimal und drei zweimal Responder wurden (Yedikardachian et al., 2017).

Tabelle 11.-Responderzahl pro Gruppe /n (%) und Messperiode M1, M2 und M3 (Yedikardachian et al., 2017)

Responderanzahl/Gruppengröße n (%) zu M1 (Therapie-Ende)					
Variable	TPLD	TP	KG	P Wert	Post Hoc Vergleich
Responder Migräneattacken	9/14 (64%)	6/12 (50%)	0/11 (0%)	.002	TPLD vs KG P = .000 ; TPLD vs TP P = .692; TP vs KG P = .014
Responder Migräne-Tage	9/14 (64%)	6/12 (50%)	0/11 (0%)	.002	TPLD vs KG P = .000 ; TPLD vs TP P = .692; TP vs KG P = .014
Responder Kopfschmerz-Tage	8/14 (64%)	4/12 (33%)	0/11 (0%)	.008	TPLD vs KG P = .003 ; TPLD vs TP P = .267; TP vs KG P = .093
Responderanzahl/Gruppengröße n (%) zu M2 (1. Follow-up)					
Variable	TPLD	TP	KG	P Wert	Post Hoc Vergleich
Responder Migräneattacken	11/14 (79%)	4/12 (33%)	0/11 (0%)	.000	TPLD vs KG P = .000 TPLD vs TP P = .045 TP vs KG P = .093
Responder Migräne-Tage	11/14 (79%)	4/12 (33%)	0/11 (0%)	.000	TPLD vs KG P = .000 TPLD vs TP P = .045 TP vs KG P = .093
Responder Kopfschmerz-Tage	9/14 (64%)	3/12 (25%)	0/11 (0%)	.002	TPLD vs KG P = .001 TPLD vs TP P = .062 TP vs KG P = .217
Responderanzahl/Gruppengröße n (%) zu M3 (2. Follow-up)					
Variable	TPLD	TP	KG	P Wert	Post Hoc Vergleich
Responder Migräneattacken	8/14 (57%)	6/12 (50%)	0/11 (0%)	.005	TPLD vs KG P = .000 TPLD vs TP P = 1.0 TP vs KG P = .014
Responder Migräne-Tage	8/14 (57%)	6/12 (50%)	0/11 (0%)	.005	TPLD vs KG P = .000 TPLD vs TP P = 1.0 TP vs KG P = .014
Responder Kopfschmerz-Tage	8/14 (57%)	4/12 (33%)	0/11 (0%)	.008	TPLD vs KG P = .003 TPLD vs TP P = .267 TP vs KG P = .093

TPLD = TP+LD-Gruppe; TP = TP-Gruppe; KG = Kontrollgruppe; vs = versus Fisher's exakter Test

Abbildung 16: Responder auf Migräneattacken und Migräne-Tage



Vier Patientinnen wurden nur einmal Responder; drei am Ende der Therapie zu M1 und eine beim zweiten Follow-up zu M3.

Über die gesamte Studiendauer wurden insgesamt zwölf von 14 Patientinnen (85%) der TPLD-G mindestens an einem der Messpunkte Responder auf Migräneattacken. Die durchschnittliche Reduktion der Migräneattacken für diese Responder betrug 66%, wobei sechs Teilnehmerinnen dreimal und vier zweimal Responder wurden. Zwei Patientinnen wurden nur einmal Responder je am Ende der Therapie zu M1 und beim ersten Follow-up zu M2 (Yedikardachian et al., 2017).

7.3.2. Responder auf Migräne-Tage pro Gruppe (Tabelle 11 und Abbildung 16)

7.3.2.1. Responder auf Migräne-Tage pro Gruppe im ersten Follow-up

Vier von zwölf Patientinnen (entsprechend 33%) in der TP-G wiesen im ersten Follow-up eine durchschnittlichen Reduktion der Zahl ihrer Migräne-Tage pro vier Wochen gegenüber der Baseline um 62% von durchschnittlich 7,8 auf drei.

Elf von 14 Patientinnen (entsprechend 78,5%) in der TPLD-G konnten im ersten Follow-up eine Reduktion der Anzahl ihrer Migräne-Tage pro vier Wochen gegenüber der Baseline um 69% von durchschnittlich elf auf drei erleben.

In der KG wurde keine Patientin Responder bezüglich Migräne-Tage; die elf Patientinnen mit durchschnittlich acht Migräne-Tagen in der Baseline erlebten durchschnittlich 8,5 (also 8 bis 9) Migräne-Tage im ersten Follow-up. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung.

Vergleich zwischen den Gruppen:

Die TPLD-G zeigte einen signifikanten Unterschied gegenüber der KG ($P < .001$) und der TP-G ($P = .045$). (Yedikardachian et al., 2017)

7.3.2.2. Responder auf Migräne-Tage pro Gruppe am Ende der Therapie

Bei sechs von 12 Patientinnen (entsprechend 50%) in der TP-G war am Ende der Therapie die Anzahl der Migräne-Tage pro vier Wochen gegenüber der Baseline von durchschnittlich sechs auf zwei gesunken, was einer Reduktion um 63% entsprach.

Bei neun von 14 Patientinnen (entsprechend 64%) in der TPLD-G reduzierte sich am Ende der Therapie die Anzahl der Migräne-Tage pro vier Wochen gegenüber der Baseline um 71% von durchschnittlich 13 auf 3,8.

In der KG wurde keine Patientin Responder bezüglich Migräne-Tage; die elf Patientinnen mit durchschnittlich acht Migräne-Tagen in der Baseline erlebten durchschnittlich weitere 8,5 (also 8 bis 9) Migräne-Tage am Ende der Therapie. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung. (Yedikardachian et al., 2017)

Vergleich zwischen den Gruppen:

Die TPLD-G und die TP-G zeigten einen signifikanten Unterschied gegenüber der KG: $P = .001$ respektive $P = .014$ (Yedikardachian et al., 2017).

7.3.2.3. Responder auf Migräne-Tage pro Gruppe im zweiten Follow-up

Sechs von 12 Patientinnen (entsprechend 50%) in der TP-G konnten im zweiten Follow-up eine Reduktion der Anzahl ihrer Migräne-Tage pro vier Wochen gegenüber der Baseline um 74% von durchschnittlich zehn auf 2,7 erleben.

Bei acht von 14 Patientinnen (entsprechend 57%) in der TPLD-G war im zweiten Follow-up die Anzahl der Migräne-Tage pro vier Wochen gegenüber der Baseline von durchschnittlich 13 auf vier gesunken, was einer Reduktion um 69% entsprach.

In der KG wurde keine Patientin Responder bezüglich Migräne-Tage; die elf Patientinnen mit durchschnittlich acht Migräne-Tagen in der Baseline bekamen durchschnittlich neun Migräne-Tage im zweiten Follow-up. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung.

Vergleich zwischen den Gruppen:

Die TPLD-G und die TP-G zeigten einen signifikanten Unterschied gegenüber der KG: $P = .003$ respektive $P = .014$. (Yedikardachian et al., 2017)

7.3.2.4. Responder auf Migräne-Tage pro Gruppe über die gesamte Studiendauer

Über die gesamte Messperiode von zwölf Wochen wurden neun von zwölf (75%) Patientinnen der TP-G zumindest einmal Responder auf Migräne-Tage. Die durchschnittliche Reduktion der Migräne-Tage für diese Responder betrug 66%, wobei zwei Teilnehmerinnen dreimal und drei zweimal Responder wurden. Vier Patientinnen wurden nur einmal Responder; drei am Ende der Therapie zu M1 und eine beim zweiten Follow-up zu M3.

Über die gesamte Studiendauer wurden insgesamt zwölf von 14 Patientinnen (85%) der TPLD-G mindestens an einem der Messpunkte Responder auf Migräne-Tage. Die durchschnittliche Reduktion der Migräne-Tage für diese Responder

betrug 70%, wobei sechs Teilnehmerinnen dreimal und vier zweimal Responder wurden. Zwei Patientinnen wurden nur einmal Responder je am Ende der Therapie zu M1 und beim ersten Follow-up zu M2.

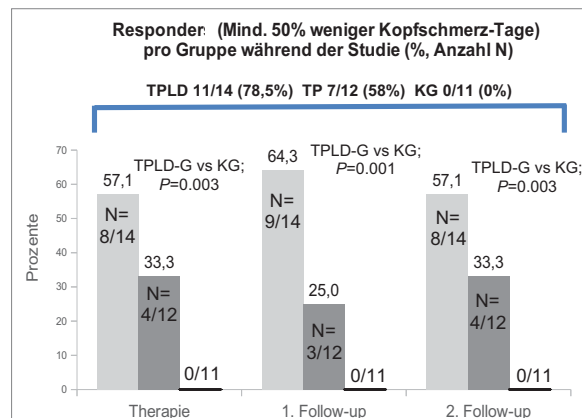
Die KG zählte über die gesamte Studiendauer keine Responder. (Yedikardachian et al., 2017)

7.3.3. Responder auf Kopfschmerztage pro Gruppe (Tabelle 11, Abbildung 17)

7.3.3.1. Responder auf Kopfschmerztage pro Gruppe im ersten Follow-up

Drei von zwölf Patientinnen (entsprechend 25%) in der TP-G sahen im ersten Follow-up die Anzahl ihrer Kopfschmerztage pro vier Wochen gegenüber der

Abbildung 17: Responder auf Kopfschmerztage pro Gruppen über die Zeit



Baseline sich von durchschnittlich 13 auf 4,7 senken, was einer Reduktion um 64% entsprach.

Bei neun von 14 Patientinnen (entsprechend 64%) in der TPLD-G reduzierte sich im ersten Follow-up die Anzahl ihrer Kopfschmerztage pro vier Wochen gegenüber der Baseline von durchschnittlich 17 auf vier, was einer Reduktion um 64% entsprach.

In der KG wurde keine Patientin Responder bezüglich Kopfschmerztage; die elf Patientinnen mit durchschnittlich zehn Kopfschmerztagen in der Baseline erlebten zwölf Kopfschmerztage im ersten Follow-up. Dies entsprach einer nicht signifikanten Steigerung der Zahl der Kopfschmerztage von 20%.

Vergleich zwischen den Gruppen: Der Vergleich ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der TPLD-G und der KG: $P = .001$ und einen tendenziellen Unterschied zwischen der TPLD-G und der TP-G: $P = .062$.

7.3.3.2. Responder auf Kopfschmerztage pro Gruppe am Ende der Therapie

Bei vier von zwölf Patientinnen (entsprechend 33%) in der TP-G sank am Ende der Therapie die Anzahl der Kopfschmerztage pro vier Wochen gegenüber der Baseline von 8,5 auf 3,8, was einer Reduktion um 55% entsprach.

Acht der 14 Patientinnen (entsprechend 57%) in der TPLD-G konnten am Ende der Therapie eine Reduktion der Anzahl ihrer Kopfschmerztage pro vier Wochen gegenüber der Baseline von 18 auf 5,5 erleben, was einer Reduktion um 69% entsprach.

In der KG wurde keine Patientin Responder bezüglich Kopfschmerztage; die elf Patientinnen mit durchschnittlich zehn Kopfschmerztagen in der Baseline erlebten durchschnittlich zwölf Kopfschmerztage am Ende der Therapie (nicht signifikante Steigerung von 20%).

Vergleich zwischen den Gruppen: Der Vergleich ergab einen signifikanten Unterschied der TPLD-G gegenüber der KG: $P = .003$ und einen tendenziellen Unterschied der TP-G gegenüber der KG: $P = .093$.

7.3.3.3. Responder auf Kopfschmerztage pro Gruppe im zweiten Follow-up

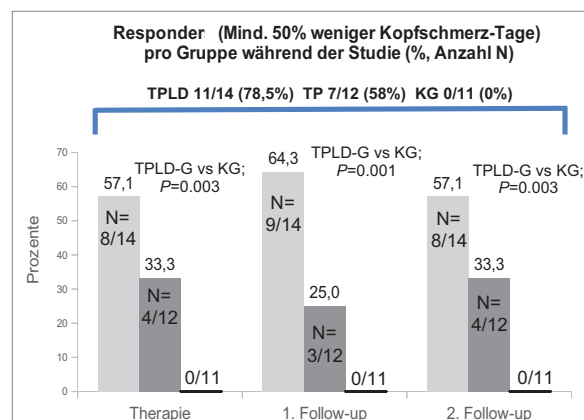
Bei vier von zwölf Patientinnen (entsprechend 33%) in der TP-G war im zweiten Follow-up die Anzahl der Kopfschmerztage pro vier Wochen gegenüber der

Baseline von durchschnittlich 16 auf 6,5 gesunken, was einer Reduktion um 60% entsprach.

Acht von 14 Patientinnen (entsprechend 57%) in der TPLD-G sahen im zweiten Follow-up die Anzahl ihrer Kopfschmerz-tage pro vier Wochen gegenüber der Baseline von durchschnittlich 18,6 auf 5,6 sich reduzieren, was einer Reduktion um 70% entsprach.

In der KG wurde keine Patientin Responder bezüglich Kopfschmerz-tage; die elf Patientinnen mit durchschnittlich zehn Kopfschmerz-tagen in der Baseline erlebten zwölf Kopfschmerz-tage im zweiten Follow-up. Dies entsprach einer nicht signifikanten Steigerung der Zahl der Kopfschmerz-tage von 20%.

Abbildung 17: Responder auf Kopfschmerz-tage pro Gruppen über die Zeit



Vergleich zwischen den Gruppen: Der Vergleich ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der TPLD-G und der KG: $P = .003$ und einen tendenziellen Unterschied der TP-G gegenüber der KG: $P = .093$. (Yedikardachian et al., 2017)

7.3.3.4. Responder auf Kopfschmerz-tage pro Gruppe über die gesamte Studiendauer

Über die gesamte Messperiode von zwölf Wochen wurden sieben von zwölf (58%) Patientinnen der TP-G zumindest einmal Responder auf Kopfschmerz-tage. Die durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerz-tage für diese Responder betrug

60%, wobei eine Patientin dreimal Responder wurde. Zwei Patientinnen wurden zweimal und vier einmal Responder.

Über die gesamte Studiendauer wurden insgesamt elf von 14 Patientinnen (78,5%) der TPLD-G mindestens an einem der Messpunkte Responder auf Kopfschmerztage. Die durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztage für diese Responder betrug 68%, wobei sechs Teilnehmerinnen dreimal und zwei zweimal Responder wurden. Drei Patientinnen wurden nur einmal Responder je am Ende der Therapie zu M1, im ersten Follow-up zu M2 und im zweiten Follow-up zu M3. (Yedikardachian et al., 2017)

7.3.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung über die Responder

Von den zwölf Patientinnen der TP-G neun (75%) wurden über die gesamte Studiendauer mindestens einmal Responder auf Migräneattacken sowie auf Migräne-Tage und sieben (58%) auf Kopfschmerztage.

Die TP-G wies durchschnittlich pro vier wöchige Messperiode fünf von zwölf (44%) Responder auf Migräneattacken sowie Migräne-Tage mit einem durchschnittlichen Reduktion der Migräneattacken und der Migräne-Tage von 66%, und vier von zwölf (30%) Responder auf Kopfschmerztage mit einer durchschnittlichen Reduktion der Kopfschmerztage von 60% auf.

Die TP-G zeigte im Bezug auf die Responderzahl auf Migräneattacken und Migräne-Tage an zwei Messpunkten einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur KG; am Ende der Therapie und im zweiten Follow-up ($P=0,014$) sowie einen tendenziellen Unterschied im ersten Follow-up ($P=0,093$), im Bezug auf die Responderzahl auf Kopfschmerztage einen tendenziellen Unterschied im Vergleich zu KG am Ende der Therapie und im zweiten Follow-up ($P=0,093$).

Von den 14 Patientinnen der TPLD-G zwölf (85%) wurden über die gesamte Studiendauer mindestens einmal Responder auf Migräneattacken sowie auf Migräne-Tage und elf (78,5%) auf Kopfschmerztage.

Die TPLD-G wies durchschnittlich pro vier wöchige Messperiode neun von 14 (67%) Responder auf Migräneattacken mit einer durchschnittlichen Reduktion der Migräneattacken von 66%, neun von 14 (67%) Responder auf Migräne-Tage mit einer durchschnittlichen Reduktion der Migräne-Tage von 70% und acht von 14 (57%) Responder auf Kopfschmerztage mit einer durchschnittlichen Reduktion der Kopfschmerztage von 68% auf.

Die TPLD-G zeigte an jedem Messpunkt nach Baseline im Bezug auf die Responderzahl auf Migräneattacken sowie auf Migräne-Tage ($P=0,000$) und im Bezug auf die Responderzahl auf Kopfschmerztage einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur KG (Responderzahl auf Kopfschmerztage: $P=0,001$ im ersten Follow-up; $P=0,003$ am Ende der Therapie und im zweiten Follow-up).

Die TPLD-G zeigte im ersten Follow-up im Vergleich zur TP-G im Bezug auf die Responderzahl auf Migräneattacken sowie auf Migräne-Tage einen signifikanten Unterschied ($P=0,045$) und im Bezug auf die Responderzahl auf Kopfschmerztage einen tendenziellen Unterschied ($P=0,062$).

Die KG wies keine Responder auf. (Yedikardachian et al., 2017)

Abbildung 16: Responder auf Migräne-Attacken und -Tagen

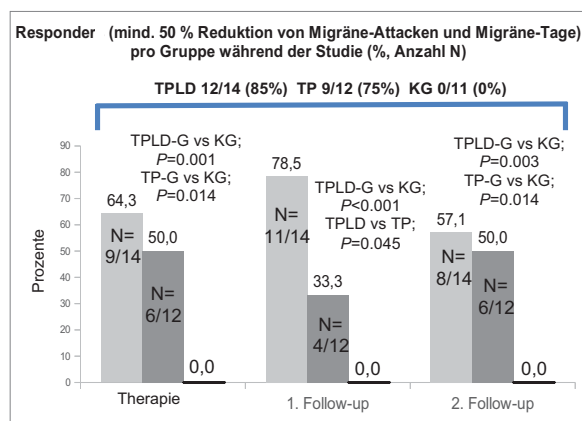
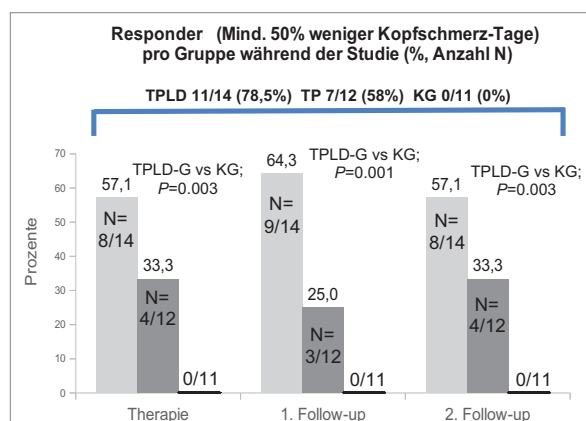


Abbildung 17: Responder auf Kopfschmerztage



7.4. Anzahl der eingenommenen Schmerz-Akutmedikamente (Tabelle 12 und Abbildung 18)

7.4.1. Schmerz-Akutmedikamente pro Gruppe im Zeitverlauf

In beiden Behandlungsgruppen waren die laufenden Änderungen der Zahl der eingenommenen Schmerz-Akutmedikamente über die gesamte Studiendauer nicht signifikant ($P = 0,004$ für TP-G; $P = 0,000$ für TPLD-G).

Eine signifikante Reduktion der eingenommenen Schmerz-Akutmedikamente gegenüber der Baseline zeigten die TP-G sowie die TPLD-G im ersten und zweiten Follow-up ($P < .01$).

Die TPLD-G wies schon am Ende der Therapie eine signifikante Reduktion der eingenommenen Schmerz-Akutmedikamente gegenüber der Baseline auf ($P < 0,05$). (Yedikardachian et al., 2017)

7.4.2. Vergleich der Schmerz-Akutmedikamente zwischen den Gruppen

Abbildung 18: Eingenommene Schmerz-Akutmedikamente

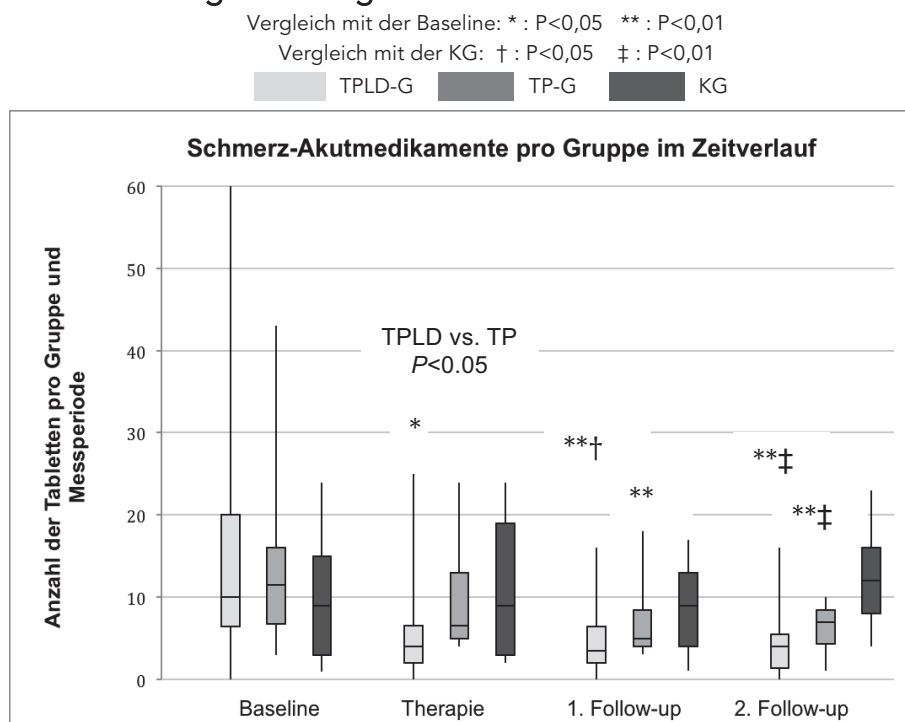


Tabelle 12:

Eingenommene Schmerz-Akutmedikamente in Tabletten-Anzahl pro Messperiode pro Gruppe: Median [Min-Max] (Yedikardachian et al., 2017)

	TPLD	TP	KG	P Wert	Post Hoc Vergleich
Baseline	10 [0-60]	12 [3-43]	9 [1-24]	.516	
Therapie-Ende	4 [0-25] *	7 [4-24]	9 [2-24]	.094	TPLD vs TP P = .036
1. Follow-up	4 [0-16] †**	5 [3-18] **	9 [1-17]	.058	TPLD vs KG P = .029
2. Follow-up	4 [0-16] ‡**	7 [1-10] ‡**	12 [4-23]	.002	TP vs KG P = .009 TPLD vs KG P = .001
P Wert	0.000	0.004	0.150		

†<0.05 ‡<0.01 Post-hoc Vergleich zu KG *<0.05 **<0.01 Post-hoc Vergleich zu Baseline
 TPLD=TP-Therapie+LD-Gruppe; TP=TP-Therapie-Gruppe; KG=Kontrollgruppe;
 vs = versus
 Kruskal-Wallis-Test und Friedmann-Test, Post-hoc-Vergleiche mit U-Test von Mann & Whitney und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest

Im ersten Follow-up zeigte die TP-G keine signifikante Änderung der Grösse dieser Variable im Vergleich zur KG.

Eine signifikante Reduktion der eingenommenen Schmerz-Akutmedikamente gegenüber der KG zeigte die TPLD-G im ersten Follow-up (P=.029).

Am Ende der Therapie wies die TPLD-G signifikant weniger eingenommenen Tabletten als die TP-G auf (P=.036), es zeichnete sich jedoch an diesem Messpunkt keinen signifikanten Unterschied beider Behandlungsgruppen der KG gegenüber. Im zweiten Follow-up reduzierte sich die Anzahl der eingenommenen Schmerz-Akut-Tabletten signifikant in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur KG (P<.01). (Yedikardachian et al., 2017)

7.5. Die Begleitsymptome (Tabelle 13 und Abbildung 18)

7.5.1. Die Begleitsymptome pro Gruppe im Zeitverlauf

In der KG und der TP-G waren die laufenden Änderungen der Anzahl der Begleitsymptome über die gesamte Studiendauer nicht signifikant. Nur in der TPLD-G waren diese über die gesamte Studiendauer signifikant (P= .002).

Im ersten Follow-up zeigte die TP-G keine signifikante Reduktion der Begleitsymptome gegenüber der Baseline. Die Patientinnen der TPLD-G bekamen im ersten Follow-up signifikant weniger Begleitsymptome als in der Baseline ($P < 0,01$).

Am Ende der Therapie zeichnete die TP-G keine signifikante Reduktion der Begleitsymptome gegenüber der Baseline. Die TPLD-G wies schon am Ende der Therapie signifikant weniger Begleitsymptome als in der Baseline auf ($P < 0,01$).

Die TP-G und die TPLD-G zeigten eine signifikante Reduktion der Begleitsymptome gegenüber der Baseline im zweiten Follow-up: $P < 0,05$ respektive $P < 0,01$.

Tabelle 13: Summe aller Begleitsymptome pro Messperiode pro Gruppe: Mittelwert (SD)

Zeitpunkte	TPLD	TP	KG	P Wert	Post-hoc Vergleiche
Baseline	24 (19)	22 (19)	21 (16)	.915	
Therapie-Ende	9 (8) † **	18 (16)	22 (15)	.059	TPLD vs KG P = .023
1. Follow-up	7 (7) † **	14 (14)	23 (15)	.011	TPLD vs TP P = .096
2. Follow-up	9 (7) † **	10 (10) † *	21 (13)	.009	TPLD vs TP P = .61
P Wert	0.002	0.062	0.415		

† < 0.05 ‡ < 0.01 Post-hoc Vergleich zu KG * < 0.05 ** < 0.01 Post-hoc Vergleich zu B
 TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe; vs = versus
 Varianzanalyse und t-Test für Post-hoc Vergleiche

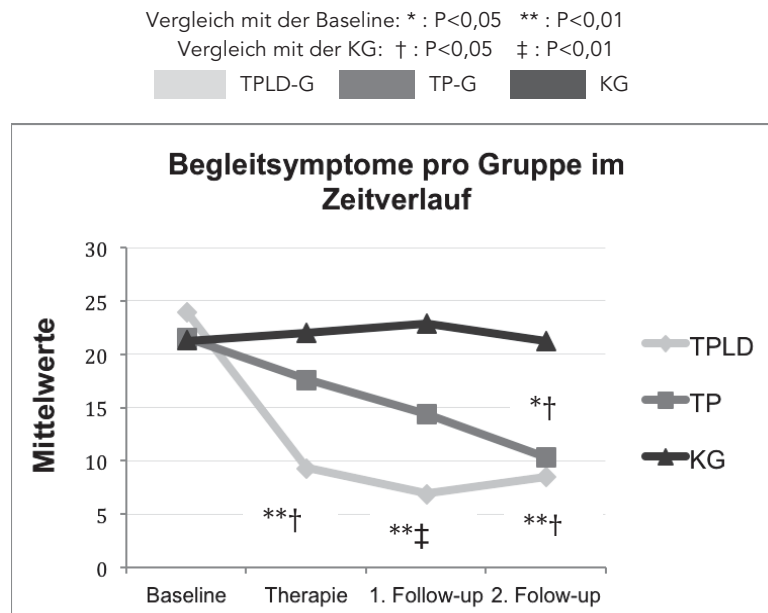
7.5.2. Vergleich der Begleitsymptome zwischen den Gruppen

Im ersten Follow-up und am Ende der Therapie differenzierte sich die Anzahl der Begleitsymptome der TP-G von der der KG nicht signifikant. Die TPLD-G zeichnete im ersten Follow-up sowie am Ende der Therapie dagegen einen signifikanten Unterschied zur KG ($P < 0,01$ respektive $P < 0,05$).

Die TP-G und die TPLD-G zeigten eine signifikante Reduktion der Begleitsymptome gegenüber der KG im zweiten Follow-up ($P < 0,05$).

Die TPLD-G zeigte im ersten Follow-up tendenziell weniger Begleitsymptome als die TP-G ($P = .096$).

Abbildung 19: Begleitsymptome pro Gruppe



7.6. Die Schmerzbeeinträchtigung

Vorhandene Signifikanz wenn (Siehe statistische Vorfahren):

Unterschied $\geq 0,1$ für Werte $[1 - 1,8]$ und

Unterschied $\geq 0,4$ für Werte $[1,8 - 3]$

7.6.1. Die Schmerzbeeinträchtigung pro Gruppe im Zeitverlauf (Tabelle 14)

In der TP-G und KG wiesen die Patientinnen über die Zeit keine signifikante Reduktion ihrer Schmerzbeeinträchtigung im Alltag auf. Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzbeeinträchtigung am Ende der Therapie gegenüber der Baseline ($P < .05$).

7.6.2. Vergleich der Schmerzbeeinträchtigung zwischen den Gruppen

Tabelle 14. Schmerzbeeinträchtigung (SB) und Schmerzintensität (SI) pro Gruppe und Messperiode: Mittelwerte (SD) , P-Wert (P) und Unterschied

Mess- punkte	TPLD		TP		KG		P value		Post Hoc Vergleich
	SB	SI	SB	SI	SB	SI	SB	SI	
B	2.1 (0.4)	2.2 (0.5)	2.2 (0.6)	2.3 (0.5)	2.0 (0.4)	2.1 (0.2)	.395	.427	
M1	1.8 (0.4) *	1.9 (0.4) *	2.2 (0.7)	2.3 (0.6)	2.0 (0.3)	2.0 (0.3)	.111	.063	SB und SI
M2	2.0 (0.5)	2.0 (0.6)	2.1 (0.7)	2.1 (0.7)	1.9 (0.4)	2.0 (0.2)	.847	.936	bei M1:
M3	2.0 (0.5)	1.9 (0.5)	2.1 (0.6)	2.1 (0.6)	2.0 (0.3)	2.0 (0.3)	.874	.621	TPLD vs TP
									P = .044
									Unterschied:
									0,4
P Wert	0.133	0.056	0.837	0.329	0.387	0.531			

TPLD: TP-therapie+LD-Gruppe, TP: TP-Therapie-Gruppe, KG: Kontrollgruppe vs = versus
†<0.05 ‡<0.01 Vergleich zu KG *<0.05 **<0.01 Vergleich zu B
Varianzanalyse, t-Test für Post-hoc-Vergleiche,
Unterschiede: vorhandene Signifikanz wenn Unterschied ≥ 0,1 für Werte [1 - 1,8] und ≥ 0,4 für Werte [1,8 - 3]

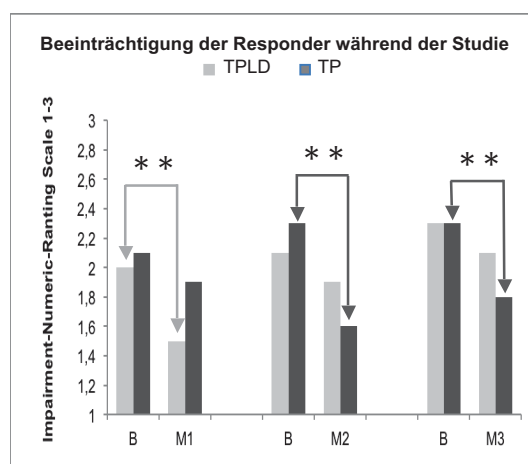
Die Patientinnen der TP-G zeigten keine signifikant geringere Schmerzbeeinträchtigung im Alltag an keinem Messpunkt als die Patientinnen der KG. Die Patientinnen der TPLD-G wiesen eine signifikant geringere Schmerzbeeinträchtigung im Alltag am Ende der Therapie gegenüber der TP-G ($P < .05$ und Unterschied: 0,4).

7.6.3 Die Schmerzbeeinträchtigung der Responder auf Migräneattacken pro Gruppe im Zeitverlauf

Die TP-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzbeeinträchtigung der Responder auf Migräneattacken im ersten und zweiten Follow-up gegenüber der Baseline (Unterschiede respektive 0,59 $P=0,006$ und 0,45 $P=0,037$).

Abbildung 20:
Schmerzbeeinträchtigung der Responder pro Gruppe im Zeitverlauf

** : Unterschied $\geq 0,4$ für Werte]1,8-3] in der Numeric-Rating Scale [1-3] (Schomacher, 2008)



B = Baseline; M1 = Ende der Therapie; M2 = 1. Follow-up; M3 = 2. Follow-up

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzbeeinträchtigung der Responder auf Migräneattacken am Ende der Therapie gegenüber der Baseline (Unterschied 0,5 P=0,004).

7.6.4. Die Schmerzbeeinträchtigung der Responder auf Migräneattacken im Gruppenvergleich (Tabelle 15)

Tabelle 15: Beeinträchtigung der Responder in der TPLD- und TP-G im Vergleich zwischen B/M1, B/M2, B/M3 und im Vergleich zu KG Mittelwert (SD)/ Mittelwert (SD)

Messpunkte	TPLD	Unterschied	TP	Unterschied	TPLD / KG Unterschied	TP/KG Unterschied
B/M1	2.03 (0.51) / 1.53 (0.30)	0.50 s.	2.09 (0.57) / 1.87 (0.88)	0.22 n.s.	1.53 / 2.0 0.47s.	1.87 / 2.0 n.s.
B/M2	2.05 (0.46) / 1.94 (0.45)	0.11 n.s.	2.17 (0.51) / 1.58 (0.44)	0.59 s.	1.94 / 1.9 n.s.	1.58 / 1.9 0.32 s.
B/M3	2.25 (0.30) / 2.07 (0.40)	0.18 n.s.	2.25 (0.48) / 1.80 (0.51)	0.45 s.	2.07 / 2.0 n.s.	1.80 / 2.0 n.s.

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe, TP-Therapie = TP-Gruppe / : versus

s. = Unterschied signifikant n.s. = Unterschied nicht signifikant

Unterschied signifikant, wenn $\geq 0,1$ für Werte [1-1,8] und $\geq 0,4$ für Werte]1,8-3]

TPLD/TP zu M1: **0.34** TP/TPLD zu M2: **0.36**

Die TP-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzbeeinträchtigung der Responder auf Migräneattacken gegenüber der KG und der TPLD-G im ersten Follow-up (Unterschied 0,32 respektive 0,36).

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzbeeinträchtigung der Responder auf Migräneattacken gegenüber der KG und der TP-G am Ende der Therapie (Unterschied 0,47 respektive 0,34).

7.7. Die Schmerzintensität

Vorhandene Signifikanz wenn (Siehe statistische Verfahren):

Unterschied $\geq 0,1$ für Werte [1 - 1,8] und

Unterschied $\geq 0,4$ für Werte]1,8 - 3]

7.7.1. Die Schmerzintensität pro Gruppe im Zeitverlauf

In der TP-G und KG wiesen die Patientinnen über die Zeit keine signifikante Reduktion der Schmerzintensität ihrer Migräneattacken auf. Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität der Migräneattacken am Ende der Therapie gegenüber der Baseline ($P < .05$).

7.7.2. Vergleich der Schmerzintensität zwischen den Gruppen

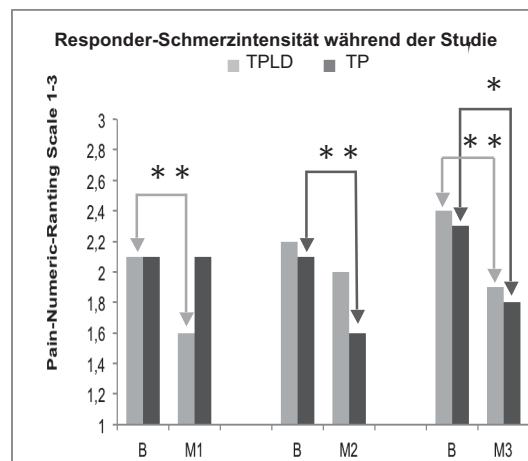
Die Patientinnen der TP-G zeigten keine signifikante Reduktion der Schmerzintensität ihrer Migräneattacken an keinem Messpunkt im Vergleich zu den Patientinnen der KG. Die Patientinnen der TPLD-G wiesen eine signifikant geringere Schmerzintensität ihrer Migräneattacken am Ende der Therapie gegenüber der TP-G ($P < .05$ und Unterschied: 0,4).

7.7.3 Die Schmerzintensität im Zeitverlauf bei den Responder auf Migräneattacken (Tabelle 16, Abbildung 21)

Abbildung 21:

Schmerzintensität der Responder pro Gruppe im Zeitverlauf

** : Unterschied $\geq 0,4$ für Werte]1,8-3] in der Numeric-Rating Scale [1-3] (Schomacher, 2008)



B = Baseline; M1 = Ende der Therapie; M2 = 1. Follow-up; M3 = 2. Follow-up

Die TP-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität der Responder im ersten und zweiten Follow-up gegenüber der Baseline (Unterschiede respektive 0,53 $P=0,015$ und 0,45 $P=0,037$).

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität der Responder am Ende der Therapie und im zweiten Follow-up gegenüber der Baseline (Unterschied 0,51 $P=0,006$ respektive 0,47 $P=0,008$).

7.7.4. Die Schmerzintensität der Responder auf Migräneattacken im Gruppenvergleich (Tabelle 16, Abbildung 21)

Die TP-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität der Responder gegenüber der KG und der TPLD-G im ersten Follow-up (Unterschied 0,42 $P=0,015$ respektive Unterschied 0,42 $P=0,034$).

Tabelle 16:

Schmerzintensität der Responder in der TPLD- und TP-G im Vergleich zwischen B/M1, B/M2, B/M3 und im Vergleich zu KG
Mittelwerte (SD)/Mittelwerte (SD), Unterschiede, P-Werte

Messpunkt	TPLD	Unterschied P-wert	TP	Unterschied P-wert	TPLD / KG Unterschied P-wert	TP / KG Unterschied P-wert
B/ M1	2.14 (0.57) / 1.64 (0.32)	0.51 s. P=0,008	2.12 (0.59) / 2.06 (0.77)	.06 n.s. P=0,832	zu M1 1.64 / 2.1 0.46 s. P=0,015	2.06 / 2.1 n.s.
B/ M2	2.15 (0.51) / 2.00 (0.50)	0.15 n.s. P=0,475	2.11 (0.54) / 1.58 (0.44)	0.53 s. P=0,034	zu M2 2.0 / 2.0 n.s.	1.58 / 2.0 0.42 s. P=0,015
B/ M3	2.39 (0.31) / 1.92 (0.50)	0.47 s. P=0,006	2.25 (0.48) / 1.80 (0.51)	0.45 s. P=0,037	zu M3 1.92 / 2.0 n.s.	1.8 / 2.1 n.s.

B = Baseline; M1 = Ende der Therapie; M2 = 1. Follow-up; M3 = 2. Follow-up

TP-G / TPLD-G zu M2: 1.58 / 2.0 Unterschied: **0,42**

TPLD-G / TP-G zu M1: 1.64 / 2.06 Unterschied: **0,42**

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität der Responder gegenüber der KG und der TP-G am Ende der Therapie (Unterschied 0,46 respektive 0,42).

7.8. Die psychometrischen Parameter

Die psychometrischen Parameter bestehen aus dem Midas zur Messung der Einschränkungen der Leistungsfähigkeit wegen Migräne und dem WHOQOL-BREF in fünf Subskalen zur Messung der Lebensqualität.

7.8.1. Die psychometrischen Parameter in der Baseline

Sie sind zur Baseline in den drei Gruppen vergleichbar (Tabellen 17 und 18).

Tabelle 17: WHOQOL-BREF Physisch, Psychisch und Umwelt zur Baseline, arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD), Statistischer Kennwert: P-Wert (P)

WHO-QoL-	TPLD	TP	KG	P
Physisch	63.8 (13.0)	65.8 (15.9)	62.6 (15.7)	0.877
Psychisch	65.7 (12.7)	63.5 (21.0)	60.0 (16.5)	0.701
Umwelt	71.6 (11.1)	79.2 (16.1)	83.8 (7.9)	0.054
	71.9 (46.9/90.6)	84.4 (53.1/96.9)	84.4 (68.8/93.8)	

WHOQOL-BREF: World Health Organisation-Quality of life" - Fragebogen

TPLD-G: TP-Therapie+LD-Gruppe, TP-G: TP-Therapie-Gruppe KG: Kontrollgruppe
Varianzanalyse

Tabelle 18: Midas, WHOQOL-BREF Global und Sozial zur Baseline, arithmetischer Mittelwert (SD), Median, Minimum und Maximum [Min-Max], P-Wert (P)

	TPLD	TP	KG	P
Midas	47.21 (64.72) Δ 30.5 (0/256)	45.17 (57.53) Δ 25.5 (2/195)	50 (44.4) Δ 22.0 (9/111)	0.877
WHOQOL Global	55.36 (21.77) Δ 62.5 (12.5/75.0)	56.25 (22.9) 62.5 (12.5/75.0)	55.7 (24.6) 62.5 (12.5/87.5)	0.988
WHOQOL Sozial	74.4 (15.5) 70.8 (58.3/100)	69.44 (21.12) Δ 75. (33.3/91.7)	77.3 (13.5) 75.0 (58.3/100)	0.750

Midas: Migraine disability assessment

WHOQOLGlobal: WHOQOL-BREF Domän Global - Fragebogen

WHOQOLSozial: WHOQOL-BREF Domän Sozial - Fragebogen

TPLD-G: TP-Therapie+LD-Gruppe, TP-G: TP-Therapie-Gruppe KG: Kontrollgruppe

Δ: nicht normalverteilten Daten Kruskal-Wallis Test

7.8.2. Einschränkungen der Leistungsfähigkeit wegen Migräne gemessen durch das Midas (Tabelle 19 und Abbildung 22)

Die TP-G wies eine signifikante Reduktion der Einschränkung der Leistungsfähigkeit wegen Migräne gegenüber der Baseline im ersten und zweiten Follow-up sowie am Ende der Therapie auf ($P < 0,05$).

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Reduktion der Einschränkung der Leistungsfähigkeit wegen Migräne gegenüber der Baseline im ersten und zweiten Follow-up sowie am Ende der Therapie ($P = 0,000$).

Abbildung 22: Einschränkungen der Leistungsfähigkeit wegen Migräne gemessen durch das Midas; Summe der verlorenen Tage wegen Migräne in den letzten 3 Monaten pro Gruppe im Zeitverlauf:

Vergleich mit der Baseline: * : $P < 0,05$ ** : $P < 0,01$
 Vergleich mit der KG: † : $P < 0,05$ ‡ : $P < 0,01$

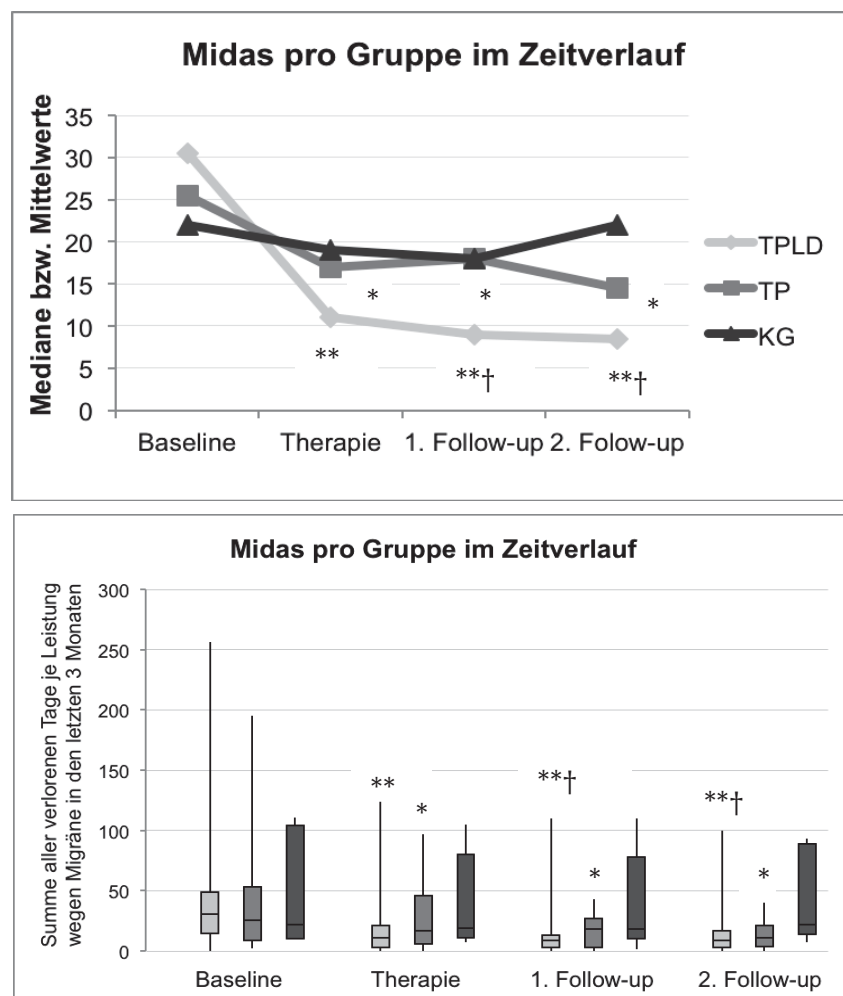


Tabelle 19: Einschränkungen der Leistungsfähigkeit wegen Migräne pro Gruppe und Messperiode gemessen durch die Summe aller verlorenen Tage wegen Migräne in den letzten 3 Monaten, Mittelwert (SD), Median, Minimum und Maximum [Min-Max], P-Wert (P)

MIDAS	TPLD	TP	KG	P-Wert
Baseline (B)	47.2 (64.7) Δ 30.5 (0/256)	45.2 (57.5) Δ 25.5 (2/195)	50 (44.4) Δ 22.0(9/111)	0.877 ³
Therapie (M1)	20.5 (31.9) Δ 11.0 (0/124) **	29.1 (33.6) Δ 17.0 (0/97) *	41.6 (37.1) Δ 19.0 (7/105)	0.166 ³
1. Follow-up (M2)	17.3 (29.0) Δ 9.0 (0/110) **†	17.7 (14.4) 18.0 (0/43) *	39.5 (39.1) Δ 18.0 (1/110)	0.105 ³
2. Follow-up (M3)	18.4 (30.1) Δ 8.5 (0/115) **†	14.5 (12.9) 11.0 (0/40) *	41.0 (35.2) Δ 22.0 (7/93)	0.034 ³
P-Wert	0.000 ¹	0.012 ¹	0.154 ¹	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe
†<0.05 ‡<0.01 Vergleich zur KG *<0.05 **<0.01 Vergleich zur B
 Δ : nicht normalverteilten Daten Friedman-Test¹, Kruskal-Wallis Test³
Post-hoc-Vergleiche:
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest, U-Test von Mann & Whitney

Die TP-G wies an jedem Messpunkt keinen signifikanten Unterschied dieser Variable gegenüber der KG auf.

Die Patientinnen der TPLD-G gaben eine signifikante Reduktion der Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit wegen Migräne im Vergleich zur KG im ersten und zweiten Follow-up an ($P < 0.05$).

7.8.3. Die globalen Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Global (Tabelle 20 und Abbildung 23)

Die TP-G wies keine signifikante Änderung der globalen Lebensqualität im Zeitverlauf und gegenüber der Baseline auf.

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Steigerung der globalen Lebensqualität gegenüber der Baseline im ersten Follow-up und am Ende der Therapie ($P < 0,01$) sowie im zweiten Follow-up ($P < 0,05$).

Die Patientinnen der TP-G gaben keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung ihrer globalen Lebensqualität im Vergleich zu den Patientinnen der KG an.

Abbildung 23: Globale Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHO-QoL-Global pro Gruppe im Zeitverlauf

Vergleich mit der Baseline: * : $P < 0,05$ ** : $P < 0,01$

Vergleich mit der KG: † : $P < 0,05$ ‡ : $P < 0,01$

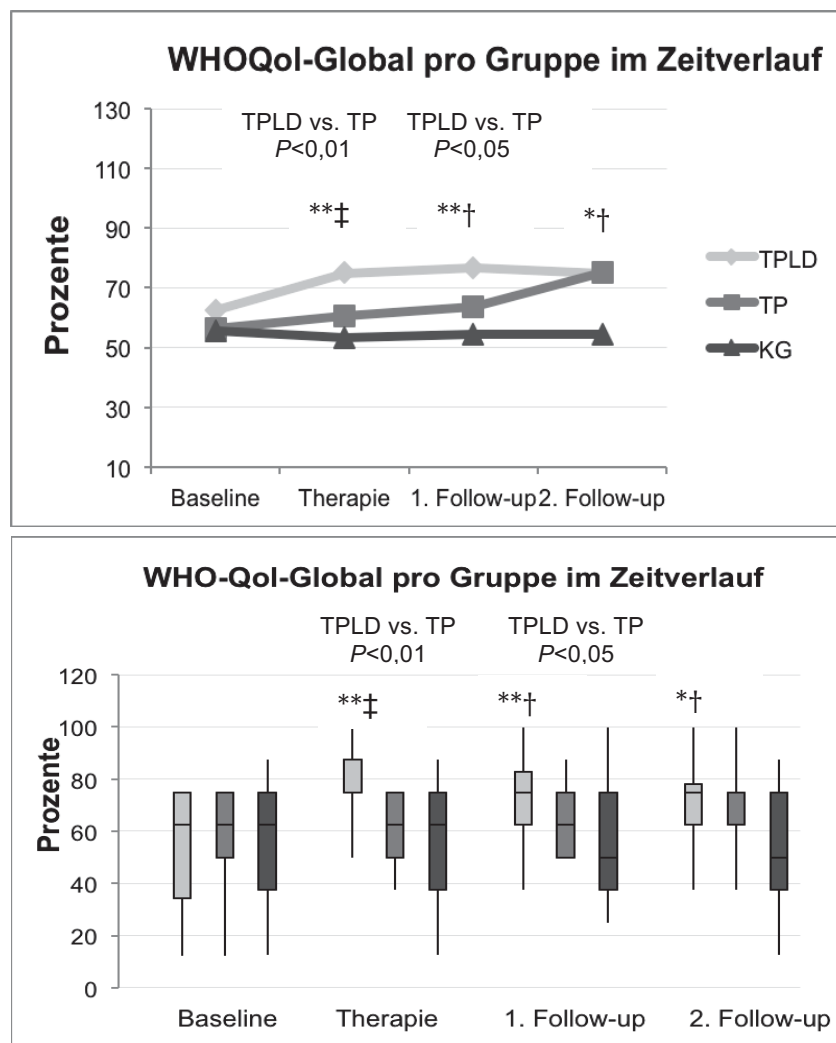


Tabelle 20: Globale Lebensqualität pro Gruppe und Messperiode
Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median, Minimum
und Maximum [Min-Max] der Prozente, P-Wert (P)

WHO-QoL Global	TPLD	TP	KG	P-Wert
Baseline (B)	55,36 (21,8) Δ 62,5 (12,5/75)	56,25 (22,9) 62,5 (12,5/75)	55,7 (24,6) 62,5 (12,5/87,5)	0,988 ³
Therapie (M1)	78,6 (15,05) **‡ 75. (50/100) Δ	60,4 (13,9) 62,5 (37,5/75,0)	53,4 (24,4) 62,5 (12,5/87,5)	0,004 ³
1. Follow-up (M2)	76,8 (17,6) **‡ 75,0 (37,5/100)	63,5 (14,6) 62,5(50/87,5)	54,5 (24,5) 50,0 (25/100)	0,021 ²
2. Follow-up (M3)	73,2 (14,6) *‡ 75. (37,5/100) Δ	70,8 (16,3) Δ 75. (37,5/100)	54,5 (22,6) 50,0 (12,5/87,5)	0,082 ³
P-Wert	0,002 ¹	0,082 ¹	0,960 ²	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe
 $\ddagger < 0,05$ $\ddagger < 0,01$ Vergleich zur KG $^{*} < 0,05$ $^{**} < 0,01$ Vergleich zur B
 Δ : nicht normalverteilt Friedman-Test¹, Varianzanalyse², Kruskal-Wallis Test³
 Post-hoc-Vergleiche:
 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest, U-Test von Mann & Whitney, t-Test
 TPLD/TP zu M1 P= .003 TPLD/TP zu M2 P= .049

Die Patientinnen der TPLD-G zeigten eine signifikante Verbesserung ihrer globalen Lebensqualität im Vergleich zu den Patientinnen der KG und der TP-G im ersten Follow-up und am Ende der Therapie ($P < 0,05$ respektive $P < 0,01$) sowie im zweiten Follow-up gegenüber der KG ($P < 0,05$).

7.8.4. Die soziale Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Sozial (Tabelle 21 und Abbildung 24)

Die Patientinnen der TP-G zeigten eine signifikante Steigerung ihrer sozialen Lebensqualität im zweiten Follow-up gegenüber dem Ende der Therapie ($P = 0,047$).

Die Patientinnen der TPLD-G konnten eine signifikante Steigerung ihrer sozialen Lebensqualität im ersten Follow-up gegenüber der Baseline aufzeichnen (P=0,047).

Tabelle 21: Soziale Lebensqualität pro Gruppe und Messperiode
Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum [Min-Max] der Prozente, P-Wert (P)

WHO-QoI Sozial	TPLD	TP	KG	P
Baseline (B)	74.4 (15.4) 70.8 (58.3/100)	69.4 (21.1) Δ 75. (33.3/91.7)	77.2 (13.4) 75.0 (58.3/100)	.75 ³
Therapie (M1)	79.2 (15.9) Δ 83.3 (41.7/100)	67.4 (20.24) 75. (25.0/91.7)	79.5 (12.6) 83.3 (58.3/91.7)	.199 ³
1.Follow-up (M2)	82.1 (15.6) Δ *	74.3 (20.2) Δ	75.0 (16.7)	.48 ³
	87.5 (58.3/100)	75. (33.3/100)	75.0 (50/100)	
2.Follow-up (M3)	83.9 (14.8)	78.5 (16.8) Δ	75.0 (13.9)	.284 ³
	83.3 (58.3/100)	75. (41.7/100)	75.0 (50/91.7)	
P -Wert	0.087 ¹	0.067 ¹	0.168 ²	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe

†<0.05 ‡<0.01 Vergleich zur KG *<0.05 **<0.01 Vergleich zur B

Δ: nicht normalverteilten Daten Friedman-Test¹, Kruskal-Wallis Test³

Post-hoc-Vergleiche:

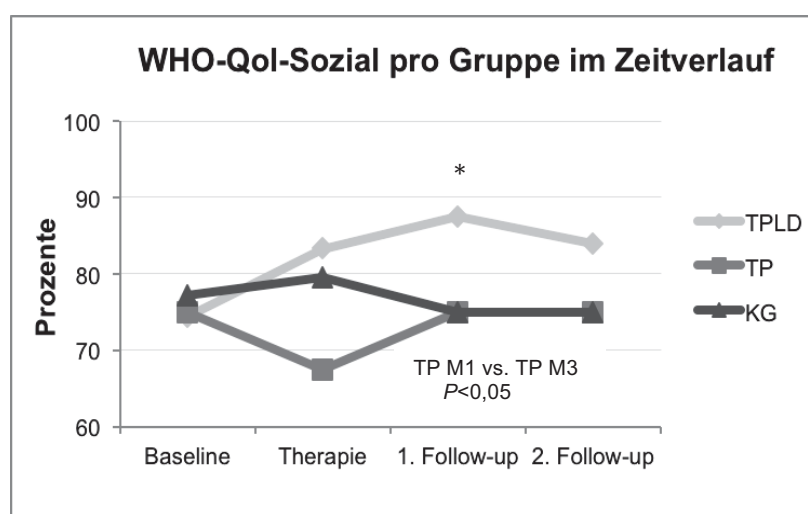
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest, U-Test von Mann & Whitney, t-Test

M3 / M1 in der TP-G P=0,047

Abbildung 24: Soziale Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHO-QoI-Sozial pro Gruppe im Zeitverlauf

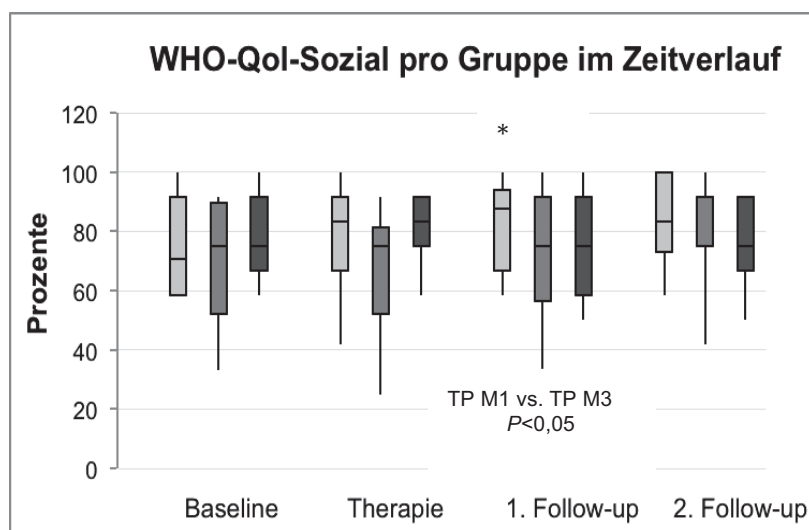
Vergleich mit der Baseline: * : P<0,05 ** : P<0,01

Vergleich mit der KG: † : P<0,05 ‡ : P<0,01



Vergleich mit der Baseline: * : $P < 0,05$ ** : $P < 0,01$

Vergleich mit der KG: † : $P < 0,05$ ‡ : $P < 0,01$



7.8.5. Die physische Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Physisch (Tabelle 22 und Abbildung 25)

Tabelle 22: Physische Lebensqualität pro Gruppe und Messperiode
Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum [Min-Max] der Prozente, P-Wert (P)

WHO-QoI	TPLD	TP	KG	P
Physisch				
Baseline: B	63.8 (13.0)	65.8 (15.9)	62.6 (15.7)	.877 ²
	64.3 (32.1/82.1)	64.3 (39.3/89.3)	67.9 (42.9/89.3)	
Therapie	76.0 (15.6)	67.2 (8.1) Δ	64.9 (18.5) Δ	.122 ³
(M1)	76.8 (46.4/100) *	69.6 (57/75)	67.9 (32.1/96.4)	
1.Follow-up	75.8 (11.2)	71.2 (14.6)	63.6 (20.8)	.170 ²
(M2)	75.0 (53.6/92.9) **	76.8 (39.3/89.3)	60.7 (32.1/100)	
2.Follow-up	75.2 (12.3)	78.0 (15.0) Δ	61. (18.2)	.025 ³
(M3)	75.0 (53.6/100) **†	75.0 (42.9/100) **†	53.6 (42.9/100)	
P -Wert	0.008 ²	0.055 ¹	0.724 ¹	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe

† < 0.05 ‡ < 0.01 Vergleich zur KG * < 0.05 ** < 0.01 Vergleich zur B

Δ: nicht normalverteilten Daten Friedman-Test¹, Varianzanalyse², Kruskal-Wallis Test³

Post-hoc-Vergleiche:

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest, U-Test von Mann & Whitney, t-Test

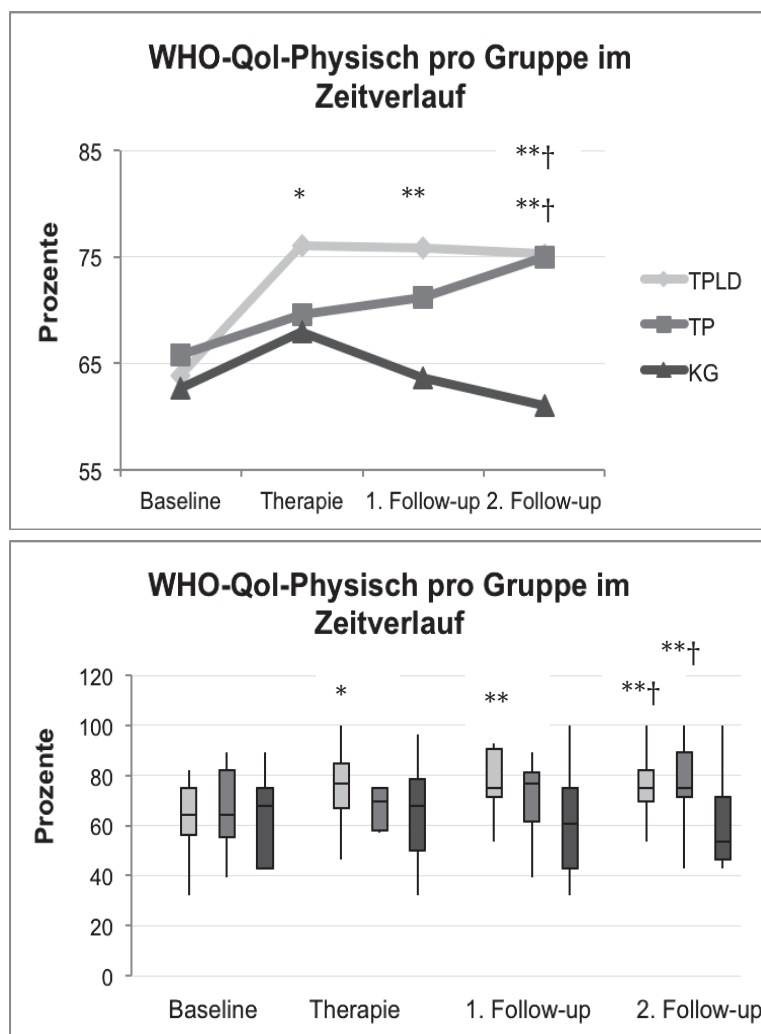
Die Patientinnen der TP-G wiesen eine signifikante Steigerung ihrer physischen Lebensqualität im zweiten Follow-up gegenüber der Baseline auf ($P < 0.01$).

Die Patientinnen der TPLD-G zeigten eine signifikante Steigerung ihrer physischen Lebensqualität im ersten und zweiten Follow-up gegenüber der Baseline ($P < 0.01$).

Die TP-G und die TPLD-G konnten eine signifikante Steigerung der physischen Lebensqualität im zweiten Follow-up gegenüber der KG aufzeichnen ($P < 0.05$).

Abbildung 25: Physische Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Physisch pro Gruppe im Zeitverlauf

Vergleich mit der Baseline: * : $P < 0,05$ ** : $P < 0,01$ Vergleich mit der KG: † : $P < 0,05$ ‡ : $P < 0,01$



7.8.6. Die psychische Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Psychisch (Tabelle 23 und Abbildung 26)

Die TP-G wies eine tendenzielle Steigerung der psychischen Lebensqualität im zweiten Follow-up gegenüber der Baseline auf ($P=0,093$).

Die TPLD-G zeigte eine signifikante Steigerung der psychischen Lebensqualität gegenüber der Baseline im ersten und zweiten Follow-up sowie am Ende der Therapie ($P<0.05$).

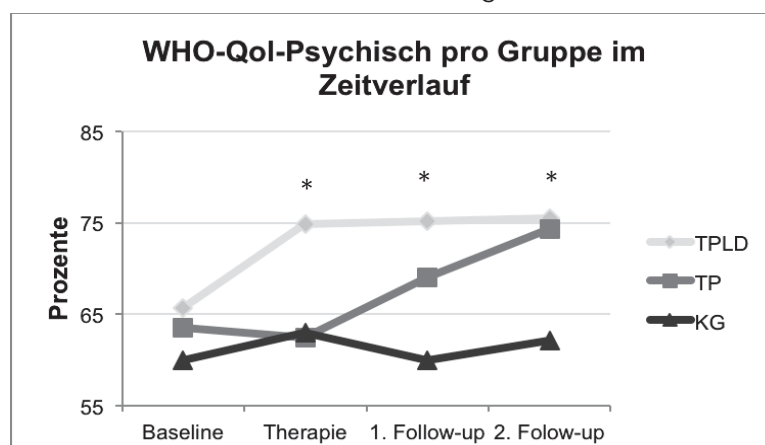
Die Patientinnen der TPLD-G zeichneten eine tendenzielle Steigerung ihrer psychischen Lebensqualität im ersten Follow-up gegenüber der KG ($P=0,063$).

Tabelle 23: Psychische Lebensqualität pro Gruppe und Messperiode				
	Mittelwert (SD) der Prozente, P-Wert (P)			
WHO-Qol Psychisch	TPLD	TP	KG	P -Wert
Baseline (B)	65.7 (12.7)	63.5 (21.0)	60.0 (16.5)	0.701
Therapie (M1)	74.9 (17.1) *	62.4 (14.3)	63.0 (18.3)	0.111
1. Follow-up (M2)	75.2 (12.2) *	69.0 (15.5)	60.0 (19.2)	0.066
2. Follow-up (M3)	75.5 (12.5) *	74.3 (19.7)	62.1 (13.8)	0.085
P -Wert	0.018	0.087	0.503	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe
†<0.05 ‡<0.01 Vergleich zur KG *<0.05 **<0.01 Vergleich zur B
Varianzanalyse, Post-hoc-Vergleiche: t-Test

Abbildung 26: Psychische Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHO-Qol-Psychisch pro Gruppe im Zeitverlauf

Vergleich mit der Baseline: * : $P<0,05$ ** : $P<0,01$ Vergleich mit der KG: † : $P<0,05$ ‡ : $P<0,01$



7.8.7. Entwicklung der Umwelt bezogenen Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHOQOL-Umwelt (Abbildung 27 und Tabelle 24)

Die TP-G zeigte eine tendenzielle Steigerung der Umwelt bezogenen Lebensqualität im zweiten Follow-up gegenüber dem Ende der Therapie ($P=0,074$).

Die Patientinnen der TPLD-G wiesen eine signifikante Steigerung ihrer Umwelt bezogenen Lebensqualität gegenüber der Baseline im ersten und zweiten Follow-up sowie am Ende der Therapie auf ($P<0.01$).

Tabelle 24: Umwelt bezogene Lebensqualität pro Gruppe und Messperiode Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum [Min-Max] der Prozente, P-Wert (P)

WHOQOL Umwelt	TPLD	TP	KG	P
	71.6 (11.0)	79.1 (16.0)	84 (8)	
Baseline (B)	71.9 (46.9/90.6)	84.4 (53.1/96.9)	84 (69/94)	.054 ²
	81.0 (11.1) **	74.7 (16.6) Δ	80 (8)	
Therapie (M1)	81.3 (59.4/100)	78.1 (43.8/96.9)	81 (66/91)	.65 ³
	79.5 (13.4) **	80.2 (16.0)	80 (10)	
1. Follow-up (M2)	76.6 (59.4/100)	82.8 (46.9 /100)	81 (66/91)	.98 ²
	80.8 (11.7) **	83.1 (16.0)	82 (10)	
2. Follow-up (M3)	78.1 (62.5/100)	85.9 (43.8/100)	84 (66/94)	.90 ²
P -Wert	0.001 ²	0.296 ¹	0.080 ²	

TPLD = TP-Therapie+LD-Gruppe; TP = TP-Therapie-Gruppe; KG = Kontrollgruppe

†<0.05 ‡<0.01 Vergleich zur KG *<0.05 **<0.01 Vergleich zur B

Δ: nicht normalverteilt Friedman-Test¹, Varianzanalyse², Kruskal-Wallis Test³

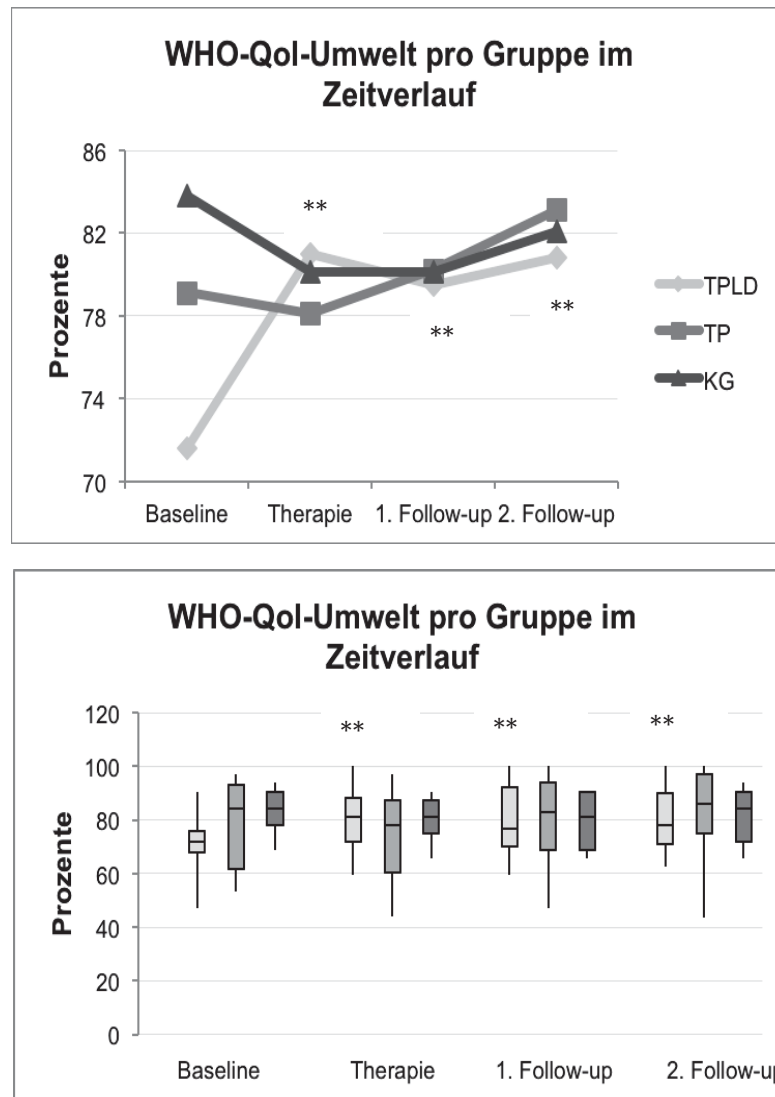
Post-hoc-Vergleiche:

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Summentest, U-Test von Mann & Whitney, t-Test

Abbildung 27: Umwelt bezogene Lebensqualität gemessen durch die Subskala WHO-Qol-Umwelt pro Gruppe im Zeitverlauf

Vergleich mit der Baseline: * : $P < 0,05$ ** : $P < 0,01$

Vergleich mit der KG: † : $P < 0,05$ ‡ : $P < 0,01$



7.9. Deskriptive Analyse der manualtherapeutischen Parameter

7.9.1. Reproduktion und Auflösung (Tabelle 3)

Der tiefgewebige gehaltene manuelle Druck auf das AO-Segment (C0-1) oder das ZAG von C2-3 links oder rechts konnte ipsilateral bei:

- 14 von 14 Patientinnen der TPLD-G (100%)
- 11 von 12 Patientinnen der TP-G (92%)
- 10 von 11 Patientinnen der KG (91%)

den bekannten projizierten Kopfschmerz auslösen = Reproduktionsphänomen des bekannten Migräne-Schmerzes (Watson, 2014a; 2014b; 2012). (Bei 37% war das Phänomen von C2-3, bei 13% von C0-1, bei 50% von beiden Segmenten auslösbar.)

Darüber hinaus konnte bei allen dieser Patientinnen (14+11+10=35/37; 94,6%) der provozierte Kopfschmerz durch weiteres Drücken innerhalb von 90 Sekunden wieder aufgelöst werden = Auflösungsphänomen des bekannten Migräne-Schmerzes (Watson, 2014a; 2014b; 2012).

Zusammenfassend erfüllten alle Patientinnen unserer Pilot-Studie außer zwei (eine in der TP-G und eine in der KG) das wichtigste Provokationskriterium für zervikogene Kopfschmerzen nach der CHISG und der IHS (Sjaastad et al, 1998; IHS, 2004; 2013) das heißt das Zeichen einer cervico-trigemino-vaskulären Sensibilisierung nach Watson (2014a; 2014b; 2012).

7.9.2. Der Druckempfindlichkeitsgrad (Tabelle 25)

Der subjektive Druckempfindlichkeitsgrad wurde bei jeder Patientin durch Druck auf das AO-Segment (C0-1) oder das ZAG von C2-3 links oder rechts getestet und der höchste Wert auf einer NRS von 0 bis 10 erhoben.

Der Druckempfindlichkeitsgrad war am Anfang der ersten Intervention in den drei Gruppen vergleichbar ($P > 0,05$ und Unterschied 0,1-0,2 bei Werten > 4 ; nicht signifikant) (Schohmacher, 2008, siehe 6.5. „Statistische Verfahren“).

Die TP-G und die TPLD-G zeigten einen signifikanten Unterschied des Druckempfindlichkeitsgrades am Ende der sechsten Therapie gegenüber dem Anfang der ersten Therapie ($P < 0,001$ und Unterschied 3,0 respektive 3,1).

Die TP-G wies einen tendenziellen Unterschied des Druckempfindlichkeitsgrades am Ende der ersten Therapie gegenüber dem Anfang der ersten Therapie ($P < 0,001$ und Unterschied 1,8) auf.

Die TPLD-G zeigte einen signifikanten Unterschied des Druckempfindlichkeitsgrades am Ende der ersten Therapie gegenüber dem Anfang der ersten Therapie ($P < 0,001$ und Unterschied 2,1).

Die TP-G und die TPLD-G zeigten gegenüber der KG einen tendenziellen Unterschied am Ende der ersten Therapie ($P < 0,001$ und Unterschied 1,9 respektive 1,8) und einen signifikanten Unterschied des Druckempfindlichkeitsgrades am Ende der sechsten Therapie ($P < 0,001$ und Unterschied 2,8 respektive 2,7).

7.9.3. Anzahl der perikranialen TrPs (Tabelle 25)

Die Anzahl der perikranialen TrPs am Anfang der Studie war in allen drei Gruppen vergleichbar ($P > 0,05$ und Unterschied der TrPs-Anzahl zwischen den Gruppen $< 50\%$). Eine Reduktion wurde als signifikant betrachtet bei einem P-Wert $< 0,05$ und mindestens 50% weniger TrPs-Anzahl. Diese Entscheidung traf die Autorin der vorliegenden Arbeit aufgrund ihrer Erfahrung und eigener Überlegung bei fehlender Literatur diesbezüglich. Die Signifikanz der Reduktion der TrPs-Anzahl sollte sich auf zwei Aspekte beziehen: - Signifikanz gegenüber der Hypothese, dass durch Reduktion der TrPs-Anzahl, eine Migräne- bzw. Kopfschmerzlinderung erreicht würde - Signifikanz gegenüber einer Annahme, dass die Reduktion der TrPs-Anzahl durch die TP-Therapie erzeugt würde. Zum ersten Punkt: Die Beseitigung durch TP-Therapie entscheidender TrPs, wodurch das Reproduktions- und Auflösungsphänomen des bekannten Kopfschmerzes ausgelöst wird, sei am Wichtigsten für die Erleichterung Kopfschmerz-Patientinnen. Es handelt sich pro Seite um circa acht TrPs (Calandre et al., 2006; Fernández-de-Las-Peñas et al., 2006; Florencio et al., 2017). Erfahrungsgemäß wenn 50% - 75% dieser TrPs

beseitigt wurden, tritt schon eine Erleichterung der Migräne und der Kopfschmerzen. Dies entspricht am Beispiel der vorliegenden Pilot-Studie 50% bis 75% von 16 TrPs pro Patientin: acht bis zwölf TrPs von insgesamt circa 19 bis 24 TrPs pro Patientin. Dies entspricht circa 40-50% Reduktion der Anzahl der wichtigsten TrPs. Das heißt, es wird angenommen, dass ab einer Reduktion von 50% der Anzahl der TrPs pro Patientin eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass die wichtigsten TrPs beseitigt wurden und eine Erleichterung der Migräne und der Kopfschmerzen eintreten konnte. Zum zweiten Punkt: Migräne-Patientinnen und generell Kopfschmerzpatientinnen weisen überdurchschnittlich viele und über längerer Zeit dauernde perikranialen TrPs auf (Calandre et al., 2006). Solche TrPs sind aktive und latente TrPs. Auch wenn möglicherweise die Patientin unter akuten lokalen und spontan (ohne notwendige Palpationsprovokation) übertragenen Schmerzen (auch von der Patientin wahrnehmbaren übertragenen Kopfschmerzen) klagt, sind die meisten TrPs latent und nicht aktiv (Hebgen, 2007; Internationale TrP-Akademie, 2017). Es ist bekannt, dass unter adäquater Ruhe aktive TrPs innerhalb einer Woche in einen latenten Zustand übergehen können (Hebgen, 2007, Gautschi, 2016; Simons et al., 2002). Jedoch latente TrPs erleben keine spontane Auflösung (Hebgen, 2007; Gautschi, 2016; Simons et al., 2002). Daher ist jeder latente TrP, welcher nach Therapie nicht mehr erhebbar ist, durch die Behandlung aufgelöst worden. Um jedoch eine mögliche unbekannten Fehlerrate einzuberechnen wurde erst bei 50% weniger TrPs eine signifikante Reduktion angenommen.

Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der TrPs-Anzahl vor der Therapie nicht signifikant untereinander: $P > 0,05$ und Unterschied $< 50\%$. Der Unterschied der durchschnittlichen TrPs-Anzahl am Anfang der ersten Therapie zwischen der TPLD-G und der TP-G betrug 4,8 (20%), zwischen der TP- und KG 1,3 (6%) und zwischen der TPLD- und der KG 3,5 (15%). Diese Unterschiede waren somit vor der Therapie nicht signifikant.

Tabelle 25: Druckempfindlichkeitsgrad am Anfang und am Ende der 1. Therapie sowie am Ende der 6. Therapie
Mittelwert der Grade von 0-10 und Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum [Min-Max]
Anzahl der perikranialen TrPs am Anfang der 1. und der 6. Therapie: Mittelwert (SD), Minimum, Maximum [Min-Max]

Variablen	Mittelwert (SD) Median [Min-Max] Unterschiede			P-Wert und Unterschiede im Vergleich zu KG
	TPLD-G	TP-G	KG	
Druckempf 1A	7.1 (0.35)	7.0 (0.35)	7.1 (0.37)	P=0,475 0.1
Druckempf 1E	5.1 (0.4)	5.2 (0.4)	7.0 (0,38)	<0,001 1.8 - 1.9
P-Wert	<0,001	<0,001	0,539	
Unterschied 1A-1E	2.0	1.8	0.1	
Druckempf 6E	4.0 (0.36)	4.0 (0.35)	6.8 (0.37)	2.8
P-Wert	<0,001	<0,001	0,072	
Unterschied 1A-6E	3.1	3.0	0.3	
Anzahl TrPs 1A	24,2 (7)	19.4 (8)	20,7 (9)	P=0,116 P=0,285 P=0,654
Anzahl TrPs 6A	9,7 (4) 11,0 [4-12]	9,4 (4) 9,0 [7-15]	20,6 (6) 20,0 [18-24]	P<0,001 >50%
P-Wert	<0,001	<0,001	0,978	n.s.
Reduktion%	>50%	>50%	<50%	

Druckempf = Druckempfindlichkeitsgrad

s: signifikanter Unterschied n.s.: nicht signifikanter Unterschied

Unterschiede der Druckempfindlichkeitsgrade zwischen Anfang und Ende der 1. Therapie (1A-1E) sowie Anfang der 1. Therapie und Ende der 6. Therapie (1A-6E); signifikanter Unterschied wenn P-Wert <0,05 und Unterschied ≥ 2 für Druckempfindlichkeitsgrade zwischen [4 und 10] (Schomacher, 2008) und

Unterschiede der TrPs-Anzahl zwischen Anfang der 1. und der 6. Therapie; signifikanter Unterschied wenn P-Wert <0,05 und Unterschied $\geq 50\%$

Zwischen dem Beginn der ersten Therapie und der sechsten Therapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die TP-G und TPLD-G ($P < 0,05$ und Unterschied $\geq 50\%$). Zudem unterschieden sich beide Gruppen am Anfang der sechsten Therapie auch signifikant von der KG. Die TP-G und TPLD-G unterschieden sich am Anfang der sechsten Therapie nicht voneinander (Siehe Tabelle 25).

7.9.4. Allodynie und Hyperalgesie

Keine Gruppe zählte Patientinnen mit Hyperalgesie beim Druck auf perikraniale TrPs außerhalb der Attacken (übermäßige perikraniale Schmerzempfindlichkeit außerhalb der Attacken). Diese wäre aufgrund der Angabe überdurchschnittlicher Druckempfindlichkeitsgrade feststellbar das heißt bei signifikant höheren Werten als die Werte der Migräne-Patientinnen ($n=20$) ohne Hyperalgesie in der Studie von Watson (2012): Druckempfindlichkeitsgrade für das Segment AO: 6,7 (0,40) und für das Segment C2-C3: 7,25 (0,38) in Watson, 2012. Unsere Werte waren: für das Segment AO: 6,8 (0,46), für das Segment C2-C3: 7,3 (0,40) im Durchschnitt für alle 37 Patientinnen. Das ergibt für das Segment A-O: $P=0,417$ und das Segment C0-C1: $P=0,654$. Ausserdem sind die Unterschiede auf der NRS < 2 . Die Unterschiede sind daher nicht signifikant. Im Folge dessen wurde angenommen, dass die Patientinnen unserer Pilot-Studie genauso wie in der Studie von Watson keine Hyperalgesie aufwiesen.

Keine Dauer-Allodynie (chronische Allodynie: Schmerzempfindung bei normalem Hautreiz auch außerhalb der Migräneattacke) war in unserer Stichprobe feststellbar.

7.9.5. Migräne-Seite

Die Migräne-Seite wurde in unserer Pilot-Studie wie folgt angegeben:

- 26/37 (70%) gaben alternierende Migräne-Seite an; links oder rechts (19/26 das heißt 73% von denen gaben einen Seitenwechsel innerhalb einer Attacke an, 7/26 (27%) zuerst einseitige dann beidseitige Kopfschmerzen an.)
 - 18/37 (49%) gaben vorwiegend links Migräne an.
 - 8/37 (22%) gaben vorwiegend rechts Migräne an.
 - 2/37 (5%) gaben nur links Migräne an (begann und blieb links).
 - 1/37 (3%) gab nur rechts Migräne an (begann und blieb rechts).
-
- Insgesamt also 29/37 (78%) gaben zum Anfallbeginn unilaterale Kopfschmerzen an.
 - 8/37 (22%) gaben an, die Migräne mittig bzw. im ganzen Kopf (holokranielle oder bilaterale Schmerzen) zu bekommen (Ein Drittel der Migräne-Patientinnen haben holokranielle Schmerzen: Davidoff, 2002; Diener et al., 2009a; Limmroth et al., 2011; Sendera et al.; 2015) (Siehe 2.1.).

7.9.6. Hochzervikale Dysfunktion

Alle Patientinnen der Pilot-Studie wiesen am Anfang der ersten Therapie eine hochzervikale Dysfunktion der tiefen Nackenflexoren: M. longus colli und M. longus capitis auf.

Alle Patientinnen litten entweder unter einem fehlenden neuro-muskulären Programm zur hochzervikalen Flexionsaktivierung, einer Ungenauigkeit bzw. Koordinationsstörung in der Durchführung dieser Bewegung oder unter mangelnder Kraft und Ausdauer (10 Mal 10 Sekunden mit mindestens 6 mmHg) (Hamilton, 2006).

Am Anfang der sechsten Therapie konnten alle Patientinnen der TP- und TPLD-G die richtigen tiefen Nackenflexoren ohne Kompensationen oder Zittern aktivieren. Kraft und Ausdauer waren bei den meisten noch unzureichend.

8. Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse

	Ende der Therapie	1. Follow-up	2. Follow-up	Reduktion über die gesamte Messdauer
Migräneattacken				
TP / Baseline /KG		<0,05	<0,05 <0,05	30%
TPLD / Baseline /KG	<0,01	<0,01 <0,01	<0,05 <0,01	56%
Migränetage				
TP / Baseline /KG		<0,05	<0,05 <0,05	30%
TPLD / Baseline /KG	<0,05	<0,01 <0,01	<0,05 <0,05	58%
Kopfschmerztag				
TP / Baseline /KG			<0,05	24%
TPLD / Baseline /KG	<0,05	<0,01 <0,01	<0,05 <0,05	57%
RESPONDER auf	Ende der Therapie	1. Follow-up	2. Follow-up	Durchschnitt pro 4 Wo. / Durchschnitt. Red.%
Migräneattacken				
TP P-Wert /KG	6/12 (50%) 0,014	4/12 (33%)	6/12 (50%) 0,014	5/12 (44%)/66%
TPLD P-Wert /TP-G /KG	9/14 (64%) 0,000	11/14 (79%) 0,045	8/14 (57%) 0,000	9/14 (67%)/66%
Migränetage				
TP P-Wert /KG	6/12 (50%) 0,014	4/12 (33%)	6/12 (50%) 0,014	5/12 (44%)/66%
TPLD P-Wert /TP-G /KG	9/14 (64%) 0,000	11/14 (79%) 0,045	8/14 (57%) 0,000	9/14 (67%)/70%
Kopfschmerztag				
TP P-Wert /KG	4/12 (33%)	3/12 (25%)	4/12 (33%)	4/12 (30%) / 60%
TPLD P-Wert /KG	8/14 (57%) 0,003	9/14 (64%) 0,001	8/14 (57%) 0,003	8/14 (57%)/ 68%
TP: Mindestens 1 mal Responder auf Attacken u. Tagen pro Studie: 9/12 (75%), auf Kopfschm. 7/12 (58%) TPLD: " " " Responder auf Attacken u. Tagen pro Studie: 12/14 (85%), auf Kopfschm. 11/14 (78,5%) TP: 1/12 bis 100% 4/12 bis 80% 7/12 12%-37% Reduktion der Attacken und Tage über die Studie TPLD: 2/14 bis 91% 8/14 bis 80% 4/14 45%-54% Reduktion der Attacken und Tage über die Studie Mindestens 1 mal Responder auf Migräneattacken, -tagen oder Kopfschmerztage pro Studie: 21/26 (81%) Mindestens 1 mal Responder auf Migräneattacken, -tagen und Kopfschmerztage pro Studie: 18/26 (69%)				

Keine signifikante Grössenveränderungen für die KG

	Ende Therapie	1. Follow-up	2. Follow-up
Schmerz-Akutmedikamente			
TP P-Wert / Baseline		<0,01	<0,01
P-Wert /KG			<0,01
TPLD P-Wert / Baseline	<0,05	<0,01	<0,01
P-Wert /TP-G /KG	0,036	<0,05	<0,01
Begleitsymptome			
TP P-Wert / Baseline			<0,05
P-Wert /KG			<0,05
TPLD P-Wert / Baseline	<0,01	<0,01	<0,01
P-Wert /KG	<0,05	<0,01	<0,05
Schmerzbeeinträchtigt u. -int.			
TP P-Wert / Baseline			
P-Wert /KG			
TPLD P-Wert / Baseline	<0,05		
P-Wert /TP-G	<0,05		
Schmerzintensität Responder			
TP ≠ VRS / Baseline		0,53	0,45
≠ VRS /TPLD-G /KG		0,42	0,42
TPLD ≠ VRS / Baseline	0,51		0,47
≠ VRS /TP-G /KG	0,42	0,46	
Schmerzbeeinträchtigt Responder			
TP ≠ VRS / Baseline		0,59	0,45
≠ VRS /TPLD-G /KG		0,36	0,32
TPLD ≠ VRS / Baseline	0,5		
≠ VRS /TP-G /KG	0,34		0,47

	Ende Therapie	1. Follow-up	2. Follow-up
Midas			
TP P-Wert / Baseline	<0,05	<0,05	<0,05
P-Wert /KG			
TPLD P-Wert / Baseline	<0,01	<0,01	<0,01
P-Wert /KG		<0,05	<0,05
WHOQOL global			
TP P-Wert / Baseline			
P-Wert /KG			
TPLD / Baseline	<0,01	<0,01	<0,05
P-Wert /TP-G /KG	<0,01	<0,05	<0,05
WHOQOL sozial			
TP P-Wert / M1			<0,05
P-Wert /KG			
TPLD / Baseline		<0,05	
P-Wert /KG			
WHOQOL physisch			
TP P-Wert / Baseline			<0,01
P-Wert /KG			<0,05
TPLD P-Wert / Baseline	<0,05	<0,01	<0,01
P-Wert /KG			<0,05
WHOQOL psychisch			
TP P-Wert / Baseline			
P-Wert /KG			
TPLD P-Wert / Baseline	<0,05	<0,05	<0,05
P-Wert /KG			
WHOQOL Umwelt			
TP P-Wert / Baseline			
P-Wert /KG			
TPLD P-Wert / Baseline	<0,01	<0,01	<0,01
P-Wert /KG			

Manualtherapeutische Parameter				
Keine signifikante Größenveränderungen für die KG				
	Am 1. Therapietag			Am Ende 6. Therapietag
	TPLD-G	TP-G	KG	
Reproduktion/ Auflösungsphänomen	14/14 (100%)	11/12 (92%)	10/11 (91%)	15/25 (60%) ohne Phänomen 21/25 (84%) Resp
Hochzervikale Dysfunktion 37% C2-3 13% C0-1 50% beide	14/14 (100%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)	0/26 (0%) qualitativ OK
Migräneseite / meisten u. druckempfindlichsten TrPs	Alternierende Kopfschmerzen li / re ev. mit Seitendominanz entspr. der mit den meisten und druckempfindlichsten TrPs.			
	TPLD-G		TP-G	
Druckempfindlichkeitsgrad nach der 1. Therapie /Vor der 1. Therapie /KG			<0,001 <0,001	
Druckempfindlichkeitsgrad nach der 6. Therapie /Vor der 1. Therapie /KG			<0,001 <0,001	
Anzahl TrPs am Anfang der 6. Therapie /Vor der 1. Therapie /KG			<0,001 <0,001	

8.1. Interventionen, Studiendesign und Outcome

Studien zur Behandlung von Kopfschmerzen mit TP-Therapie wurden bis heute nicht durchgeführt, jedoch ergab die Literatur-Recherche Hinweise darauf, dass positive Effekte durch eine TP-Therapie zu erwarten sind. Bezüglich der Pathophysiologie der Migräne und der Wirkung der LD bei dieser Erkrankung sind in der Literatur fragmentarische Kenntnisse vorhanden. Auch wurden bereits einige Studien zur Wirksamkeit der LD bei Migräne durchgeführt, jedoch ohne dass sich dieses fragmentarische Wissen im Kreise der Spezialisten bzw. Anwender etabliert hätte. Die empirischen Erfolge mit TP-Therapie und LD bei Kopfschmerz- und Migräne-Patientinnen waren Anlass für die Autorin, eine Pilot-Studie mit TP-Therapie und deren Kombination mit LD bei Migräne durchzuführen und auf Basis der vorhandenen Literatur ein Erklärungsmodell für

die Wirkung dieser Therapien bei Migräne zu präsentieren. Ziel der Studie war es zu erforschen, welchen Effekt eine bisher für diese Indikation noch nicht praktizierte Methode, nämlich die TP-Therapie und deren Kombination mit LD, auf die Symptome der Migräne zeigt.

In Anlehnung an Studien mit LD bei Migräne (Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016; Krah, 2005) und auf Empfehlung von Statistikern wurde eine Wartegruppe als Kontrollgruppe gewählt und auf eine Placebogruppe verzichtet.

Nachdem die Diagnose der Migräne sich unter anderem an der Anzahl der Migräneattacken pro Monat orientiert, wurde dieser Zeitabschnitt für die verschiedenen Messungen der Pilot-Studie gewählt: eine Baseline, einen Therapie-Abschnitt und ein Follow-up von je vier Wochen. Jedoch erschienen auf Grund von Erfahrungswerten vier Wochen Therapie mit einer Therapie-Einheit pro Woche zu wenig, um eine Wirkung dieser Manualtherapien messen zu können. Deshalb wurden die einzelnen Therapie-Abschnitte um je zwei Wochen auf sechs Wochen verlängert. Um die Wirkungsdauer besser evaluieren zu können, wurde eine längere als die aktuell in Studien mit LD bei Migräne übliche Nachbeobachtungszeit gewählt und diese in zwei Abschnitte von jeweils vier Wochen unterteilt (1. Follow-up und 2. Follow-up von je 4 Wochen). Hamzeh (2002), Happe et al. (2016), Neumann (2003) wählten vier Wochen Nachbeobachtung; bei Krah (2005) beträgt diese drei Wochen. Die Variablen dieser Pilot-Studie wurden also in jedem Abschnitt (Baseline, Therapie-Abschnitt, 1. und 2. Follow-up) über vier Wochen erhoben. Die unmittelbare Wirkung der TP-Therapie in den ersten zwei Wochen der sechs Wochen Therapie wurde nicht dokumentiert, um mögliche unmittelbar und kurzfristige Reaktionen in den ersten zwei Wochen Therapie auf eine plötzlich neue schmerzhaft Maßnahme wie die TP-Therapie nicht in die Studie mitzunehmen. Dies kann als Nachteil betrachtet werden (Siehe Limitationen). Ziel war jedoch die mittelfristigen Effekte der TP-Therapie zu dokumentieren.

In Zusammenarbeit mit der Statistikambulanz der Medizinischen Universität Graz wurde für die Rekrutierung 15 Patientinnen pro Gruppe angestrebt, um die Bedingung von mindestens zehn Patientinnen pro Gruppe für eine Pilot-Studie auch nach möglichen Drop-outs erfüllen zu können. Für die Ausgeglichenheit der zwei Warte-Kontroll-Sub-Gruppen (für die weitere Behandlung am Ende der Studie) wurde eine Anzahl von zwei Mal acht Patientinnen für die KG bestimmt.

Die Wahl des Zeitabschnittes innerhalb des Jahres, in dem diese Pilot-Studie durchgeführt wurde (Februar bis Mitte Juni 2013), könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Die Migräne gehört zu den Krankheiten, die mit einem bestimmten Rhythmus auftreten, bei denen die Chronobiologie³⁸ eine Rolle spielen kann. Endogene Faktoren wie die Schwankungen der Blutspiegel von Hormonen (Zeitgeberhormonen Cortisol, Noradrenalin, Serotonin, Melatonin), Zucker oder Medikamenten und exogene Faktoren wie der zeitlich schwankende Tag-Nacht-Zyklus, Licht, Temperatur, Luftdruck, Wind, weitere jahreszeitliche Schwankungen (äußerliche Akustik, Klanglautstärke, Gerüche,...) können das Auftreten bzw. die Frequenz der Migräneanfälle beeinflussen. Nachdem alle Gruppen während derselben Zeitperiode untersucht wurden, sollte der saisonale Einfluss für das gesamte Studienkollektiv gleich gewesen sein und deshalb wahrscheinlich keine Rolle gespielt haben. Studienergebnisse (Kimoto et al.,

³⁸ Die Chronobiologie beschäftigt sich mit der zeitlichen Organisation physiologischer Prozesse und biologischer Systeme. Sie untersucht rhythmisch wiederholter Faktoren und Verhaltensmuster in der Lebensweise von Individuen. Die biologischen Rhythmen wurden empirisch nachgewiesen und treten mit verschiedener Periodenlänge auf. Sie entsprechen Anpassungen innerer Zustände an äußere Umstände. Sie können endogen erzeugt werden, durch die sogenannte innere Uhr (z.B. durch Hormone beeinflusst), oder durch exogene, äußere Einflüsse, durch die sogenannten biologischen Zeitgeber, die Umweltfaktoren (z.B. an den zeitlich schwankenden Tag-Nacht-Zyklus). Licht und Temperatur sind wichtige Zeitgeber. Die Periodendauer biologischer Rhythmen reichen von Jahren bis zu Millisekunden und werden demnach eingeteilt sowie nach dem Kehrwert also der Frequenz genannt. Wenn die Schwingungsdauer ungefähr so lang wie ein Tag ist: circa 24h/24h circadian (z.B. Schlaf-Wachrhythmus), deutlich länger: 24h/>24h infradian (z.B. Jahreszeiten), deutlich kürzer: 24h/<24h (ultradian (z.B. pulsatile Freisetzung von Hormonen) (Hildebrandt et al., 1998).

2011) und insbesondere eine großangelegte Studie mit 7000 Kopfschmerzpatientinnen über sieben Jahre (Mukamal et al., 2009) belegen, dass höhere Temperaturen und niedriger Luftdruck zu einer erhöhten Auslösbarkeit von Kopfschmerzattacken führen kann. Werden jedoch die Gesamtergebnisse dieser Pilot-Studie mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen, dann könnte die saisonale Komponente eventuell schon von Bedeutung gewesen sein und Resultate beeinflusst haben. Individuelle Reaktionen auf diese endogenen und exogenen „Zeitgeber“ für die Migräne könnten ebenfalls einen Einfluss ausgeübt haben. Im Jahr 2013 war ein langer Winter mit Schneelage bis Anfang April. Das grelle Licht des Schnees wie auch Hitzewellen im Sommer können Migräne-Anfälle begünstigen. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für Migräne-Anfälle durch diese äußeren Bedingungen könnte auch einen Einfluss auf die Wirkung von Manualtherapien gehabt haben, deren Effekt durch eine höhere Migräne-Häufigkeit eventuell abgeschwächt worden könnte. Jedoch werden bis heute die Studien zur Migräneprophylaxe unabhängig von der Jahreszeit durchgeführt, weil die Evidenzlage über den Einfluss von Jahreszeiten auf Migränehäufigkeit zu schmal ist. Trotzdem wäre eine Studie über ein ganzes Jahr oder besser über zwei Jahre mit wiederholten Therapieeinheiten in regelmäßigen Abschnitten informativer.

Bei der Rekrutierung wurde gebeten, den Lebensstil während der ganzen Studiendauer nicht zu ändern, um Einflüsse einer Lebensstiländerung auf die Migräne zu vermeiden, jedoch ist hier eine Kontrolle kaum möglich. Das Einfügen eines Programms zur Verbesserung des Lebensstils (angepasstes individuelles Bewegungs-, Ernährungs- und Entspannungsprogramm) würde durch Dokumentation von Merkmalen des Lebensstils die Compliance wahrscheinlich verbessern.

Das Führen eines Kopfschmerzkalenders durch Migräne-Patientinnen gilt als wichtigstes Instrument zur Differenzierung zwischen herkömmlichem Kopfschmerz

und Migräne sowie auch weiterer Parameter zur Beschreibung der Migräne (Häufigkeit der Migräneattacken pro Monat, Migräne-Tage, Kopfschmerz-Tage, Ausmaß der Beeinträchtigung durch Schmerz und dessen Intensität, Anzahl der Begleitsymptome pro Monat, Einnahme von Schmerz-Akutmedikamenten pro Monat). Zur Erfassung von Parametern der Lebensqualität wurden das speziell für Migräne konzipierte Messinstrument Midas und der Fragebogen WHOQOL-BREF gewählt (Bei Migräne nicht häufig benutzter und doch qualitativ anerkannter und umfangreicher Lebensqualitätsfragebogen. Bei Hamzeh, 2012 und Krah, 2005: Short Form (36) Gesundheitsfragebogen, Bullinger et al., 1998; Tarlov et al., 1989, bei Hapke et al. 2016: „Center for epidemiologic studies depression scale“ Andresen et al., 1994 und „Headache disability inventory“ Bauer et al., 1999, bei Neumann, 2003 und Mathias, 2011: kein Lebensqualitätsfragebogen).

Da für die Erhebung der manualtherapeutischen Merkmale nur die Hand der Therapeutin notwendig ist, wurde dazu nur eine Dokumentationskarte (BK) für jede Patientin erstellt.

8.2. Diskussion über die demographischen und Baseline-Daten

Die Pilot-Studie zählte neun Studienunterbrecherinnen von insgesamt 46 rekrutierten Studienteilnehmerinnen (ca. 20% Drop-outs). Dass acht vor dem Start der Pilot-Studie und nur eine während des Behandlungsabschnittes ausfielen (in der TP-G nach dem ersten Therapietag, wegen notwendiger Akutoperation) spricht für die Compliance und Akzeptanz der Manualtherapien (trotz des schmerzhaften Teilcharakters der TP-Therapie) vonseiten der Patientinnen der TP-G und TPLD-G. Von den acht anderen Patientinnen schied eine Teilnehmerin wegen einer Schwangerschaft von der Studie aus, während die restlichen sieben

die Fragebögen aus unbekannten Gründen nicht retournierten und deshalb ausschieden.

Der Verlust von neun Teilnehmerinnen führte zu einer Verkleinerung der Gruppen, vor allem der KG (5 Drop-outs von 16 vor Start der Pilot-Studie) und zu einer geringeren Aussagekraft mit möglicher Verzerrung der Resultate (Yedikardachian et al., 2017). Da auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kaum anzunehmen ist, dass gerade bei diesen fünf Patientinnen der KG ein hoher Placeboeffekt bestanden hätte, ist der Gruppen-Vergleich wegen dieses Verlustes höchstwahrscheinlich trotzdem nicht verzerrt worden. Angenommen diese fünf Patientinnen wären in der KG geblieben und hätten gleich wenig Placeboeffekt gezeigt wie der Rest der Gruppe, dann wäre die statistische Signifikanz beider andern Gruppen der KG gegenüber noch stärker gewesen. Wenn die drei von der TP-G ausgefallenen Patientinnen besonders schlecht auf die TP-Therapie angesprochen hätten, wäre der signifikante Vorteil der TP-Therapie gegenüber der Wartegruppe wahrscheinlich nicht gegeben und es gäbe einen noch größeren Unterschied der TPLD-G gegenüber der TP-G.

Die Geschlechtsverteilung und das Alter entsprachen tendenziell der Epidemiologie (circa dreimal mehr Frauen als Männer und die höchste Inzidenz der Migräneattacken zwischen 35 und 45 Jahren in allen Gruppen) (Benbir et al., 2012; Buse, 2013; Holle et al., 2015; Lipton, 2007; Pfaffenrath, 2009; Queiroz, 2009; Steiner, 2003; Stovner et al., 2007; Victor, 2010). Für kleine Gruppen wurde der P-Wert hinsichtlich des Durchschnittalters pro Gruppe knapp nicht signifikant ($=0,07$); immerhin waren die TPLD-G (Durchschnittsalter 35 Jahre) und die TP-G (42,7 Jahre) um durchschnittlich zwölf respektive vier Jahre jünger als die KG (46,7 Jahre) (Tabelle 26). Angelehnt an den epidemiologischen Daten sollte die KG aufgrund des Alters weniger häufig spontan zu Migräneanfällen tendieren (Diener et al., 1999; Förderreuther, 2015; Pfaffenrath et al., 2009). Die Häufigkeit der Migräneattacken, Migräne-Tage und der Kopfschmerztag in der Baseline

bestätigt diese Erwartung: die KG wies am wenigsten von diesen Parametern in der Baseline (8/8/10 während die TPLD-G 10,4/11/15). Es wäre möglich, dass diese tendenziell geringere Migräneattacken-Anzahl in der KG das etwas ältere Durchschnittsalter dieser Gruppe widerspiegelt. Diese Tatsache könnte die Vergleichbarkeit der Gruppen erschweren. Andererseits könnte eine höhere Migräneattackenfrequenz leichter als eine niedrigere zu reduzieren sein. Dafür sollte im Detail angeschaut werden, ob die Patientinnen mit hoher und niedriger Migränefrequenz in allen Gruppen ähnlich vertreten waren. In der TPLD-G gaben fünf Patientinnen von 14 mit einer hohen Migräneattackenfrequenz (≥ 11 Attacken pro Monat: 11/13/15/20/28) (35,7%), in der TP-G waren es drei von 12 (11/15/26) (25%) und in der KG drei von elf (13/15/19) (27%). Nimmt man die Grenze bei 15 Attacken pro Monat entsprechend der Definition der chronischen Migräne kommt es zu einer noch besseren prozentuellen Aufteilung (21%/17%/18%). Patientinnen mit niedriger Migräneattackenfrequenz (zwischen 2 und 5 pro Monat) waren zu dritt in der TPLD-G, fünft in der TP-G und zu viert in der KG vertreten. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant; eine eher ausgewogene Aufteilung der Patientinnen mit höherer und niedrigerer Migräneattackenfrequenz war daher gegeben und sollte deswegen keinen Einfluss auf die Resultate gehabt haben.

Bekannt ist eine eventuelle tendenzielle depressive Verstimmung im Klimakterium³⁹, um die Menopause⁴⁰. Eine Depression kommt dabei nicht regelrecht vor, sondern wird aufgrund von Risikofaktoren begünstigt: vasomotorische Symptome, eine persönliche Depressionsgeschichte, eine chirurgische Menopause, ungünstige Lebensereignisse und eine negative Einstellung zu den Wechseljahren und zur Alterung (Vivian-Taylor et al., 2014). Außerdem häufen sich im höheren Alter die depressiven Verstimmungen (Kipp,

³⁹ Die mehrere Jahre andauernde Übergangsphase von der Zeit der Geschlechtsreife bis zum Erlöschen der ovariellen Hormonproduktion (meist um das 45. Lebensjahr beginnend).

⁴⁰ Zeitpunkt der letzten Regel, meist um 51 Jahre (Costanian et al., 2017)

2007). Eine Detailuntersuchung der Altersaufteilung in den Gruppen ergibt folgende Erkenntnisse:

Tabelle 26: Altersverteilung nach den Lebensalter-Kategorien (Oerter et al., 2002) in allen drei Gruppen TP-G, TPLD-G und KG

Lebensalter (Oerter et al., 2002)	TP-G	TPLD-G	KG
Höheres Alter (62/65 - 80)			78
Klimakterium (45 - 62)	56, 58, 58, 59	47, 48, 52	48, 49, 50, 54, 54
Mittleres Alter (35-65)	40, 43, 43, 44	42, 43	42, 43
Frühes Alter (18-35)	20, 21, 30, 40	21, 23, 24, 25, 26, 32, 34, 35, 38	26, 33, 37

Sechs von elf Patientinnen der KG (54,5%), vier von zwölf Patientinnen der TP-G (33,3%) und drei von 14 Teilnehmerinnen der TPLD-G (21%) waren 48 Jahre oder älter. Morschitzky (2009) erklärt, dass Placebowirkungen auf den „Selbstheilungskäften“ des Menschen beruhen. Die niedrigere Erwartungshaltung in der KG könnte dadurch bedingt sein, dass sich in dieser Gruppe mehr Patientinnen mit einem Alter von mindestens 48 Jahren befanden als in beiden anderen Gruppen und daher eine ablehnende Haltung gegenüber neuen Interventionen häufiger vorkam.

Wie sich das Alter bei TP-Therapie und LD auswirkt, ist wissenschaftlich nicht bekannt. Ob jüngere Patientinnen von einer TP-Therapie und einer LD besser profitieren können als ältere, ist bisher noch nicht untersucht worden. Der Vergleich der Ergebnisse unserer Pilot-Studie zwischen jüngeren und älteren Patientinnen zeigte ein ähnliches Ansprechen beider Altersgruppen gegenüber den Therapien. Alle älteren Patientinnen der Behandlungsgruppen (7/7, 100%) wurden zumindest einmal während des Beobachtungszeitraumes Responder auf Migräneattacken und Migräne-Tage, während drei der acht jüngeren der TP-G und zwei der elf jüngeren der TPLD-G nie Responder auf Migräneattacken oder

Migräne-Tage wurden (5/19 26% nie Responder, 14/19, 74% Responder). Zwei der sieben (29%) älteren Patientinnen der Behandlungsgruppen wurden dreimal, drei (43%) zweimal und zwei (29%) einmal Responder auf Migräneattacken und Migräne-Tage. Im Vergleich wurden sechs der 19 (32%) jüngeren Patientinnen der Behandlungsgruppen dreimal, sechs (32%) zweimal und vier (21%) einmal Responder auf Migräneattacken und Migräne-Tage. Fünf der sieben älteren (71%) und 13 der 19 jüngeren (68%) Patientinnen der Behandlungsgruppen wurden im Verlauf der Studie mindestens einmal Responder auf Kopfschmerztage. Zwei der sieben (29%) älteren Patientinnen der Behandlungsgruppen wurden dreimal, eine Patientin zweimal (14%) und zwei Patientinnen einmal (29%) Responder auf Kopfschmerztage. Im Vergleich dazu wurden fünf der 19 (26%) jüngeren Patientinnen der Behandlungsgruppen dreimal, drei (16%) zweimal und fünf (26%) einmal Responder auf Kopfschmerztage. In unserer Pilot-Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung der Manualtherapien zwischen jüngeren und älteren Patientinnen.

Der Placeboeffekt ist auch genderspezifisch; Frauen sollen sich eher von ihren Erfahrungen leiten lassen, Männer dagegen für Suggestionen empfindlicher sein sollen (Enck et al., 2008). Das heißt, dass Patientinnen von einem „an ihrem Körper spürbaren“ manualtherapeutischen Placebo, Patienten schon von einem „visuellen“ oder verbal beschriebenen Placebo profitieren würden. Nachdem in unserer Pilot-Studie am ehesten verbal während der Begegnungen suggeriert und kein manualtherapeutisches Placebo durchgeführt wurde, hätte man erwarten können, dass innerhalb der KG die Patienten einen stärkeren Placeboeffekt erleben würden als die Patientinnen. Die genderspezifische Untersuchung der Entwicklung der Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage in der KG zeigte keinen Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten; beide Geschlechter zeigten leichte Fluktuationen im Zeitverlauf und blieben im Vergleich zur Baseline statistisch unverändert. Dies könnte wie folgt

interpretiert werden: der Placeboeffekt in seiner Gestaltung war wahrscheinlich sowohl für die Patientinnen wie für die Patienten zu schwach; bei den Begegnungen gab es keinen fachlichen „suggerierenden“ Austausch bezüglich der bevorstehenden Behandlungen, sondern es fanden nur Begrüßen und das Vereinbaren von Terminen statt (Siehe Resultate der KG: generell schwacher Sozial-Placeboeffekt). Die Geschlechterverteilung schien daher in unserer Pilot-Studie keinen Einfluss ausgeübt zu haben.

Die Migränejahre, die soziale Situation und die Anzahl der menstruellen Migränen waren der Altersverteilung der Gruppen entsprechend: die Patientinnen der KG wiesen die längste Migränevergangenheit, die kleinste menstruellen Migränerate auf (2 gegen 3 in der TP-G und 4 in der TPLD-G) und es waren zwei- bis dreimal mehr Verheiratete in der TP-G und KG als in der TPLD-G und sechsmal mehr in Partnerschaft Lebende in der TPLD-Gruppe als in beiden anderen Gruppen.

Die Tendenz zu einem höheren BMI in der TPLD-G könnte sich eher negativ auf die Entwicklung der Patientinnen dieser Gruppe ausgewirkt haben (Siehe 2.2.: Die Schmerzprophylaxe nimmt parallel mit steigendem BMI zu.) (Bigal et al., 2007; Weiß, 2008).

8.3. Wirksamkeit der TP-Therapie und der TPLD in Bezug auf Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage

8.3.1. Allgemeine Bemerkungen und Schlussfolgerungen

Unsere Pilot-Studie bestätigte die von früheren Autoren festgestellte stärkste Wirkung der Lymphdrainage vier Wochen nach Ende der Behandlung (Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016; Krah, 2005; Neumann, 2003). Die tendenzielle Senkung der Responderanzahl im zweiten Follow-up in der TPLD-G entsprach

dem Nachlassen der TPLD-Wirkung. Die Senkung der Responderanzahl in der TP-G im ersten und der Aufstieg im zweiten Follow-up waren statistisch nicht signifikant ($P=0,645$). Der P-Wert weist hier auch nicht auf eine Tendenz hin. Bei kleinen Gruppen führen geringe Verschiebungen schon zu starken prozentuellen Schwankungen. Zwei Patientinnen dieser Gruppe mit chronifizierten TrPs wurden erst im zweiten Follow-up Responder (Siehe 8.1.2.) (Yedikardachian et al., 2017).

Schlussfolgerung:

Die TP-Therapie und die Kombination TPLD konnten die Migräneattacken, die Migräne-Tage sowie die Kopfschmerztage bis acht Wochen nach Therapie reduzieren. Die TPLD konnte vier Wochen nach Ende der Therapie eine bessere Reduktion und eine höhere Responderrate in diesen Variablen erzielen als die TP-Therapie.

8.3.1.1. Wirksamkeit der TP-Therapie und der TPLD bei Migräne und assoziierten Spannungskopfschmerzen

Von den Spannungskopfschmerz-Patientinnen der TPLD-G wurden neun von elf Responder auf Migräneattacken und Migräne-Tage, acht von elf Responder auf Kopfschmerztage. In der TP-G wurden vier von fünf Responder auf Migräneattacken und Migräne-Tage, drei von fünf Responder auf Kopfschmerztage.

Diese Ergebnisse zeigten eine gute Ansprechbarkeit der Migräne-Patientinnen mit zusätzlichem Spannungskopfschmerz durch sowohl TPLD als auch TP-Therapie bis acht Wochen nach Therapie.

8.3.1.2. Wirksamkeit der TP-Therapie und der TPLD bei chronischer Migräne

Zwei der zwölf in der TP-G und zwei der 14 in der TPLD-G befindlichen Patientinnen wiesen zur Baseline einen Medikamenten-Übergebrauchs-

Kopfschmerz (chronische Migräne und Übergebrauch von Triptanen und/oder Analgetika) auf. Dieser bestand bei keiner der Patientinnen während der Messpunkte nach der Baseline. Die geringe Anzahl an chronischen Migräne-Patientinnen in unserer Stichprobe erlaubte keine wissenschaftliche Schlussfolgerung in Bezug auf Wirksamkeit der Interventionen bei chronischer Migräne. Jedoch weil in beiden Behandlungsgruppen TP-G und TPLD-G alle chronischen Patientinnen Responder wurden und die Reduktion der Migräneattacken, Migräne-Tage und Kopfschmerztage sowie des Schmerz-Akutmedikamentenkonsums signifikant wurde, kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Wirksamkeit der TP-Therapie und der TPLD bei den chronischen Migräne-Patientinnen nicht ausblieb.

8.3.1.3. Wirksamkeit der TP-Therapie und der TPLD in Abhängigkeit der Ursache der Sensibilisierung bei Migräne

Manche Patientinnen erlebten eine gleich starke Reduktion ihrer Migräneattacken und Migräne-Tage durch TP-Therapie (durchschnittlich 66% Reduktion bei den Responder) wie andere durch die Kombinationstherapie (durchschnittlich 66% Reduktion der Migräneattacken und 70% Reduktion der Migräne-Tage bei den Responder). Das Gleiche ließ sich für die Kopfschmerzen erkennen (60% durch TP-Therapie versus 68% durch TPLD; nicht signifikanter Unterschied von 8%). Jedoch konnte die Kombinationstherapie mehr Patientinnen ansprechen und zu Respondern machen als die TP-Therapie (Responder auf Migräneattacken / Migräne-Tage: 67% versus 44%; Responder auf Kopfschmerztage: 57% versus 30%). Außerdem konnten Patientinnen beider Gruppen eine überdurchschnittliche Reduktion von Migräneattacken erleben (bis 70-100%), während andere nur eine knappe Reduktion von 50% vorweisen konnten. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass für manche Patientinnen die TP-Therapie für sich alleine eine stark signifikante Wirkung erzielt hätte (4 Patientinnen der TP-G

erlebten einmal über die gesamte Messdauer bis durchschnittlich 80% Reduktion ihrer Migräneattacken und ihrer Migräne-Tage; eine Patientin 100% Reduktion, die anderen 7 zwischen 12% und 37%). Es darf hier spekuliert werden, dass bei manchen Patientinnen die LD den schon signifikanten Effekt der TP-Therapie vervollständigte und hohe Reduktionskoeffizienten in den Migräneattacken und Kopfschmerztage erlaubte (8 Patientinnen der TPLD-G erlebten einmal über die gesamte Messdauer bis durchschnittlich 80% Reduktion ihrer Migräneattacken und ihrer Migräne-Tage; 2 Patientinnen 90-92% Reduktion, die anderen 4 zwischen durchschnittlich zwischen 45% und 54%). Andere wurden erst durch die Kombinationstherapie knapp Responder. Dies könnte wiederum auf die unterschiedliche Entstehungs- bzw. Unterhaltungsursache der Migräne bei den Patientinnen hinweisen.

Schlussfolgerung:

Eine Sensibilisierung des Nucleus trigeminocervicalis durch noxische zervikalen Afferenzen aufgrund von perikranialen TrPs scheint bei einigen Patientinnen die Hauptursache der Sensibilisierung und der Haupt-Migränetrigger für Migräne zu sein (Watson 2014a, 2012). Andere Patientinnen bedürfen eines im zentralen und peripheren Nervensystem breitflächigeren Desensibilisierungsprozesses, um die Übererregbarkeit grundsätzlich reduzieren und die individuelle Migräneschwelle erhöhen zu können. Nach einer TPLD lösen Migräne-Trigger bei diesen Patientinnen aufgrund der Erhöhung der Migräneschwelle durch zentrale und periphere Desensibilisierung nicht mehr so schnell eine Migräneattacke aus wie vor der Behandlung. Das sind aber noch Spekulationen.

8.3.1.4. Migräne und Depression

Bei zwei Patientinnen der TP-G und der TPLD-G wurden eine Depression bzw. ein schwerwiegendes psycho-soziales Problem identifiziert. Diese Frauen zeigten nur tendenziell eine Verbesserung ihrer Beschwerden, die aber nicht das Signifikanz-

Niveau erreichte. Das zeigt, dass solche Patientinnen trotz zervikaler Beteiligung ihrer Migräneattacken, nicht (allein) mit TP-Therapie behandelt werden sollen. Solche Patientinnen bedürfen für einen signifikanten Therapieerfolg trotz Ansprache auf die TPLD einer zusätzlichen psycho-sozialen Unterstützung inklusive Lebensstilmstellung.

Schlussfolgerung:

Eine Vor-Untersuchung von Migräne-Patientinnen ist notwendig, um psycho-soziale Probleme oder eine Depression identifizieren zu können und entsprechend eine zusätzliche psycho-soziale Unterstützung mit Lebensstilsänderung anbieten zu können.

8.3.1.5. Migräne-Behandlung bei chronifizierten TrPs-Beschwerden als Sensibilisierungsursache

Drei der elf Patientinnen der TP-G und zwei der 14 Patientinnen der TPLD-G mit zervikaler Beteiligung ihrer Migräneanfälle nach der Definition von Watson (2014b, 2012) (siehe 8.3. Reproduktion und Auflösung von bekanntem Kopfschmerz bei manuell gehaltener Kompression hochzervikaler TrPs), wiesen extrem indurierte perikraniale Faszien als Korrelat einer Chronifizierung der TrPs-Beschwerden auf (Dejung, 2009, 1999; Gautschi, 2008; Hebgen, 2007; Simons et al., 2002). Drei dieser Patientinnen wurden erst ab dem ersten Follow-up und zwei erst beim zweiten Follow-up Responder. Eine Studie von Dejung (1999) und die Erfahrung von TP-Therapie-Experten (Dejung, 2009; Gautschi, 2008; Simons et al., 2002) geben Hinweise, dass perpetuierende Faktoren für TrPs (wie z.B. die schlechte Kopfhaltung) sowie die lokale organisierte Sensibilisierung vermutlich erst langfristig zum Abklingen gebracht werden können. In diesen Fällen würde eine sanftere und häufigere TP-Therapie (zweimal pro Woche) das frühere Eintreten des Erfolgs begünstigen (Yedikardachian et al., 2017).

Schlussfolgerung:

Bei chronischen TrPs-Patientinnen sollte die Therapie adaptiert werden, indem sie häufiger und während eines längeren Zeitabschnittes angeboten wird.

8.3.2. Wirksamkeit anderer Migräne-Prophylaxen (Tabelle 27)

Bei der Betrachtung anderer Studien zur Migräne-Prophylaxe fällt eine mangelnde Einheitlichkeit in Bezug auf Messparametern und Methodik auf. Wie die Patientinnen rekrutiert wurden, ist nicht immer transparent (vor-screening angesichts gewisser Kriterien?). Es wurde keine Studie gefunden, die gleichzeitig die Reduktion der Migräneattacken pro Monat pro Gruppe und bei den Respondern pro Gruppe, die Reduktion der Migräneattacken durchschnittlich pro Gruppe über die gesamte Studiendauer, die Responder auf Migräneattacken, -tagen und Kopfschmerztage sowie andere Messparameter wie Schmerzintensität, Schmerzbeeinträchtigung, Medikamentenkonsum, Begleitsymptome, Leistungsverlust im Alltag und Lebensqualität untersucht.

Außer in pharmakologischen Studien fehlt oft eine Kontroll- oder Placebogruppe. In den manualtherapeutischen Studien werden bis jetzt eine Warte-Kontroll-Gruppe und keine Placebo-Gruppe genommen.

Der Nachbeobachtungsraum ist auch sehr variabel. Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die Ergebnisse dieser anderen Studien verschaffen.

Tabelle 27: Wirkungstärke verschiedener Migräne-Prophylaxen

Prophylaxen Variablen	Pla- cebo- Medi- ka/ Pest- wurz	TPLD (akt- uelle Stu- die)	TP- Thera- -pie (akt- uelle Stu- die)	LD ^{23, 26}	Nadeln- TP- anesthe- tische- Injektion Ropivacain	Aerobes Ausdauer Training	Klassi- sche Massage ^{23, 26}	Manuelle Therapie Physio Therapie	Chiro- praxie Osteo- pathie*	Standard - MIG-Pro- Phylaxe- Medika ----- BOTOX ⁶	Aku- punktur oder Schein Aku- punktur ³	Relaxation (PMR, autogenes Training)	Bio- feed back (BFB)	Verhalten / Psycho- Therapie, (VT)
MIG-Resp (%)	49 ²⁹ /6 8 ²⁹	67	44	0 ²³ _ 24-38 ²⁶	18 ¹⁸	0 ¹⁵ 30 ¹³ 62,5 ¹⁴	0 ²³ _ 29-33 ²⁶		30-40 ¹	32-50 ^{10,13} 50 ¹²		25 ¹³		
Head-Resp (%)		59	30	0 ²³			No	13-55 ⁸		----- 70 ⁶	51-53 ¹¹			
MIG Red (%)		67	73											
MIG GRed (%)	14- 26 ²⁹ 30 ^{12,27} /48 ²⁹	5 4	32	11-40	46,8 ¹⁹	0 ¹⁵ 25 ¹⁶ 39 ¹³ 50 ^{15, 21}	14-30 inc ⁵	34-54 ⁸	s ⁵ 40-58 ⁸	30- 48 ^{7,9,12**} 38 ^{13**} 14 ^{28***}	39-47 ²²	24-43 ¹⁷ _ 32 ¹³ 23-41 ^{8,12} PMR+BFB : 33-41 ¹²	30- 51 ¹²	35- 49 ^{12,17} BFB+VT : 38 ¹²
Head Red (%)		64	61						s ²					
HeadGRed (%)		47	19	20-36			14-35	16-33 ⁸	32-33 ⁸	22-48 ^{9***} ----- 49 ⁶ bis 3 Mo. nach Therapie	51 ⁴	18 ²⁴ -38-41 ^{8, 20} 40-60 ²⁵ chronischer Migräne (30/30Tage)	BFB+Medika	bei
Med Red (%)		67	53	39 ²⁶ 44 ²³	52,7 ¹⁹	s ^{14,16} 52 ¹³	ns ²³ 33 ²⁶		s ² 55 ⁸	28 ^{8***} 55 ^{13***} ----- 55 ¹²		54 ¹³		
Begl-Red (%)		67	27	43 ²³ 48 ²⁶			partly s ²³ 39 ²⁶							

MIG-Resp = Migraine-Responder (mindestens 50% Reduktion der Migraine-Attacken oder der Migräne-Tage pro Monat); Head-Resp = Kopfschmerz-Responder (mindestens 50% Reduktion der Kopfschmerzen pro Monat); MIG Red = durchschnittliche Reduktion der Migraine-Attacken oder der Migräne-Tage bei den Responder; MIG GRed: durchschnittliche Reduktion der Migraine-Attacken oder der Migräne-Tage für die gesamte Stichprobe pro Monat; Head Red = durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztag bei den Responder; HeadGRed = durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztag für die gesamte Stichprobe pro Monat; Med Red = durchschnittliche Reduktion der eingenommenen Schmerz-Akutmedikamente für die gesamte Stichprobe pro Monat; Begl-Red = durchschnittliche Reduktion der Begleitsymptome für die gesamte Stichprobe pro Monat

inc = nicht schlüssig; No = keine Responder; ns = nicht signifikant; s = signifikant

TPLD = Kombinationstherapie : manuelle Triggerpunkt-Therapie gefolgt von manueller Lymphdrainage; TP-Therapie = manuelle Triggerpunkt-Therapie alleine; LD = Manuelle Lymphdrainage alleine ; Standard MIG-Prophylaxe Medika = Standard medikamentöse Migraine-Prophylaxe; PMR = Progressive Muskel Relaxation nach Jacobson ; BOTOX = OnabotulinumtoxinA-Prophylaxe bei chronischer Migräne

¹: Bayer, 2007; ²: Tuchin, 2000; ³: Da Silva, 2015; ⁴:Yang et al., 2011; ⁵:Bronfort et al., 2010; ⁶: Bernhard, 2014; ⁷: Evers et al., 2008; ⁸: Chaibi et al., 2011; ⁹: Diener et al., 2007; ¹⁰: Diener et al., 2009b; ¹¹: Linde et al., 2005; ¹²: Evers et al., 2008, Evers, 2007, Diener et al., 2012-2013; ¹³: Varkey et al., 2011; ¹⁴: Darabaneanu et al., 2011; ¹⁵: Busch, 2008; ¹⁶: Varkey et al., 2011; ¹⁷: Meyer, 2016; ¹⁸: García-Leiva et al., 2009; ¹⁹: Giamberardino et al., 2007; ²⁰ Zsombók et al., 2005 ²¹: Köseoglu et al., 2003; ²²: Diener et al., 2006; ²³: Hamzeh; 2012; ²⁴: Christiansen et al., 2015; ²⁵: Grazi et al., 2002; ²⁶: Happe et al., 2016 ; ²⁷: Kam-Hansen et al., 2014 ; ²⁸: Lampl et al., 2009 ; ²⁹: Diener et al., 2004, Lipton et al., 2004

- *: Studien mit niedrigem Evidenz-Niveau
- **: Medikamentöse Prophylaxe mit Propranolol (nicht herzselektiver β -Blocker) oder Topiramate
- *** : Medikamentöse Prophylaxe mit Antidepressiva (Amitriptyline)

8.4. Schmerz-Akutmedikamente, Begleitsymptome, Schmerzbeeinträchtigung, Schmerzintensität, Midas und WHOQOL-BREF

8.4.1. Allgemeine Bemerkungen und Schlussfolgerung

Unter der TP-Therapie war der Konsum von Analgetika im ersten und zweiten Follow-up im Vergleich zur Baseline signifikant reduziert (bis 53%).

Im Folgenden handelt es sich um keinen wissenschaftlichen Vergleich sondern um die Information über andere Therapien anderer Studien.

Die Reduktion des Akut-Medikamentenkonsums erzielen die Nadeln-TP-Therapie (53%) (Giamberardino et al., 2007) und die Chiropraxie-Osteopathie (55%) (Chaibi et al., 2011).

Die prophylaktische medikamentöse Therapie erzielt eine Reduktion des Akut-Medikamentenkonsums von 28% (Chaibi et al., 2011), die Manuelle Lymphdrainage alleine von 39-44% und die klassische Massage von 33% (Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016).

Die Patientinnen der TP-Gruppe erlebten eine kontinuierliche Reduktion der Begleitsymptome bis zum zweiten Follow-up, bei welchem der Unterschied zur KG signifikant wurde.

Die LD sowie die klassische Massage erzielen eine etwas stärkere Reduktion der Begleitsymptome als die TP-Therapie (39%-45% versus 27%) (Hamzeh, 2012; Happe et al., 2016).

Die Berechnung der Anzahl der Begleitsymptome ist an sich ein interessantes Messinstrument der Migräneanfallsstärke (Siehe 2.1. Definition der Migräne), welches üblicherweise in Migränestudien verwendet wird (Hamzeh, 2002: Begleitsymptomenanzahl, bei Happe et al., 2016: Tage mit Begleitsymptomen). Jedoch würde die Quotient-Berechnung der Anzahl der Begleitsymptome im

Verhältnis zur Anzahl der Migräneattacken präzisere Informationen liefern, da bei Reduktion der Migräneattacken auch eine automatische Reduktion der Begleitsymptome zu erwarten ist. Ein Quotient würde die Informationen geben, ob die Begleitsymptome nur parallel der Migräneattacken sinken oder auch pro Migräneattacke seltener auftreten.

Die TPLD konnte die akute Schmerzmittelgabe effektiver reduzieren als die TP-Therapie. Bei jedem Messpunkt ist der Unterschied zur Baseline signifikant (M2 und M3: $P < .01$; M1: $P < .05$) und im ersten Follow-up zur KG.

Die Patientinnen der TPLD Gruppe erlebten auch eine schnellere und stärkere Reduktion ihrer Begleitsymptome.

Die Responder auf Migräneattacken und Migräne-Tagen der TP-G erlebten eine signifikante Reduktion ihrer Schmerzbeeinträchtigung und Schmerzintensität gegenüber der Baseline im ersten und zweiten Follow-up und gegenüber der KG und der TPLD-G im ersten Follow-up. Die Responder der TPLD-G erlebten eine Reduktion der Schmerzbeeinträchtigung und der Schmerzintensität gegenüber der Baseline am Ende der Therapie respektive im zweiten Follow-up und gegenüber der KG sowie der TP-G am Ende der Therapie. (N.B.: Die signifikanten Unterschiede lagen zwischen 0,32 für Werte $\leq 1,8$ und 0,42-0,59 für Werte $> 1,8$.) (Schomacher, 2008)

Unter der TP-Therapie war die Leistungsbeeinträchtigung im Alltag wegen Migräne bei jedem Messpunkt im Vergleich zur Baseline signifikant reduziert ($P < .05$).

Die TPLD konnte die Leistungsbeeinträchtigung im Alltag wegen Migräne bei jedem Messpunkt im Vergleich zur Baseline effektiver als die TP-Therapie ($P = .000$) und im ersten und zweiten Follow-up signifikant gegenüber der KG ($P < .05$) reduzieren.

Die TP-Therapie konnte die globale Lebensqualität bis im zweiten Follow-up, wo die Signifikanz knapp nicht erreicht wurde, tendenziell steigern.

In der TPLD-G stieg die globale Lebensqualität signifikant im Vergleich zur Baseline am Ende der Therapie bis im ersten ($P < .01$) und zweiten ($P < .05$) Follow-up sowie im Vergleich zur TP-G und KG am Ende der Therapie ($P < .01$) und im ersten Follow-up ($P < .05$).

Die soziale Lebensqualität der Patientinnen stieg unter TP-Therapie im zweiten Follow-up im Vergleich zum Ende der Therapie und tendenziell im Vergleich zur Baseline und unter TPLD im ersten Follow-up im Vergleich zur Baseline ($P < .05$).

Unter TP-Therapie konnte die physische Lebensqualität der Patientinnen im zweiten Follow-up im Vergleich zur Baseline ($P < .01$) und der KG ($P < .05$) steigern.

Die TPLD konnte die physische Lebensqualität der Patientinnen bei jedem Messpunkt im Vergleich zur Baseline (bis $P < .01$) und im zweiten Follow-up im Vergleich zur KG ($P < .05$) steigern.

Die psychische und die Umwelt bezogene Lebensqualität der Patientinnen der TP-G sank tendenziell am Ende der Therapie und stieg wieder im ersten und zweiten Follow-up, wo der Unterschied zur Baseline knapp nicht signifikant wurde.

Die TPLD ließ die psychische und die Umwelt bezogene Lebensqualität der Patientinnen bei jedem Messpunkt im Vergleich zur Baseline steigen ($P < .05$ respektive $P < .01$).

Schlussfolgerung:

Betreffend Schmerz-Akutmedikamente, Begleitsymptome, Leistungsbeeinträchtigung und Lebensqualität (globale, soziale, physische, psychische und Umwelt bezogene) zeigten die TP-Therapie und die TPLD eine positive Wirkung bis acht Wochen nach Therapie. Für die Schmerzbeeinträchtigung und Schmerzintensität der Responder zeigte die TP-

Therapie aufgrund der kleineren Responderzahl etwas bessere Ergebnisse als die TPLD. Betreffend alle anderen Parameter inklusive Schmerzbeeinträchtigung und Schmerzintensität bezogen auf die ganze Gruppe bewirkte die TPLD einen signifikant stärkeren und manchmal schnelleren Effekt als die TP-Therapie.

8.4.2. Vergleich der WHOQOL-Daten mit den Normwerten für die deutsche Allgemeinbevölkerung (DAB)

Hiermit werden die Ergebnisse dieser Pilot-Studie mit den Normwerten für die DAB (Angermeyer et al., 2000) für das Durchschnittsalter 41a +/- 13 Jahre verglichen (Repräsentativ-Erhebung bei der deutschen Erwachsenenbevölkerung) (Tabelle 28).

Für die Merkmale WHOQOL Physisch, Psychisch und Global standen die Baseline-Werte der Patientinnen dieser Pilot-Studie weit unter den Durchschnittsnormwerten der DAB der entsprechenden Altersgruppe (in Fett).

Die Merkmale WHOQOL Sozial und Umwelt wurden in der Baseline durch die Patientinnen der aktuellen Studie etwas besser als die Normwerte der DAB Altersgruppe entsprechend bewertet.

Im ersten Follow-up dieser Pilot-Studie nach den Behandlungen mit TP-Therapie und TPLD stiegen durchschnittlich alle Werte des WHOQOL, und in den Domänen „Global“ und „Psychisch“ kamen die Werte nach einem Anstieg von 22% respektive 14% im Bereich der Normwerte der deutschen Allgemeinbevölkerung (DAB) (+/-2) nahe.

**Tabelle 28: WHOQOL-Normwerte der deutschen Allgemeinbevölkerung
Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (SD)**

Alters-Gruppe (Jahren)	WHOQOL Physisch	WHOQOL Psychisch	WHOQOL Sozial	WHOQOL Umwelt	WHOQOL Global
26-35	84 (14)	78 (15)	75 (19)	74 (14)	73 (16)
36-45	81 (16)	74 (16)	73 (21)	70 (15)	69 (18)
46-55	77 (17)	74 (15)	71 (19)	70 (15)	66 (18)
Baseline- Durchschnittswerte der aktuellen Pilotstudie	64 (14)	63 (17)	75 (18)	78 (14)	58 (22)
TP-TPLD-KG-Werte	66-64-63	64-66-60	75-74-77	79-72-84	56-63-56
Durchschnittswerte der TP- und TPLD-G im 1. Follow-up (M2)	74 (13)	72 (14)	82 (18)	80 (14)	71 (17)
TP-TPLD-KG-Werte	71-76-64	69-75-60	75-88-75	80-80-80	64-77-55
Durchschnittswerte der TP- und TPLD-G beim 2. Follow-up	75 (13)	75 (16)	80 (16)	82 (14)	75 (15)
TP-TPLD-KG-Werte	75-75-61	74-76-62	75-84-75	83-81-82	75-75-55
Durchschnittswerte der TP- und TPLD-G am Ende der Therapie	73 (13)	69 (17)	75 (19)	80 (14)	68 (17)
TP-TPLD-KG-Werte	70-76-68	62-75-63	67-83-80	78-81-80	60-75-53

In der Domäne „Physisch“ fielen nach einem Anstieg von 16%, 9% des Mittelwertes der DAB. In den Domänen „Sozial“ und „Umwelt“ stiegen die der Normwerte der DAB überdurchschnittlichen Baseline-Werte um 9% respektive 3% weiter. Der größte Anstieg fand in der Domäne „Global“ statt (22%).

Die besten Scores wurden beim zweiten Follow-up erreicht, wo die Werte aller Domänen bis auf „Physisch“ über die Werte der DAB rangen. Für die Domäne „Physisch“ fiel nach einem Anstieg von 17%, 7% des Mittelwertes der DAB. Die

anderen Werte wiesen einen Anstieg von 29% („Global“), 19% („Psychisch“), 7% („Sozial“), 5% („Umwelt“) auf.

Ein kleinerer Anstieg der Werte fand am Ende der Therapie statt: 17% („Global“), 14% („Physisch“), 10% („Psychisch“), 0% („Sozial“), 3% („Umwelt“).

Die TPLD erreichte etwas bessere Scores. Der Unterschied zu TP-G war im ersten Follow-up in den Domänen „Physisch“, „Psychisch“ und „Global“, in denen die Normwerte der DAB durch die TP-Therapie nicht erreicht wurden, entscheidend. Die TPLD konnte bei jedem Messpunkt die Normwerte der DAB außer in der Domäne „Physisch“ erreichen bzw. übertreffen. In der Domäne „Physisch“ verfehlte die TPLD-G durchschnittlich um 6%-7% den Normwert der DAB, die TP-G um 7% bis 14%. Beim zweiten Follow-up erreichten die TP- und die TPLD-G in jeder Domäne außer in der Domäne „Physisch“ die Normwerte der DAB.

Die KG zeigte keine signifikanten Änderungen.

Schlussfolgerung:

Die TP-Therapie und insbesondere die TPLD erlaubten bis acht Wochen nach Therapie eine Normalisierung der Werte betreffend die Lebensqualität der Patientinnen in den Domänen „Global“ und „Psychisch“ sowie beinahe in der Domäne „Physisch“ und einen weiteren Anstieg ihrer schon überdurchschnittlichen Lebensqualität in den Domänen „Sozial“ und „Umwelt“ im Vergleich zu den Normwerten der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die TPLD erreichte etwas bessere Scores als die TP-Therapie auch in der Domäne „Physisch“, in welchem die Baseline-Werte am niedrigsten waren.

8.5. Diskussion über die manualtherapeutischen Ergebnisse

8.5.1. Reproduktion und Auflösung des bekannten Kopfschmerzes durch hochzervikale gehaltene manuelle Kompression

Bei allen Patientinnen der TPLD-G (14/14; 100%) und bei allen Patientinnen bis auf eine in der TP-G (11/12; 92%) sowie in der KG (10/11; 91%) konnten hochzervikale tiefgewebigen TrPs (am myofaszialen Gewebe, an den Ligamenten und Gelenkkapseln des C2-C3 Zygapophysealgelenks und / oder des C0-C1 Gelenks) gefunden werden, deren Kompression den bekannten Kopfschmerz reproduzierte und wieder auflösen konnte.

Damit wiesen insgesamt elf von zwölf Patientinnen der TP-G, 14 von 14 Patientinnen der TPLD-G, und zehn von elf der KG, also 35 aller 37 Patientinnen (95%), eine nach den Diagnosekriterien der CHISG (Sjaastad et al., 1998) und der IHS (2004, 2013) für zervikogene Kopfschmerzen zervikale Beteiligung ihrer Migräneanfälle auf (Watson, 2014b, 2012).

Die Patientin der TP-G, bei der keine TrPs mit typischem Übertragungskopfschmerz gefunden werden konnte, erlebte keine Verbesserung ihrer Migräne durch die TP-Therapie. Neun der elf Patientinnen mit zervikaler Beteiligung in der TP-G und zwölf der 14 Patientinnen mit zervikaler Beteiligung in der TPLD-G (insgesamt 21 von 25 mit zervikaler Beteiligung; 84%) wurden zumindest einmal im Verlauf der Studie Responder auf Migräneattacken und -Tagen.

Schlussfolgerung:

Ohne Vor-Screening der Patientinnen zu Beginn der Pilot-Studie wiesen 35 aller 37 Patientinnen (95%) eine Sensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse auf. Von den 25 mit Sensibilisierung, welche die Therapien bekamen,

wurden 21 Responder (84%). Alle Responder am Zeitpunkt „Ende der Therapie“ (15 von 25; 60%) wiesen keine Sensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse am Zeitpunkt „Ende der Therapie“ mehr auf. Dies lässt vermuten, dass die Sensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse am Migräne-Entstehungsprozess häufig in einem wesentlichen Ausmaß beteiligt ist.

8.5.2. Der Druckempfindlichkeitsgrad und die Anzahl der TrPs

Zwei Patientinnen, eine in der TP-G und eine in der KG, wiesen betreffend den Druckempfindlichkeitsgrad typischer TrPs-Stellen unterdurchschnittliche Werte auf (auf der NRS: 3 - 4 /10 versus 7.0 - 7.1 /10). Dieser Schmerzgrad ist signifikant kleiner (Unterschied >2) als der Durchschnitt in allen drei Gruppen (zwischen 7.0 und 7.1) sowie kleiner als der Durchschnitt der Kontrollpersonen ohne Kopfschmerzen in der Studie von Watson (2012) (6.07-6.14). Er entspricht einem Druckempfindlichkeitsgrad von TrPs-freien Stellen. Diese Patientinnen wiesen also keine TrPs auf und bei denen konnte den bekannten Kopfschmerz durch manuellen Druck auf C0-C1 oder C2-C3 nicht reproduziert und wieder aufgelöst werden. Die Patientin der TP-G wurde nicht Responder. Alle anderen Patientinnen wiesen Druckempfindlichkeitsgrade zwischen 6,5/10 und 7,75/10 (Durchschnittswerte zwischen 7.0 und 7.1 siehe Tab. 25), was Schmerzgrade wegen TrPs entspricht sowie eine cervico-trigemino-vaskuläre Sensibilisierung auf (Watson, 2012).

Bei allen Patientinnen, auch nicht Responder, mit cervico-trigemino-vaskulärer Sensibilisierung konnte innerhalb einer Sitzung sowie über die sechs Wochen Therapie die perikraniale Nozizeption reduziert werden (progressive Reduktion des Druckempfindlichkeitsgrades der Segmenten C0-C1 und / oder C2-C3 sowie der TrPs-Anzahl) (Tabelle 25). Des Weiteren konnte am Ende der sechsten Therapie das Reproduktionsphänomen, bei den Responder mit, am Anfang der

Studie, cervico-trigemino-vaskulärer Sensibilisierung, nicht mehr ausgelöst werden.

Die durchschnittliche Kopfschmerzreduktion aller Patientinnen der TP-G war in unserer Stichprobe deshalb wahrscheinlich niedriger (18%) als in anderen Studien mit anderen Interventionen zum Beispiel mit Biofeedback-Verhaltenstherapie oder Akupunktur (38%-51%), weil die Patientinnen ohne TrPs bzw. mit chronischen TrPs-Beschwerden in unserer kleinen Stichprobe die Gesamtergebnisse verzerrten. Die hohen Ergebniszahlen bezüglich Migräneattacken- und -Tagen- sowie Kopfschmerztagen-Reduktion unter den Respondern der TP-G wiesen auf die hervorragende Wirksamkeit der TP-Therapie bei gegebener TP-Therapie-Indikation nach Watson und adäquater Dosierung der TP-Therapie hin (siehe in Tab. 27 MIG Red und Head Red). Darüberhinaus fehlen teilweise von den anderen Studien Daten zu Langzeitergebnissen sowie die Information, ob ein Vor-Screening stattfand. Ein Vor-Screening vor der TP-Therapie, wie oben beschrieben, würde unsere Ergebnisse statistisch steigern lassen.

Schlussfolgerungen:

Die Untersuchung auf perikraniale TrPs in Kombination mit dem Reproduktions- und Auflösungsphänomen des bekannten Kopfschmerzes scheint einen verlässlichen Weg zur Feststellung einer Sensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse und einer Indikation für die perikraniale TP-Therapie darzustellen.

Die perikraniale TP-Therapie und die TPLD sind effizient in der Reduktion der durch TrPs verursachten perikranialen Nozizeption bis hin zur Herabsetzung der Sensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse nach der Definition von Watson (2012) parallel zur signifikanten Migräneattacken- und -Tagen-Reduktion.

In jenen seltenen Fällen von Migräne ohne Vorhandensein von TrPs sollte keine TP-Therapie angeboten werden, weil hier kein Effekt zu erwarten ist. Patientinnen mit anderen schwerwiegenden Migräne-Auslösern sollten möglichst genau diese identifizieren und beseitigen. Ihnen sollten zum Beispiel die Kopf-LD, Anweisungen zur Änderung des Lebensstils oder eine Psycho- oder Verhaltenstherapie angeboten werden.

8.5.3. Reproduktion des bekannten Kopfschmerzes und Hyperalgesie

Die Druckempfindlichkeitsgrade der TrPs in den Segmenten C0-1 oder C2-3 in unserer Pilot-Studie am Anfang der ersten Therapie (1A) waren mit denen in der Studie von Watson (2012) (7.250 ± 0.383 versus $7.0 \pm 0.35 - 7.1 \pm 0.37$) vergleichbar (Unterschied nicht signifikant, <2). In der Studie von Watson (2012) wiesen die Patientinnen mit TrPs ohne Kopfschmerzen von der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Patientinnen mit Migräne und den Patientinnen der aktuellen Studie keine signifikant niedrigere Werte auf (6.143 ± 0.457 versus 7.250 ± 0.383 respektive $7.4 \pm 0.22 - 7.0 \pm 0.35$). Von dieser Feststellung formuliert Watson den folgenden Schluss:

Schlussfolgerung:

Die Reproduktion des bekannten Kopfschmerzes bei den Migräne-Patientinnen spiegelt nicht einen Zustand primärer Hyperalgesie, sondern eine spezifische Sensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse wieder.

8.5.4. Migräne-Seite und Hochzervikale Dysfunktion

Die meisten unserer Patientinnen wiesen alternierende Kopfschmerzen auf; links oder rechts eventuell mit einer Seitendominanz entsprechend der mit den meisten und druckempfindlichsten TrPs.

Holokranielle Migräneattacken (Diener et al., 2009a; Limmroth et al., 2011; Sendera et al., 2015) könnten Ausdruck einer Ausbreitung der Symptome wegen peripherer und zentraler Sensibilisierungsprozesse sein (Becker, 2010). Die zwei Patientinnen der TP-G und KG ohne TrPs sowie ohne cervico-trigemino-vaskuläre Sensibilisierung wiesen holokranielle Migräne auf.

Es muss nicht zwangsläufig ein Zusammenhang zwischen Kopfschmerz und Bewegungseinschränkung des Nackens bestehen. Jedoch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs, wenn die drei oberen Segmente, wie in unserer Pilot-Studie, dysfunktionell sind (Watson, 2014b). Bei wechselseitigen Kopfschmerzen mit Sensibilisierung der cervico-trigemino-vaskulären Achse kommen gehäuft zervikale Dysfunktionen vor (Amiri et al., 2007; Jull et al., 2007). Am Anfang der Pilot-Studie wiesen alle Patientinnen eine hochzervikale Dysfunktion auf. Am Anfang der sechsten Therapie zeigten alle Patientinnen der TP- und TPLD-G eine qualitativ korrekte hochzervikale Nackenfunktion.

Schlussfolgerung:

Es schien ein Zusammenhang zwischen der Seite der meisten und druckempfindlichsten TrPs und dem Seitenbeginn der Migräne zu bestehen. Eine hochzervikale Dysfunktion bildete sich langsam durch Übungsanleitungen über mehrere Wochen gleichzeitig mit der Anzahl der Migräneattacken zurück. Solche Kopfschmerzen würden nach den Diagnosekriterien der CHISG (Sjaastad et al., 1998) und der IHS (2004, 2013) als zervikogen bezeichnet werden.

8.6. Wirksamkeit der Erwartungshaltung und der sozialen Interaktion mit der Physiotherapeutin als Placebo Effekte

„Placeboeffekte sind positive Heilungseffekte, die aus der Nutzung irgendeiner therapeutischen Intervention heraus resultieren und / oder durch den symbolischen Effekt der Bedeutung der Intervention für die Patientin zustande kommen.“ (Weiß, 2003)

Bereits im Alten Orient wurden Kranke durch Besprechen geheilt. Die erste Überlieferung stammt von Platon (427-347 vor Christus), der überzeugt war, dass Worte die Kraft haben, Kranke zu heilen (In „Charmides“ Seite 155e). Er legitimierte die medizinische Lüge (In „Politeia“, Seite 389b).

Nocebo-Effekt (Kennedy, 1961) (vom Latein nocere „schaden“, nocebo „ich werde schaden“) ist - analog zum Placeboeffekt (vom Latein placebo „ich werde gefallen“) - eine von der Patientin erwartete negative Wirkung einer Behandlung.

Brody (1980) definiert die Placebo-Wirkfaktoren, die sich direkt aus der Interaktion zwischen Patientin und Therapeutin ableiten wie folgt: - eine verständliche und befriedigende Erklärung der Erkrankung anbieten (Weiterbildung der Patientin, Darlegung der Prognose, Suggestionen) - ausreichendes Mitgefühl und ausreichende Versorgung offerieren (Zuspruch, Beruhigung, Hoffnung offerieren, zur Darstellung des emotionalen Zustandes ermutigen, Familie und soziales Umfeld einbeziehen) - Glaube an die Überwindung oder wenigstens die Kontrolle-der-Symptome stärken (aktive Rolle der Patientin stärken, loben, gewünschtes Verhalten aufmerksam verfolgen, alternative Bewältigungsstrategien anbieten). Die Ängstlichkeit den Beschwerden der Patientin gegenüber scheint eine Rolle zu spielen: je ängstlicher umso größer die Placeboeffekte. Dabei ist

allein die Sichtweise der Patientin und nicht jene der Therapeutin entscheidend (Brody, 1980).

Placeboeffekte sind keine Einbildung, sondern beruhen auf beobachtete neurobiochemische Phänomene. Wenn zu einem erheblichen Teil das endogene Opiatsystem (Baskin et al., 1986; Levine et al., 1978; Lipman et al., 1990) bestehend aus dem PAG, Anteilen der ventralen (rostralen) Medulla oblongata (Delfs et al., 1994) und dem anterioren (rostralen) cingulären Kortex sowie des rechten orbitofrontalen Kortex (Petrovic et al., 2002) bzw. das nigrostriatäre Dopaminsystem (de la Fuente-Fernandez et al., 2001) bestehend aus Substantia nigra und Striatum hinreichend durch die oben genannten Faktoren aktiviert werden, kommt es zum Placeboeffekt. Ein Placebo-Medikament oder ein soziales Placebo kann kognitive Erwartungen und Konditionierungsprozesse initiieren. Erwartungseffekte sind primär endorphinabhängig (endogene Opiate), Konditionierung ist nur teilweise endorphinabhängig. Bei sozialem Placebo werden abhängig von den früheren erfolgreichen Behandlungserfahrungen (Konditionierung) Opioidrezeptoren (erwartungsbasierter Placeboeffekt) aktiviert. Bei einem Medikamenten-Placebo werden abhängig von den vorher applizierten Analgetika entsprechend Opioidrezeptoren bei Opioid-Konditionierung stimuliert, mögliche Cyclooxygenase bei Konditionierung mit NSAR inhibiert und andere noch unbekannte Mechanismen bei Konditionierung mit anderen Pharmaka ausgelöst (Amanzio et al., 1999).

Eine soziale Interaktion und das Phänomen der Erwartungshaltung gegenüber zu verabreichenden Behandlungen ist nicht vermeidbar und wurde wissenschaftlich dokumentiert (de Groot et al., 2011) (Yedikardachian et al., 2017). Kam-Hansen et al. (2014) konnten in einer doppelblind-randomisierten Studie mit 66 Patientinnen zeigen, dass das Placebo-Medikament bis zu 60% der Stärke des echten Medikaments im Vergleich zur Gruppe ohne Behandlung hatte: Gruppe ohne

Behandlung: +17% Steigerung der Migräneattacken, Gruppe mit offenem Maxalt (Rizatriptan; akutes Migräne-Mittel) (Beschriftung der Packung: „Maxalt“): -55% (Reduktion der Migräneattacken) (72% Unterschied zur Gruppe ohne Behandlung), Gruppe mit blindem Placebo („Maxalt“ auf die Packung) oder ungewissem Placebo (Beschriftung der Packung: „Maxalt oder Placebo“): -26% (Reduktion der Migräneattacken) (43% Unterschied zur Gruppe ohne Behandlung, 59,7% der Wirkung des offenen Maxalt), Gruppe mit offenem Placebo (Beschriftung der Packung: „Placebo“): -17% (Reduktion der Migräneattacken) (34% Unterschied zur Gruppe ohne Behandlung, 47 % der Wirkung des offenen Maxalt). Die Autoren vermuten, dass nicht nur die Erwartung der Patientinnen Migränebeschwerden lindern kann, sondern auch das Ritual des Pillenschluckens, weil die offene Gabe vom Placebo auch hilft.

Baumann und Reinecker-Hecht (1998) unterscheiden zwischen einer „Wartelistengruppe“ und einer „Vergleichsgruppe“. Die Vergleichsgruppe wird nach der Studie ebenfalls einer Behandlung unterzogen. Dieses hat keinen Einfluss auf die experimentelle Validität. Damit wird beim Vergleich der Behandlungsgruppen mit dieser Warte-Vergleichsgruppe (Warte-Kontrollgruppe; KG) versucht, die Placeboeffekte durch die Betreuungsgewissheit der Patientinnen ab Eintritt in die Pilot-Studie ähnlich dem „Zahnarzttermin-Effekt“ sowie die soziale Interaktion mit der Physiotherapeutin zu messen und mit den manuellen Interventionen zu vergleichen. Das Wissen des „Betreutseins bzw. -werdens“ und der organisatorische Kontakt mit der Physiotherapeutin könnten allein Migräne-prophylaktisch wirken. Deshalb fungiert die Warte-Kontrollgruppe als Kontroll-Gruppe bezüglich möglicher Placeboeffekte auf die oben erwähnten Faktoren, welche in den zwei anderen Gruppen auch stattfinden.

Trotz des Versprechens starker Placeboeffekte bei Migräne-Patientinnen aus der Literatur (Branthwaite et al., 1981; de Groot et al., 2011; Evers et al., 2008; Kam-Hansen et al., 2014), traten kaum welche in der KG der vorliegenden Pilot-Studie

auf. Von nicht-pharmakologischen Placebos wird ein Placeboeffekt von 15% erwartet (de Groot et al., 2011). In Einzelfällen konnte in der KG beim zweiten Follow-up (also zeitlich nah der bevorstehenden Behandlungstermine für diese Gruppe) eine minimale nicht signifikante Reduktion der Begleitsymptome und am Messpunkt Ende der Therapie eine nicht signifikante Steigerung der Lebensqualität im WHOQOL-BREF der Merkmale sozial (4%), physisch (8%) und psychisch (5%) beobachtet werden (Tabellen 21-23 und Abbildungen 24-26).

Während der Interventionsphase wurde die soziale Interaktion in allen Gruppen absichtlich gering gehalten, um möglichst erfahren zu können, wie stark die Manualtherapien allein bei Migräne wirken. Die oben genannten Faktoren fanden vermutlich kaum statt. Es scheint daher logisch, dass in der KG kaum ein Placeboeffekt festzustellen war. Somit ist es auch sehr unwahrscheinlich, dass der Erfolg der TP-Therapie und TPLD in der vorliegenden Pilot-Studie auf die soziale Interaktion zurückzuführen wäre (Siehe Limitationen) (Yedikardachian et al., 2017).

8.7. Therapeutischer Ansatzpunkt der Kombinationstherapie TPLD in der Migräneprophylaxe

Die Ergebnisse dieser Pilot-Studie lassen vermuten, dass die Kombinationstherapie von TP-Therapie und LD für manche Patientinnen nicht als adjuvante Maßnahme, sondern als echte Alternative der medikamentösen Migräne-Prophylaxe eingesetzt werden könnte. Die TPLD Therapie führt zu einer verminderten Einnahme von Schmerz-Akutmedikamenten und damit zu einer Reduktion von Nebenwirkungen dieser Medikamente. Für Patientinnen, die auf Grund schlechter Verträglichkeit, fehlenden Ansprechens oder wegen anderer Gründe eine medikamentöse Therapie vermeiden möchten, während der Schwangerschaft (Airola et al., 2010), der Stillzeit, bei jungen Frauen in Erwartung einer Schwangerschaft, bei Kindern und Jugendlichen, bei chronischem

Medikamenten-Übergebrauch, Medikamenten-induzierten Kopfschmerzen (Fritsche, 2002) und im Alter (Diener et al., 1999) kann die TPLD eine effiziente Alternative darstellen (Yedikardachian et al., 2017). „Schmerzmittelübergebrauch stellt eine in der Häufigkeit und der körperlichen Gefährdung unterschätzte Folge von Kopfschmerzsyndromen dar.“ (Fritsche, 2002 Seite 8).

Vorteil der TPLD ist häufig eine Steigerung des physischen und emotionalen Wohlbefindens (Bernatzky et al., 2012; Bernatzky, 2009b) (Yedikardachian et al., 2017).

Die TPLD reduziert bei entsprechenden Patientinnen, bei denen diese Therapie effektiv ist, vermutlich nicht nur einen Großteil der Sensibilisierungsausgangspunkte bei ihrer Migräne (perikraniale TrPs), sondern auch das Sensibilisierungspotenzial aufgrund einer annehmbaren positiven Einfluss auf die Funktion und darüber hinaus Struktur des Migränegehirns im Sinne einer möglichen Herabsetzung der zentralen Übererregbarkeit (Bernatzky, 2009b; Burstein et al., 2015; Földi et al., 2005; Papathanasiou, 2006; Pusic et al., 2014).

Unter den Sensibilisierungsursachen zählen die somato-mechanischen nozizeptiven Reize der perikranialen TrPs, neuro-vegetative und limbisch-emotionale nozizeptive Afferenzen (Yedikardachian et al., 2017).

Die perikranialen TrPs selbst können Ausdruck somato-mechanischer, bio-chemischer, psychoemotionaler und / oder sozialer und lebensstilbezogener Störfaktoren sein (siehe 3.2.).

Somato-mechanische und bio-chemische Noxen können von neuro-muskulären, disco-radikulären, arthrotischen, ... Störfaktoren und von u. a. Nähr- und Mineralstoffdysbalancen entstehen.

Neuro-vegetative Noxen können durch Ernährung (Alkohol, Koffein, mangelnde Wasserzufuhr, Aspartam, Glutamat, ...), bio-chemische Zustände (Hypoxie, Hypoglykämie, Infektion, Östrogenen, ...), Umweltbedingungen (Lärm,

Luftverschmutzung, Gerüche, Licht, Wetterschwankungen, ...) und Rhythmusstörungen (Schlaf-Wach-Rhythmus, Mahlzeiten, Wochen- / Jahresrhythmus, Zeitverschiebungen, ...) erzeugt werden.

Limbisch-emotionale nozizeptive Reize können durch zu viel (negativer) oder zu wenig (positiver) Stress, zu viel (negative) oder zu wenig (positive) Emotionen, Angst- und Schmerzzustände, mentale Hypo-/Hyperaktivität, allgemeine Unter-/Überforderung, mangelnde soziale Kontakte, depressive Verstimmung, geringes Selbstwertgefühl, ... entstehen.

Die TPLD könnte zur Dämpfung peripherer und zentraler Sensibilisierungsprozesse multimodal beitragen: durch Reduzierung der TrPs und darüber hinaus Herabsetzung der cervico-trigemino-vaskulären Sensibilisierung, Abtransport von peripheren und zentralen Schmerz- und Entzündungsmediatoren (Aspelund et al., 2015; Korosec, 2004; Louveau et al., 2015), durch Bremsen der zentralen Übererregbarkeit und De-Automatisierung der Informationsbewertungsprozesse, emotionsverarbeitenden Systeme (Prä-frontal-limbische-hypothalamische Modulation durch Entspannungsprozess) (Agarwal, 2013; Kasseroller et al., 2015; Mathias, 2011), durch segmentale Gate-Control-Schmerzhemmung im Rückenmark (Bernatzky et al., 2012; Melzack et Wall, 1965), schnelles Abklingen des schmerzverursachenden Gefäßwandödems der hirnversorgenden Blutgefäße (Brenke, 2011) sowie durch Erheiterung und Stabilisierung der inneren Stimmungslage und möglicherweise Verminderung der zentral entzündungsfördernden depressiven Verstimmung (Lange et al., 2013; Setiawan et al., 2015).

Das Sensibilisierungspotential mancher Migräne-Patientinnen könnte durch die positive Beeinflussung der TPLD auf die Genexpression zur Synthesehemmung pro-inflammatorischer Substanzen (durch Aktivierung der HPA durch TP-Therapie; Bernatzky, 2009b; Papathanasiou, 2006) und Synthesesteigerung anti-

inflammatorischer Zytokine herabgesetzt werden (durch Wohlfühleffekt; Földi et al., 2005; Pusic et al., 2014).

Diese Wirkmechanismen sind zum Großteil noch hypothetisch und das Resultat von Überlegungen aufgrund der Kenntnisse über Schmerzphysiologie und Schmerzhemmung, die Anatomo-Physiologie des Lymphsystems, die sympathikolytische und vermutliche entzündungshemmende Wirkung der Lymphdrainage sowie die Entstehung und Wirkung von myofaszialen TrPs.

Wenn Patientinnen gewillt sind, die Ursachen und Unterhalter ihrer Migräne zu analysieren und zu bekämpfen anstatt passiv sich einer reinen medikamentösen Therapie zu unterziehen, tragen sie aktiv zur Steigerung ihrer Lebensqualität bei. Damit sind sie auch offen und bereit für aktive Maßnahmen als effektive adaptive Bewältigungsstrategien (Problemorientiertes Coping) (Sangestan, 2015), wenn sie die Notwendigkeit für eine erfolgreiche Prophylaxe erkennen wie z.B. Verhalten- und Psychotherapie bzw. soziale und Lebensberatung sowie eine Lebensstilumstellung. Diese beinhaltet alle weiteren Maßnahmen zur alltagsorientierten nicht-medikamentösen Migräne-Vorbeugung wie Ausdauertraining (unter anderem Bildung von Serotonin in den Raphe-Kernen des Hirnstamms, endogene Produktion antioxidativer Enzyme), Ernährung (ausreichende Wasserzufuhr und frische biologische vegetarische Ernährung für die antioxidativen sekundären Pflanzeninhaltsstoffe wie Carotinoide, Flavonoide und Polyphenole, Vermeidung von Unverträglichkeiten, vorübergehende Einnahme von Migräne-vorbeugenden Nahrungszusatzstoffe und antioxidativen Mikronährstoffen v. a. bei Defizit, Respekt des eigenen Bio-Rhythmus (Regelmäßigkeit im Schlaf/Wach-Rhythmus, Essenszeiten, etc.), Abbau vom negativen und Förderung vom positiven Stress. Lebensstilumstellung bedeutet auch die bekannten individuellen Migräne-Trigger aus der Umwelt zu vermeiden (unter anderem grelles Licht, Gerüche, Lärm, Pollen, passives Rauchen,...) oder

wie bei Angststörungen sich ihnen bewusst in der Intensität allmählich auszusetzen, um einen neuen Adaptationsversuch zu bahnen (Konfrontationstherapie) (Taubert, 2014). Die Desensibilisierung durch Konfrontation oder Exposition wird für körperliche Leistungssteigerung (Gaul et al., 2012), und die Wetterüberempfindlichkeit (Abhärtung gegenüber Wetterlage) (Taubert, 2014) empfohlen. Eine solche multimodale maßgeschneiderte Migräne-Prophylaxe bekämpft nicht nur auf längerer Sicht die Migräne, sondern lässt die Betroffenen eine Steigerung ihrer Lebensqualität unmittelbar erfahren (Yedikardachian et al., 2017).

9. Limitationen - Lösungsvorschläge und Zukunftsaussichten

Der Verzicht auf eine LD-Gruppe in der gleichen Pilot-Studie verhinderte den wissenschaftlich validen Vergleich zwischen den neuen Interventionen und der LD alleine. Dies schwächte die Aussagekraft der vorliegenden Pilot-Studie.

Eine weitere Limitation dieser Pilot-Studie war das Fehlen einer Sham-Prozedur. Aus randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung des Kopfschmerzes ist bekannt, dass bei Placebo-Kontrollgruppen eine therapeutische Wirksamkeit von 30-50% zu beobachten ist (Yedikardachian et al., 2017). Obwohl in der vorliegende Pilot-Studie die Patientin-Therapeutin-Interaktion zur Verstärkung therapeutischer Effekte nicht bewußt genutzt wurde (Siehe Diskussion), sind trotzdem ein Teil der beobachteten positiven Effekte möglicherweise auch Ausdruck unkontrollierter Placeboeffekte und nicht der spezifischen therapeutischen Maßnahmen (Yedikardachian et al., 2017). Nach der Analyse systematischer Reviews von randomisierten kontrollierten Studien über Placeboeffekte bei Kopfschmerzen von de Groot et al. (2011) werden die Effekte nicht-pharmakologischer Placebos relativ schwach im Vergleich zu den pharmakologischen angegeben (durchschnittlich 15% Effekt des Verum). Die Analyse unterscheidet auch zwischen Placeboeffekte in akut-pharmakologischen (40-50%) und prophylaktisch-pharmakologischen (33%) Studien (de Groot et al., 2011). Eine physiotherapeutische Placebo-Behandlung muss als schwierig angesehen werden, denn auch eine manuelle Scheinbehandlung kann zu einem unbekannten positiven Effekt führen. Eine unbekannte Therapie kann potentiell auch einen negativen Effekt erzeugen. Daher ist der Einsatz unbekannter Behandlungen ethisch problematisch. Nichtsdestotrotz sollte in einer weiteren Studie eine Placebo-Behandlung angestrebt werden (Yedikardachian et al., 2017).

Es würde sich um eine „Schein-Manuelle-Behandlung“ handeln, entweder als verblindeter (die Patientinnen wissen nicht, dass es sich um eine Schein-Behandlung handelt.) bzw. offener Placebo (die Patientinnen wissen Bescheid, dass sie eine Schein-Behandlung bekommen.).

In dem Fall des Einbeziehens einer Sham-Gruppe dürften Placeboeffekte aus der Interaktion Therapeutin-Patientin verwendet werden und auch messbar sein. Die besseren Ergebnisse, die dadurch zu erwarten wären, würden eigentlich eher die reale Wirkung solcher Interventionen im beruflichen Kontext einer Physiotherapeutin als in der vorliegenden Pilot-Studie widerspiegeln.

Die Verwendung eines Placebo hätte auch den Vorteil, den Zeitaufwand der verschiedenen Interventionen auszugleichen, so dass jede Patientin in jeder Gruppe eine gleich lange Intervention bekommen könnte. Die unterschiedliche Dauer der verschiedenen Manualtherapien in der vorliegenden Pilot-Studie stellt eine weitere Limitation dar. Folgende Gruppen wären durch die Einführung eines Placebo durchführbar: TPLD (30 Minuten TP-Therapie + 30 Minuten LD + 10 Minuten Nachruhen), TP-Therapie + Placebo (30 Minuten TP-Therapie + 30 Minuten manualtherapeutisches Placebo + 10 Minuten Nachruhen), LD-Therapie + Placebo (30 Minuten LD + 30 Minuten manualtherapeutisches Placebo + 10 Minuten Nachruhen), KG (60 Minuten manualtherapeutisches Placebo + 10 Minuten Nachruhen).

Der Ausstieg aus der Pilot-Studie von neun Patientinnen führte zur Verkleinerung der Gruppen und Reduzierung der Aussagekraft der Pilot-Studie. Nachdem die meisten (8 von 9) vor dem Start der Pilot-Studie ausfielen, wäre es sinnvoll gewesen, diese Patientinnen durch neues Rekrutieren zu ersetzen und zu randomisieren. Des Weiteren wurden die Interventionen von einer einzigen Physiotherapeutin bei einer relativ kleinen Zahl von Patientinnen durchgeführt. Das Resultat müsste daher noch durch eine größere Zahl von Therapeutinnen an

einer größeren Stichprobenzahl überprüft werden. In der vorliegenden Pilot-Studie ist letztlich die Wirkung einer mit manualtherapeutischen Techniken arbeitenden Physiotherapeutin und nicht jene der manualtherapeutischen Techniken untersucht worden...

Die Messungen im vierwöchigen Rhythmus führten dazu, dass einen Teil der Pilot-Studie, nämlich die zwei ersten Therapiewochen, nicht dokumentiert wurde. Dies wurde in der Diskussion begründet, jedoch wäre es interessant den unmittelbaren Effekt der Interventionen auch zu erfahren. Um kein verzerrtes Bild zu bekommen, wäre die Messung über eine längere Periode wichtig. Messperioden von acht statt vier Wochen würden den Zustand der Patientinnen im Zeitverlauf getreuer darstellen. Das Ziel für Leidende ist vor allem die Steigerung der mittel- und langfristigen Lebensqualität. Für den Vergleich mit anderen Studien könnte man den Mittelwert der dadurch gewonnenen Daten für die Baseline und die Therapie auf vier Wochen zusammenrechnen. Die Studie würde sich gesamt über acht Monate strecken: acht Wochen Baseline, acht Wochen Intervention, acht Wochen Follow-up: erstes vier-Wochen-Follow-up nach der Therapie, zweites vier-Wochen-Follow-up nach dem ersten Follow-up sowie ein drittes und viertes Follow-up von jeweils vier Wochen Dauer.

Im Anbetracht der chronobiologischen Einflussfaktoren (Siehe Diskussion) stellt die Wahl eines bestimmten Zeitabschnittes im Jahr für die Pilot-Studie eine Limitation dar. Diese könnte wie schon erwähnt durch die Wahl eines längeren Zeitfensters von einem bzw. zwei Jahren reduziert werden.

Darüber hinaus können unabhängig von der Pilot-Studie psychologische, familiäre, berufliche, weitere soziale Faktoren einen stärkeren Einfluss auf die Migräne als die Interventionen der Pilot-Studie gehabt haben, so dass es nicht klar ist, was wirkte. Solche Einflüsse existieren in beiden Versionen: positiv migräneanfallreduzierend und negativ migräneanfallfördernd. So weit es sich

ergab wurden solche Einflüsse dokumentiert (z.B. bei einer Patientin der TP-G eine starke Depression wegen eines Beziehungsstrauma) jedoch bleiben viele Faktoren unbekannt. Unwahrscheinlich ist jedoch, dass die meisten Patientinnen, die eine Verbesserung erlebten zur gleichen Zeit besondere positive soziale Einflussfaktoren erlebt hätten und umgekehrt alle Patientinnen ohne Verbesserung besonders belastenden Einflüssen ausgesetzt gewesen wären.

Aufgrund der Möglichkeit der Chronifizierung von TrPs bei manchen Patientinnen sollte man in Zukunft zwei Therapie-Sitzungen pro Woche während der ersten zwei Therapie-Wochen gefolgt von sechs weiteren Wochen mit jeweils eine Therapie-Sitzung pro Woche anbieten, um auch dieser Gruppe von Patientinnen eine optimale Behandlung anbieten zu können.

Eine Verblindung der Therapeutin gegenüber den angewandten Manualtherapien ist nicht möglich, weil sie weiß und muss wissen, was sie tut... Dies ist ein unlösbares Problem, das als Limitation und Bias betrachtet werden kann, weil die Therapeutin zum Beispiel selber unbewusst eine favorisierte Intervention haben kann, an die sie selber mehr glaubt (z.B. die Kombination TPLD) bzw. bei der Anwendung eines manualtherapeutischen Placebo dieses innerlich keinen Wert gibt. Es ist bekannt, dass die Einstellung der Therapeutin gegenüber den therapeutischen Maßnahmen, die sie anwendet, einen signifikanten Einfluss auf ihre tatsächliche Wirkung bei der Patientin hat. Der Placeboeffekt durch die Überzeugung der Therapeutin erklärt sich entweder aufgrund einer konzentrierteren oder besseren Arbeitsqualität bei eigener Überzeugung oder aufgrund einer unbewussten positiven und hoffnungsschenkenden Vermittlung bzw. Stimmung, welche die Patientin empfängt und sie wiederum positiv beeinflusst. Umgekehrt könnte bei mangelnder Überzeugung seitens der Therapeutin ein Nocebo-Effekt entstehen, welcher die Patientin negativ beeinflusst (Tampin, 2014).

Zur besseren Verblindung der Patientinnen könnte für die unterschiedlichen Interventionen ein übergeordneter Begriff, wie zum Beispiel „Manuelle Therapie zur Migräne-Prophylaxe“ verwendet werden (Yedikardachian et al., 2017), denn das Wissen der Patientinnen der Pilot-Studie über die andere Therapiemöglichkeit der anderen Gruppe könnte auch einen positiven (der Glaube in der besseren Gruppe gefallen zu sein) oder negativen Einfluss (die Enttäuschung in einer schlechteren Interventionsgruppe gefallen zu sein) ausüben. Ausserdem war die selbe Physiotherapeutin, welche in dieser Pilot-Studie die perikranialen Tests am Anfang und Ende des Therapie-Abschnittes sowie die perikranialen Interventionen an allen drei Gruppen durchführte. In zukünftigen Studien sollte eine andere Physiotherapeutin, welche von der Gruppen-Zuordnung der Patientinnen und der genauen Therapien nichts weiß (Verblindung des Prüfers), die Re-Tests in Bezug auf die TrPs und die hochzervikale Dysfunktion am 6. Therapietag durchführen. Bei spezifisch geschulten und palpatorisch versierten Untersuchern wurde eine gute bis hervorragende Intertester-Reliabilität (Kappa 0,71 - 0,82) zur klinischen Diagnostik der TrPs nachgewiesen (Bron et al., 2007; Gerwin et al., 1997; Licht et al., 2007; Myburg et al., 2011; Sciotti et al., 2001). Gleichfalls konnten Al-Shenqiti et al. (2005) und Barbero et al. (2012) eine (erwartete) gute bis ausgezeichnete Test-Retest-Reliabilität (also Intratester-Reliabilität) aufweisen. Damit ist ein Vergleich „vor Therapie“ versus „nach Therapie“ der klinischen Diagnosekriterien möglich.“ Die Intra- und Intertester-Reliabilität des klinischen Tests für die Ausdauer der tiefen Nackenflexoren zur Überprüfung der hochzervikalen lokalen Stabilisierung wurde von Olson et al. (2006) überprüft und erreichte akzeptable Werte (Kappa 0,78 bis 0,88).

Des Weiteren kann der Gewinn von Daten mit Hilfe eines Ksk als problematisch angesehen werden aufgrund vieler möglichen Fehlerquellen sowohl vonseiten

der Eintragenden wie auch der Leser bei der Datenerhebung und der Verwerter bei der Eintragung der Daten in Statistikprogrammen. Eine mögliche Reduzierung des Fehlerpotentials wäre die Verwendung elektronischer App-Kalender mit klar leserlichen und gesicherten Eintragungen. Für die statistische Auswertung sollte eine direkte Verwendung der Daten aus dem elektronischen Ksk durch das Statistikprogramm möglich sein.

Im Ksk wird eine drei stufige Schmerzbeeinträchtigungs- und Schmerzintensitätsskala mit zwei Intervallen (1-2-3: leicht-mittel-stark) angeboten. Dies entspricht jedoch nicht den empfohlenen NRS oder VAS als Schmerzskaalen, welche bevorzugt für die Schmerzintensitätsmessung verwendet werden sollten. In einem elektronischen Ksk sollte die Integrierung zur Anwendung der NRS oder VAS problemlos sein.

Die einfache Berechnung der Anzahl der Begleitsymptome in der vorliegenden Pilot-Studie konnte keine klare Aussage bringen (Siehe Diskussion). Empfehlenswert wäre von vornherein die Quotient-Berechnung Anzahl der Begleitsymptome zum Verhältnis der Migräneattacken-Anzahl zu planen und als Parameter auszuwerten.

Im Rahmen der erstmaligen Durchführung einer Studie werden viele mögliche Fehlerquellen erkannt, die sich in Zukunft vermeiden lassen und damit wird auch die Wahrscheinlichkeit falscher Schlussfolgerungen reduziert. Obwohl die vorliegende Pilot-Studie eine Reihe von Limitationen aufweist, zeigen die Ergebnisse, dass sich die teilnehmenden Patientinnen für einen gewissen Zeitabschnitt einer höheren Lebensqualität verbunden mit einem Lichtblick der Hoffnung erfreuen konnten.

10. Schluss

Die vorliegende Pilot-Studie zeigte, dass die TP-Therapie und die TPLD bei Migräne-Patientinnen praktikable, gut akzeptierte und hilfreiche Interventionen sein können. Die perikraniale TP-Therapie und die TPLD wiesen bis acht Wochen nach Therapie eine signifikante Wirksamkeit in der Prophylaxe der Migräne und der Steigerung der Lebensqualität im Vergleich zu keiner Therapie in einer Wartevergleichsgruppe. Die Kombination beider Therapieoptionen war in den meisten Parametern effektiver als die alleinige TP-Therapie (Yedikardachian et al., 2017). Um diese Resultate jedoch definitiv beweisen (oder verwerfen) zu können, sind Studien mit einer größeren Teilnehmerinnenanzahl und längerer Nachbeobachtungszeit nötig. Wie und warum Manualtherapien bei einer primären und sehr schweren Kopfschmerzart wie die Migräne überhaupt eine Wirkung zeigen ist aus dem heutigen Stand der evidence based medicine unklar. In einigen Studien werden Erklärungsmodelle für die Wirkungsweise dieser Therapien geliefert. Dieses Forschungsfeld steht erst in den Anfängen.

Die meisten Migräne-Patientinnen dieser Pilot-Studie wiesen nach den Diagnosekriterien der CHISG und der IHS für zervikogene Kopfschmerzen eine zervikogene Komponente ihrer Migräne auf. Mit der Überlegung der möglichen höheren Häufigkeit perikranialer TrPs bei Migräne-Patientinnen, peripherer und zentraler Sensibilisierungsprozesse in limbischen, vegetativen und somato-sensorischen Systemen, die von perikranialen TrPs ausgehen könnten und der unterschiedlichen individuellen Ansprache auf die TP und TPLD (12% bis 100% Reduktion der Migräneattacken und Migräne-Tage) werden die Diagnosekriterien, die pathophysiologischen Modelle und das Therapiekonzept der Migräne herausgefordert. Das ist ein weiteres Gebiet der Kopfschmerzforschung, das aktualisiert werden sollte. Ein psychosoziales, lebensstilbezogenes und neuromuskuloskeletales Screening der Patientinnen

scheint vernünftig für adäquate Therapie-Empfehlungen und -Anpassungen mit sehr gutem Erfolgsversprechen.

Migräne ist eine häufige und unterbehandelte Krankheit, die die Betroffene physisch, psychisch, moralisch und sozial äußerst belastet. Es ist dringend notwendig, dass effektive therapeutische und prophylaktische Maßnahmen, die mit keinen mittel- bis langfristigen Nebenwirkungen assoziiert sind, sondern im Gegenteil mit unmittelbarem Genuss, Lebenslust und dem Gefühl der Selbstbewältigung in Leitlinien vorgeschlagen werden können.

Der Satz „Migräne ist eine primäre Kopfschmerzform und nicht heilbar“ ist trügerisch, da er therapeutischen Nihilismus impliziert (Göbel, 2012).

Obwohl aus der vorliegenden Pilot-Studie keine endgültigen Schlussfolgerungen gemacht werden können, zeigen die Ergebnisse, dass sich die meisten teilnehmenden Patientinnen für einen gewissen Zeitabschnitt einer höheren Lebensqualität verbunden mit einem Lichtblick der Hoffnung erfreuen durften.

11. Literaturverzeichnis

Absinta M, Ha SK, Nair G, Sati P, Luciano NJ, Palisoc M et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *Elife* 2017 Oct 3;6.

Agarwal K. Ganzheitliche Schmerztherapie - Praxiswissen kompakt. 1. Aufl. Stuttgart (D): Karl F Haug Verlag; 2013.

Airola G, Allais G, Castagnoli Gabellari I, Rolando S, Mana O, Benedetto C. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 2010 Jun; 31 Suppl 1:S63-5.

Alam Z, Coombes N, Waring RH, Williams AC, Steventon GB. Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache. *J Neurol Sci* 1998;156(1):102-6.

Alexander G. Eutonie. Ein Weg der körperlichen Selbsterfahrung. 1. Aufl. München (D): Kösel-Verlag; 1976.

Allgayer H, Owen RW, Nair J, Spiegelhalder B, Streit J, Reichel C et al. Short-Term moderate exercise programs reduce oxidative DNA damage as determined by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry in patients with colorectal carcinoma following primary treatment. *Scand J Gastroenterol* 2008 Aug;43(8):971-8.

Al-Shenqiti AM, Oldham JA. Test-retest reliability of myofascial trigger point detection in patients with rotator cuff tendonitis. *Clin Rehabil* 2005;19(5):482-7.

Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999 Jan 1;19(1):484-94.

Amery WK, Waelkens J. Prevention oft he last chance: an alternative pharmacologic treatment of migraine. *Headache* 1983 Jan;23(1):37-8.

Amiri M, Jull G, Bullock-Saxton J, Darnell R, Lander C. Cervical musculoskel- etal impairment in frequent intermittent headache. Part 2: Subjects with concurrent headache. *Cephalalgia* 2007;27:891-98.

Andrasik F. Behavioral treatment approaches to chronic headache. *Neurol Sci* 2003 May;24 Suppl 2:S80-5.

Andrasik F, Grazi L, Usai S, Buse DC, Bussone G. Non-pharmacological approaches to treating chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci* 2009 May;30 Suppl 1:S89-93.

Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB, Patrick DL. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am J Prev Med* 1994 Mar-Apr;10(2):77-84.

Angermeyer MC, Kilian R, Matschinger H. WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF. Handbuch für die deutsche Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität. Göttingen (D): Hogrefe; 2000.

Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013;45(8):912-7.

Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Muscle pain: sensory implications and interaction with motor control. *Clin J Pain* 2008 May;24(4):291-8.

Asdonk J. Manual lymph drainage: its effectiveness, indications, and contraindications. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1975;51(16):751.

Asdonk J. Zur Wirkung und Indikation manueller Lymphdrainage. *Physiotherapie* 1976;67:62.

Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain* 2012 Nov;13(8):615-24.

Aspelund A, Anttila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015 Jun 29;212(7):991-9.

Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006 Apr;59(4):652-61.

Baldry PE. Akupunktur, Triggerpunkt und muskuloskelettale Schmerzen. 1. Aufl. Uelzen (D): Medizinisch-literarische Verlagsgesellschaft; 1997.

Barbero M, Bertoli P, Cescon C, Macmillan F, Coutts F, Gatti R. Intra-rater reliability of an experienced physiotherapist in location myofascial trigger points in upper trapezius muscle. *J Man Manip Ther* 2012;20(4):171-7.

Bartel W, Koller G, Okonkwo K, Rebhan M, Teufl S. Wissenschaftliches Arbeiten in der Physiotherapie - Prämierte Diplomarbeiten 2002. Wien (A): Physioaustria facultas Universitätsverlag; 2003.

Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002 Jul;125(Pt7):1496-509.

Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine. Current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:371-6.

Baskin DS, Mehler WR, Hosobuchi Y, Richardson DE, Adams JE, Flitter MA. Autopsy analysis of the safety, efficacy and cartography of electrical stimulation of the central gray in humans. *Brain research* 1986;371(2):231-6.

Bauer B, Evers S, Gralow I, Husstedt IW. Psychosoziale Beeinträchtigung durch chronische Kopfschmerzen - Evaluation des Inventars zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen (IBK). *Nervenarzt* 1999 May;70(6):522-9.

Baumann U, Reinecker-Hecht C. Methodik der klinisch-psychologischen Interventionsforschung. In: Baumann U, Perrez M, Herausgeber. *Lehrbuch Klinische Psychologie - Psychotherapie*. 2nded. Bern (CH): Huber Verlag; 1998. S. 346-65.

Bayer K. Manualtherapeutische Behandlungsansätze bei Migräne und anderen Kopfschmerzen. *Originalia EHK* 2007;56(5):253-8.

Becker WJ. Cervicogenic headache: evidence that the neck is a pain generator. *Headache* 2010 Apr;50(4):699-705.

Begley DJ: Brain superhighways. *Sci Transl Med* 2012, 4:147fs129.

Benbir G, Karadeniz D, Göksan B. The characteristics and subtypes of headache in relation to age and gender in a rural community in Eastern Turkey. *Agri*.

2012;24:145-52.

Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *Br J Pharmacol*. 2014;171:2552-2567.

Berens von Rautenfeld D; Lüdemann W, Cornelsen H. Die peripheren Lymphgefäße - eine Blackbox der anatomischen Ausbildung - der Versuch eines Kataloges von Mindestanforderungen an Medizinstudenten. München(D):Lymphologica Medikon;1996.S.5-10.

Bernatzky G. Körpereigene Schmerzhemmung (4. Teil) - Schmerzphysiologie-Fortbildung. *Der Mediziner* 2009b;7-8:18-20.

Bernatzky G, Likar R. Schmerztherapeutische Methoden in der Palliativmedizin. In: Bernatzky G, Sittl R, Likar R, Herausgeber. Schmerzbehandlung in der Palliativmedizin. 3. Aufl. Wien (A) - New-York (USA): Springer-Verlag; 2012. S. 226.

Bernatzky G. Wie Schmerzen entstehen: Schmerzphysiologie (1. Teil) - Schmerzphysiologie Fortbildung. *Der Mediziner* 2009a;4:36.

Bernecker C, Ragginer C, Fauler D, Horejsi R, Möller R, Zelzer S et al. Oxidative stress is associated with migraine and migraine-related metabolic risk in females. *Eur J of Neurol* 2011;18(10):1233-9.

Bernhard MK, Bertsche A, Syrbe S, Weise S, Merckenschlager A. [Botulinum toxin injections for chronic migraine in adolescents - an early therapeutic option in the transition from neuropaediatrics to neurology]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014 Jan;82(1):39-42.

Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007 Oct 8;167(18):1964-70.

Biondi DM. Physical treatments for headache: a structured review. *Headache* 2005;45(6):738-46.

Bocker B, Smolenski U, Callies R. Reproduzierbarkeit der Druckalgometrie bei Gesunden. *Phys Med Rehab Kuror* 1995;5(2):58-9.

Boehnke C, Reuter R, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004 Jul;11(7):475-7.

Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8(10):959-68.

Bogduk N. The anatomical basis for cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1992 Jan;15(1):67-70.

Bolay H, Reuter U, Dunn A et al.: Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature medicine* 2002;8 (2):136-42.

Borkum JM. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis. *Headache* 2016;56:12-35.

Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 May 16;282(6276):1576-8.

Brenke R. Lymphdrainage und Lymphödem. *EHK* 2011;60:14-20.

Brenke R, Seewald A. Vegetativer Tonus bei manueller Lymphdrainage. *Lymphologica* 1992:90-1.

Bringezu G, Schreiner O. Lehrbuch der Entstauungstherapie. 4. vollst. überarb. erweit. Aufl. Berlin Heidelberg (D): Springer-Verlag; 2014.

Brody H. Placebos and the Philosophy of Medicine Clinical, Conceptual, and Ethical Issues. 1.ed. Chicago (USA): University of Chicago Press; 1980.

Bromberg J, Wood EM, Black RA, Surette DA, Zacharoff KL, Chiauuzzi EJ. A randomized trial of a web-based intervention to improve migraine self-management and coping. *Headache* 2012 Feb;52(2):244-61.

Bron C, Franssen J, Wensing M, Oostendorp RA. Interrater reliability of palpation of myofascial trigger points in three shoulder muscles. *J Man Manip Ther* 2007;15(4):203-15.

Bronfort G, Haas M, Evans R, Leininger B, Triano J. Effectiveness of manual therapies: the UK evidence report. Review. *Chiropr Osteopat* 2010;18:3.

Brückle W, Sückfull M, Fleckenstein W, Weiss C, Müller W. Gewebe-pO₂-Messungen in der verspannten Rückenmuskulatur (m. erector spinae). *Z Rheumatologie* 1990;49:208-16.

Bühren A, Flenker I, Jacobowski C, Kunstmann W, Schwantes U, Freiherr von Ascheraden Ch et al. Problematische Arzneimittel und ihre Wirkungen. Therapie der Medikamentenabhängigkeit. In: *Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis*. Bundesärztekammer in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Köln (D): Deutscher Ärzte-Verlag GmbH; 2007. S. 26-27, 38-39.

Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen (D): Hogrefe, 1998.

Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp Neurol* 2005 Dec 5;493(1):9-14.

Busch V, Gaul C. [Exercise in migraine treatment. Review and discussion of clinical trials and implications for further trials]. *Schmerz* 2008 Apr;22(2):137-47.

Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia* 2006;26(1):50-5.

Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013 Sep;53(8):1278-99.

Calandre EP, Hidalgo J, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *Eur J Neurol* 2006;13(3):244-9.

Castenholz A. Architecture of the lymph node with regard to its function. *Reaction Patterns of the lymph node*. Berlin-Heidelberg (D): Springer-Verlag; 1990. p.1-32.

Castenholz A, Castenholz HE. Casting methods of scanning electron micro scopy applied to hemal lymph nodes in rats. *Lymphology* 1996;29(3):95-105.

Castenholz A. Corrosion cast technique applied in lymphatic pathways. *Scanning electron microscopy* 1986;(Pt2):599-605.

Castenholz A. Structural picture and mechanism of action of the initial lymph system. *Zeitschrift für Lymphologie. Journal of lymphology* 1984;8(2):55-64.

Castenholz A. Functional microanatomy of initial lymphatics with special consideration of the extracellular matrix. *Lymphology* 1998a;31(3):101-18.

Castenholz A. Zur strukturellen Organisation und Permeabilität der Gewebe-Lymphschranke. *Lymph Forsch* 1998b;2:7-15.

Cauás M. Craniomandibular dysfunction, migraine and tension-type headache: influence on quality of life (Abstract). *Headache Medicine* 2011;2(4):217.

Cerritelli F, Ginevri L, Messi G, Caprari E, Di Vincenzo M, Renzetti C et al. Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine : 3-Armed randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2015 apr;23(2):149-56.

Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tylavsky F et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care* 2010 Feb;33(2):304-10.

Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007;27:833-9.

Chaibi A, Šaltytė Benth J, Turchin PJ, Russell MB. Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a study protocol of a single-blinded placebo-controlled randomised clinical trial. *BMJ Open* 2015 Nov 19;5(11):e008095.

Chaibi A, Turchin PJ. Manual therapies for migraine: a systematic review. *J Headache Pain* 2011; 12(2):127-33.

Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D. Migraine pain location in adult patients from eastern India. *Ann Indian Acad Neurol* 2008 Apr;11(2):98-102.

Christiansen S, Jürgens TP, Klinger R. Outpatient combined group and individual cognitive-behavioral treatment for patients with migraine and tension-type headache in a routine clinical setting. *Headache* 2015;55(8):1072-91.

Chua NHL, Suijlekom HV, Wilder-Smith OH, Vissers KCP. Understanding cervicogenic headache. *Anesth Pain* 2012;2(1):3-4.

Cleeland CS, Syrjala KL. How to assess cancer pain. In: Turk DC, Melzack MR. Handbook of Pain Assessment. 1.ed. New York (USA): The Guilford Press; 1992. p. 362-87.

Costanian Ch, McCague H, Tamim H. Age at natural menopause and its associated factors in Canada: cross-sectional analyses from the Canadian Longitudinal Study on Aging. Menopause 2017 Oct;2 [Epub ahead of print].

Dahlke R. Über Kopfschmerz, das „Hirnen“ in unserer Gesellschaft und den „Patienten“ Deutschland DHZ - Deutsche Heilpraktiker Zeitschrift 2006;1:30-2.

D'Amico D, Leonardi M, Grazi L, Curone M, Raggi A. Disability and quality of life in patients with different forms of migraine. J Headache Pain 2015 Dec;16(Suppl1):A4.

Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Lüthje S, Sye W, Niederberger U et al. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. Int J Sports Med 2011;32(6):455-60.

Da Silva AN. Acupuncture for migraine prevention. Headache 2015;55(3):470-3.

Davidoff RA. Clinical Aspects of Migraine - Location of Head Pain. In: Migraine - Manifestations, Pathogenesis, and Management. 2nd ed. Oxford (UK) - New York (USA): Oxford University Press; 2002. p. 56-7.

de Groot FM, Voogt-Bode A, Passchier J, Berger MY, Koes BW, Verhagen AP. Headache: the placebo effects in the control groups in randomized clinical trials; an analysis of systematic reviews. J Manipulative Physiol Ther 2011;34(5):297-305.

Dejung B. Die Behandlung unspezifischer chronischer Rückenschmerzen mit manueller Triggerpunkt-Therapie. Manuelle Medizin 1999;37:124.

Dejung B, Gröbli C, Colla F, Weissmann R. Triggerpunkt-Therapie: Die Behandlung akuter und chronischer Schmerzen im Bewegungsapparat mit manueller Triggerpunkt-Therapie und Dry Needling. 1. Aufl. Bern (CH): Hans Huber; 2003.

Dejung B. Triggerpunkt-Therapie. Die Behandlung akuter und chronischer Schmerzen im Bewegungsapparat mit manueller Triggerpunkt-Therapie und Dry Needling. 3. überarb. erw. Aufl. Bern (CH): Hans Huber Hogrefe AG; 2009.

Dejung B. Triggerpunkt- und Bindegewebsbehandlung - neue Wege in Physiotherapie und Rehabilitationsmedizin. Physiotherapeut 1988;6:3-12.

de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. Science 2001 Aug 10;293(5532):1164-6.

Delfs JM, Kong H, Mestek A, Chen Y, Yu L, Reisine T et al. Expression of mu opioid receptor mRNA in rat brain: an in situ hybridization study at the single cell level. J Comp Neurol 1994 Jul 1;345(1):46-68.

de Morree. Dynamik des menschlichen Bindegewebes: Funktion, Schädigung und Wiederherstellung. 1. Aufl. München (D): Urban & Fischer Verlag; 2001.

Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft. Leitlinie: Therapie der Migräne. Stand 2012 gültig bis 29.9.2017. (Zitiert am 23.09.17) Available from URL: http://www.dmkg.de/files/dmkg.de/patienten/Empfehlungen/Leitlinie-Migränee-Therapie_2015-2017.pdf

de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. Hum Genet 2009;126(1):115-32.

Diemer F, Sutor V. Praxis der medizinischen Trainingstherapie II Halswirbelsäule und obere Extremität. Physiofachbuch. Stuttgart - New York: Thieme; 2010.S.345.

Diener HC, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2007 Dec;6(12):1054-62.

Diener HC, Brune K, Gerber WD, Pfaffenrath V, Straube A. Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Akt Neurol 2000;273-82.

Diener HC, Fritsche G, Obermann M, Limmroth V, May A, Pfaffenrath V, et al. (2012-2013) Psychologische Therapie der Migräne. In: Leitlinie für Therapie der Migräne. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien online 2013.03-2017.09. (Zitiert am 02. Jänner 2017). Available from: URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/2298-II-55-2012-therapie-der-migraene#psychologischetherapie>.

Diener HC, Gendolla A, Katsarava Z. Diagnose und Therapie von Kopf- und Gesichtschmerzen. HNO 2009a Sep;57(9):931-6.

Diener HC, Katsarava Z, Gaul C, Pageler L, Limmroth V. Neues bei Kopfschmerzen 2009. Akt Neurol 2009b;36:286-94.

Diener HC, Kaube H, Limmroth V. Migräne - Klinik, Diagnostik, medikamentöse Therapie. Anesthesist 1999;48:845-56.

Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol 2006 Apr;5(4):310-6.

Diener HC. Migräne. 2. überarb. erweit. Aufl. Stuttgart (D): Thieme Verlag; 2006.

Diener HC, Peil H, Aicher B. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: a post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia 2011 Oct;31(14):1466-76.

Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention--a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. Cephalalgia 2005 Nov;25(11):1031-41.

Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. Eur Neurol 2004;51(2):89-97.

Döller W, Apich G. Stewart-Treves-Syndrom bei chronischem Armlymphödem nach radikaler Mastektomie. Ein Fallbericht LymphForsch 2003;7:81-3.

Dommerholt J. Dry needling - peripheral and central considerations. J Man Manip Ther 2011 Nov;19(4):223-7.

Dostovic Z, Dostovic E, Smajlovic D, Ibrahimagic OC, Avdic L. Brain edema after ischaemic stroke. Med Arch 2016 Oct;70(5):339-41.

Duncan GH, Bushnell MC, Lavigne GJ. Comparison of verbal rating scales and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. *Pain* 1989;37:295-303.

Dyer L, Tuena M. Diagnose zervikaler Kopfschmerz. *Manuelletherapie* 2004;8(3):95-106.

Ebner TJ, Chen G. Spreading acidification and depression in the cerebellar cortex. *Neuroscientist* 2003;9:37-45.

Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008 Jul 31;59(2):195-206.

Erol I, Alehan F, Aldemir D, Ogun E. Increased vulnerability to oxidative stress in pediatric migraine patients. *Pediatr Neurol* 2010 Jul;43(1):21-4.

Ervilha UF, Farina D, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Experimental muscle pain changes motor control strategies in dynamic contractions. *Exp Brain Res* 2005 Jul;164(2):215-24.

Evans RW, Couch R. Orgasm and migraine. *Headache* 2001;41:512-14.

Evers S, May A, Fritsche G, Kropp P, Lampl C, Limmroth V, Malzacher V, Sandor P, Straube A, Diener HC. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne - Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 10:933-949.

Evers S. [Sense and nonsense about naturopathic and non-drug treatment of migraine]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007 Oct;132(41):2163-6.

Falk C, Diener HC, Gendolla A. Behandlungszufriedenheit von Patienten mit Migräne und Spannungskopfschmerzen in einem tertiären Versorgungszentrum. *Nervenheilkunde* 2006;25:567-72.

Feldenkrais M. *Body and Mature Behavior: A Study of Anxiety, Sex, Gravitation, and Learning*. 1. Edition Berkeley (California): Frog Books and Somatic Resources (division of North Atlantic Books), 1949.

Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myoascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia* 2006;26(9):1061-70.

Fernández-de-Las-Peñas C. Myofascial head pain. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19(7):28.

Fernández-de-Las-Peñas C. Physical therapy and exercise in headache. *Cephalalgia* 2008;28 Suppl 1:36-8.

Fernández-de-Las-Peñas C, Simons D, Cuadrado ML, Pareja J. The role of myofascial trigger points in musculoskeletal pain syndromes of the head and neck. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11(5):365-72.

Ferracini GN, Chaves TC, Dach F, Bevilaqua-Grossi D, Fernández-de-Las-Peñas C, Speciali JG. Relationship Between Active Trigger Points and Head/Neck Posture in Patients with Migraine. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95(11):831-9.

Ferracini GN, Florencio LL, Dach F, Chaves TC, Palacios-Ceña M, Fernández-de-Las-Peñas C, Bevilaqua-Grossi D, Speciali JG. Myofascial Trigger Points and Migraine-related Disability in Women with Episodic and Chronic Migraine. *Clin J Pain* 2017 Feb;33(2):109-15.

Ferrari A, Spaccapelo L, Pinetti D, Tacchi R, Bertolini A. Effective prophylactic treatments of migraine lower plasma glutamate levels. *Cephalalgia* 2009 Apr;29(4):423-9.

Fetter M, Rizos T, Strupp M. Vestibuläre Migräne. In: Hacke W, Herausgeber. *Neurologie. Kapitel: Schwindel*. 14. überarb. Aufl. Heidelberg (D): Springer-Verlag; 2016. S. 476-7.

Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 1987;30(1):115-26.

Fischer L. [Pathophysiology of pain and neural therapy]. *Praxis (Bern 1994)* 2003 Nov 26;92(48):2051-9.

Fisher JP, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. *Exp Physiol* 2010;95:572-80.

Florencio LL, Ferracini GN, Chaves TC, Palacios-Ceña M, Ordás-Bandera C, Speciali JG, Falla D, Grossi DB, Fernández-de-Las-Peñas C. Active Trigger Points in the Cervical Musculature Determine Altered Activation of Superficial Neck and Extensor Muscles in Women with Migraine. *Clin J Pain* 2017 Mar;33(3):238-45.

Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 1997 Mar 7;224(1):5-8.

Földi M, Földi E, Kubik S. *Lehrbuch der Lymphologie*. 6. Aufl. Stuttgart (D): Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2005.

Förderreuther S, Dieterich M. Neues und Bekanntes zur Migräne. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81:307.

Förderreuther S. Kopfschmerz im Alter kann viele Ursachen haben. Migräne, Spannungskopfschmerz, sekundärer Kopfschmerz. *MMW Fortschritte der Medizin* 2015;19(157):63-7.

Foldi M, Koranyi A, Szabo G. Ueber die Entstehung anämischer Oedema. *Acta Med Scand* 1948 Jan 27;129(5):486-92.

Foldi M, Rusznyak I, Szabo G. [Effect of novurit on lymphatic circulation]. *Magy Belorv Arch Ideggyogy Szle* 1951a;4(4):159-61.

Foldi M, Rusznyak I, Szabo G. [Etiology of venous stasis edema]. *Magy Belorv Arch Ideggyogy Szle* 1951b;4(4):166-70.

Foldi M, Rusznyak I, Szabo G. [Fluid storage and resorption in lymphatic physiology]. *Orv Hetil* 1953a Apr 12;94(15):410-4.

Foldi M, Rusznyak I, Szabo G, Magyar Z. [Studies on the function of lymph capillaries; the spread of the fluid and macromolecules in interstitium]. *Acta Med Acad Sci Hung* 1954;6(3-4):229-54.

Foldi M, Rusznyak I, Szabo G. [On nervous regulation of the lymphatic circulation; the effect of diethylnamine on the lymphatic circulation]. *Orv Hetil* 1953b Jul 5;94(27):739-41.

Foldi M, Rusznyak I, Szabo G. [The fluid storing and resorbing function of the lymphatic system]. *Acta Med Acad Sci Hung* 1953c;4(3-4):355-68.

Foldi M, Rusznyak I, Szabo G. [The role of lymphatic circulation in the etiology of hypoalbuminemic edema]. *Magy Belorv Arch Ideggyogy Szle* 1951c;4(4):161-6.

Foldi M, Rusznyak I, Szabo G. The role of lymph-circulation in the pathogenesis of edema. *Acta Med Acad Sci Hung* 1952a;3(3):259-77.

Foldi M. [Studies on the circulation of the renal lymphatic system]. *Magy Belorv Arch Ideggyogy Szle* 1952b Dec;5(4):139-49.

Frank T, Beer AM. Langjährige Migräne und Spannungskopfschmerz. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2014;35:232-35.

Fritsche G, Gaul C. Migräne Kapitel 25. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P. *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung*. 8. Aufl. Berlin Heidelberg (D): Springer-Verlag; 2017. S. 475-502.

Fritsche G. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch Kapitel 26. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P. *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung*. 8. Aufl. Berlin Heidelberg (D): Springer-Verlag; 2017. S. 503-518.

Fritsche G. Prädiktoren für einen Rückfall des Missbrauchs von Schmerz- und Migränemitteln bei Kopfschmerzpatienten [dissertation]. Essen (D): Medizinische Fakultät der Universität Essen; 2002.

García-Leiva JM, Hidalgo J, Rico-Villademoros F, Moreno V, Calandre EP. Effectiveness of ropivacaine trigger points inactivation in the prophylactic management of patients with severe migraine. *Pain Med* 2007 Jan-Feb;8(1):65-70.

Gaul C, Busch V. [Impact of physiotherapy, massages and lymphatic drainage in migraine therapy]. *Schmerz* 2009 Aug;23(4):347-54.

Gaul C, Totzeck A, Kraus U, Straube A. Kopfschmerz und Sport. *Akt Neurol* 2012;39:254-60.

Gautschi R. *Manuelle Triggerpunkt-Therapie - Myofasziale Schmerzen und Funktionsstörungen erkennen, verstehen und behandeln*. Physiofachbuch. 3. Aufl. Stuttgart (D): Thieme Verlag; 2016.

Gautschi R. *Triggerpunkt-Therapie. Fortbildung für die Physiotherapie. physiopraxis. Refresher 1.08. (Suppl)3*. Stuttgart (D): Georg Thieme Verlag; 2008.

Gautschi R. Triggerpunkt-Therapie. In: van den Berg. Angewandte Physiologie-Band 5-Komplementäre Therapie verstehen und integrieren. 1. Aufl. Stuttgart (D): Thieme-Verlag; 2005. S. 512-9.

Ge HY, Fernández-de-las-Penas C, Yue SW. Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. Chin Med 2011;6:13.

Geraud G, Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F. Positron emission tomographic studies of migraine. Rev Neurol (Paris) 2005;161:666-70.

Gerlach HE. Allgemeine physikalische Therapie. In: Rabe E, Gerlach HE Praktische Phlebologie - Empfehlungen zur differenzierten Diagnostik und Therapie phlebologischer Krankheitsbilder. 2. vollst. überarb. Aufl. Stuttgart (D): Georg Thieme Verlag; 2006. S. 49-98.

Gerwin RD, Shannon S, Hong CZ, Hubbard D, Gevirtz R. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. Pain 1997;69(1):65-73.

Gerwin R. Myofascial pain syndrome: Here we are, where must we go. J Musculoskelet Pain 2010;18:329-47.

Ghanbari A, Askarzadeh S, Petramfar P, Mohamadi M. Migraine responds better to a combination of medical therapy and trigger point management than routine medical therapy alone. NeuroRehabilitation 2015;37(1):157-63.

Giamberardino MA, Tafuri E, Savini A, Fabrizio A, Affaitati G, Lerza R, et al. Contribution of myofascial Trigger points to migraine symptoms. J Pain 2007;8(11):869-78.

Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. Lancet Neurol 2010;9:285-98.

Göbel H. Migräne Diagnostik-Therapie-Prävention. Berlin-Heidelberg (D): Springer; 2012.

Gold R. Das Lipödem - Krankheit oder Fehlanlage? Lymphol 1996;20:73-5.

Graff-Radford SB. Facial pain, cervical pain, and headache. Continuum (Minneapolis) 2012 Aug;18(4):869-82.

Gralow I, Husstedt W, Bothe HW, Evers S, Hürter A, Schilgen M. Anatomie und Molekularbiologie des schmerzverarbeitenden Systems. In: Schmerztherapie interdisziplinär. Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie. Stuttgart (D): Schattauer GmbH; 2002. S. 27-38.

Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, Bussone G. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache* 2002;42:483-90.

Gröbli C, Dommerholt J. Myofasziale Triggerpunkte: Pathologie und Behandlungsmöglichkeiten. *Manuelle Med* 1997;35:295-303.

Gültig O. Manuelle Lymphdrainage - eine Methode, eine Lehre? *Physikalische Therapie* 1988;9(3):141.

Gunn CC, Milbrandt WE, Little AS, Mason KE. Dry needling of muscle motor points for chronic low-back pain: a randomized clinical trial with long-term follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980 May-Jun;5(3):279-91.

Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 Apr 10;98(8):4687-92.

Hambach A, Evers S, Frese A. Sexuelle Aktivität und Kopfschmerz. Auslöser oder Entlastung? *Nervenheilkunde* 2013(3):118-22.

Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007 Nov;27(11):1293-300. Review

Hamilton Ch. Schleudertrauma - Fortbildung für die Physiotherapie -physiopraxis. Refresher 1.06 (Suppl)11-12. Stuttgart (D): Thieme Verlag; 2006.

Hammersen F, Lewis DH. Endothelial Cell Vesicles: Proceedings of a Wokshop at the Third World Congress for Microcirculation. Oxford (UK): S Karger Ag; Sept 9-14, 1984.

Hamzeh M. Randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage und klassischen Massage zur Prophylaxe der Migräne mit und ohne Aura [Dissertation]. Göttingen (D): Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen; 2012.

Happe S, Peikert A, Siegert R, Evers S. The efficacy of lymphatic drainage and traditional massage in the prophylaxis of migraine: a randomized, controlled parallel group study. *Neurol Sci* 2016 Oct;37(10):1627-32.

Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005 Jul;27(2):119-30 Review.

Harrer ME, Weiss H. Wirkfaktoren der Achtsamkeit - wie sie die Psychotherapie verändern und bereichern. 1. Aufl. Stuttgart (D): Schattauer; 2016. S. 113.

Harris P, Loveman E, Clegg A, Easton S, Berry N. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain* 2015;9(4):213-24.

Hauck G, Brocker W, Weigelt H. Pre-lymphatic transinterstitial pathway. *Zeitschrift für Lymphologie - Journal of Lymphology* 1978;2(2):70-4.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629-808.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders. 2nd ed. 2004;Vol. 24(Suppl1) (zitiert am 2.5.2017). Available from: URL: https://www.ichd-3.org/wp-content/uploads/2016/08/ihc_II_main_no_print.pdf

Hebgen E. Klassifikation der Triggerpunkte. In: Richter Ph, Hebgen E, Herausgeber. Triggerpunkte und Muskelfunktionsketten in Osteopathie und Manuellen Therapie. 2. akt. Aufl. Stuttgart (D): Hippokrates Verlag; 2007. S. 115.

Hecht K, Engfer A, Peter JH, Poppei M. Schlaf, Gesundheit, Leistungsfähigkeit. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 1992.

Hedborg K, Muhr C. The influence of multimodal behavioral treatment on the consumption of acute migraine drugs: a randomized, controlled study. *Cephalalgia* 2012 Mar;32(4):297-307.

Heimberg DR. Zusammenbruch der Gestalt: Eine Evozierte-Potentiale-Analyse der Informationsverarbeitung schizophrener Erkrankter. Münster New York München Berlin: Waxmann Verlag GmbH, 2002.

Herpertz U. Das Lipödem. *Lymphol* 1995;19:1-7.

Herpertz U. Manuelle Lymphdrainage und Tumorzellverschleppung sowie Kompressionstherapie von Ödemen bei AVK. *Lymphol.* 1996;20:92-5.

Herpertz U. Ödeme und Lymphdrainage: Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten; mit 36 Tabellen. Stuttgart (D): Schattauer Verlag; 2010.

Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates SL, Ellinor PL, Segers A et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007 Jan;47(1):73-80.

Heuser J. Biofeedback bei Spannungskopfschmerz und Migräne. In: Rief W, Birbaumer N. Biofeedback-Therapie. Stuttgart (D): Schattauer Verlag; 2000. S. 26-41.

Heusinger von Waldegg G, Rogge H. Sekundäres Armlymphödem bei progredienter Hautmetastasierung des Mammakarzinoms: Onkologische und lymphologische Strategien. *LymphForsch* 1997;2(2):103-6.

Heusser W. Physiotherapie in der Erfahrungsheilkunde - Erfahrungen mit der APM-Therapie nach Penzel in der inneren Medizin. *Originalia EHK* 2002;9:609-14.

Hildebrandt G, Moser M, Lehofer M. Chronobiologie und Chronomedizin: Biologische Rhythmen - Medizinische Konsequenzen. 2. rev. Aufl. Weiz (A): Human Research; 2013.

Hilfiker R. Schmerzintensität messen. *physiopraxis* 2008;6(11-12):46-7.

Hirnle E, Hirnle P. Metastasenförderung durch Massage. Eine tierexperimentelle Studie. *Ödem Jahresband* 1986:120-3.

Holle D, Diener HC. Frauen und Migräne. *Akt Neurol* 2015;42:344-50.

Holroyd KA. Assessment and psychological management of recurrent headache disorders. *J Consult Clin Psychol* 2002 Jun;70(3):656-77.

Hong CZ. Algometry in evaluation of trigger points and referred pain. *J Musculoskelet Pain* 1998;6(1):47-59.

Hong CZ. Specific sequential myofascial trigger point therapy in the treatment of a patient with myofascial pain syndrome associated with reflex sympathetic dystrophy. *Australas Chiropr Osteopathy* 2000 Mar;9(1):7-11.

Houle TT, Dhingra LK, Remble TA, Rokicki LA, Penzien DB. Not tonight, I have a headache? *Headache* 2006 Jun;46(6):983-90.

Huang IC, Wu AW, Frangakis C. Do the SF-36 and WHOQOL-BREF measure the same constructs? Evidence from the Taiwan population. *Qual Life Res* 2006 Feb;15(1):15-24.

Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993 Oct 1;18(13):1803-7.

Huneke W. [Neural therapy with and without impletol]. *Hippokrates* 1951;22(23):627-32.

Hutzschenreuter P, Brümmer H, Silberschneider K. Die vagotone Wirkung der Manuellen Lymphdrainage nach Dr. Vodder. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 2003;7(1):7-14.

Hutzschenreuter P, Ehlers H. Die Einwirkung der manuellen Lymphdrainage auf das Vegetativum. *Lymphol* 1986;10(2):58-60.

Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA et al.: A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med* 2012, 4:147ra111.

International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Headache Classification Subcommittee of the IHS. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.

International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). Jun 14, 2013, 33 issue9:629-808. (Zitiert am 10.10.2015). Available from: URL: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102413485658>

Internationale Triggerpunkt-Akademie. 2017. (Zitiert am 13.10.2017). Available from: URL: <http://www.triggerpunkt-akademie.de/trigger/>
<http://www.triggerpunkt-akademie.de/trigger/images/pdf/Definitionen.pdf>

Irnich D. Myofascial Trigger Points - Comprehensive diagnosis and treatment. First Ed. publ. in German under the title: „Leitfaden Triggerpunkte“. 1. Aufl.

München (D): Elsevier GmbH, Urban & Fischer-Verlag; 2009.

Ivanichev GA, Kuznetsova EA. [Evoked potentials in patients with myofascial pain syndrome in the late residual period of natal cervical trauma]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2007;107(4):49-53. Russian

Jacobson E. You must relax; a practical method of reducing the strains of modern living. 1. ed. New York (USA) - London (UK): Whittlesey house McGraw-Hill book company, inc.; 1934.

Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. (2005) Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. Headache 2005 Jul-Aug;45(7): 850-61.

Jost W, Selbach O. Therapie der Migräne. Bremen (D): UNI-MED Verlag; 2001.

Jull G, Amiri M, Bullcok-Saxton J, Darnell R, Lander C. Cervical musculoskeletal impairment in frequent intermittent headache. Part 1: Subjects with single headaches. Cephalalgia 2007;27:793-802.

Kallela M, Färkkilä M, Saijonmaa O, Fyhrquist F. Endothelin in migraine patients. Cephalalgia 1998 Jul-Aug;18(6):329-32.

Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. Sci Transl Med 2014 Jan 8;6(218)ra5.

Kasseroller R, Brenner E. Wirkungsweise der Manuellen Lymphdrainage. In: Kompendium der Lymphangiologie. 5. unv. Aufl. Stuttgart (D) - New York: Georg Thieme Verlag; 2015. S. 3-4.

Kathmann N, Jonitz L, Engel RR. Cognitive determinants of the postimperative negative variation. Psychophysiology 1990 May;27(3):256-63.

Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology 2004 Mar 9;62(5):788-90.

Kaube H, Herzog J, Käufer T, Dichgans M, Diener HC. Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. Neurology

2000 Jul 12;55(1):139-41.

Kellgren JH. Observations on referred pain arising from muscle. Clin Sci 1938;3:175-90.

Kennedy WP. The placebo reaction. Med World. 1961 Sep;95:203-5.

Kimoto K, Aiba S, Takashima R, Suzuki K, Takekawa H, Watanabe Y et al. Influence of barometric pressure in patients with migraine headache. Intern Med 2011;50(18):1923-8.

Kipp J, Jüngling G. Einführung in die praktische Gerontopsychiatrie. Zum verstehenden Umgang mit alten Menschen. 4. aktual. Aufl. München (D) - Basel (CH): Ernst Reinhardt Verlag; 2007. S. 1-25.

Knippers R. Epigenetik. In: Eine kurze Geschichte der Genetik. 2. Aufl. Berlin (D): Springer-Verlag; 2017. S. 327-54.

Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AÖ. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. Cephalalgia 2003;23:972-6.

Korosec BJ. Manual lymphatic drainage therapy. Home Health Care Management & Practice 2004(16); 6:499-511.

Kovács K, Hermán F, Filep J, Jelencsik I, Magyar K, Csanda E. Platelet aggregation of migraineurs during and between attacks. Cephalalgia 1990 Aug;10(4):161-5.

Krahl J. Die Effektivität der physiotherapeutischen Behandlung von Migränepatienten mit Manueller Lymphdrainage anhand von drei Einzelfallstudien. Physioscience 2005;1(2):52-7.

Krome S. [Migraine: treatment and prevention]. Dtsch Med Wochenschr 2014 Feb;139(9):414-5.

Kropp P, Göbel H, Dworschak M, Heinze A: Elektrophysiologische Untersuchungen bei Kopfschmerzen: Die „contingent negative variation“ (CNV). Der Schmerz 1996;10:130-4.

Krymchantowski AV, Silva MT, Barbosa JS, Alves LA. Amitriptyline versus

Amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study. *Headache* 2002 Jun;42(6):510-4.

Kuan T. Current studies on myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:365-9.

Kubik A, Biedroń A. Neurofeedback therapy in patients with acute and chronic pain syndromes--literature review and own experience. *Przegl Lek* 2013;70(7):440-2.

Kubik S, Manestar M. Topographic relationship of the ventromedial lymphatic bundle and the superficial inguinal nodes to the subcutaneous veins. *Clinical Anatomy* 1995;8(1):25-8.

Kubik S. Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems. In: Földi M, Kubik S *Lehrbuch der Lymphologie*. 6. Aufl. Stuttgart (D): Urban & Fischer-Verlag; 2005. S. 133-74.

Kurz I. Einführung in die Manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder Band II: Therapie I. Heidelberg (D): KF Haug Verlag; 1986.

Kurz I. Einführung in die Manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder Band III: Therapie II. Heidelberg (D): KF Haug Verlag; 1984.

Láinez MJ, Freitag FG, Pfeil J, Ascher S, Olson WH, Schwalen S. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. *Eur J Neurol* 2007;14(8):900-6.

Lampl C, Huber G, Adl J, Luthringshausen G, Franz G, Marecek S et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *Eur J Neurol* 2009 Aug;16(8):943-8.

Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Dec;76(12):1730-2.

Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. *Arch Neurol* 1966 Oct;15(4):356-61.

Landgraf MN, Ertl-Wagner B, Koerte IK, Thienel J, Langhagen T, Straube A, et al. Alterations in the trapezius muscle in young patients with migraine -- a pilot case series with MRI. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(3):372-6.

Lange U, Oelzner P, Uhlemann C. Dercum's disease (Lipomatosis dolorosa): successful therapy with pregabalin and manual lymphatic drainage and a current overview. *Rheumatol Int* 2008 Nov;29(1):17-22.

Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. 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* 2011;31(1):17-35.

Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as a treatment for migraine. *Ann Behav Med* 2006;32:50-9.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979 Jun;6(3):283-304.

Lemstra M, Stewart B, Olszynski WP. Effectiveness of multidisciplinary intervention in the treatment of migraine: a randomized clinical trial. *Headache* 2002 Oct;42(9):845-54.

Levine JD, Gordon NC, Jones RT, Fields HL. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature* 1978 Apr 27;272(5656):826-7.

Licht G, Müller-Ehrenberg H, Mathis J, Berg G, Greitemann G. Untersuchung myofaszialer Triggerpunkte ist zuverlässig. *Manuelle Medizin* 2007;45(6):402-8.

Limmroth V, Diener HC. Neues zu Pathophysiologie und Therapie der Migräne. *Notfallmedizin* 2003;29:32-41.

Limmroth V, Katsarava Z, Liedert B, Guehring H, Schmitz K, Diener HC, Michel MC. An in vivo rat model to study calcitonin gene related peptide release following activation of the trigeminal vascular system. *Pain* 2001;92(1-2):101-6.

Limmroth V, Pageler I. Kopfschmerzen - Migräne. In: Berlitz P. *Klinische Neurologie*. 3. erw. vollst. überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg (D): Springer-Verlag; 2011. S. 651.

Linde K, Streng a, Jürgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes M, Weidenhammer W, Willich S, Melchart D. Acupuncture for patients with migraine. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2118-25.

Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;102(1):112-6.

Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007 Jan 30;68(5):343-9.

Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004 Dec 28;63(12):2240-4.

Lodi R, Kemp GJ, Montagna P, Pierangeli G, Cortelli P, Iotti S et al. Quantitative analysis of skeletal muscle bioenergetics and proton efflux in migraine and cluster headache. *J Neurol Sci* 1997 Feb 27;146(1):73-80.

Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015 Jul 16;523(7560):337-41.

Lucas KR, Polus BI, Rich PA. Latent myofascial trigger points: their effects on muscle activation and movement efficiency. *J Bodyw Mov Ther* 2004;8:160-6.

Lucas KR, Rich PA, Polus BI. Muscle activation patterns in the scapular positioning muscles during loaded scapular plane elevation: the effects of Latent Myofascial Trigger Points. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2010 Oct;25(8):765-70.

Lucas KR. The impact of latent trigger points on regional muscle function. *Curr Pain Headache Rep* 2008 Oct;12(5):344-9.

Lüdemann W, von Rautenfeld DB, Samii M, Brinker T. Ultrastructure of the cerebrospinal fluid outflow along the optic nerve into the lymphatic system. *Child's Nervous System* 2005;21(2):96-103.

Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by

physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2016 Apr;36(5):474-92.

Maizels M, Aurora S, Heinricher M. Beyond Neurovascular: Migraine as a Dysfunctional Neurolimbic Pain Network. *Headache* 2012 Nov-Dec; 52(10):1553-65.

Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987 Dec;7(12):4129-36.

Martins KM, Bordini CA, Bigal ME, Speciali JG. Migräne in the elderly: a comparison with migraine in young adults. *Headache*. 2006;46(2):312-6.

Mascagni P, Bellini GB. *Istoria Completa Dei Vasi Linfatici*. Vol.II. Florence (I): Presso Eusebio Pacini e Figlio; 1816. p. 195.

Mathias J. Experimentelle Untersuchungen zur Auswirkung einer Kopflymphdrainage auf den vegetativen Tonus und die Hautdurchblutung bei Migränepatienten im anfallfreien Intervall [Dissertation]. Berlin (D): Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2011.

Mc Kenzie R. Die Selbstbehandlung für den Nacken. Originaltitel: Treat your own neck. Übersetzt von W. Fasser, J. Bissig. 1. Aufl.: Zürich (CH): Spinal Publications Switzerland; 1986.

McNulty WH, Gevirtz RN, Hubbard DR, Berkoff GM. Needle electromyographic evaluation of trigger point response to a psychological stressor. *Psychophysiology* 1994 May;31(3):313-6.

Melzack R, Katz J. *Pain*. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci 2013 Jan;4(1):1-15.

Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Review. *Science* 1965 Nov 19;150(3699):971-9.

Mense S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int* 2008 Mar;105(12):214-9.

Mense S, Simons DG, Russel IJ. *Muscle pain - Understanding its Nature, Diagnosis, and Treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001

Meyer B, Keller A, Wöhlbier HG, Overath CH, Müller B, Kropp P. Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *J Headache Pain* 2016;17:37.

Miller A. Manuelle Lymphdrainage bei Hautmetastasen, ein Tabu ? *LymphForsch* 2003;7(2):87-9.

Miranda-Vilela AL, Alves PC, Akimoto AK, Pereira LC, Nazaré Klautau-Guimarães Md, Grisolia CK. The effect of hydrogen peroxide-induced oxidative stress on leukocytes depends on age and physical training in healthy human subjects carrying the same genotypes of antioxidant enzymes' gene polymorphisms. *Am J Hum Biol* 2010 Nov-Dec;22(6):807-12.

Morschitzky H. Medikamentöse Behandlung bei Angststörungen. In: *Angststörungen Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe*. 4. überarb. erw. Aufl. Wien - New York: Springer-Verlag; 2009. S. 688.

Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984 Aug;16(2):157-68.

Müller A. Manuelle Lymphdrainage bei Hautmetastasen, ein Tabu? *LymphForsch* 2003;7(2):87-9.

Mukamal KJ, Wellenius GA, Suh HH, Mittleman MA. Weather and air pollution as triggers of severe headaches. *Neurology* 2009 Mar 10;72(10):922-7.

Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, Nyholt DR, Martin NG, MacGregor AJ, Cherkas LF, Boomsma DI, Palotie A. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 2003;6:422-31.

Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*. 13. voll. überarb. Aufl. Stuttgart (D): Thieme Verlag; 2013. S. 594-600.

Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR. Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988 Jul 23;2(8604):189-92.

Myburgh C, Lauridsen HH, Larsen AH, Hartvigsen J. Standardized manual palpation of myofascial trigger points in relation to neck/shoulder pain; the

influence of clinical experience on inter-examiner reproducibility. *Manual therapy* 2011;16(2):136-40.

Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010 May;30(5):599-609.

Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain* 2007 Mar;128(1-2):111-27.

Neumann AE. Lymphdrainage bei Migräne [Diplomarbeit]. Stolzalpe (A): Akademie für den physiotherapeutischen Dienst Stolzalpe; 2003.

Nijs J, Lluch Gírbés E, Lundberg M, Malfliet A, Sterling M. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Man Ther* 2015 Feb;20(1):216-20.

Obermann M, Holle D, Nägel S, Rabe K, Katsarava Z, Diener HC. Neues zu Kopfschmerzen 2013 - ein Update. *Akt Neurol* 2013;40:393-9.

O'Carroll CP. Migraine and the limbic system: closing the circle. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(4):12-23.

Oerter R. Entwicklungspsychologie. 5. vollst. überarb. Aufl. Weinheim (D): Beltz-Verlag; 2002.

Oesch P. Die Selbstbehandlung des zervikalen Kopfschmerzes nach McKenzie. *Schweizerischer Physiotherapeut* 1997;11:9-15.

Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain* 1975;1:379-84.

Okada H, Araga C, Takeshima T, Nakashima K. Plasma lactic acid and pyruvic acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache* 1998 Jan;38(1):39-42.

Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978 Nov;18(5):268-71.

Oliveira AB, Ribeiro RT, Mello MT, Tufik S, Peres MFP. EHMTI-0267. Plasma anandamide concentration after aerobic exercise training in healthy individuals and episodic migraine patients. *The Journal of Headache and Pain* 2014;15(Suppl1):E22.

Olson LE, Millar AL, Dunker J, Hicks J, Glanz D. Reliability of a clinical test for deep cervical flexor endurance. *J Manipulative Physiol Ther* 2006 Feb;29(2):134-8.

Overath CH, Darabaneanu S, Evers MC, Gerber WD, Graf M, Keller A et al. Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *J Headache Pain* 2014 Feb 14;15:11.

Papathanasiou GS. Neuraltherapie: Von der Gate control Theorie zur Neuromatrix. *Neuraltherapie-Regulationsmedizin. Ganzheitsmedizin* 2006;3(19):5-9.

Penzien DB, Andrasik F, Freidenberg BM, Houle TT, Lake AE 3rd, Lipchik GL et al. Guidelines for trials of behavioral treatments for recurrent headache, first edition: American Headache Society Behavioral Clinical Trials Workgroup. *Headache* 2005 May;45 Suppl 2:110-32.

Penzien DB, Irby MB, Smitherman TA, Rains JC, Houle TT. Well-established and empirically supported behavioral treatments for migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2015 Jul;19(7):34.

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia--imaging a shared neuronal network. *Science* 2002 Mar 1;295(5560):1737-40.

Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M, Meisinger C, Ladwig KH, Evers S et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia* 2009 Jan;29(1):48-57.

Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2003 May;4(5):386-98.

Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC et al. Melatonin--a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1994 Nov 17;738:419-20.

Posadzki P, Ernst E. Spinal manipulations for the treatment of migraine: a systematic review of randomized clinical trials. *Cephalalgia* 2011;31:964-70.

Pusic KM, Pusic AD, Kemme J, Kraig RP. Spreading depression requires microglia and is decreased by their M2a polarization from environmental enrichment. *Glia* 2014 Jul;62(7):1176-94.

Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia* 2009 Jun;29(6):642-9.

Radtke A, Neuhauser H. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia* 2012 Oct;32(14):1023-30.

Ragginer C, Lechner A, Bernecker C, Horejsi R, Möller R, Wallner-Blazek M et al. Reduced urinary glutamate levels are associated with the frequency of migraine attacks in females. *Eur J Neurol* 2012 Aug;19(8):1146-50.

Rajapakse T, Pringsheim T. Nutraceuticals in migraine: a summary of existing guidelines for use. *Headache* 2016 Apr;56(4):808-16.

Rapoport AM, Bigal ME. Preventive migraine therapy: what is new. *Neurol Sci* 2004 Oct;25 Suppl 3:S177-85 Review.

Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991 11(3):129-34.

Rautenfeld DBerens v, Lubach D, Wenzel-Hora B, Klanke J, Hunneshagen C. New techniques of demonstrating lymph vessels in skin biopsy specimens and intact skin with the scanning electron microscope. *Archives of dermatological research* 1987;279(5):327-34.

Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res* 2010;181:127-51.

Reitinger A, Radner H, Tilscher H, Hanna M, Windisch A, Feigl W. Morphologische Untersuchung an Triggerpunkten. *Man Med* 1996;34:256-62.

Reuter U. Pathomechanismen der Migräne [Habilitationsschrift]. Berlin (D): med. Fakultät der Charité - Univ. Med. Berlin; 2004.

Richter F, Lehmenkühler A. [Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura]. *Schmerz* 2008 Oct;22(5):544-6.

Robbins MS, Kuruvilla D, Blumenfeld A, Charleston L 4th, Sorrell M, Robertson CE et al. Trigger point injections for headache disorders: expert consensus methodology and narrative review. *Headache* 2014;54(9):1441-59.

Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions; A 3-T MRI study. *Stroke* 2006;37:1765.

Rogge H, Heusinger von Waldegg G. Lymphedema in cases of autoaggressive diseases. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 1998:51-3.

Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002 Mar;22(2):137-41.

Rudolf M, Górniak M, Petzoldt J, Schäfer K, Weißels N. cronbachs alpha. 2014. (Zitiert am 08. Aug. 2017). Available from: URL: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/cronbachs-alpha-using-spss-statistics.php>.

Russel MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995 Aug 26;311(7004):541-4.

Rusznayk I, Foldi M, Szago G. Lymphangiospasm. *Acta Med Scand* 1950;137(1):37-42.

Samaie A, Asghari N, Ghorbani R, Arda J. Blood magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study; *Pan Afr Med J*. 2012;11: 46.

Sánchez-del-Río, M, Reuter, U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Current Opinion in Neurology*. 2004;17:289-93.

Sandor PS. Migraine excitability. *Cephalalgia* 2007 Dec;27(12):1440-1.

Sangestan MS. Substanzmissbrauch und Bewältigungsstrategien bei MigränpatientInnen [Diplomarbeit]. Wien (A): Fakultät für Psychologie der Universität Wien; 2015.

Schabert E, Crow WT. Impact of osteopathic manipulative treatment on cost of care for patients with migraine headache: a retrospective review of patient records. *J Am Osteopath Assoc* 2009 Aug;109(8):403-7.

Schleip R. Faszien und Nervensystem. *Osteopatische Medizin* 2003;4(1):20-8.

Schmitter M, List T, Wirz S. Erfassung der Schmerzintensität mit eindimensionalen Skalen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107(4):279-84.

Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998 Feb;50(2):466-70.

Schomacher J. Falsch positiver Stabilitätstest der Ligamenta alaria. *Manuelle Therapie* 2000;4:127-32.

Schomacher J. Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. *Physioscience* 2008;4:125-33.

Schorn CF, Diener HC. Neues bei Kopfschmerzen. *Akt Neurol* 2008;35:328-33.

Schuh-Hofer S, Treede RD. Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes. In: Claßen J, Appenrodt P, Schnitzler A, Herausgeber. *Interventionelle Neuropsychiatrie-Grundlagen und therapeutische Anwendungen*. Stuttgart (D): Thieme; 2012. S. 142-6.

Schultz JH. Das autogene Training. (Konzentrierte Selbstentspannung). Versuch einer klinisch-praktischen Darstellung. 1. Aufl. Leipzig: Georg Thieme Verlag 1932.

Sciotti VM, Mittak VL, DiMarco L, Ford KM, Plezbert J, Santipadri E et al. Clinical precision of myofascial trigger point location in the trapezius muscle. *Pain* 2001;93(3):259-66.

Sendera M, Sendera A. Krankheitsbilder-Kopfschmerz-Migräne. In: *Chronischer Schmerz - Schulmedizinische, komplementärmedizinische und psychotherapeutische Aspekte*. 1. Aufl. Wien (A): Springer-Verlag; 2015. S. 48.

Seng EK, Holroyd KA. Behavioral migraine management modifies behavioral and cognitive coping in people with migraine. *Headache* 2014 Oct;54(9):1470-83.

Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995;61:277-84.

Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G et al. Increased Translocator Protein Distribution Volume, A Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes. *JAMA Psychiatry* 2015 March; 72(3):268-75.

Shah JP, Philips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *Appl Physiol.* 2005;99:1977-84.

Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, Parikh S, Nakamura LY, Phillips TM, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 2008, 89:16-23.

Shevel E. Craniomandibular muscles, intraoral orthoses and migraine. *Expert Rev Neurother* 2005 May;5(3):371-7.

Shevel E., Spierings ELH. Cervical muscles in the pathogenesis of migraine headache. Review. *J Headache Pain* 2004;5(1):12-4.

Shirahige L, Melo L, Nogueira F, Rocha S, Monte-Silva K. Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2016 Nov;56(10):1565-96.

Sicuteri F, Del Bene E, Fonda C. Sex, migraine and serotonin interrelationships. *Monogr Neural Sci* 1976;3:94-101.

Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Tumer IM, Lipton RB, Diener HC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013 Aug 15;331(1-2):48-56.

Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004;24Suppl2:2-7.

Silva GS, Vicari P, Figueiredo MS, Junior HC, Idagawa MH, Massaro AR. Migraine-mimicking headache and sickle cell disease: a transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 2006 Jun;26(6):678-83.

Simons DG, Travell JG, Simons LS. Übersicht der Kopf- und Halsregion - Schmerz- und Muskelübersicht. In: *Handbuch der Muskel-Triggerpunkte, Obere Extremität, Kopf und Rumpf*. 2nd ed. München (D): Elsevier GmbH Urban & Fischer; 2002. S. 254-89.

Singer AB, Buse DC, Seng EK. Behavioral treatments for migraine management: useful at each step of migraine care. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015 Apr;15(4):14.

Siniatchkin M, Averkina N, Andrasik F, Stephani U, Gerber WD. Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neurosci Lett*. 2006 May 29;400(1-2):121-4.

Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group. *Headache* 1998 Jun;38(6):442-5.

Sjaastad O, Fredriksen TA, Sand T. The localization of the initial pain of attack. A comparison between classic migraine and cervicogenic headache. *Funct Neurol* 1989 Jan-Mar;4(1):73-8.

Stankewitz A, May A. [Cortical dysbalance in the brain in migraineurs - hyperexcitability as the result of sensitisation?]. *Schmerz* 2008 Feb;22 Suppl 1:17-21.

Steindler A. The interpretation of sciatic radiation and the syndrome of low-back pain. *J Bone Joint Surg Am* 1940;22:28-34.

Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003 Sep;23(7):519-27.

Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999 Sep 22;53(5):988-94.

Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability

worldwide. *Cephalalgia* 2007 Mar;27(3):193-210.

Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Trovnik E, Aamodt AH, Sand T, Hagen K. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*; 2014 Jun;34(7):523-32.

Strassmann, A.; Raymond, S.; Burstein, R.: Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996;384:560-4.

Straube A, Aicher B, Förderreuther S, Eggert T, Köppel J, Möller S, Schneider R, Haag G.: Period prevalence of self-reported headache in the general population in Germany from 1995-2005 and 2009: results from annual nationwide population-based cross-sectional surveys. *J Headache Pain* 2013;14(1):11.

Straube A, Hinz B, Kropp P, Förderreuther S, Lampl C, Sandor P et al. Kopf- und Gesichtsschmerzen im Alter. *Nervenheilkunde* 2012;31:733-57.

Syrjala KL. Integrating medical and psychological treatments for cancer pain. In: Chapman CR, Foley KM. *Current and emerging issues in cancer pain: research and practice*. 1. ed. New York (USA): Raven Press; 1993. p. 393-409.

Talebi M, Savadi-Oskouei D, Farhoudi M, Mohammadzade S, Ghaemmaghamihezaveh S, Hasani A et al. Relation between serum magnesium level and migraine attacks. *Neurosciences (Riyadh)* 2011 Oct;16(4):320-3.

Tali D, Menahem I, Vered E, Kalichman L. Upper cervical mobility, posture and myofascial trigger points in subjects with episodic migraine: Case-control study. *J Bodyw and Mov Ther* 2014;18(4):569-75.

Tampin B. Der Glaube ist entscheidend - wie tragen wir dazu bei? *Physioscience* 2014;10(2):45-6.

Tanno-Rast H. *Praxisbuch Myofasziale Triggerpunkte. Diagnostik - Therapie - Wirkungen*. 1. Aufl. München (D): Urban & Fischer Verlag; 2014.

Tan SS, Zhan W, Poon CJ, Han X, Marre D, Boodhun S et al. Melatonin promotes survival of nonvascularized fat grafts and enhances the viability and migration of human adipose-derived stem cells via down-regulation of acute inflammatory cytokines. *J Tissue Eng Regen Med* 2017 May 9.[Epub ahead of print].

Tarlov AR, Ware JE Jr, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study: An applicaiton of methods for monitoring the results of medical care. JAMA 1989 Aug 18;262(7):925-30.

Taubert K. Migräneanfälligkeit und Migräneauslöser – Die vernachlässigten Migränetherapievarianten / Susceptibility to migraine and migraine triggers – The neglected migraine therapy variants. 1 ed. Norderstedt (D): Book on Demand; 2014.

Taxer B, Westerhuis P, von Piekartz H. Unterscheiden sich die pathobiologischen Mechanismen von zervikogenem Kopfschmerz von jenen der Migräne und Spannungskopfschmerz? Systematischer Review Manuelle Therapie 2014 ;18 :134-43.

Tefft AJ, Jordan IO. Eye Movement Desensitization Reprocessing as treatment for chronic pain syndromes: a literature review. J Am Psychiatr Nurses Assoc 2016 Apr 5. [Epub ahead of print]

Todt U, Dichgans M, Jurkat-Rott K, Heinze A, Zifarelli G, Koenderink JB, Goebel I, et al. Rare missense variants in ATP1A2 in families with clustering of common forms of migraine. Hum Mutat 2005;26(4):315-21.

Travell J, Rinzler S, Herman M. Pain and disability of the shoulder and arm - Treatment by intramuscular infiltration with procaine hydrochloride. JAMA 1942;120(6):417-22.

Travell J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. Postgrad. Med. 1952;11:425-34.

Travell J, Simons DG, Simons LS, Cummings BD. Myofascial pain and dysfunction. The trigger points manual - Volume 1. Upper Half of Body. 2nd ed. London, Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.

Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. JAMA 2003 Jan 1;289(1):65-9.

Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. J Manipulative Physiol Ther 2000 Feb;23(2):91-5.

Twycross R, Harcourt J, Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:273-82.

Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 2011;31(14):1428-38.

Vauth C, Greiner W. Kosten in der Schmerztherapie. *Gesundh ökon Qual manag* 2011;16:3-9.

v. Campenhausen H, Krause IU. Akupunkt-Massage nach Penzel: die sanfte Alternative bei Migräne. *EHK* 2007;56:260-4.

Veiga AP, Duarte ID, Avila MN, da Motta PG, Tatsuo MA, Francischi JN. Prevention by celecoxib of secondary hyperalgesia induced by formalin in rats. *Life Sci* 2004 Oct 22;75(23):2807-17.

Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Buse RB, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 2010 Sep;30(9):1065-72.

Vincent MB, Luna RA. Cervicogenic headache: a comparison with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* 1999;19 Suppl 25:11-6.

Vivian-Taylor J, Hickey M. Menopause and depression: is there a link? *Maturitas* 2014;79(2):142-6.

Voerman JS, Klerk Cd, Mérelle SY, Aartsen E, Timman R, Sorbi MJ et al. Long-term follow-up of home-based behavioral management training provided by migraine patients. *Cephalalgia* 2014 Apr;34(5):357-64.

Voigt K, Liebnitzky J, Burmeister U, Sihvonen-Riemenschneider H, Beck M, Voigt R et al. Efficacy of osteopathic manipulative treatment of female patients with migraine: results of a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2011 Mar;17(3):225-30.

Von Piekartz H. Zervikogene Kopfschmerzen: Klassifikationen sinnvoll einsetzen. *Manuelle Therapie* 2014;18:159-65.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2163-96.

Vuković-Cvetković V, Plavec D, Lovrenčić-Huzjan A, Galinović I, Serić V, Demarin V. Is iron deficiency anemia related to menstrual migraine? Post hoc analysis of an observational study evaluating clinical characteristics of patients with menstrual migraine. *Acta Clin Croat* 2010 Dec;49(4):389-94.

Wachholtz AB, Malone CD, Pargament KI. Effect of different meditation types on migraine headache medication use. *Behav Med* 2015 Apr;11:1-8.

Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 1996 May;46(5):1404-9.

Watson DH, Drummond PD. Cervical referral of head pain in migraineurs: effects on the nociceptive blink reflex. *Headache* 2014a;54(6):1035-45.

Watson DH, Drummond PD. Head pain referral during examination of the neck in migraine and tension-type headache. *Headache* 2012;52(8):1226-35.

Watson DH. Zervikogene Kopfschmerzen : Diagnosekriterien im « Praxistest ». *Manuelle Therapie* 2014b;18:166-70.

Weiß J. Referate. BMI: Welchen Einfluss hat er auf Kopfschmerzen? *Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 2008;24:255-7.

Weiß T. Plazebo-Effekte. In: van den Berg F. *Angewandte Physiologie - Schmerzen verstehen und beeinflussen*. Band 4. 1. Aufl. Stuttgart (D): Thieme Verlag; 2003. S. 369.

Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001 Jul-Aug;41(7):629-37.

Wittlinger H, Wittlinger A, Wittlinger D, Wittlinger M. *Dr. Vodder's Manual Lymph Drainage: A Practical Guide*. 1. Aufl. Stuttgart (D) - New York (USA): Thieme Verlag; 2010.

Wittlinger H, Wittlinger G. Einführung in die Manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder Band I: Grundkurs. 1. Aufl. Heidelberg (D): KF Haug Verlag; 1978, 6. Aufl. 1984.

Woodfield HC 3rd, Hasick DG, Becker WJ, Rose MS, Scott JN. Effect of Atlas vertebrae realignment in subjects with migraine: an observational pilot study. *Biomed Res Int* 2015;2015:630472.

Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994 Dec 22;331(25):1689-92.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011 Mar;152(3 Suppl):2-15.

Xu YM, Ge HY, Arendt-Nielsen L: Sustained nociceptive mechanical stimulation of latent myofascial trigger point induces central sensitization in healthy subjects. *J Pain* 2010;11:1348-55.

Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2011 Nov;31(15):1510-21.

Yang L, Kress BT, Weber HJ, Thiyagarajan M, Wang B, Deane R et al., Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med* 2013 May 1;11:107.

Yang Y, Que Q, Ye X, Zheng Gh. Verum versus sham manual acupuncture for migraine: a systematic review of randomised controlled trials. *Acupunct Med* 2016 Apr;34(2):76-83.

Yedikardachian D, Quasthoff S, Lechner AT, Giuliani A, Fazekas F. [Migraine prophylaxis with trigger point therapy and lymphatic drainage: A pilot study]. *Wien Med Wochenschr* 2017 Nov;167(15-16):359-67.

Yilmaz N, Aydin O, Yegin A, Titak A, Eren E. Increased levels of total oxidant status and decreased activity of arylesterase in migraineurs. *Clin Biochem* 2011 Jul;44(10-11):832-7.

Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezyurt M, Kaesewinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012;13(3):215-23.

Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. *Med Sci Monit* 2009 Jan;15(1):CR16-9.

Zöltzer H. Das initiale Lymphendothel ist aktiv an der Lymphbildung beteiligt. *LymphForsch* 2001;5(1):7-17.

Zöltzer H. Funktionelle Anatomie der Lymphbildung. *LymphForsch* 2003;7(2):60-8.

Zöltzer H, Suárez-Sabatés C. Ultrastrukturelle Besonderheiten des Lymphendothels. Eine transmissionselektronenmikroskopische Studie. *LymphForsch* 2002;6(2):69-78.

Zsombók T, Juhász G, Gonda X, Vitrai J, Bagdy G. Effect of autogenic training with cognitive and symbol therapy on the treatment of patients with primary headache. *Psychiatr Hung* 2005;20(1):25-34.

12. Anhang

PatientInneninformation¹ und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

DIE WIRKSAMKEIT DER MANUELLEN TRIGGERPUNKT-THERAPIE UND DER KOMBINATIONSTHERAPIE MANUELLE TRIGGERPUNKT-THERAPIE UND MANUELLE LYMPHDRAINAGE ZUR PROPHYLAXE DER MIGRÄNE MIT ODER OHNE AURA. EINE RANDOMISIERTE PLACEBO- UND PARALLELGRUPPEN KONTROLLIERTE PILOT-STUDIE

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Der Zweck dieser klinischen Studie ist die Untersuchung, ob eine bekannte manuelle Technik (die Manuelle Triggerpunkt-Therapie), welche die Schmerzpunkte in der Muskulatur behandelt, Migräneanfällen vorbeugen kann. Weiters, ob diese manuelle Technik kombiniert mit der Manuellen Lymphdrainage noch besser zur Vorbeugung der Migräne wirkt.

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Studie wird an mehreren Orten durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr 40 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird voraussichtlich zwischen 18 und 24 Wochen dauern.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Studie werden im Abstand von *4 Wochen* die folgenden Untersuchungen durchgeführt: Befragung (Gewicht, Größe, aktuelle Medikamente mit Dosis), klinische Untersuchung (Blutdruck im Sitzen, Puls, Temperatur, neurologische und internistische Untersuchung). 1 mal pro Woche während insgesamt 6 nachfolgenden Wochen wird Ihnen eine manuelle Therapie von 20 bis 50 Minuten gefolgt von 20 Minuten Nachruhe verabreicht; dafür werden 6 Besuchen insgesamt notwendig. Sie werden gebeten, für die Untersuchungen in die Kopfschmerz-Ambulanz und für die Behandlungen in die Physiotherapie der Univ. Klinik für Neurologie LKH Graz jeweils zu kommen. Insgesamt sind ca. 11 Besuche notwendig. Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Studienarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Studie.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?

Es ist möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen, wahrscheinlich kommt es aber unter dieser Studie zu einer Reduktion der Häufigkeit und Intensität von Migräne-Anfällen. Weiters ist eine Abnahme des Bedarfes an Medikamenten und eine Reduktion sekundärer Medikamenten-bedingter Kopfschmerzen zu erwarten.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Es können die im Rahmen dieser klinischen Studie durchgeführten Maßnahmen zu Beschwerden führen: Kurzfristig und nur vorübergehend könnten Migräneanfälle ausgelöst bzw. verstärkt werden. Es könnte nur unmittelbar während der Behandlung und vorübergehend bis wenigen Tagen danach an der Haut bzw. an der Muskulatur Druck- oder Berührungs-Schmerzen entstehen. In seltenen Fällen könnten auch kurzfristig leichte Blutergüsse an den behandelnden Stellen entstehen. Alle diese Beschwerden und Risiken sind jedoch selten und nur vorübergehend also gering; sie stellen keine Dauerzustände dar.

5. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

Sie sollten während der Studie keine neuen Migräne-Medikamente zur Vorbeugung der Migräne sowie keine Kortisontherapie oder übermäßig Ihre üblichen Medikamente wie z.B. Aspirin einnehmen. Sie dürfen dagegen Ihre üblichen Migräne- und Kopfschmerz-Medikamenten nach Bedarf und ohne Überschreitung der von Ihrem Arzt angegebenen Maximal-Dosis weiter einnehmen.

6. Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Für die Studie wird das tägliche Ausfüllen eines Kopfschmerzkalenders über ca. 24 Wochen und eines Fragebogens zu Ihrer Lebensqualität mit 29 Fragen ca. 5 mal gebeten. Ohne dieses Ausfüllen ist eine Datenerhebung nicht möglich und die Studie muss unterbrochen werden.

7. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten im Verlauf der klinischen Studie irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

8. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Studienarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht entsprechen;
- b) Ihr Studienarzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist;

9. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Studienärzte und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

10. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie außer Reisekosten keine zusätzlichen Kosten.

11. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Studienarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: OA. Dr. med. univ. Anita Lechner.....

Ständig erreichbar unter:(0316) 385 81700.....

Name der Kontaktperson: Dipl. PT Delphine Yedikardachian, M.Sc.....

Ständig erreichbar unter: 0699 81 90 70 01.....

12. Sollten andere behandelnde Ärzte von der Teilnahme an der klinischen Studie informiert werden?

13. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie „*Wirksamkeit von Manueller Triggerpunkt-Therapie und Manueller Lymphdrainage bei Migräne*“ teilzunehmen.

Ich bin von Frau OA *Dr.med.* Lechner Anita ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 5 Seiten umfaßt gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Studienarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Studienarztes.)

Standardisierter Erhebungsbogen der demographischen und klinischen Daten

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Festnetz-Telefon:

Handy-Nummer:

e-mail:

Datum:

Teilnahme an Studie in vergangenen 3 Monaten? Ja ☐ / nein ☐

Teilnahme an dieser Studie? Ja ☐ / nein ☐

Wenn nein, warum nicht?

Diagnose: Migräne mit ☐ / ohne ☐ Aura

Beginn:

Datum:

Attackenfrequenz in letzten 3 Monaten:

...../Monat

Med. Prophylaxe?

Ja ☐ /nein ☐

Wenn ja, welche?

Seit wann?

Reduzierung der Attacken? Ja ☐ /nein ☐

Vorherige Zahl der Attacken?

Besonderheiten:

Spannungskopfschmerz? (beide Kopfseiten, dumpf-drückend / ziehend, Intensität leicht bis mäßig, keine Verstärkung bei körperlicher Aktivität, Nackenmuskelverspannungen, schmerzempfindliche Nacken-

Muskeln): Ja ☐ /nein ☐

Gewicht:

Größe (in cm):

RR (sitzend):

Puls:

Aktuelle Medikamente mit Dosis und Therapiebeginn:

Antikoagulationsmedikamenten, Markoumar, Gerinnungsauffälligkeit? Ja ☐ /nein ☐

Aktuelle Schwangerschaft? Ja ☐ /nein ☐

Vorerkrankungen:

Internistische Untersuchung (Herz, Lunge, Schilddrüse, Carotissinussynd.):

Neurologische Untersuchung:

Hautverletzungen (Kopf, Gesicht, Hals, Nacken, Bauch): Ja ☐ /nein ☐

Sehr geehrte Patientin! Sehr geehrter Patient!

Migräne ist eine häufige Erkrankung, die die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen kann und bedarf deshalb einer gezielten, auf Ihre persönlichen Bedürfnisse ausgerichteten Behandlung. Dazu ist es erforderlich, dass die Beschwerden während einer Attacke sowie deren Dauer und Häufigkeit möglichst exakt erfasst werden.

Die Eintragungen in diesen Kopfschmerz-Kalender sind eine entscheidende Hilfe, um die Kopfschmerzen diagnostisch exakt einzuordnen, die für Sie optimale Therapie auszuwählen und die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen.

Tragen Sie deshalb an jedem Tag, an dem Sie Kopfschmerzen haben, die entsprechenden Merkmale in den Kopfschmerz-Kalender ein (am besten vor dem Zu-Bett-Gehen) und bringen Sie den Kopfschmerz-Kalender bei Ihrem nächsten Arztbesuch mit.

Name Patient/in

Name behandelnde Ärztin/behandelnder Arzt

Mein Kopfschmerz- Kalender

Dieser Kopfschmerz-Kalender wurde in Zusammenarbeit mit
Univ. Prof. Dr. Christian Wöber, Leiter der Kopfschmerzambulanz
an der Universitätsklinik für Neurologie Wien, erstellt.



A. MENARINI PHARMA GmbH

Pottendorfer Straße 25-27/3/3/Top 1, 1120 Wien

Tel. 01-879 95 85- 0 / Fax. 01 879 95 85-50, www.menarini.at

ID 05 DATE 07 2011

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

Leiden Sie an Kopfschmerzen (Migräne)?

Midas Fragebogen

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

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

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

Auswertung des MIDAS Fragebogens:

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

WHOQOL-BREF

Deutsche Version

Instruktionen

In diesem Fragebogen werden Sie danach gefragt, wie Sie Ihre Lebensqualität, Ihre Gesundheit und andere Bereiche Ihres Lebens beurteilen. **Bitte beantworten Sie alle Fragen.** Wenn Sie sich bei der Beantwortung einer Frage nicht sicher sind, wählen Sie bitte die Antwortkategorie, die Ihrer Meinung nach am ehesten zutrifft. Oft ist dies die Kategorie, die Ihnen als erste in den Sinn kommt.

Bitte beantworten Sie alle Fragen auf der Grundlage Ihrer eigenen Beurteilungskriterien, Hoffnungen, Vorlieben und Interessen. Bitte denken Sie bei der Beantwortung der Fragen an Ihr Leben **während der vergangenen zwei Wochen**. So könnte eine Frage zum Beispiel lauten:

	Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
Bekommen Sie von anderen Menschen die Unterstützung die Sie brauchen?	1	2	3	~~4~~	5

Bei dieser Frage sollen Sie das Feld ankreuzen, das am besten ausdrückt, in welchem Umfang Sie während der vergangenen zwei Wochen von anderen Menschen die Unterstützung erhalten haben die Sie brauchen. Wenn Sie während der vergangenen zwei Wochen von anderen Menschen überwiegend die Unterstützung erhalten haben die sie brauchen, kreuzen Sie das Feld mit der Zahl 4 an.

	Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
Bekommen Sie von anderen Menschen die Unterstützung die Sie brauchen?	~~1~~	2	3	4	5

Wenn Sie während der letzten zwei Wochen von anderen Menschen die Unterstützung die Sie brauchen überhaupt nicht erhalten haben, kreuzen Sie das Feld mit der Zahl 1 an.

ÜBER SIE

Was ist Ihr Geschlecht?

☐ Männlich

☐ Weiblich

Wann sind Sie geboren?

Tag	Monat	Jahr

Was ist Ihr höchster Schulabschluß?

☐ kein Abschluß

☐ Abitur

☐ Hauptschule

☐ Fachhochschule

☐ Mittlere Reife

☐ Universität

☐ Fachhochschulreife

☐ Postgraduiert (Dr.)

Wie ist Ihr Familienstand?

☐ Allein lebend

☐ Getrennt lebend

☐ Verheiratet

☐ Geschieden

☐ Mit Partner lebend

☐ Verwitwet

Sind Sie gegenwärtig krank?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, was ist Ihre Diagnose? _____

Bitte lesen Sie jede Frage, überlegen Sie, wie Sie sich in den vergangenen zwei Wochen gefühlt haben, und kreuzen Sie die Zahl auf der Skala an, die für Sie am ehesten zutrifft.

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittel-mäßig	Gut	Sehr gut
1	Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5
		Sehr un-zufrieden	Un-zufrieden	Weder zufrieden noch un-zufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
2	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, **wie stark** Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben.

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittel-mäßig	Ziemlich	Äußerst
3	Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?	1	2	3	4	5
4	Wie sehr sind Sie auf medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern?	1	2	3	4	5
5	Wie gut können Sie Ihr Leben genießen?	1	2	3	4	5
6	Betrachten Sie Ihr Leben als sinnvoll?	1	2	3	4	5
		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittel-mäßig	Ziemlich	Äußerst
7	Wie gut können Sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
8	Wie sicher fühlen Sie sich in Ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
9	Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, **in welchem Umfang** Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben oder in der Lage waren, bestimmte Dinge zu tun

		Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
10	Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
11	Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
12	Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
13	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?	1	2	3	4	5
14	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten zu Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5
		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
15	Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, wie **zufrieden, glücklich oder gut** Sie sich während der vergangenen zwei Wochen hinsichtlich verschiedener Aspekte Ihres Lebens gefühlt haben.

		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
16	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
17	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
18	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?	1	2	3	4	5
19	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?	1	2	3	4	5
20	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
21	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5

		Sehr un- zufrieden	Un- zufrieden	Weder zufrieden noch un- zufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
22	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5
23	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5
24	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?	1	2	3	4	5
25	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, **wie oft** sich während der vergangenen zwei Wochen bei Ihnen negative Gefühle eingestellt haben, wie zum Beispiel Angst oder Traurigkeit

		Niemals	Nicht oft	Zeit- weilig	Oftmals	Immer
26	Wie häufig haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression?	1	2	3	4	5

Hat Ihnen jemand beim Ausfüllen dieses Fragebogens geholfen? ☐ Ja ☐ Nein

Wie lange hat es gedauert, den Fragebogen auszufüllen? _____ Minuten

Haben Sie irgend welche Anmerkungen zu diesem Fragebogen?



Retraktion in Rückenlage; Blick vertikal, Kopf senkrecht nach unten drücken, „Schubladen“: 5-7 Sek. während dem Ausatmen halten.



Übung 1: Retraktion; a: Blick horizontal, b: "weg vom Camembert", c: Schubladen



Übung 2: Retraktion mit Überdruck



Sich selbst triggern



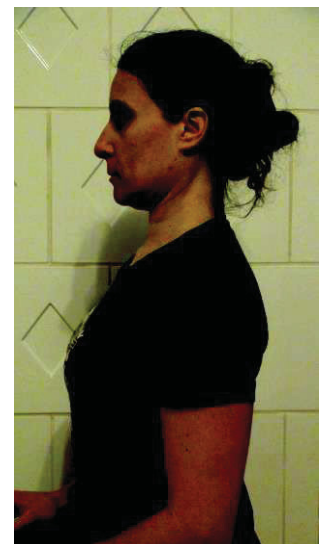
Übung 3: Auf Retraktion, Seitneigung nach li. mit Überdruck durch die li. Hand (Arm hängt am Kopf), re. Hand unten am Hocker fixiert; kurz (1-2 Sek.) zur HWS-Mobilisierung, 1' zur Muskel-Dehnung



Übung 1: Retraktion immer zw. Übung 3 und Übung 4!



Übung 4: Wie Übung 3 aber nach rechts



Übung 1: Retraktion am Ende von der Übung 4



Bild Oben: Sich selbst triggern: mit 2 Tennisbällen in einer Socke. Bild rechts: Sich selbst triggern; mit Ball gegen eine Wand rollen und auf Punkten drücken.





Übung 1: Retraktion immer vor Übung 5 und Übung 6!



Übung 5: Auf Retraktion; Dehnung re.; 1' (li. Arm hängt, re. Hand fixiert.)



Übung 6: wie Übung 5 li.



Übung 6 von vorne gesehen



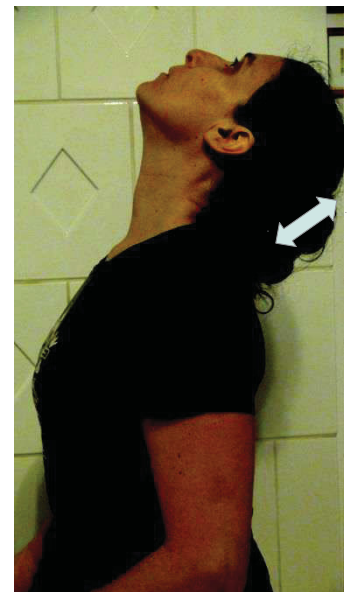
Übung 1: Retraktion immer zw. Übung 7 und Übung 8!



Übung 7: Auf Retraktion; nach li. mit Überdruck der Hände den Kopf drehen. 1-2 Sek. halten.



Übung 8: wie Übung 7 re.: Auf Retraktion; nach re. mit Überdruck den Kopf drehen.



Übung 9: Auf Retraktion; Kopf nach hinten bewegen, ev. kleine li./re. Bewegungen dazu. Danach Retraktion



Übung 10: Auf Retraktion; Kopf mit Überdruck nach vorne bewegen. Danach Retraktion und Übung 9



Übung 11: Auf Retraktion; Kopf nach hinten und re. mit Überdruck, danach Retraktion



Übung 12: wie Übung 11 nach li., danach Retraktion



Übung 13 und 14: Auf Retraktion; max. den Kopf drehen und zum Rumpf neigen. Überdruck mit Händen

