

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H.- J. Steiger
Abteilung Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Prof. Dr. med. J. Vesper

**Periphere Nervenstimulation der Occipitalnerven als
Behandlungsmöglichkeit der chronischen
therapierefraktären Migräne**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Lisa Kowatz
2016

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez.	Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan	
Erstgutachter:	Prof. Dr. med. Jan Vesper
Zweitgutachterin:	Prof. Dr. phil. Bettina Pollok

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Slotty P, Bara G, Kowatz L, Gendolla A, Wille C, Schu S, Vesper J (Jan 2015 (a)), Occipital nerve stimulation for chronic migraine: A randomized trial on subthreshold stimulation. *Cephalgia*, 35(1): 73-8.

Zusammenfassung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Untersuchung zur Occipitalnervenstimulation (ONS) in der Therapie der chronischen therapierefraktären Migräne. Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob diese Form der Therapie eine effektive Behandlung darstellt. Hierfür werden die beiden wesentlichen Faktoren, die Häufigkeit und das Schmerzniveau der Attacken, welche die Schwere der Migräne bestimmen, im zeitlichen Verlauf der ONS-Behandlung untersucht.

Die ONS nimmt seit mehreren Jahren einen immer größeren Stellenwert in der Therapie der chronischen therapierefraktären Kopfschmerzerkrankungen ein. Die Behandlungstechnik nutzt die Verschaltung oberflächlicher Hautnerven des Halses mit trigeminalen Strukturen, der trigemino- cervicale Komplex, zur Beeinflussung der zentralen Schmerzwahrnehmung.

Neben der Erfassung des Schmerzniveaus mittels der visuellen Analogskala (VAS) für Schmerzen sowie der Schmerztage pro Monat (Schmerztagebuch) kommt in der Evaluation des Behandlungserfolges der MIDAS- Fragebogen zum Einsatz. Mit Hilfe des MIDAS- Fragebogens (*Migraine Disability Assessment Score*) soll im postoperativen Verlauf die Schmerzreduktion der Probanden objektiviert werden. Die Ergebnisse zeigen, dass eine sukzessive Senkung des Schmerzniveaus festgestellt werden kann, welches ganz besonders vom 2.- 4. *follow- up* zu verzeichnen ist. Die Reduktion der Kopfschmerztage erfolgt allmählich, zeigt jedoch keine signifikante Reduktion. Auch die Reduktion des MIDAS ist nicht signifikant, da dieser *Score* in der Abhängigkeit von der Anzahl der Kopfschmerztage steht. Die Entwicklung der profitierenden Patienten nimmt zum 4. *follow- up* hin zu. Diese Daten zeigen, dass die Wirkung der ONS mit einer gewissen Latenz eintritt und ein zerebraler Wirkungsmechanismus, hervorgerufen durch die elektrische Stimulation, vermutlich dafür verantwortlich ist.

Die ONS stellt eine effektive Behandlungsform in der Therapie der chronischen therapierefraktären Migräne dar. Das minimalinvasive, reversible Verfahren bietet medikamentös und adjuvant austherapierten Patienten die Möglichkeit ihre Dauermedikation zu reduzieren oder diese gänzlich auszusetzen, sodass unerwünschte Begleiterscheinungen, wie z.B. der medikamenteninduzierte Kopfschmerz, umgangen werden können. Diese Form der Therapie sollte Bestandteil weiterer wissenschaftlicher Forschung sein. Es bedarf Studien von größerer Population sowie geeignetere Fragebögen, um eine effektivere und gezieltere Datenerhebung machen zu können.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Cytoarchitektur des Hinterhorns	4
Abb. 2	Periphere und zentrale Vermittlung nozizeptiver Reize	6
Abb. 3	Schematische Darstellung der <i>Gate- Control- Theorie</i>	8
Abb. 4	Entstehung des Schmerzgedächtnisses durch synaptische Langzeitpotenzierung	11
Abb. 5	Präoperative Lokalisierung von C1/ 2 mittels Durchleuchtung	26
Abb. 6	Intraoperativer Blick auf die dorsale Nackenregion	26
Abb. 7	Postoperative Elektrodenposition	27
Abb. 8	Box- Whisker- Plot der Entwicklung des mittleren Schmerzniveaus mit Minimal- und Maximalwerten	32
Abb. 9	Entwicklung des Mittelwertes der Kopfschmerztage zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten	33
Abb. 10	Entwicklung des Mittelwertes des MIDAS zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten	34
Abb. 11	Graphische Darstellung des Prozentsatzes der <i>Responder</i> und <i>Non-Responder</i>	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Zusammenfassung der Mittelwerte der erhobenen Parameter sowie die Anzahl der verfügbaren Datensätze zu den unterschiedlichen Nachuntersuchungszeitpunkten	31
------------------	---	----

Abkürzungsverzeichnis

AMPA	α - amino- 3- Hydroxy-5- Methyl- 4- Isoxazolepropionsäure
A.	Arterie
ASS	Acetylsalicylsäure
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CGRP	Calcitonine- gene related peptide
Ca²⁺	Calcium
CREB	<i>cAMP responsive element binding protein</i>
CSD	<i>Cortical spreading depression</i>
f/u	<i>follow up</i>
5- HT	Hydroxytryptamin
IHS	<i>International Headache Society</i>
Mg²⁺	Magnesium
MIDAS	<i>Migraine disability assessment score</i>
MCS	Motorcortexstimulation
N.	Nervus
Na⁺	Natrium
Na⁺- K⁺- ATPase	Natrium- Kalium- Adenosintriphosphatase
Ncl.	Nucleus

NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NMDA	N- methyl- D- aspartat
ONS	Occipitalnervenstimulation
PAG	Periaquäduktale Graue
PET	Positronenemissionstomographie
PNS	Periphere Nervenstimulation
SD	<i>Standard deviation</i>
s.c.	subcutan
SG	Substantia gelatinosa
SSEP	Somatosensorisch evozierte Potenziale
T- Zelle	Transmissions- Zelle
VAS	Visuelle Analog Skala
VEP	Visuell evozierte Potenziale

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Inhaltsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
2 Ziel der Arbeit	3
3 Theoretische Grundlagen	4
3.1 Das nozizeptive System und die (Patho-) Physiologie des Schmerzes	4
3.2 Die <i>Gate- Control- Theorie</i>	7
3.3 Definition des chronischen Schmerzes	9
3.4 Kopfschmerzerkrankungen	11
3.4.1 Migräne	13
3.4.1.1 Pathophysiologie	15
3.4.1.2 Therapie	18
3.5 Stimulation peripherer Nerven	21
3.5.1 Occipitalnervenstimulation	22
3.5.1.1 Wirkungsmechanismus der ONS	23
3.5.1.2 Durchführung der Implantation	24
4 Materialien und Methoden	28
4.1 Selektion der Patientinnen/ Patienten	28
4.2 Untersuchungsablauf	29
4.2.1 MIDAS	30
4.3 Statistische Auswertung	30
5 Ergebnisse	31
5.1 Allgemeines und demographische Daten	31
5.2 Entwicklung der Schmerzniveaus unter ONS	31
5.3 Entwicklung der Kopfschmerztage unter ONS	32
5.4 Entwicklung des MIDAS unter ONS	33
5.5 Anteil der ONS- Responder/ Non- Responder im zeitlichen Verlauf	34

6 Diskussion	36
7 Schlussfolgerungen	39
Literaturverzeichnis	40
Anhang	46
1. MIDAS- Fragebogen	46
2. Untergruppierungen der Migräne mit Aura durch die IHS	47
Danksagung	
Eidesstattliche Versicherung	

1 Einleitung

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Etwa 54 Millionen Menschen in Deutschland leiden an paroxysmalen oder chronischen Kopfschmerzen. Unter den Kopfschmerzerkrankungen nehmen die Migräne, mit ca. 21 Millionen Betroffenen, und der Spannungskopfschmerz, mit ca. 29 Millionen Erkrankten pro Jahr, eine bedeutende Position ein. Pro Tag leiden etwa 3% der Bürger an chronischen Spannungskopfschmerzen, 2% erleiden einen medikamenteninduzierten Kopfschmerz (Göbel 2012(b)).

Die Volkserkrankung „Kopfschmerz“ rückt seit mehreren Jahren immer mehr in den Vordergrund. Chronische Kopfschmerzerkrankungen, u.a. auch die Migräne, haben enorme sozioökonomische Auswirkungen für jeden Betroffenen, jedoch auch für das Gesundheitswesen im Allgemeinen. Neben hohen Arzneimittelkosten spielen auch Arbeitsausfälle und ganz besonders eine frühzeitige Berentung eine bedeutende Rolle. Kosten von 20 Milliarden Euro pro Jahr bedingt durch Kopfschmerzerkrankungen sowie 270 Arbeitstage pro 1000 Arbeitnehmer, die durch die Migräne wegfallen, verdeutlichen die Problematik (Göbel 2012(b)).

„Migräne ist weltweit eine der bedeutendsten Volkskrankheiten, führt zu schwerer individueller Behinderung, zu hohen gesellschaftlichen und sozialen Belastungen.“ (Göbel 2012(b): V). Beide Subtypen der Migräne, die Migräne mit und ohne Aura, können von einer episodischen in eine chronische Form übergehen. Um von einer Chronifizierung der Migräne sprechen zu können, muss der Patient an mehr als 15 Tagen pro Monat und dies über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten leiden (Grazzi 2004). Während die Migräne durch eine hohe Schmerzintensität und wiederkehrende Anfälle gekennzeichnet ist, zeigt sich dagegen der Spannungskopfschmerz mit einer mittelgradigen Intensität, in chronischer oder temporärer Form. Der Schmerzcharakter des Clusterkopfschmerzes wird mit sehr hohen Schmerzintensitäten beschrieben. Auch eine längerfristige Medikamenteneinnahme, in Form von spezifischen Migränetherapeutika oder allgemein wirksamen Analgetika, kann einen sogenannten medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz hervorrufen (Diener 2006).

In die Ursachen der verschiedenen Kopfschmerzarten sind jeweils andere anatomische Strukturen involviert, die an der Schmerzentstehung mitwirken. Das zentrale und periphere Nervensystem stellt eine funktionelle Einheit mit den

anatomischen Strukturen des Halsbereiches dar. Die Therapie ist diffizil. Neben zahlreichen Möglichkeiten der medikamentösen Therapie in der Akuttherapie sowie in der Prophylaxe chronischer Kopfschmerz Erkrankungen, bieten verschiedene interventionelle Ansätze eine therapeutische Option. Hierzu zählt die Neuromodulation. Diese Art der Therapie beschreibt ein seit mehreren Jahrzehnten etabliertes Verfahren, welches reversibel die Neurone moduliert. Man unterscheidet zwischen invasiven und nichtinvasiven Methoden sowie zwischen einer zentralen und peripheren Stimulation. Um möglichst gute Behandlungserfolge zu erzielen, ist zunächst die Selektion der Patientenklientel von entscheidender Bedeutung. Durch sorgfältige Einschlusskriterien und mit Hilfe von verschiedenen Scores kann dieses gewährleistet werden. Weiterhin sind ein gut aufeinander abgestimmtes interdisziplinäres Team und die entsprechende technische Ausrüstung essentiell (Slotty 2015 (a); Strege 1994; Mobbs 2007).

Die Stimulation des Ausbreitungsgebietes der Occipitalnerven stellt ein Verfahren dar, welches unter Umgehung der pharmakotherapeutischen Nebenwirkungen, die Kopfschmerzen positiv beeinflussen und modulieren kann. Des Weiteren trägt dieses Verfahren dazu bei, dass Patienten, bevor die medikamentöse Therapie uneffektiv würde, adäquat therapiert werden können. Somit kann ein geeignetes Therapieregime, bestehend aus der Neurostimulation und einer medikamentösen Therapie, für jeden einzelnen Patienten etabliert werden.

2 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Occipitalnervenstimulation (ONS) hinsichtlich ihrer Effektivität in Bezug auf Reduktion der Schmerzintensität, -dauer und -häufigkeit bei chronischen Kopfschmerzerkrankungen zu evaluieren.

Für die ONS wird ein zentraler Wirkungsmechanismus postuliert. Ein verzögertes Ansprechen auf die Therapie wird im klinischen Alltag häufig beobachtet. Im Vordergrund steht daher die Beobachtung der zeitlichen postoperativen Entwicklung der oben genannten Parameter.

Das eingesetzte operative Verfahren wird im Abschnitt Methodik beschrieben, steht aber nicht im Mittelpunkt dieser Arbeit.

Um reproduzierbare und vergleichbare Aussagen treffen zu können, werden die teilnehmenden Patienten mittels etablierter Fragebögen, VAS (Visuelle Analog Skala) und MIDAS (*Migraine Disability Assessment Score*), prospektiv untersucht.

Langfristig kann die Arbeit zum einen dazu beitragen, die Basis der ONS in der Therapie chronischer Kopfschmerzerkrankungen zu festigen und zum anderen wichtige Indizien zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus beisteuern.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Das nozizeptive System und die (Patho-) Physiologie des Schmerzes

Die Schmerzverarbeitung erfolgt auf mehreren Niveaus. Zunächst registrieren die freien Nervenendigungen in der Peripherie (Nozizeptoren) einen schädlichen Reiz, beispielsweise in der Haut der Hand, und leiten ihn über afferente Nervenfasern in das Hinterhorn des Rückenmarks, genauer in die graue Substanz. Diese wird in sogenannte Rexed laminae, I- VI, gegliedert (s. Abb. 1). Bei den leitenden Axonen werden markhaltige (myelinisierte) schnelle Fasern der A δ oder Gruppe III, von den marklosen, langsamen Nervenfasern der C- oder Gruppe IV unterschieden. Die A δ - Fasern nehmen starke nozizeptive Reize wahr und leiten sie lokalisationskodiert, schnell z.B. für Schutzreflexe, weiter. Langsamere C- Fasern sind für die Aufnahme von thermischen Reizen, in Form von Kälte und Hitze, zuständig und sind z.B. ursächlich für den länger anhaltenden posttraumatischen Schmerz.

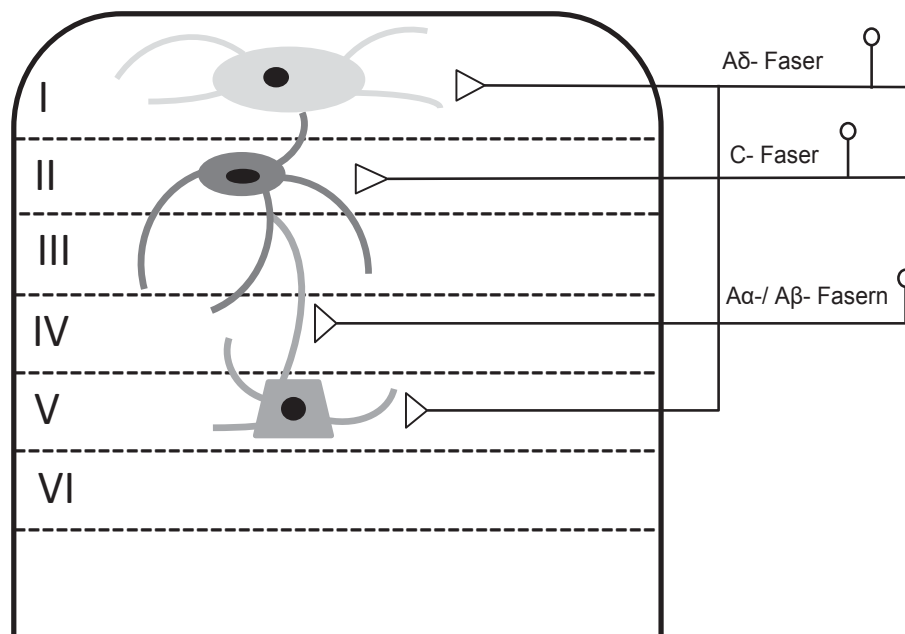


Abb. 1 Cytoarchitektur des Hinterhorns, modifiziert nach (Frettlöh 2011)

Diese primäre Afferenz erstreckt sich vom Ort des registrierten Impulses bis zu der ersten Synapse, welche sich für die unmyelinisierten Axone in den Laminae I und II, bzw. im Halsbereich in den Laminae IV bis VI und für die markhaltigen

Fasern in der Lamina I des Hinterhorns befindet. Im Bereich des Lissauer- Trakts (Tractus posterolateralis) können diese Fasern ein bis zwei Niveaus (bei visceralen Afferenzen auch mehr) auf- und absteigen, bevor sie in das Hinterhorn eintreten. Nach erfolgter Umschaltung auf das zweite Neuron kreuzen die Axone zur Gegenseite, um dann im Tractus spinothalamicus lateralis zum Thalamus aufzusteigen. Im Thalamus gibt es zwei Hauptzielgebiete: den lateralen Thalamus, gebildet durch den Nucleus (Ncl.) ventralis posterolateralis (VPL), und den medialen Thalamus, neben anderen Kernen bestehend aus den Nuclei (Ncll.) intralaminare und dem Ncl. centromedianus. Die genaue Verschaltung, insbesondere die Efferenzen aus dem Thalamus zu den corticalen Zielstrukturen, ist weiterhin nicht abschließend geklärt. Ein weiterer Strang, der gemeinsam mit dem Tractus spinothalamicus lateralis zum medialen Thalamus aufsteigt, ist der Tractus spinoreticularis. Die Tractus spinomesencephalicus und spinoparabrachialis steigen auch mit o.g. auf, jedoch leiten sie den nozizeptiven Impuls zur Formatio reticularis mit Projektion zu Anteilen des limbischen Systems. Daher haben sie wahrscheinlich Anteil an der stimulatorischen Wirkung und emotionalen Beurteilung des Schmerzes. Im Gegensatz zu der Schmerzleitung aus den Extremitäten und dem Rumpf wird die Nozizeption aus dem Bereich des Kopfes auf Höhe des Hirnstammes umgeschaltet. Die Schmerzfasern folgen hier den Anteilen des Nervus (N.) trigeminus und werden dann im Ncl. spinalis nervi trigemini (oder Ncl. caudalis trigemini) auf das zweite Neuron umgeschaltet. Hier ziehen sie, genau wie die Faserbahnen der Extremitäten und des Rumpfes, auf die kontralaterale Seite, um dann in den Ncll. intralaminare und dem Ncl. ventralis posteromedialis (VPM) auf das dritte Neuron umgeschaltet zu werden und im somatosensorischen Cortex zu enden (Aumüller 2007).

Auf der zellulären Ebene der Schmerzentstehung spielen der Neurotransmitter Glutamat und zwei glutamatspezifische Rezeptoren eine entscheidende Rolle. Die durch ein Schmerzsignal aktivierten afferenten A δ - und C- Nervenfasern geben nach Endigung im dorsalen Horn des Rückenmarks Glutamat ab. Dieser excitatorische Transmitter bindet vor Ort an Glutamat spezifische AMPA- (α -amino- 3- Hydroxy-5- Methyl- 4- Isoxazolepropionsäure) Rezeptoren, welches zur Erregung dortiger Neurone führt (s. Abb. 2). Dieses Signal führt dann, nach Weiterleitung an das Gehirn, letztendlich zur Perzeption des Schmerzes (Sandkühler 2001).

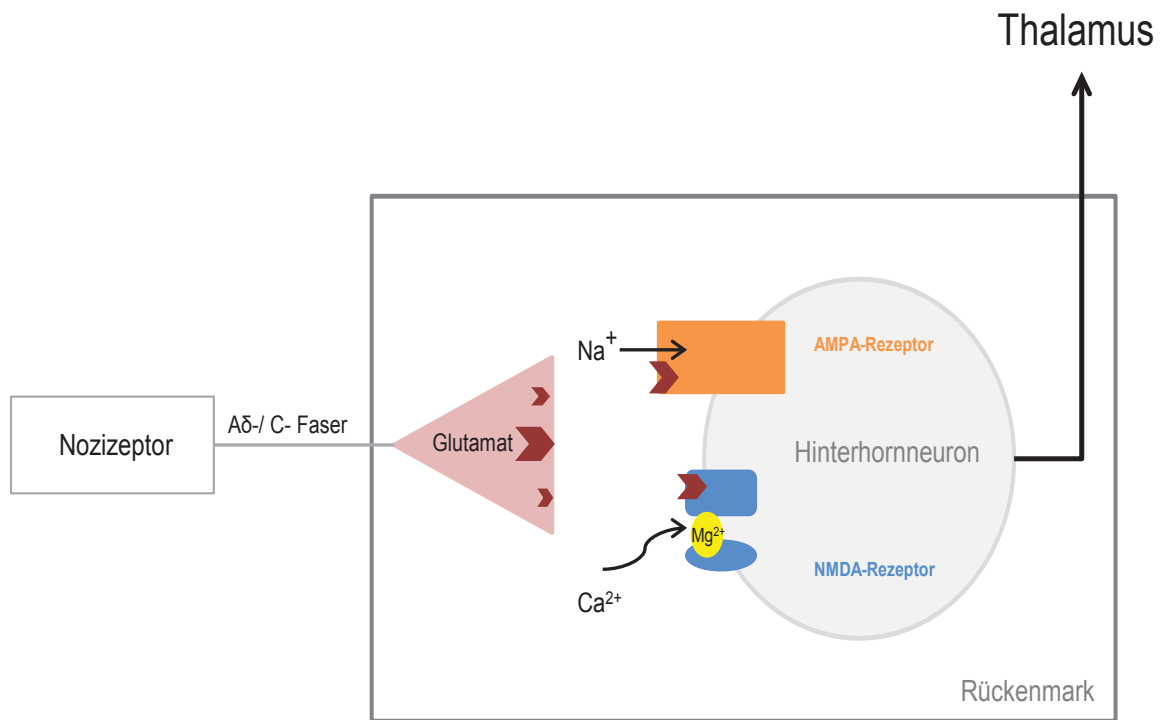


Abb. 2 Periphere und zentrale Vermittlung nozizeptiver Reize, modifiziert nach (Sandkühler 2001)

Nach Umschaltung auf ein drittes Neuron im lateralen Thalamus (VPM/ VPL) projizieren die Neurone zum primären und sekundären somatosensorischen Cortex (SI/ II). Dieser ist ebenso wie die thalamischen Kerngebiete somatotop gegliedert. Körperbereiche mit einer hohen Dichte an Nozizeptoren, z.B. die Fingerspitzen, werden besonders stark und somit groß im Homunkulus repräsentiert (Kandel 1996: 335 zitiert nach Penfield 1950; Schulte am Esch 2011). Der mediale Pfad (centromedian/ centrolateral) zieht, wie schon oben erwähnt, u.a. zum Corpus amygdaloideum und der dorsalen Insel und dient somit der „[...] emotionalen Verarbeitung von Schmerzreizen.“ (Schulte am Esch 2011: 595).

Die Empfindung des Schmerzes wird durch verschiedene Variablen beeinflusst. So ist die corticale Registrierung der nozizeptiven Impulse, die subjektive Schmerzwahrnehmung, auch von der Kompensation schmerzbildender zu schmerzhemmender Prozessen abhängig. Zu diesen zählt u.a. die Inhibition der Nozizeption auf Rückenmarksebene. Hierzu ein Beispiel: Stößt man sich an einem Gegenstand, wird diese Stelle im Reflex von der betroffenen Person gerieben, sodass dadurch der Schmerz aufhören möge (Aumüller 2007). Dieser

Vorgang hat folgende Bewandtnis. Während eines Schmerzreizes werden neben den dünnen Nervenfasern (C- Fasern) auch die dicken Afferenzen (A β - Fasern) erregt, welche inhibitorische Interneurone der Präsynapse, der dünnen Fasern, aktivieren und die Schmerzempfindung unterbinden (s. 3.2) (Melzack 1965; Wall 1967).

Neben der eben geschilderten segmentalen Hemmung der Nozizeption verfügt der Körper auch noch über eine deszendierende Hemmung. Die hierfür zuständigen Neurone sind im Mittelhirn, im sogenannten periaquäduktalen Grau (PAG), lokalisiert. Diese projizieren in die Ncll. raphe magnus und coeruleus, von wo aus die serotonergen beziehungsweise noradrenergen Efferenzen zum Ursprung des Tractus spinothalamicus lateralis in das Hinterhorn des Rückenmarks ziehen. Dort hemmen sie die Nervenzellen mittels des Transmitters Serotonin oder Noradrenalin (Behbehani 1979). Die Beteiligung zentraler Strukturen zeigte z.B. Reynolds im Tierversuch (Reynolds 1969). Stress scheint ein Modulator dieses Systems zu sein und kann den Schmerz potenzieren oder auch inhibieren (Aumüller 2007).

3.2 Die Gate- Control- Theorie

Im Jahr 1965 postulierten Ronald Melzack und Patrick D. Wall die „Gate- Control- Theorie“ zur Schmerzwahrnehmung. Diese versucht aufzuzeigen, unter welchen Bedingungen Schmerz empfunden und unter welchen Umständen die Impulsweiterleitung unterbrochen wird. Die Autoren stellten als gegeben hin, dass eine Art „Kontrollapparat“ zwischen den zwei Schaltstationen, dem Rückenmark und dem Gehirn existiert, welcher die Schmerzweiterleitung modifizieren kann. Dieses „gate“ filtert die Schmerzsignale und sorgt somit dafür, dass einige Informationen passiert werden können und das Gehirn erreichen, aber andere Signale in ihrer Weiterleitung blockiert werden. Wird ein Reiz über die Haut registriert und entlang der Afferenz in die Hinterwurzel des Rückenmarks geleitet, erfolgt nach einer Verschaltung auf das nächste Neuron die zentrale Weiterleitung.

Bei der Reizverarbeitung sind drei Systeme beteiligt: die Zellen der Substantia gelatinosa (SG), die T- (Transmission-) Zellen und die Nervenfasern der hinteren Säule, welche in das Gehirn projizieren. Die Autoren schreiben den speziellen

Ineroneuronen in der SG, lokalisiert im Hinterhorn der grauen Substanz des Rückenmarkes, in der Lamina II der Rexed Zonen, die Funktion einer Art Pfortner zu, das o.g. „gate“, welches afferente mechanosensitive und nozizeptive Signale an die T- Zellen, in der Lamina V der grauen Substanz des Hinterhorns gelegen, fortsendet. Diese glutamatergen A β - Nervenfasern, sensorische Afferenzen aus der Peripherie kommend, wie auch A δ - und C- Fasern, Afferenzen der peripheren Nozizeption, modifizieren die Reizweiterleitung in Richtung Thalamus. Wenn sich die oben erwähnten afferenten Faseranteile in Waage halten, werden zunächst die nozizeptiven Signale nach zentral weitergeleitet. Herrscht jedoch ein Ungleichgewicht zu Gunsten der großen myelinisierten A β - Nervenfasern, werden die Neurone der SG vermehrt aktiviert, welche wiederum die T- Zellen inhibieren. Somit kann das afferente nozizeptive Signal nicht an das Gehirn weitergeleitet werden (s. Abb. 3). Eine Aktivierung der kleineren C- Fasern führt zur Inaktivierung der in der SG gelegenen Interneurone. Dies hat zur Folge, dass der nozizeptive Impuls das Gehirn erreicht und Schmerz empfunden wird. Folglich kann, durch Stimulation der A β - Nervenfasern, eine Blockade der Schmerzwahrnehmung hervorgerufen werden (Melzack 1965; Mendell 1964; Wall 1967; Sweet 1968).

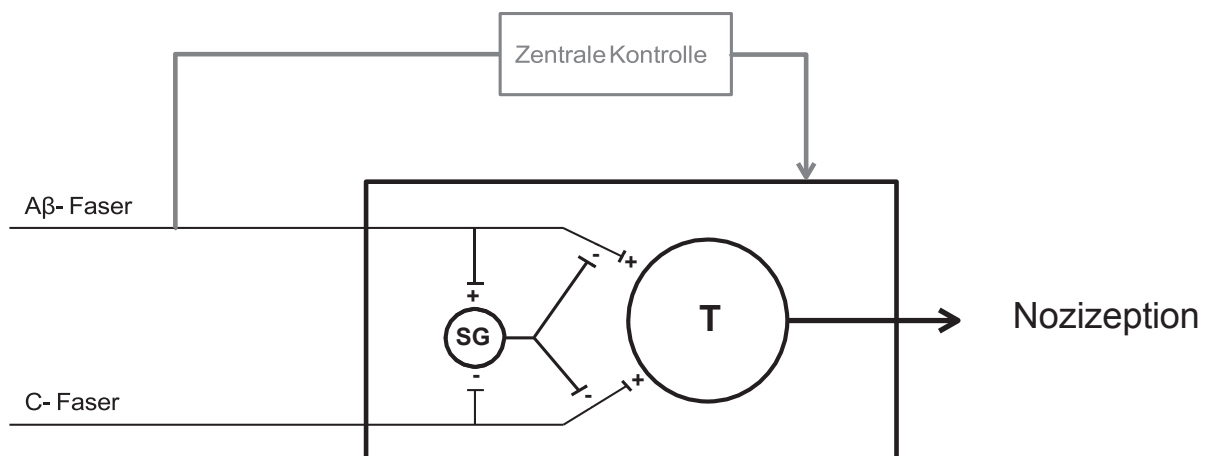


Abb. 3 Schematische Darstellung der *Gate- Control- Theorie*, modifiziert nach (Melzack 1965)

Legende: SG= Substantia gelatinosa; T= Transmissionszellen

Die von Melzack und Wall etablierte Theorie zur Wahrnehmung von Schmerzen bildet das Fundament anderer zu dieser Thematik gehörenden Erklärungsansätze. Wie sich im Laufe der Zeit und unter Durchführung anderer Versuchsreihen zeigte, ist die Theorie von 1965 nicht hinfällig, jedoch kann dieses

oben beschriebene Modell lediglich als ein grobes Konstrukt aufgefasst werden (Mendell 2014). Bis dato existiert kein aktuelles, präzises Modell, welches die *Gate- Control- Theorie* vollständig überholt hat.

3.3 Definition des chronischen Schmerzes

Während der akut einsetzende Schmerz u.a. als ein physiologisches Warnsignal aufgefasst werden kann, ist der chronische Schmerz unphysiologisch. Diese Schmerzform entsteht, im Gegensatz zum akuten Schmerz, nicht z.B. durch thermische Reize oder andere äußere Noxen, sondern wird im Organismus eigenständig generiert (Strege 1994).

Andauernde nozizeptive Impulse sensibilisieren die betreffenden Neurone für Schmerzreize (Sandkühler 2001). Auf diese Weise kann eine Hyperalgesie, gesteigertes Empfinden eines Schmerzreizes, und eine Allodynie, Schmerzempfinden auf eigentlich nicht schmerzhaften Reize, hervorgerufen werden (Woolf 2000). Studien zeigten, dass sich die zellulären Mechanismen bei der Entstehung des Schmerzes auf Rückenmarkebene und die des im Hippocampus stattfindenden Lernprozesses ähneln, welches „[...] häufig als „Schmerzgedächtnis“ bezeichnet [...]“ (Sandkühler 2001: 2725; 2001, 2000) wird. Eine Änderung auf neuronaler Ebene aufgrund andauernder Glutamat-Ausschüttungen, wie dies bei der Impulsregistrierung des Schmerzes der Fall ist (s. 3.1), kann zu der Entwicklung eines „Schmerzgedächtnisses“ beitragen. Hierbei spielen, anders als bei dem akuten Schmerzereignis, NMDA (N- methyl-D- aspartat)- Rezeptoren eine Rolle. Dieser Rezeptor ist für Calcium permeabel. Damit dieser Ionenkanal durchlässig wird und es somit zu einer erhöhten Calciumkonzentration im Bereich des dorsalen Horns des Rückenmarks kommt, muss zum einen der NMDA- Rezeptor stark depolarisiert sein und zum anderen muss das Glutamat an den Rezeptor gebunden haben, sodass die Rezeptorblockade durch Mg^{2+} aufgehoben wird (s. Abb. 4). Die neben dem freigesetzten Glutamat ausgeschüttete Substanz P (ein von Neuronen und Leukozyten sezerniertes Neuropeptid), sorgt ebenfalls für einen Calciumanstieg im Hinterhorn. Letztendlich ist der erhöhte postsynaptische Calciumspiegel der Trigger diverser Signalkaskaden. Diese nachhaltigen Veränderungen auf zellulärer Ebene setzen die „[...] Übertragungsstärke zwischen nozizeptiven Aδ-

und C- Fasern und Hinterhornneuronen [...]“ herauf (Sandkühler 2001: 2726). Ein Beispiel dieser durch Calcium herbeigeführten Potenzierung ist die Phosphorylierung der AMPA- Rezeptoren durch calciumabhängige Proteinkinasen (s. Abb. 4). Bedingt durch die Phosphatgruppe am AMPA- Rezeptor wird die Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht, und es resultiert eine längerfristige Erregung der Neurone nach Bindung von Glutamat (Langzeitpotenzierung) (Bliss 1993; Sandkühler 2001). Die o.g. calciumabhängigen Proteinkinasen phosphorylieren u.a. auch Transkriptionsfaktoren, wie z.B. CREB (*cAMP responsive element binding protein*), welcher schmerzregistrierende Neurone des Hinterhorns moduliert. Bedingt durch die Langzeitpotenzierung genügen schon unterschwellige nozizeptive Impulse zur Aktivierung der Neurone im dorsalen Horn des Rückenmarks. Die Empfindlichkeit für die Wahrnehmung von Schmerzreizen wird somit herabgesetzt, und Schmerzsignale werden ohne ein aus der Peripherie ankommendes Signal an das Gehirn gesendet (Sandkühler 2000; Melzack 1965).

Auch im Gehirn kommt es durch die neuronale Reorganisation zu Veränderungen. Die Areale im Thalamus und Cortex, in welchen nozizeptive Signale wahrgenommen werden, breiten sich aufgrund andauernder Schmerzimpulse aus und vergrößern den hyperalgetischen Bereich (Treede 1999). „Es ist daher klinisch äußerst bedeutsam, die Entstehung eines Schmerzgedächtnisses im Nervensystem zu verhindern.“ (Sandkühler 2001: 2728).

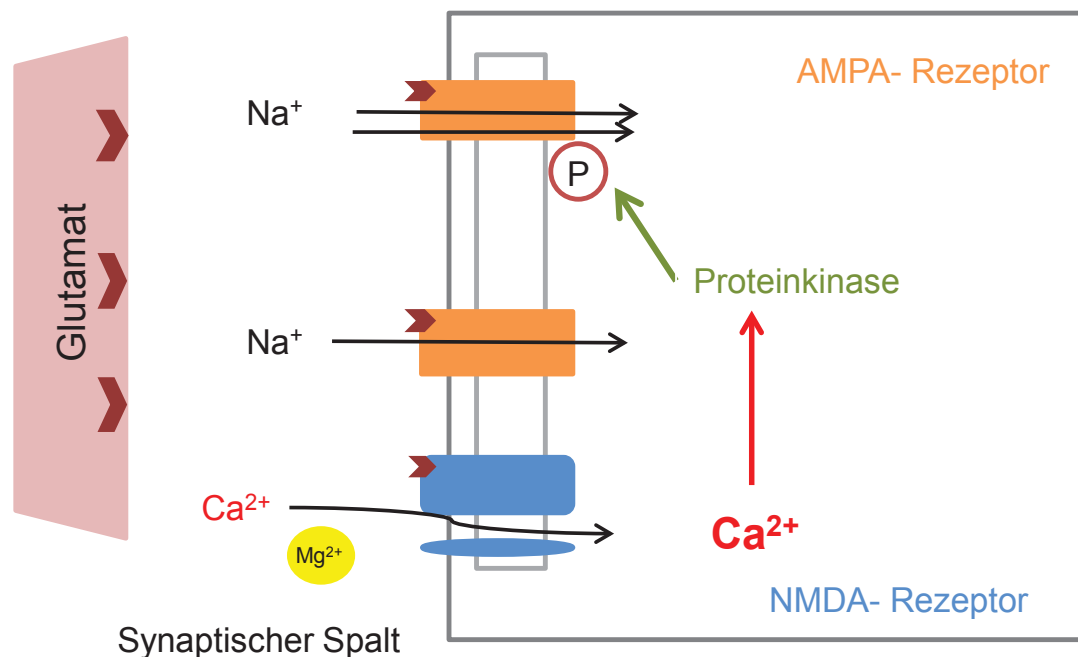


Abb. 4 Entstehung des Schmerzgedächtnisses durch synaptische Langzeitpotenzierung, modifiziert nach (Sandkühler 2001)

3.4 Kopfschmerz Erkrankungen

„Kopfschmerzen [...] entstehen dann, wenn schmerzempfindliche Strukturen in dieser Region gereizt werden.“ (Mumenthaler 2008: 681). Zu diesen schmerzsensiblen Bereichen gehören Anteile der harten und weichen Hirnhaut, Blutgefäße der Hirnbasis, die venösen Sinus und die sensiblen Hirnnerven. Das Gehirn an sich ist schmerzunempfindlich (Mumenthaler 2008).

Kopfschmerzen werden von der Internationalen Gesellschaft für Kopfschmerzen in viele verschiedene Subgruppen unterteilt. Eine pathophysiologische Gliederung trennt zunächst Kopfschmerz Erkrankungen primärer/ idiopathischer Genese mit organischem Korrelat, z.B. Migräne und Clusterkopfschmerz, von Kopfschmerz Erkrankungen, die sekundär/ symptomatisch sind. Die zweitgenannte Gruppe der Kopfschmerz Erkrankungen kann sowohl im Zusammenhang mit einer systemischen Hypertonie oder cerebralen Ischämien auftreten als auch mit Tumoren einhergehen oder Folge eines traumatischen Geschehens sein (Diener 2006). Der Kopfschmerz ist hierbei lediglich das Symptom einer zugrundeliegenden Erkrankung. Das Gros aller Kopfschmerzarten wird durch die

beiden Entitäten des Spannungskopfschmerzes und der Migräne gebildet. Der sekundäre Kopfschmerztyp liegt seltener vor, als der primäre Typ (Mumenthaler 2008).

Im Folgenden wird die Einteilung der Kopfschmerzerkrankungen der IHS (*International Headache Society*) aufgezeigt.

Primäre Kopfschmerzerkrankungen:

1. Migräne
2. Kopfschmerz vom Spannungstyp
3. Clusterkopfschmerz und andere trigemino- autonome Kopfschmerzerkrankungen
4. Andere primäre Kopfschmerzen

Sekundäre Kopfschmerzerkrankungen:

1. Kopfschmerz zurückzuführen auf ein Kopf- und/ oder HWS- Trauma
2. Kopfschmerz zurückzuführen auf Gefäßstörungen im Bereich des Kopfes oder des Halses
3. Kopfschmerz zurückzuführen auf nichtvaskuläre intrakraniale Störungen
4. Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Substanz oder deren Entzug
5. Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Infektion
6. Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Störung der Homöostase
7. Kopf- oder Gesichtsschmerz zurückzuführen auf Erkrankungen des Schädels sowie von Hals, Augen, Ohren, Nase, Nebenhöhlen, Zähnen, Mund oder anderen Gesichts- oder Schädelstrukturen
8. Kopfschmerz zurückzuführen auf psychiatrische Störungen

(IHS- *International Headache Society* 2006)

Die Migräne stellt eine der häufigsten Kopfschmerzerkrankungen dar, ihre Behandlung mittels der ONS ist Inhalt dieser Arbeit. Im Folgenden wird daher detaillierter auf die Migräne eingegangen.

3.4.1 Migräne

Migräne ist eine durch alle Generationen reichende, ubiquitäre Erkrankung. Ungefähr „[...] 8-12% der Erwachsenen und 4- 5% der Kinder und Jugendlichen [...]“ (Diener 2006: 4) leiden an Migräne. Es zeigen sich jedoch geschlechterspezifische Unterschiede. Frauen erkranken mit einer Prävalenz von 15- 25% häufiger an Migräne als Männer (10- 17%). Häufig bestehe eine familiäre Vorbelastung, sodass von einer genetischen Komponente ausgegangen werden muss. Die kumulierte Lebenszeitinzidenz beträgt für Frauen 43%, für die männliche Population 18% (Diener 2006; Stewart 2008; De Tommaso 2014).

„Unter Migräne versteht man intermittierende Kopfschmerzattacken mit neurologischer und/ oder vegetativer Begleitsymptomatik.“ (Gerlach 2009: 100). Die beiden häufigsten Formen sind die Migräne mit und ohne Aura. Bei der Migräne ohne Aura, auch als Hemicranie oder einfache Migräne bezeichnet, kommt es zu einseitig pulsierenden Kopfschmerzattacken mit einer Dauer von 4- 72 Stunden. Das Schmerzausmaß, von mittel bis schwer reichend, wird durch Belastungen körperlicher Art verstärkt und häufig von Übelkeit sowie einer Licht- (Photo-) und Lärmempfindlichkeit (Phonophobie) begleitet. Die auch als klassische oder komplizierte Migräne bezeichnete Migräne mit Aura ist eine wie die einfache Migräne von Kopfschmerzattacken geprägte Erkrankung, welche jedoch mit neurologischen Symptomen vor Eintritt des eigentlichen Kopfschmerzes einhergeht. Die Aura, meist optischer Art, äußert sich in Gesichtsfeldausfällen (Skotomen) oder in Form von Zacken/ Blitzen oder Fortifikationen. Die Aura muss nicht von Kopfschmerzen begleitet sein. Auch Gefühlsstörungen und Lähmungen im Rahmen der Aura werden von Patienten berichtet (Göbel 2012(a); Diener 2006).

In der zweiten Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, ICHDC-II durch die IHS von 2004, wurde die Migräne in sechs verschiedene Subtypen unterteilt, wobei unter 1.1 und 1.2 die Migräne mit und ohne Aura aufgelistet werden. Des Weiteren gibt die IHS Diagnosekriterien zur Klassifikation der Kopfschmerzen vor, die an dieser Stelle für die einfache und komplizierte Migräne angeführt werden:

Migräne ohne Aura:

- A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B- D erfüllen
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4- 72 Stunden anhalten
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:
 - 1. einseitige Lokalisation
 - 2. pulsierender Charakter
 - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 - 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 - 1. Übelkeit und/ oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Migräne mit Aura:

- A. Mindestens 2 Attacken, welche das Kriterium B erfüllen
- B. Die Migräneaura erfüllt die Kriterien B und C für eine der Unterformen 1.2.1- 1.2.6 (s. 9.2)
- C. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

(IHS- *International Headache Society* 2006)

H.C. Diener beschreibt vier Phasen einer Migräneattacke: Zunächst kommt es in der sog. Prodromalphase, Stunden bis Tage vor dem Kopfschmerzereignis, z.B. zu Schlafstörungen, gesteigertem Appetit oder Konzentrationsstörungen. Es folgt, bei der komplizierten Migräne, die Phase der Aura, in welcher die oben beschriebenen Skotome oder auch neurologische Ausfälle auftreten. Dieser Zeitraum beträgt ca. 0,5- 1 Stunde. Hieran schließen sich die Kopfschmerzen an. Diese werden in der Regel als pochend und halbseitig angegeben und halten bis zu 72 Stunden an. Übelkeit mit einhergehendem Erbrechen sowie eine Photophobie sind in dieser Phase nicht selten. In der vierten und letzten Phase stagniert der Kopfschmerz. Teilweise geben Patienten an, Charakteristika der Prodromalphase zu verspüren (Diener 2006).

Eine Veränderung des Alltags scheint neben Stress, Emotionen, hormonellen Veränderungen und Erschöpfung ein sog. „Triggerfaktor“ in der Auslösung eines Migräneanfalls zu sein. Deswegen ist es für die Betroffenen von großer Bedeutung, dass ein fester Tagesablauf eingehalten wird und möglichst keine Abweichungen vollzogen werden (Göbel 2012(b)).

3.4.1.1 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Migräne ist noch nicht in ihrer Gänze verstanden, wenngleich es aber diverse Theorien und durch Studien gewonnene Erkenntnisse gibt. Ursprünglich nahm man vaskuläre Veränderungen als ursächlich an. Mittlerweile geht man jedoch eher von einer neuronalen Fehlregulation aus und betrachtet die Blutfluss bedingten Änderungen als Begleiterscheinung (Olesen 1990).

Mittels Positronenemissionstomographie (PET) konnte bei Migränepatienten während einer Attacke ein Areal im Bereich des Hirnstamms und des Mittelhirns lokalisiert werden, der sogenannte „Migränegenerator“, welcher während eines Migräneanfalls stark perfundiert wird (Göbel 2012(b)). Die vom N. trigeminus sensibel versorgten meningealen Blutgefäße sind schmerzempfindlich. Man vermutet, dass dieser durch die Migräne aktivierte „Migränegenerator“ die Impulse weiterleitet und somit den N. facialis, samt vegetativer Nervenfasern, aktiviert. Dies führt zu einer Dilatation der Blutgefäße und bedingt die o.g. Hyperperfusion. Die Weitung der Gefäße wird durch Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide bedingt, wie z.B. das *Calcitonine- gene related peptide* (CGRP) und das Serotonin. Die erwähnten Mediatoren bewirken weiterhin eine erhöhte Gefäßpermeabilität, sodass Bestandteile des Blutes nach extravasal übertreten können und eine Gewebsentzündung bewirken. Diese Entzündung impliziert vermutlich die Aktivierung der Nervenfasern des oben bereits erwähnten N. trigeminus. Über den Ncl. caudalis und der Verschaltung im Thalamus gelangt der Impuls zum Cortex, von wo aus der Schmerz in das Bewusstsein gelangt (s. 3.1). Diese Theorie stellt das, wenn auch nicht unumstritten, aktuelle Erklärungsmodell der Pathophysiologie der Migräne dar. Entgegen früherer Annahmen, in welchen man die Vasodilatation als Ursache der Kopfschmerzen ansah, wird heutzutage eher die hervorgerufene Entzündungsreaktion als ursächlich angesehen

(Diener 2006; Göbel 2012(a); Edvinsson 2012). Die These der hämodynamischen Ursache konnte nicht validiert werden. Der Neurologe J. Olesen konnte bei Patienten, welche an Migräne ohne Aura litten, kein Korrelat in der cerebralen Angiographie während der Kopfschmerzphase aufzeigen. Auch eine Arbeitsgruppe unter H.C. Diener der Uniklinik Essen konnte mit der PET keine Änderung des lokalen cerebralen Blutflusses darstellen. Lediglich in der Region des periaquäduktalen Grau sowie den Ncll. raphe, konnten Aktivierungen verzeichnet werden (Weiller 1995; Göbel 2012(b)).

In letzter Zeit ist die sogenannte *Cortical Spreading Depression* (CSD) als möglicher Pathomechanismus in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Die Aura, welche Bestandteil der komplizierten Migräne ist, besteht aus verschiedenen neurologischen Symptomen und kann mit Kopfschmerzen einhergehen. Eine Entwicklung von Kopfschmerzen ist nicht obligat. Die bereits o.g. visuellen Wahrnehmungen können „[...] sich langsam ausbreitende Skotome, Fortifikationen, Flimmerphänomene, Wahrnehmung von Lichtblitzen, veränderte Farb-, Größen- und Bewegungswahrnehmungen oder optische Halluzinationen.“ (Diener 2006: 14) sein. Es kann aber auch zu neurologischen Ausfallerscheinungen, wie z.B. Sprachstörungen oder Hemiparesen kommen (Olesen 1991; Diener 2006). In der Auraphase konnte von J. Olesen gezeigt werden, dass es nach einem zentralen fokalen Beginn einer Hypoperfusion zu einer Ausbreitung dieser kommt. Dieses Phänomen wird als „*spreading depression*“ oder „*spreading hypoperfusion*“ bezeichnet. Es konnte gezeigt werden, dass die Ausbreitung vom Occipitalpol mit 2- 3 mm/ Minute regelhaft nach anterior voranschreitet. Bisher ist nicht ausreichend erwiesen, ob es im Rahmen dieser Oligämie zu einer Mangelversorgung des lokalen Hirngewebes kommt. Ein Korrelat der Minderperfusion und der beginnenden Auraphase scheint gegeben zu sein (Lauritzen 1984; Göbel 2012(b)).

Änderungen der Empfindlichkeit von corticalen und subcorticalen Neuronen scheinen eine Bedeutung in der Pathophysiologie der Migräne zu haben. In neurophysiologischen Studien zu Migräne konnte gezeigt werden, dass bei Migränepatienten veränderte Hirnfunktionen zu verschiedenen Zeitpunkten zu verzeichnen sind (Ambrosini 2010; De Tommaso 2014). Bei jeweils andersartigen, sich wiederholenden Reizen (VEP (Visuell evozierte Potenziale), SSEP (Somatosensorisch evozierte Potenziale)), konnten bei Migräne- Patienten, im

Gegensatz zu gesunden Probanden, keine Gewöhnungseffekte beobachtet werden. Es fand sich bei Migräne- Patienten vielmehr eine Potenzierung der Potenziale (Bohotin 2002). Ein Amplitudenmaximum der VEP und SSEP konnte einige Tage vor einer Migräneattacke festgestellt werden. Während der Attacke selbst glich sich dieses wieder den Normalbefunden an (Chen 2009; Coppola 2010; Sand 2008; Sand 2000; Judit 2000; Coppola 2013). Bislang gibt es keinen Erklärungsansatz, welcher eine zufriedenstellende Interpretation dieser fehlenden Adaptation erlaubt.

Mittels transcranieller Magnetstimulation kann die corticale Excitabilität untersucht werden. Eine Hochfrequenzstimulation, im Bereich des visuellen oder somatosensorischen Cortex mittels transcranieller Magnetstimulation, führte bei Migräne- Patienten anfänglich zu einem Anstieg der Amplituden der VEP und SSEP und in den folgenden Potenzialen zu normwertigen Amplituden. Dagegen konnte mittels einer Stimulation im unteren Frequenzbereich kein vergleichbarer Effekt erzielt werden. Bei gesunden Probanden konnte eine anfängliche Amplitudenabnahme registriert werden (Bohotin 2002). Dieses Adaptationsdefizit wird kontrovers diskutiert: Ein möglicher Grund könnte ein Anstieg der corticalen Erregbarkeit aufgrund einer mangelnden Inhibition innerhalb des Cortex sein (Aurora 2007; Mulleners 2001; Brighina 2009). Ein zweiter Ansatz diskutiert, inwieweit evozierte Potenziale zu einer Reduktion der vorbestehenden corticalen Aktivität führen kann und dies eine Erklärung für die mangelnde Adaptation an sich wiederholende Reize ist (Coppola 2009). Diese „Voraktivität“ spielt eine Rolle bei den thalamo- corticalen Verbindungen, welche unter der Kontrolle des Hirnstamms die Erregbarkeit des sensorischen Cortex beeinflussen (Hegerl 1993; Mesulam 1990; Coppola 2012).

Ein weiterer Ansatzpunkt sind Serotoninspiegel im Blutplasma von Migränepatienten. Es konnte gezeigt werden, dass die Plasmaspiegel interictal erniedrigt sind und während einer Attacke deutlich anstiegen (Ferrari 1989). An dieser Stelle greifen spezifische Migränepreparate, Triptane, in der medikamentösen Migränetherapie an (s. 3.4.1.2).

Man vermutet auch genetische Ursachen in der Pathophysiologie der familiären hemiplegischen Migräne. So gibt es Hinweise auf eine Mutation am P-/ Q-Calciumkanal auf Chromosom 19 (19p13.1). Diese genetisch veränderten

Ionenkanäle öffnen schon bei einer geringen Depolarisation und weisen einen verstärkten Einstrom von Calcium, von extra- nach intrazellulär auf. Es wird angenommen, dass hieraus eine Labilität des Nervensystems resultiert. Durch Triggerfaktoren (Wetterumschwünge, Nahrungsmittel, Alkohol etc.) kann das Nervensystem leichthin ins Ungleichgewicht gebracht werden, woraus vermutlich die attackencharakteristische Klinik der Migräne zu erklären ist (Ophoff 1996; Van den Maagdenberg 2004; Moskowitz 2004). Ähnliche Pathomechanismen wurden für einen spannungsabhängigen Natriumkanal auf Chromosom 2 (2q24) und eine veränderte Na^+ - K^+ -ATPase (Natrium- Kalium- Adenosintriphosphatase) auf Chromosom 1 (1q21-23) entdeckt (Sanchez-del-Rio 2004). Für die komplizierte Migräne, mit Aura, konnte ein genetisches Korrelat in Familien- und Zwillingsstudien gefunden werden. So scheint es ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades von Migräneerkrankten zu geben (Wessman 2007; Russell 1995; Göbel 2012(b)).

Goadsby et al. schreiben der Entstehung der Migräne eine multifaktorielle Genese zu. Hormoneinflüsse, die genetischen Gegebenheiten sowie auch Umwelteinflüsse, scheinen an der Entstehung dieser Erkrankung teilzuhaben. Die Anfälligkeit an Migräne zu erkranken, scheint durch die Anatomie, betreffend Cortex, Hypothalamus und Thalamus, dem Hirnstamm und Anteilen des trigeminovaskulären Komplexes, mitbedingt zu werden (Bernstein 2012; Goadsby 2009; De Tommaso 2014).

Die in Auszügen genannten Thesen zeigen mögliche Erklärungsansätze in der Entstehung der Migräne auf, jedoch bedarf es weiterer Forschung, um die detaillierte zur Migräne führende Pathophysiologie zu eruieren.

3.4.1.2 Therapie

In der Therapie der Migräne wird die Akuttherapie der Migräneattacke von der Prophylaxe unterschieden. Individuell, entsprechend dem Patienten und dessen Krankheitsbild, muss zwischen einer prophylaktischen inklusive einer Akuttherapie oder einer reinen Akuttherapie entschieden werden. Während die pharmakologische Abdeckung ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der Migräne ist, spielen auch z.B. das Erlernen von Entspannungsübungen, die

Strukturierung des Tagesablaufs und die Behandlung der Begleitscheinungen, z.B. Depressionen, eine entscheidende Rolle (Göbel 2012(b); Diener 2006).

Die Kupierung einer akuten Migräneattacke erfolgt mittels spezifischer und unspezifischer Migränemedikamente. Hier sind die nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) als Analgetika sowie Antiemetika anzuführen, wie z.B. Metoclopramid und Domperidon, welche die gastrointestinalen Begleitscheinungen lindern und zusätzlich die Absorption der anderen Therapeutika fördern, indem diese Präparate die Peristaltik beeinflussen. Migränespezifische Medikamente sind seit 1993 in Deutschland zugelassen, die Triptane. Sie lösten die bis dahin einzigen spezifischen Therapeutika der Migräne, die Ergotalkaloide (Mutterkornalkaloide) ab, welche bei gehäufte Einnahme einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz erzeugen und zu schweren Durchblutungsstörungen führen können. Nach der Einführung der Triptane, sind diese somit nicht regelhaft einzusetzen (Göbel 2012(b)). Triptane inhibieren die Sekretion der bereits in 3.4.1.1 erwähnten vasoaktiven Neuropeptide, wie z.B. Substanz- P und CGRP, durch die spezifische Blockade von 5- HT- (Hydroxytryptamin) Rezeptoren. Eine unerwünschte Wirkung der Triptane kann der sog. Wiederkehrkopfschmerz sein. Hierbei kommt es, nach zunächst erfolgreich kupierter Attacke, innerhalb eines Tages zu wiederkehrenden Kopfschmerzen. Die Ursache hierfür wird in der relativ kurzen Wirkungszeit dieser Präparate vermutet (Ashkenazi 2003; Diener 2006; Göbel 2012(b)).

In der Therapie der Prophylaxe wird ein nichtmedikamentöser von einem medikamentösen Ansatz unterschieden. Zur Vermeidung von Migräneanfällen ist es von großer Bedeutung, dass der persönliche Lebensstil des Patienten strukturiert verläuft. Vorkehrungen, wie z.B. regelmäßiger Schlaf und ein gegliederter Tagesablauf, können die Frequenz von Migräneattacken mindern. Techniken zur körperlichen Entspannung, wie z.B. die progressive Muskelrelaxation oder das Biofeedback- Training sowie verhaltenstherapeutische Maßnahmen, wirken auch protektiv. Bekannte Triggerfaktoren, wie z.B. Alkohol, bestimmte Lebensmittel oder Koffein, sollten von den Betroffenen gemieden werden (Göbel 2012(b); Diener 2006). Für die medikamentöse Migräneprophylaxe existieren Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (2008) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Je nach Evidenzlage existieren Medikamentenempfehlungen der 1. und der 2. Wahl. Medikamente der 1. Wahl

sind die Betablocker Metoprolol, Propanolol und Bisoprolol, der Calciumkanalblocker Flunarizin, die Antiepileptika Valproinsäure und Topiramal. Medikamente der 2. Wahl sind das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin, der selektive Serotonin- Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin, das Antikonvulsivum Gabapentin sowie Naproxen und Acetylsalicylsäure (ASS), aus der Gruppe der NSAR, Pestwurz, Vitamin B2 und Magnesium (Göbel 2012(b)).

Um für jeden Patienten die geeigneten Medikamente herauszufiltern, wird die Therapie nach gewissen Abstufungen, in Abhängigkeit der Attackenhäufigkeit pro Monat, vorgenommen. Bis zu 3 Migräneattacken werden mittels eines Analgetikums und ggf. in Kombination mit einem Antiemetikum therapiert. Auf der nächsten Stufe, 3- 6 Attacken pro Monat, würde man mit einem Triptan und bei Bedarf antiemetisch therapieren. Ab 7 Migräneattacken würde ein Triptan mit einem Medikament der Gruppe der NSAR kombiniert. Zu beachten ist, dass bei drei oder mehr Migräneanfällen pro Monat die Indikation zur Prophylaxe gegeben ist (Diener 2006). Ist ein schwerer Migräneanfall nicht zu durchbrechen, besteht die Möglichkeit einer forcierten Akuttherapie. Hierzu werden Triptane, Antiemetika und Analgetika kombiniert, um die Attacke zu mindern. Ein Beispiel einer solchen Kombination ist die Verabreichung von 1000 mg ASS und 10 mg Metoclopramid. Alternativ können 6 mg Sumatriptan s.c. (subcutan) injiziert werden. Die Kombinationstherapie von Ergotalkaloiden und Triptanen ist kontraindiziert. Tritt der Kopfschmerz nach zunächst erfolgreicher Anfallkupierung wieder auf, der o.g. Wiederkehrkopfschmerz, sollte bei geringer Schmerzintensität zunächst mit einem Analgetikum und bei einer hohen Schmerzintensität mit einer weiteren Triptangabe therapiert werden (Göbel 2012(b); Diener 2006). Ein Status migraenosus, ab einer Kopfschmerzdauer von mehr als 72 Stunden, wird mittels einmaliger Gabe von 50- 100 mg Prednisolon oder 10 mg Dexamethason therapiert (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Stand September 2012).

Eine weitere Therapieform in der Prophylaxe der chronischen Migräne ist die Behandlung mit Botulinumtoxin A. Das von den Bakterien der Gattung Clostridium botulinum produzierte Toxin besteht aus einem Proteinkomplex, welcher u.a. das Neurotoxin Typ A beinhaltet. Nach Injektion in bestimmte craniale und nuchale Areale entfaltet das Botulinumtoxin A seine Wirkung, indem es die Acetylcholinausschüttung an der motorischen Endplatte inhibiert und des

Weiteren die Freisetzung von den Neurotransmittern und -peptiden, u.a. CGRP und Substanz P (s. 3.3), unterbindet, welche an der Entstehung der chronischen Migräne mitbeteiligt sind (Göbel 2012(b)). Die Wirkung des Botulinumtoxin A ist nicht als eine direkte Analgesie anzusehen, sondern mehr als ein indirekter Modulator im Prozess der neurogenen Entzündungsreaktion und der Hyperalgesie zu verstehen.

3.5 Stimulation peripherer Nerven

Die Neuromodulation rückte im Rahmen der *Gate- Control- Theorie* 1965 durch Melzack und Wall (Abschnitt 3.2) in den Fokus, welche postuliert, dass durch eine Aktivierung von A β - Afferenzen eine Inhibition der nozizeptiven Fasern im Bereich des Hinterhorns im Rückenmark erreicht werden kann (May 2011). Basierend auf dieser grundlegenden Theorie wurden diverse Verfahren zur Neuromodulation und entsprechende Elektroden entwickelt. Hierbei werden die Einbringung von Elektroden über dem Rückenmark, die SCS (*spinal cord stimulation*), eine epidurale Implantation oberhalb des Motorcortex, die MCS (*motor cortex stimulation*), eine periphere Nervenstimulation, die PNS (*peripheral nerve stimulation*) und die Stimulation im Gehirn mittels Elektroden, die DBS (*deep brain stimulation*) unterschieden. Durch die Stimulation, herbeigeführt durch die implantierten Elektroden, können Schmerzsignale reduziert werden. Neben der Entwicklung verschiedener Elektroden wurden auch voll implantierbare Stimulatoren entwickelt, welche in einem wenig invasiven operativen Verfahren, z.B. zur Schmerzreduktion bei therapierefraktären Schmerzen, implantiert werden können (Buschmann 1999).

1967 führten erstmals Wall und Sweet eine periphere Nervenstimulation (PNS) durch. Die beiden Untersucher positionierten Elektroden an peripheren Nerven chronischer Schmerzerkrankter und konnten mittels elektronischer Ströme eine Schmerzreduktion der Patienten erzielen (Tronnier 2003). Um die A β - Fasern zu aktivieren, damit eine Inhibition des Schmerzsignals der C- Fasern erreicht werden kann (s. Abb. 2 unter 3.2), werden zur PNS hochfrequente Ströme verwendet, welche die Aktivierung der A β - Fasern hervorrufen. Die überwiegende Stimulation von A β - Fasern gegenüber den C- Fasern führt dazu, dass die Fortleitung der Nozizeption gehemmt wird und der Patient nicht mehr den

ursprünglichen Schmerz, sondern einzig Kribbelparästhesien empfindet (Strege 1994; Melzack 1965). Durch umfangreiche Forschung in den letzten Jahren ist die Neuromodulation mittlerweile in der Behandlung zahlreicher chronischer pathologischer Schmerzerkrankungen etabliert. Neben der Theorie von Melzack und Wall wurden inzwischen weitere mögliche Wirkungsmechanismen (u.a. von Chung et al., Wall et al., Ignelzi et al.) der Neuromodulation bei Schmerzerkrankungen postuliert (Chung 1984; Wall 1974; Ignelzi 1979).

Auf diese Weise konnte unter anderem gezeigt werden, dass das körpereigene absteigende inhibitorische Regime (s. 3.1) zentral, mittels der *Formatio reticularis* oder durch periphere elektrische Signale, bspw. durch die PNS, aktiviert werden kann. Akil und Basbaum konnten zeigen, dass durch die periphere elektrische Stimulation Endorphine sezerniert werden, welche wiederum zu einer Ausschüttung von β - Endorphin und Met- Enkephalin führen und Liganden der Opiatrezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) sind. Eine Beobachtung, die in der Folge von anderen Gruppen bestätigt wurde (Akil 1976; Basbaum 1978; Akil 1978; Young 1993; Tronnier 2005). Darüber hinaus wird debattiert, ob, vermittelt durch die endogenen Opiate, vermindert Substanz P sezerniert wird und dies der Entstehung chronischer Schmerzen entgegenwirkt (s. 3.3). Die Schmerzreduktion infolge neuromodulatorischer Verfahren basiert auf verschiedenen Pfeilern, wobei die exakten Prozesse bisher nicht ausreichend verstanden sind und sich wahrscheinlich von zugrundeliegender Pathologie und gewählter Stimulationsart unterscheiden (Stuart 2009).

3.5.1 Occipitalnervenstimulation

Die Occipitalnervenstimulation (ONS) gewinnt seit ca. 15 Jahren mehr und mehr an Bedeutung in der Therapie der primären Kopfschmerzerkrankungen. Die funktionelle Einheit, der trigemino- cervicale Komplex, bestehend aus den Occipitalnerven sowie trigeminalen und trigeminovaskulären Afferenzen, bildet die Grundlage zum operativen Verfahren der ONS. Bislang existiert kein Standard zum operativen Vorgehen. Ziel aller Verfahren ist es, die Stimulationselektroden so zu implantieren, dass eine subcutane, epifasziale Stimulation der Occipitalnerven erreicht werden kann (Sloty 2015 (b); Le Doare 2006; Bartsch 2002). Das Neurostimulationssystem besteht aus folgenden Komponenten:

Dem Impulsgenerator oder auch Neurostimulator, in der Größe eines Herzschrittmachers, welcher im Glutealbereich implantiert wird und mittels Batterie für die Erzeugung der Nervenimpulse zuständig ist, zwei Elektroden mit jeweils vier Polen am Ende, welche die generierten Impulse vom Impulsgenerator in der Gesäßregion zu den Occipitalnerven im Nackenbereich weiterleiten und zwei externen Bedienelementen, dem Programmierungsgerät für den Patienten und dem ärztlichen Bediengerät. Die Lebensdauer der Batterie ist abhängig von der Stimulation und beträgt im Mittel 3- 5 Jahre. Das operative Vorgehen bei der ONS in der Fachabteilung der Funktionellen Neurochirurgie und Stereotaxie, der Neurochirurgie der Heinrich- Heine- Universität in Düsseldorf ist ein Verfahren, bei welchem innerhalb eines Eingriffs, mit Hilfe von anatomischen Orientierungspunkten und röntgenologischen Kontrollen, eine dauerhafte Implantation der Stimulationselektroden und des Generators vorgenommen wird und somit ein zweiter operativer Eingriff, zur endgültigen Versorgung nach Implantation von Testelektroden, unnötig ist.

3.5.1.1 Wirkungsmechanismus der ONS

Die Occipitalnerven versorgen, neben der motorischen Innervation einiger Nackenmuskeln, u.a. sensibel occipitale Anteile der Kopfhaut. Es gibt zwei Occipitalnerven, den N. occipitalis major und minor. Während der N. occipitalis major aus der cervicalen spinalen Nervenwurzel des Segments C2 entspringt, enthält der kleinere der beiden Nerven anteilig Fasern aus den Segmenten C2 und C3 und ist Bestandteil des Plexus cervicalis. Das Aufeinandertreffen von trigeminalen und cervicalen afferenten Nervenfasern im bereits o.g. trigemino-cervicalen Komplex, im caudalen Anteil des Ncl. spinalis nervi trigemini, erklärt zum einen die Konvergenz von Migräne und Schmerzen im Bereich des Nackens, zum anderen wird dadurch deutlich, wie die ONS in der Therapie der Kopfschmerzerkrankungen wirksam werden kann. Die Stimulation der Occipitalnerven kann durch diesen anatomisch- funktionellen Zusammenhang trigeminal bzw. cervical bedingte Schmerzen modulieren (Förderreuther 2013; Lambru 2012; Kerr 1961).

Den ersten wissenschaftlichen Report über die ONS veröffentlichten R.L. Weiner und K.L. Reed 1999. Sie konnten zeigen, dass die ONS Parästhesien und eine

Schmerzreduktion bewirkt. In mehr als 50% der Fälle waren die Kopfschmerzen zu kontrollieren. Eine pharmakologische Therapie war vereinzelt in geringem Maße notwendig. Sie beschrieben diese Art der Intervention als eine mögliche Alternative in der Therapie therapierefraktärer Kopfschmerzen (Weiner 1999). Weitere klinische Studien stellten die Wirksamkeit zur Schmerzlinderung dieser Therapieform unter Beweis. So zeigten Burns et al. 2007 in einer Studie zu Clusterkopfschmerz, dass über einen Zeitraum von im Mittel 20 Monaten, die Schwere und Frequenz der Kopfschmerzattacken durch die ONS abnahmen (Burns 2007). D. Magis et al. führten im selben Jahr ebenfalls eine Studie zur Wirksamkeit der ONS bei Clusterkopfschmerz durch. Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Schmerzintensität vor der Reduktion der Frequenz eintritt (Magis 2007). Die Objektivierung des Nutzens der ONS für die Patienten konnte in der Studie von Slotty et al. gezeigt werden. Acht Patienten mit einem implantierten, effektiv wirkenden Neurostimulationssystem unterlagen jeweils sieben Tagen einer effektiven, einer unterschwelligen oder keiner Stimulation. Die Zuteilung der Probanden erfolgte randomisiert. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Kopfschmerzen zugunsten der überschwelligen Stimulation im Gegensatz zur unterschwelligen zu verzeichnen war. Des Weiteren zeigte auch die unterschwellige Stimulation, im Vergleich zur fehlenden Stimulation, eine Schmerzreduktion (Slotty 2015 (a)).

3.5.1.2 Durchführung der Implantation

Im Folgenden wird die Implantationsmethode der hiesigen Abteilung für Neuromodulation vorgestellt. Die Implantation des Systems wird in Vollnarkose durchgeführt. Der Patient wird hierzu in der sog. *Concordeposition* gelagert, indem er auf den Bauch gelegt und der Kopf flektiert wird (Steiger 2006). Unter Röntgendurchleuchtung und Markierung mittels EKG (Elektrokardiogramm)-Elektroden wird der Übergang von C1/ C2 (1. und 2. Cervicalsegment) dargestellt (s. Abb. 5). Nach steriler Abdeckung erfolgt eine ca. 4 cm lange Längsinzision entlang der Mittellinie des Nackens, wobei sich der Mittelpunkt auf Höhe der Intermastoidlinie befindet. Es folgt die epifasziale Präparation von einer ca. 5 cm im Durchmesser großen Fläche. Hierbei gilt es, die Muskelfaszie nicht zu verletzen, um die subfasziale Implantation der Stimulationselektroden zu

vermeiden. Als Orientierungshilfe zur exakten Positionierung der Elektroden wird die ipsilateral aufgebrachte EKG- Elektrode unter der sterilen Abdeckung ertastet, und es wird mittels einer geringfügig gebogenen Kanüle entlang der Faszie, in Richtung der Elektrode, ein Weg gebahnt. Nun erfolgt die Einbringung der Elektroden (z.B. Oktrode von St. Jude Medical), und die eingebrachte Nadel kann herausgezogen werden. Die Stimulationselektroden werden bis zum Sichtbarwerden des am meisten proximal gelegenen Kontakts zurückgezogen. Die Einbringung der Elektrode erfolgt in gleicherweise kontralateral. Es schließen sich die Verankerung der Elektroden und die Erzeugung von je zwei Schlaufen an. Die Schlaufen werden erzeugt, um einen bewegungsunabhängigen Spielraum zu gewährleisten und um einem Zug auf die Elektroden Vorsorge zu tragen. Es erfolgt die Fixierung mittels einer nicht- resorbierbaren Naht (s. Abb. 6). Die implantierten Elektroden werden nach kaudal rechts oder links entlang der Wirbelsäule getunnelt, je nach gewünschtem Implantationsort des Generators, im rechten oder linken Glutealbereich. Nach Konnektierung der Verlängerungselektroden werden weitere Sicherungsschlaufen gelegt. Die Platzierung und Fixierung des Impulsgenerators erfolgt in einer eigens dafür präparierten Hauttasche im oberen Glutealbereich. Eine sorgfältige intraoperative Blutstillung sollte zur Vermeidung von Infektionen durchgeführt werden. Der standardisierte Wundverschluss erfolgt. Die sachgemäße, postoperative Elektrodenlage wird im anterior- posterioren (a.p.) Strahlengang sowie in einer Seitenaufnahme dokumentiert (s. Abb. 7) (Slotty 2015 (b)).



Abb. 5 Präoperative Lokalisierung von C1/ 2 mittels Durchleuchtung; Platzierung der EKG- Elektroden zur Orientierung; Hautmarkierungen: grün- geplante Elektrodenposition, schwarz- geplante Inzision; links: Röntgenaufnahme der EKG- Elektroden (Slotty 2015 (b))

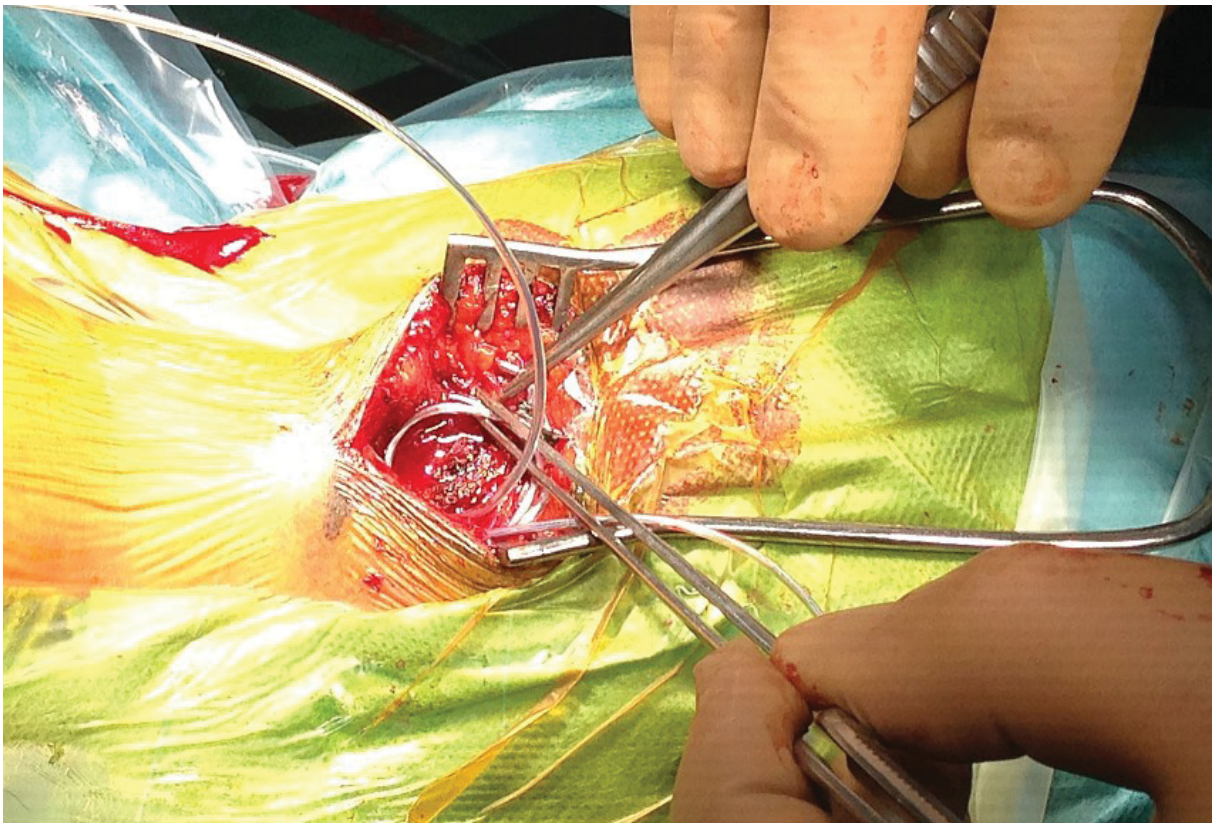


Abb. 6 Intraoperativer Blick auf die dorsale Nackenregion; Legen der Sicherungsschlaufen und Fixierung (Slotty 2015 (b))

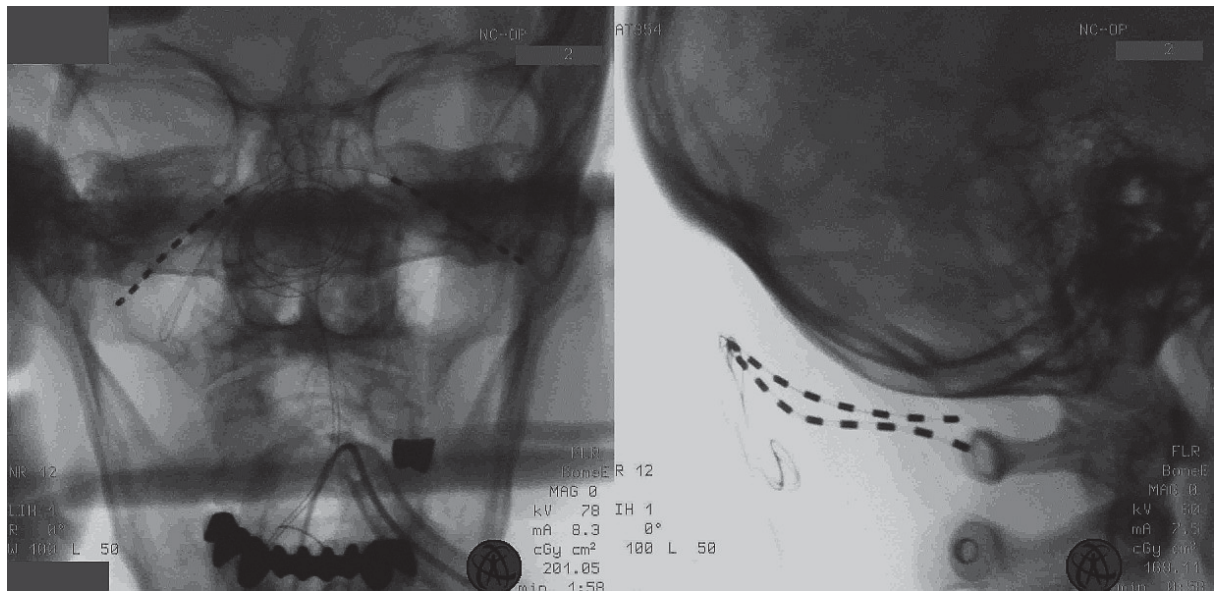


Abb. 7 Postoperative Elektrodenposition; Röntgenaufnahme a.p. und lateral (Slotty 2015 (b))

4 Materialien und Methoden

Diese prospektive Verlaufsbeobachtung nach der Implantation eines Neurostimulationssystems dient der Datenerfassung der postoperativen Reduktion von Schmerzintensität, -dauer und -häufigkeit bei Patienten mit chronischer therapierefraktärer Migräne. Um vergleichbare Aussagen treffen zu können, werden bei den teilnehmenden Patienten mittels etablierter Fragebögen, die VAS (Visuelle Analog Skala) und der MIDAS (*Migraine Disability Assessment Score*), untersucht. Die Rekrutierung der Probandinnen und Probanden erfolgte über die Sprechstunde von Prof. Dr. J. Vesper, Abteilung für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie, der Heinrich- Heine- Universität in Düsseldorf.

4.1 Selektion der Patientinnen/ Patienten

Es wurden Patientinnen und Patienten ausgewählt, bei denen die Diagnose einer chronischen therapierefraktären Migräne gestellt worden ist und welche in einem Register durch Prof. Dr. Vesper erfasst wurden. Alle potenziellen Teilnehmer wurden zunächst über die Studie informiert und aufgeklärt, und sie wurden um eine Teilnahme gebeten. Bei schriftlicher Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgte die erste Befragung mittels Fragebogen.

Einschlusskriterien:

- Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen und bei denen das permanente Neurostimulationssystem erfolgreich implantiert wurde
- Alter des Probanden ≥ 18 Jahre
- Der Teilnehmer hat die Einverständniserklärung gelesen und unterschrieben und ein Exemplar erhalten
- Bei dem Teilnehmer wurde die Diagnose einer therapierefraktären, chronischen Migräne gestellt (an ≥ 15 Tagen pro Monat Kopfschmerzen mit einer Dauer von ≥ 4 Stunden)
- Die Therapie mit mindestens drei Präparaten präventiver Migränetherapeutika ist fehlgeschlagen

- Die Migräne bedingten Einschränkungen wurden durch die Ermittlung des MIDAS fixiert

Der Studieneinschluss der Patienten erfolgte nach Implantation des Neurostimulationssystems. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden für die Studie nicht zu gesonderten Terminen einbestellt, sodass die Nachkontrollen der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgten. Diese wurden nachträglich in Nachverfolgungszeitfenster (*follow-up*, f/u) stratifiziert (1: 1- 30 Tage; 2: 31- 60 Tage; 3: 61- 120 Tage; 4: 121- 180 Tage; 5: 181- 365 Tage; 6: 366- 730 Tage).

Es liegt für die Durchführung dieser Untersuchung ein Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf (interne Nummer 3981) vor.

4.2 Untersuchungsablauf

Die Erhebung des MIDAS und des VAS- Score erfolgten bei jeder Wiedervorstellung der Probanden in der Sprechstunde mittels des ausgehändigten Fragebogens (s. Fragebogen unter 9). Der MIDAS- Fragebogen wurde entwickelt, um die Einschränkung, privat oder beruflich, der an Migräne leidenden Patienten zu ermitteln. Es erfolgt die Summation der angegebenen Kopfschmerztag und die Kategorisierung in einen der vier Beeinträchtigungsgrade (Stewart et al. 1999). Ferner enthält der Fragebogen zwei Fragen zur Schmerzhäufigkeit und -intensität (VAS), welche jedoch nicht in die Auswertung des eigentlichen Scores eingehen. Die „Visuelle Analog Skala“ dient der Objektivierung von Schmerzen. Hierfür gibt es Zahlenwerte von 0- 10 (0= kein Schmerz, 10= unerträglicher Schmerz). Analog zu vorherigen Studien zu diesem Thema wurde eine Reduktion des VAS- Scores von 30% im Verhältnis zur *baseline* als „erfolgreich“, respektive „*Responder*“, definiert. Zur Beobachtung der Entwicklung der Kopfschmerztag wurden die diesbezüglichen Angaben anhand der MIDAS- Fragebögen gesondert ausgewertet.

4.2.1 MIDAS

Der *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS) (Stewart 1999) wurde entwickelt, um das Ausmaß der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung der Migränepatienten, privat sowie beruflich, zu ermitteln. Der Fragebogen bezieht sich auf die zurückliegenden drei Monate und beinhaltet fünf Fragen, welche betreffend Arbeit, Schule, Haushaltsarbeit und auch Freizeitaktivitäten die kopfschmerzbedingte Einschränkung durch die Migräne im Alltag reflektieren. Die Patienten können hierbei die Anzahl der Tage, von 0- 90, auswählen. Es erfolgt die Summation der angegebenen Kopfschmerztage und die Kategorisierung in einen der vier Beeinträchtigungsgrade: Grad I: wenig oder keine Beeinträchtigung, Grad II: geringe Beeinträchtigung, Grad III: mäßige Beeinträchtigung, Grad IV: schwere Beeinträchtigung (s. MIDAS- Fragebogen unter 9) (Stewart et al. 1999). Ferner enthält der Fragebogen zwei Fragen zur Schmerzhäufigkeit und -intensität, welche jedoch nicht mit in die Auswertung des Scores eingehen. Die Visuelle Analog Skala (VAS) dient der Objektivierung von Schmerzen. Hierfür gibt es Zahlenwerte von 0- 10 (0= kein Schmerz, 10= unerträglicher Schmerz).

4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Zielsetzung darzustellen, dass die Occipitalnervenstimulation eine Reduktion der Schmerzintensität und -dauer sowie eine Reduktion der Kopfschmerztage erzielen kann. Im Vordergrund stand hierbei die Beobachtung der zeitlichen Entwicklung des Behandlungsergebnisses. Der zeitliche Verlauf wurde dabei aus Gründen der Übersichtlichkeit in die oben aufgeführten Behandlungszeitfenster eingeteilt. Der Trend der Parameter mittleres Schmerzniveau, MIDAS und Kopfschmerztage wurde deskriptiv und bezüglich signifikanter Unterschiede statistisch ausgewertet. Aufgrund der nicht nicht-parametrischen Verteilung der Mehrzahl der Variablen wurde, zur Identifikation signifikanter Unterschiede zu unterschiedlichen Zeitpunkten, der *Wilcoxon-signed-rank test* anstelle eines verbundenen *t- test* verwendet.

Die Auswertung erfolgte mittels des Programms *IBM SPSS Statistics*, Version 19 (*IBM Company, USA*).

5 Ergebnisse

5.1 Allgemeines und demographische Daten

Insgesamt wurden 22 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen, von diesen waren 9 Männer und 13 Frauen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 47,7 Jahren (20- 70 Jahre). Der mittlere prä- operative MIDAS lag bei 3,45 (SD (*standard deviation*) 1,21) und der mittlere VAS- Score bei 8,2 (SD 1,62). Eine mittlere Anzahl der Kopfschmerztage zu Studienbeginn als *baseline* liegt nicht vor, da diese Variable erst nachträglich in die Auswertung mit aufgenommen wurde.

Weitere Basiswerte zu den einzelnen Messpunkten finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1 Zusammenfassung der Mittelwerte der erhobenen Parameter sowie die Anzahl der verfügbaren Datensätze zu den unterschiedlichen Nachuntersuchungszeitpunkten

Follow- up	1	2	3	4	5	6
MIDAS	3,2	3,1	3,3	3,3	3,2	4
VAS- Score	7,5	6,4	5,8	6,2	6,2	6,5
Kopfschmerztage	59,2	53,9	58,7	42,9	17	X
Verfügbare Datenpunkte (VAS)	20	18	11	13	4	2

5.2 Entwicklung der Schmerzniveaus unter ONS

Unter der ONS zeigt sich eine graduelle Reduktion des mittleren Schmerzniveaus, während der Unterschied, im Vergleich zur *baseline* zum Zeitpunkt des ersten *follow-up*, noch keine statistische Signifikanz (p) erreicht ($p = .1004$). Es findet sich zum Zeitpunkt des zweiten, dritten und vierten *follow-up* eine signifikante,

teils hochsignifikante Reduktion des Schmerzniveaus im Vergleich zur *baseline* ($p = .0158$, $.0109$ und $.0027$, siehe auch Abb. 8).

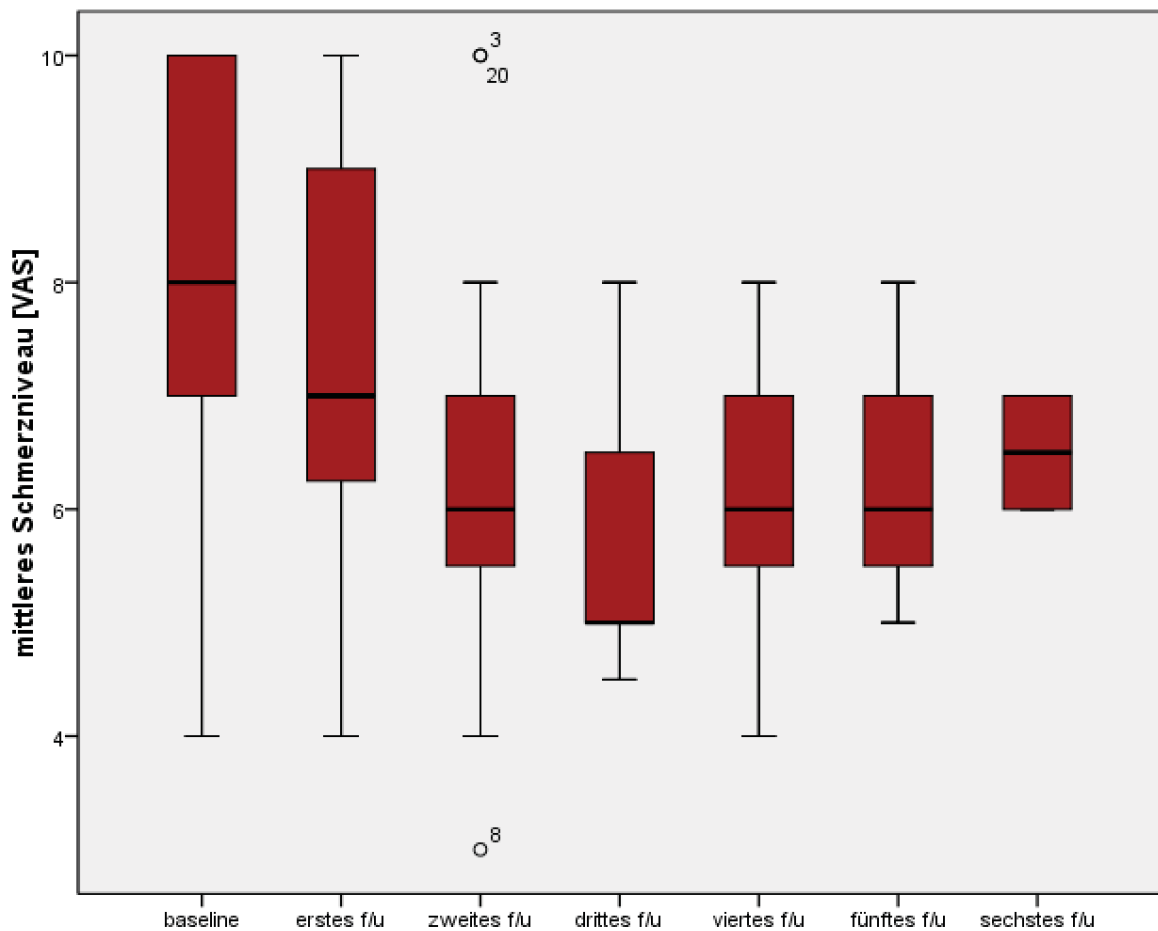


Abb. 8 Box- Whisker- Plot der Entwicklung des mittleren Schmerzniveaus mit Minimal- und Maximalwerten

5.3 Entwicklung der Kopfschmerzstage unter ONS

Unter der ONS zeigt sich eine graduelle Reduktion der Kopfschmerzstage (s. Tabelle 1). Diese Veränderung erreicht aber zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz. Zum Zeitpunkt der fünften Nachkontrolle findet sich eine deutliche Reduktion. Diese Beobachtung stützt sich allerdings nur auf einen einzigen Patienten und ist daher von der statistischen Auswertung ausgenommen. Eine graphische Darstellung der Entwicklung der Kopfschmerzstage liegt in Abb. 9 vor.

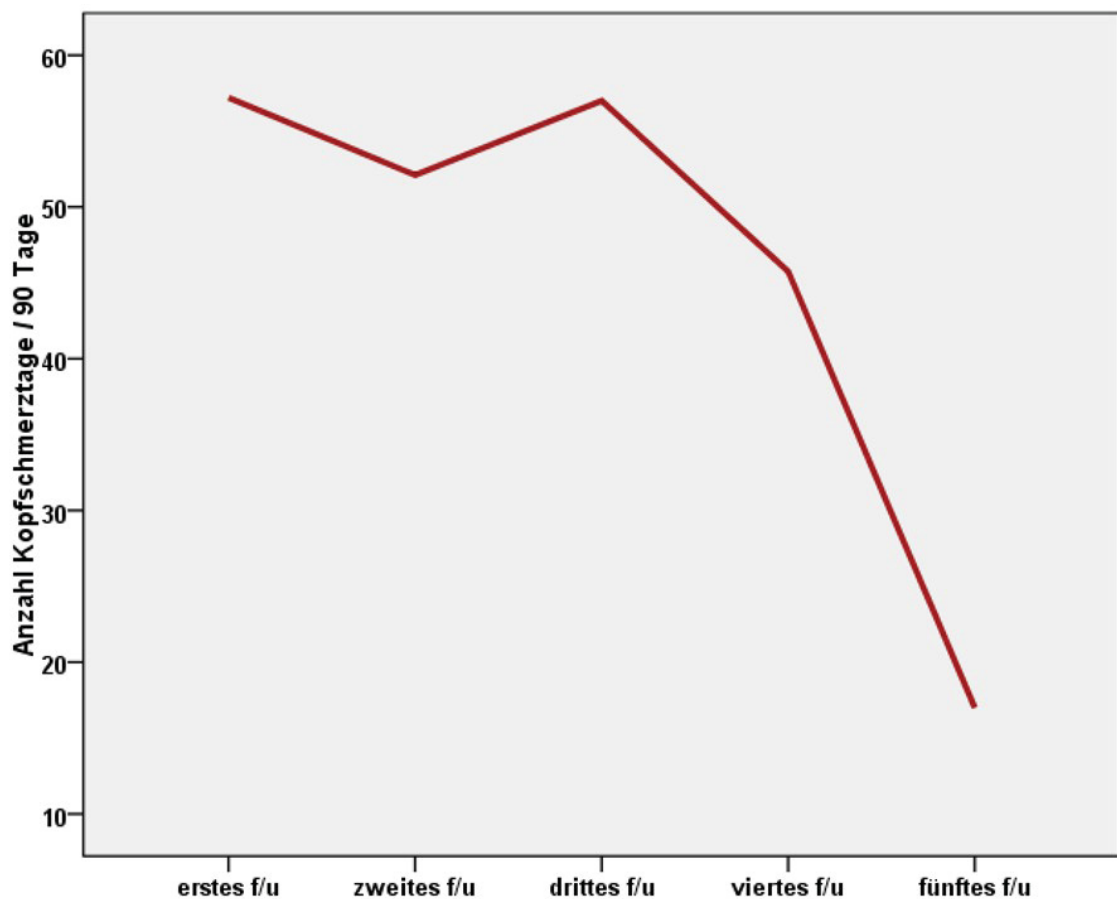


Abb. 9 Entwicklung des Mittelwertes der Kopfschmerztage zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

5.4 Entwicklung des MIDAS unter ONS

Die Berechnung des MIDAS basiert zu einem wesentlichen Anteil auf der Anzahl der Kopfschmerztage. Es zeigt sich keine klare Tendenz der Entwicklung des Scores. Ein statistisch signifikanter Unterschied zur *baseline* findet sich zu keinem der untersuchten Zeitpunkte. Auf die Bedeutung dieser Befunde wird gezielt in der Diskussion eingegangen, die Entwicklung des mittleren Scores im Verlauf ist in Abbildung 10 dargestellt.

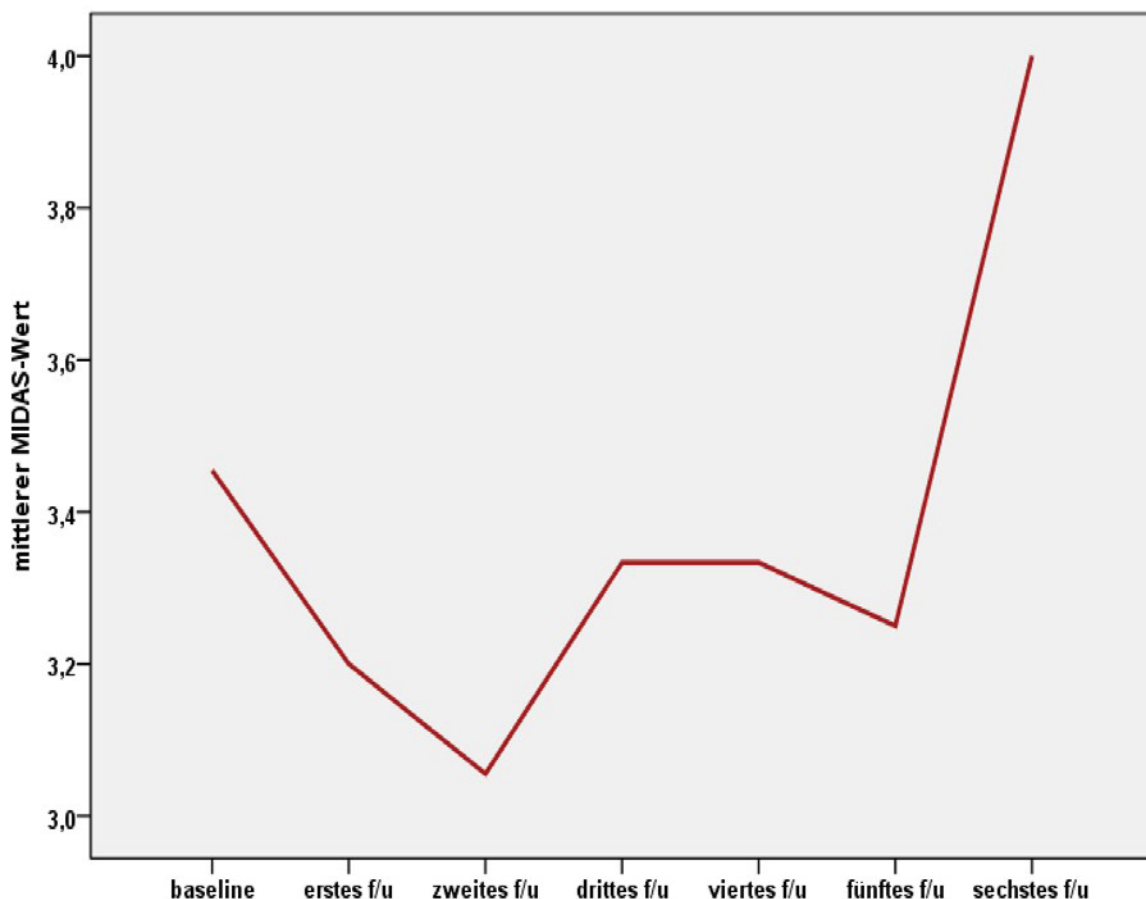


Abb. 10 Entwicklung des Mittelwertes des MIDAS zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

5.5 Anteil der ONS- Responder/ Non- Responder im zeitlichen Verlauf

Anhand der erhobenen Daten zur VAS lässt sich der Anteil der *Responder* und *Non- Responder* zu unterschiedlichen Zeitpunkten berechnen. Es wird dabei jeweils der Vergleich zur *baseline* gezogen und eine mindestens 30%- ige Reduktion als klinisch signifikant und damit als positives Ansprechen (*Responder*) definiert. Die Entwicklung wird in Abbildung 11 dargestellt und in der Diskussion mit den restlichen Ergebnissen in Zusammenhang gesetzt.

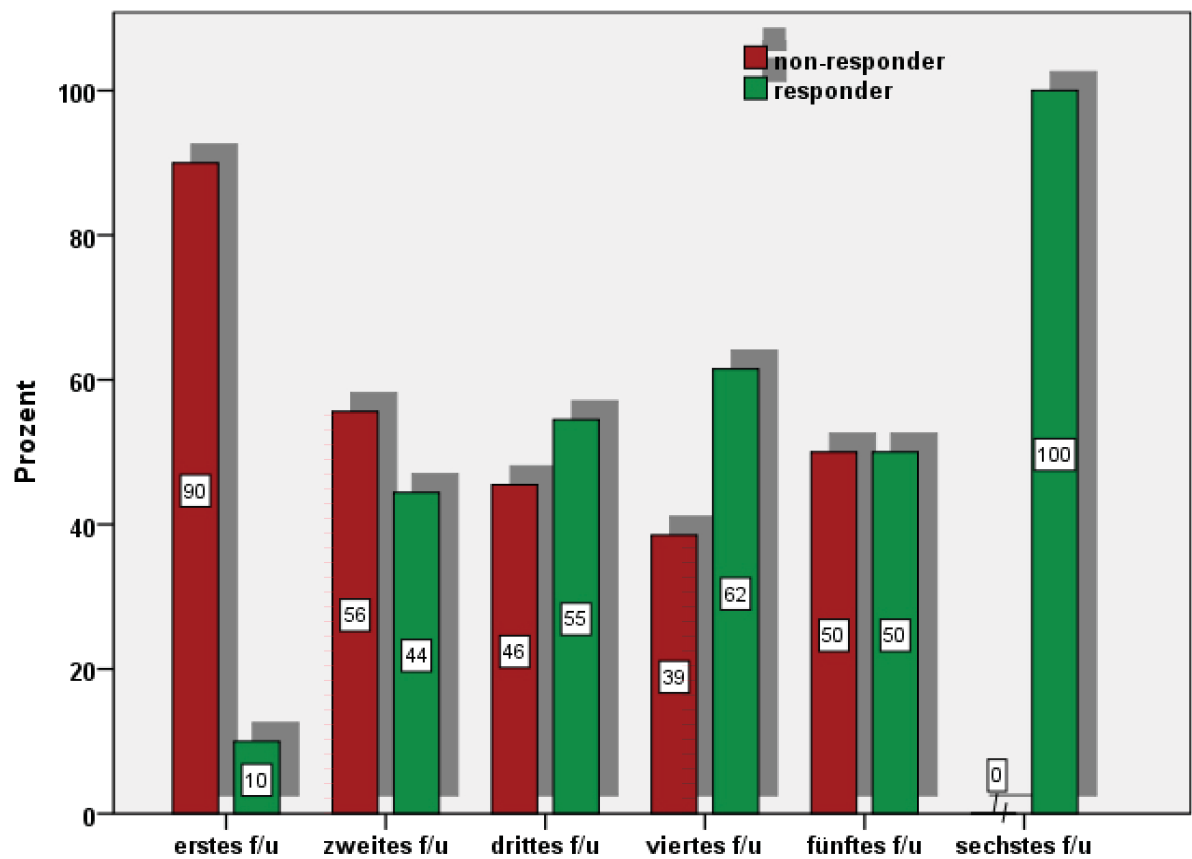


Abb. 11 Graphische Darstellung des Prozentsatzes der *Responder* und *Non-Responder* in Abhängigkeit des Untersuchungszeitraumes definiert anhand der VAS-Reduktion. Zu späteren Untersuchungszeitpunkten liegt eine zu kleine Anzahl von Messpunkten vor.

6 Diskussion

Die vorliegende, klinisch- prospektive Arbeit beschäftigt sich mit der Wirkung der ONS bei chronischer therapierefraktärer Migräne. Anhand der ermittelten Daten können u.a. Aussagen darüber getroffen werden, welche Symptome der Migräne durch die ONS gemildert werden können und ob die Behandlung an sich als erfolgreich zu werten ist.

Die ermittelten Daten zeigen, dass eine sukzessive Senkung des Schmerzniveaus festgestellt werden kann, besonders deutlich vom 2.- 4. *follow- up* (s. 5.2). Die Reduktion der Kopfschmerztage erfolgt allmählich, zeigt jedoch keine Signifikanz. Auch die Reduktion des MIDAS ist nicht signifikant (s. 5.4). Auf die Bedeutung dieser Beobachtung wird später genauer eingegangen, da dieser *Score* in Abhängigkeit der Anzahl der Kopfschmerztage berechnet wird (s. 5.3) und somit für die Evaluation der Schmerzstärke bei der uns vorliegenden Patientenklientel ungeeignet ist. Die Anzahl der *Responder* (s. 5.5) nimmt zum 4. *follow- up* hin zu. Der MIDAS- Fragebogen scheint für die Messung des Therapieerfolges der Migräne ungeeignet zu sein, da durch die ONS die Kopfschmerzstärke deutlich reduziert, die Anzahl an Tagen pro Monat mit Kopfschmerzen jedoch weniger drastisch gesenkt werden. Da der MIDAS mittels Erfragung der Anzahl von Kopfschmerztagen in den letzten drei Monaten errechnet wird und mittels der ONS v.a. die Kopfschmerzstärke beeinflusst wird, zeigen die immer noch hohen *Scores* einen falsch erhöhten Wert auf. Der primäre Therapieerfolg kann mit diesem *Score* nicht präzise abgebildet werden. Wir gehen von der Annahme aus, dass im Verlauf einer längerfristigen Therapie mit der ONS auch eine weitere deutliche Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat erzielt werden könnte.

Ein Indiz für einen zentralen Wirkungsmechanismus ist die verzögerte Ansprache der Probanden auf die ONS. Aus diesem Grund sehen wir von einer *Trial- Stimulation* ab. Welches Implantationsverfahren angewendet werden soll, die direkte Implantation aller Systembestandteile oder eine Probestimulation (*Trial*), bei welcher zunächst ausschließlich die Stimulationselektroden mit externem Generator implantiert werden, wird kontrovers diskutiert. Befürworter der Teststimulation betonen, dass bei einem zunächst geringeren operativen Aufwand Gelder gespart werden und *Non- Responder* keine unnötige andauernde Stimulation erhalten. Die Gegenpartei, so auch wir, befürchten, dass durch das

verzögerte Ansprechen *Responder* von einer aller Voraussicht nach effizienten Therapie ausgeschlossen werden, da vor einem möglichen Wirkungseintritt das Gerät bereits wieder explantiert wird, falls bis zu diesem Zeitpunkt (4- 6 Wochen postoperativ) keine Schmerzreduktion bei einem Probanden zu verzeichnen sei. Späte *Responder* würden so nicht implantiert werden, obwohl sie sekundär von der Therapieform profitiert hätten. Die *Trial*- Stimulation hätte einen hohen Prozentsatz von Fehlern 1. Art.

Die durch die andauernde elektrische Stimulation veränderten Regulationsmechanismen verändern die Reizweiterleitung der Schmerzsignale. Diese Neuromodulation erzielt eine Reduktion der andauernden Überempfindlichkeit des Nervensystems. Die körpereigenen schmerzhemmenden Systeme werden potenziert. Es gelingt eine lokale therapeutische Intervention, welche eine systemische Wirkung umgeht und somit der Kopfschmerz gezielt behandelt werden kann.

Die gewählten Stimulationsparameter sind individuell für jeden Patienten zu wählen. Eine große interindividuelle Variation betreffend der Amplitude, Impulsbreite und Stimulationsfrequenz ist zu beachten. Die angemessenen Varianten der elektrischen Stimulation werden bei jeder Wiedervorstellung des Patienten von einem Team, bestehend aus dem betreuenden Arzt und einem spezifisch geschulten Mitarbeiter der Herstellerfirma der technischen Geräte evaluiert und angepasst. Die elektrische Stimulation wird an die jeweiligen individuellen Patientenbedürfnisse angeglichen. Eine gute Interaktion von ärztlich- technischer Seite und seitens des Patienten ist unabdingbar. Es ist essentiell prä- Implantation potenzielle Patienten zu selektieren, um möglichst gute Bedingungen zu schaffen und ungeeignete Patienten von dieser Therapieform auszuschließen.

Die ONS in der Behandlung chronischer therapierefraktärer Kopfschmerzkrankungen, im Besonderen der Migräne, ist eine sichere, leicht durchführbare und reversible Methode der Wahl, wenn medikamentöse Therapien und anderweitige Therapieansätze nicht mehr greifen. Diese Intervention ermöglicht bei Betroffenen eine Reduktion der Schmerzintensität und -häufigkeit ohne eine systemische Wirkung herbeizuführen. Mögliche Nebenwirkungen, wie z.B. ein medikamenteninduzierter Kopfschmerz, werden umgangen.

Abschließend und für künftige Untersuchungen dieser Art kann festgestellt werden, dass für eine Patientenklientel und eine Fragestellung ähnlich dieser, mit einer sehr hohen Anzahl Kopfschmerztage im Monat, der MIDAS-Fragebogen und die Ermittlung des MIDAS- Scores ungeeignet ist. Die Anzahl der Kopfschmerztage hätte durch die ONS sehr drastisch reduziert werden müssen, um eine Reduktion des Scores verifizieren zu können. Rückblickend wäre vermutlich der SF-36- Fragebogen (*short form- 36*) für diese Art der Datenerhebung geeigneter gewesen. Hierbei werden Probanden mit 36 Fragen zu acht verschiedenen Dimensionen befragt, welche sich auf körperliche, psychische und soziale Aspekte beziehen. Dieses Messinstrument erfasst die subjektive Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die erkrankungsbedingte Belastung kann im Verlauf exakter erfasst und im Verlauf verglichen werden.

7 Schlussfolgerungen

Bei der Kopfschmerzerkrankung Migräne handelt es sich um eine primäre Form der Kopfschmerzerkrankungen, welche durch eine hohe Schmerzintensität und charakteristische, wiederkehrende Attacken gekennzeichnet ist.

Die vorliegende klinisch prospektive Arbeit beschäftigt sich mit der Wirkung der Occipitalnervenstimulation bei chronischer therapierefraktärer Migräne.

In der Zusammenschau ergeben sich Hinweise darauf, dass auf geeignetere Fragebögen und einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum geachtet werden sollte. So könnten die Langzeitauswirkungen der ONS präziser evaluiert werden und genauere Rückschlüsse auf die Wirkungsweise dieser Intervention geschlossen werden. Wir postulieren, dass die gewisse Latenz bis zum Eintritt der Wirkung durch die ONS mit einem zentralen Wirkungsmechanismus erklärt werden kann. Es bedarf Zeit, bis der Organismus mitsamt schmerzleitenden Bahnen und Prozessen an die elektrische Stimulation adaptiert ist.

Die vorliegende Arbeit hat dazu Beitrag geleistet, dass weitere Daten und Aspekte über die Therapie mittels ONS bei chronischer therapierefraktärer Migräne zusammengetragen wurden. Die erfassten Daten zeigen, dass weitere Forschung auf diesem Themengebiet notwendig ist. Die ONS hat das Potenzial einer Vielzahl schwer von Migräne Betroffenen Linderung zu verschaffen.

Literaturverzeichnis

- Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* **1976**; 191(4230): 961–962.
- Akil H, Richardson DE, Hughes J, Barchas JD. Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgetic focal stimulation. *Science* **1978**; 201(4354): 463–465.
- Ambrosini A, Magis D, Schoenen J. Migraine – clinical neurophysiology. *Headache* (Elsevier) **2010**; 97: 275–293.
- Ashkenazi A, Silberstein SD. The evolving management of migraine. *Curr Opin Neurol* **2003**; 16 (3): 341–345.
- Aumüller G. Duale Reihe Anatomie (Thieme) **2007**; 1: 1223-1230.
- Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* **2007**; 27 (12): 1442–1453.
- Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* **2002**; 125 (Pt 7): 1496–1509.
- Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* **1978**; 4 (5): 451–462.
- Behbehani MM, Fields HL. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res* **1979**; 170 (1): 85–93.
- Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol* **2012**; 8 (2): 89–99.
- Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* **1993**; 361 (6407): 31–39.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gerard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* **2002**; 125 (Pt 4): 912–922.
- Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain* **2009**; 10 (2): 77–84.

- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *The Lancet* **2007**; 369 (9567): 1099–1106.
- Buschmann D, Oppel F. Peripheral nerve stimulation for pain relief in CRPS II and phantom-limb pain. *Schmerz* **1999**; 13 (2): 113–120.
- Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, Lin CP, Ko YC, Lin YY. Peri-ictal normalization of visual cortex excitability in migraine: an MEG study. *Cephalalgia* **2009**; 29 (11): 1202–1211.
- Chung JM, Lee KH, Hori Y, Endo K, Willis WD. Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalamic tract cells. *Pain* **1984**; 19 (3): 277–293.
- Coppola G, Curra A, Di Lorenzo C, Parisi V, Gorini M, Sava SL, Schoenen J, Pirelli F. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol* **2010**; 10: 126.
- Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pirelli F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine. *Cephalalgia* **2012**; 32 (9): 700–709.
- Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pirelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain* **2013**; 14: 65.
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* **2009**; 92 (2): 249–259.
- De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, Coppola G, Perrotta A, Pirelli F, Sandrini G, Valeriani M, Marinazzo D, Stramaglia S, Schoenen J. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol* **2014**; 10 (3): 144–155.
- Diener HC. Taschenatlas spezial Migräne (Thieme) **2006**; 2: 2-40.
- Edvinsson L, Villalón CM, Maassen Van Den Brink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol. Ther.* **2012**; 136 (3): 319–333.
- Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, van Kempen GM, Pennings EJ, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology* **1989**; 39 (9): 1239–1242.
- Förderreuther S, Dieterich M. Neues und Bekanntes zur Migräne. *Fortschr Neurol Psychiatr* **2013**; 81(6): 307.
- Gerlach R, Bickel A. Fallbuch Neurologie (Thieme) **2009**; 2: 100.

- Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* **2009**; 161(2): 327–341.
- Göbel H. Die Kopfschmerzen: Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis (Springer) **2012** (a); 3: 159-172, 199-220.
- Göbel H. Migräne: Diagnostik, Therapie, Prävention (Springer) **2012** (b); 1: V, 2, 123-131, 152-201, 207-275.
- Grazzi L. Primary headaches in children and adolescents. *Neurol Sci* **2004**; 25 Suppl 3: 232-233.
- Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* **1993**; 33 (3): 173–187.
- Ignelzi RJ, Nyquist JK. Excitability changes in peripheral nerve fibers after repetitive electrical stimulation. Implications in pain modulation. *J Neurosurg* **1979**; 51(6): 824–833.
- IHS - International Headache Society **2006**. IHS - International Headache Society» Home. URL: <http://ihs-classification.org/de/> [Stand 2013-08-23].
- Judit A, Sandor PS, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* **2000**; 20 (8): 714–719.
- Kandel ER. Neurowissenschaften (Spektrum) **1996**; 1: 335.
- Kerr FW, Olafson RA. Trigeminal and cervical volleys. Convergence on single units in the spinal gray at C-1 and C-2. *Arch Neurol* **1961**; 5: 171–178.
- Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P. Schmerzpsychotherapie. (Springer) **2011**; 7: 43.
- Lambru G, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes. *Ther Adv Neurol Disord* **2012**; 5 (1): 57–67.
- Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* **1984**; 107 (Pt 2): 447–461.
- Le Doare K, Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Bergerot A, Classey JD, Knight YE, Goadsby PJ. Occipital afferent activation of second order neurons in the trigeminocervical complex in rat. *Neurosci Lett* **2006**; 403(1-2): 73–77.

- Magis D, Allena M, Bolla M, de Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *The Lancet Neurology* **2007**; 6 (4): 314–321.
- May A, Jürgens TP. Therapeutische Neuromodulation bei primären Kopfschmerzsyndromen. *Der Nervenarzt* **2011**; 06.2011: 743–752.
- Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science* **1965**; 150 (3699): 971–978.
- Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain* **2014**; 155 (2): 210–216.
- Mendell LM, Wall PD. Presynaptic hyperpolarization: A role for fine afferent fibres. *J Physiol* **1964**; 172: 274–294.
- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* **1990**; 28 (5): 597–613.
- Mobbs RJ, Nair S., Blum P. Peripheral nerve stimulation for the treatment of chronic pain. *J Clin Neurosci* **2007**; 14 (3): 216–223.
- Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* **2004**; 55 (2), 276–280.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* **2001**; 41(6): 565–572.
- Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie (Thieme) **2008**; 12: 590–712.
- Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain* **1991**; 46 (2): 125–132.
- Olesen J, Friberg L, Olesen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* **1990**; 28 (6): 791–798.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* **1981**; 9 (4): 344–352.
- Ophoff RA, Terwindt GM, vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffmann SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* **1995**; 87 (3): 543–552.

- Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* **1969**; 164 (3878): 444–445.
- Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* **1995**; 311(7004): 541–544.
- Sanchez-del-Rio M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* **2004**; 17 (3): 289–293.
- Sand T, Vingen JV. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia* **2000**; 20 (9): 804–820.
- Sand T, Zhitniy N, White LR, Stovner LJ. Brainstem auditory-evoked potential habituation and intensity-dependence related to serotonin metabolism in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol* **2008**; 119 (5): 1190–1200.
- Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* **2000**; 88 (2): 113–118.
- Sandkühler J. Schmerzgedächtnis- Entstehung, Vermeidung, Löschung: Dtsch Arztebl **2001**; 98 (42): A-2725 / B-2340 / C-2172. *Deutsches Ärzteblatt* 98 (42): A 2725- 2730.
- Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C. Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie (Thieme) **2011**; 4: 594-595.
- Slotty PJ, Bara G, Kowatz L, Gendolla A, Wille C, Schu S, Vesper J. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: A randomized trial on subthreshold stimulation. *Cephalalgia* **2015** (a); 35 (1): 73-78.
- Slotty PJ, Bara G, Vesper J. The surgical technique of occipital nerve stimulation. *Acta Neurochir* **2015** (b); 157 (1): 105-108.
- Steiger HJ, Reulen HJ. *Manual Neurochirurgie (Ecomed)* **2006**; 2: 381-384.
- Stewart WF, Lipston RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* **1999**; 53 (5): 988–994.
- Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia* **2008**; 28 (11): 1170–1178.
- Strege DW, Cooney WP, Wood MB, Johnson SJ, Metcalf BJ. Chronic peripheral nerve pain treated with direct electrical nerve stimulation. *J Hand Surg Am* **1994**; 19 (6): 931–939.

- Stuart RM, Winfree CJ. Neurostimulation techniques for painful peripheral nerve disorders. *Neurosurg Clin N Am* **2009**; 20 (1): 111-20, vii-viii.
- Sweet WH, Wepsic JG. Treatment of chronic pain by stimulation of fibers of primary afferent neuron. *Trans Am Neurol Assoc* **1968**; 93: 103–107.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* **1999**; 79 (2-3): 105–111.
- Tronnier V. Neuromodulation bei chronischen Schmerzzuständen: Elektrische Neurostimulation und rückenmarksnahe Opioidapplikation. *Bremen: UNI-MED*, **2003**; 2: 12-27.
- Van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, van de Ven RC, Tottene A, van der Kaa J, Plomp JJ, Frants RR, Ferrari MD. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* **2004**; 41(5): 701–710.
- Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* **1974**; 248 (5451): 740–743.
- Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science* **1967**; 155 (3758): 108–109.
- Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* **1995**; 1 (7): 658–660.
- Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* **1999**; 2 (3), 217–221.
- Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* **2007**; 6 (6): 521–532.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* **2000**; 288 (5472): 1765–1769.
- Young RF, Bach FW, van Norman AS, Yaksh TL. Release of beta-endorphin and methionine-enkephalin into cerebrospinal fluid during deep brain stimulation for chronic pain. Effects of stimulation locus and site of sampling. *J Neurosurg* **1993**; 79 (6): 816–825.

Anhang

1. MIDAS- Fragebogen

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

Leiden Sie an Kopfschmerzen (Migräne)?

Midas Fragebogen

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

1. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen?	Tage
2. An wie vielen Tagen war in den letzten drei Monaten Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angaben, NICHT dazu)	Tage
3. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Hausarbeit verrichten?	Tage
4. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angaben, NICHT dazu)	Tage
5. An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten haben Sie an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht teilnehmen können?	Tage
Ergebnis:	
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+

2. Untergruppierungen der Migräne mit Aura durch die IHS

1. MIGRÄNE

1.1. Migräne ohne Aura

1.2. Migräne mit Aura

1.2.1. Typische Aura mit Migränekopfschmerz

1.2.2. Typische Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen

1.2.3. Typische Aura ohne Kopfschmerz

1.2.4. Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)

1.2.5. Sporadische hemiplegische Migräne

1.2.6. Migräne vom Basilaristyp

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jan Vesper aussprechen, der mir im Zentrum für Neuromodulation der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ermöglichte, diese interessante Studie durchzuführen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Philipp Slotty bedanken, welcher mich tatkräftig bei der Datenerhebung unterstützte und zum Gelingen meiner Arbeit maßgeblich beigetragen hat.

Mein persönlicher Dank geht an meine Familie für die fortwährende Unterstützung, Geduld und Motivation zur Fertigstellung der Dissertation.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Ort, Datum

Unterschrift (Lisa Kowatz)