

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
(Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger)  
Univ.-Prof. Dr. Jan Vesper

**Occipitalnervstimulation zur Therapie von  
primären chronischen Kopfschmerzsyndromen**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Gregor Andreas Bara  
2017

Als Inaugurationsdissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Bettina Pollok

Es ist ein langer Weg  
vom Beginn einer Sache  
bis zu ihrer Durchführung.

- Jean Baptiste Molière

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

1. The surgical technique of occipital nerve stimulation. Slotty PJ, Bara G, Vesper J. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Jan;157(1):105-8.
2. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial on subthreshold stimulation. Slotty PJ, Bara G, Kowatz L, Gendolla A, Wille C, Schu S, Vesper J. *Cephalalgia*. 2015 Jan;35(1):73-8

## Zusammenfassung:

Migräne und andere primäre Kopfschmerzsyndrome sind in der westlichen Bevölkerung hochprävalent. Ein Großteil dieser Patienten spricht nicht auf ein konservatives Behandlungskonzept an. Die Occipitalnervstimulation (ONS) bietet die Möglichkeit, bei diesen Patienten eine Schmerzlinderung hervorzurufen. Während der ONS Therapie spüren die Patienten in der Regel eine durch die elektrische Stimulation induzierte Parästhesie. Die Bedeutung der Parästhesie in Bezug auf den Therapieerfolg, eine mögliche Rolle eines Placeboeffektes sowie die anatomische Lage der Elektroden im Verlauf des *nervus occipitalis* sind bisher nicht verstanden. Des Weiteren waren bisherige Studien nicht in der Lage, Prädiktoren für einen Therapieerfolg zu finden. Um diesen Fragestellungen nachzugehen, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine doppelt verblindete, durch unterschwellige Stimulation kontrollierte Studie bei Patienten, die mit einer ONS therapiert werden, durchgeführt.

Patienten, die bereits mit einer ONS zur Therapie von verschiedenen Entitäten eines primären Kopfschmerzsyndromes behandelt wurden und seit mindestens drei Monaten eine stabile Kopfschmerzsymptomatik aufwiesen, wurden in die Studie aufgenommen. Der Studienaufbau sah drei Behandlungsarme vor: Effektive Stimulation (Gruppe 1), unterschwellige Stimulation (Gruppe 2), bei der die Amplitude des internen Pulsgenerators (IPG) geringfügig unterhalb der Wahrnehmungsschwelle justiert wurde, und keine Stimulation (Gruppe 3), bei der die Amplitude des IPG aus technischen Gründen auf die technisch niedrigst mögliche und klinisch nicht mehr wirksame Einstellung justiert wurde. Sowohl Patient als auch der ärztliche Untersucher wurden verblindet und kannten die jeweilige Behandlungsgruppe nicht. Jeder Patient durchlief alle Behandlungsgruppen. Die Schmerzstärke wurde durch Erfassung der Visuell Analogen Skala (VAS) sowie mit dem McGill Pain Questionnaire (MGPQ) erfasst. Die Lebensqualität wurde mit einem validierten SF-36 (short form questionnaire 36) Fragebogen gemessen.

12 Patienten konnten zwischen März und Dezember 2012 rekrutiert werden. Die mediane Kopfschmerzsymptomatik der untersuchten Kohorte lag zum Zeitpunkt der Implantation des Neurostimulationssystems zur ONS bei 5.3 Jahren. Der mediane präoperative Wert auf der VAS (+- Standardabweichung (SD)) lag bei 8.2 +- 1.22 Punkten. Unter optimalen Stimulationsparametern konnte dieser Wert vor Einschluss in die Studie auf 1.6 +- 0.8 Punkte reduziert werden. Unter effektiver Stimulation verbesserte sich der mittlere gemessene präoperative VAS-Wert von 8,2 +- 1,5 Punkten signifikant ( $p < 0.01$ ) auf 1,35 +- 0,84 Punkte. Auch unter der unterschwelligen Stimulation konnte eine im Vergleich zur Gruppe mit keiner Stimulation signifikante ( $p < 0.01$ ) Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik von VAS 8,45 +- 0,99 Punkten auf 5,65 +- 2,11 Punkte erreicht werden. Zu keinem Zeitpunkt konnte eine signifikante Veränderung der Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36 Fragebogens, beobachtet werden.

Die ONS war im Rahmen dieser prospektiven, offenen und doppelt verblindeten Studie eine hocheffektive Therapie bei konservativ austherapierten Kopfschmerzsyndromen. Eine Parästhesie wird zur Erreichung einer Schmerzreduktion nicht benötigt, jedoch führt eine überschwellige Stimulation zu besseren Ergebnissen, sodass dies die Wichtigkeit einer korrekten Elektrodenlage sowie adäquater Stimulationseinstellungen unterstreicht.

## Abkürzungsverzeichnis:

<b>ACC</b>	Anteriorer cingulärer Cortex
<b>CDH</b>	Chronischer täglicher Kopfschmerz engl. <i>chronic daily headache</i>
<b>CGRP</b>	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
<b>cSK</b>	Chronischer Spannungskopfschmerz
<b>EPSP</b>	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
<b>IC</b>	Insulärer Cortex
<b>IPG</b>	Internen Pulsgenerators
<b>IPSP</b>	inhibitorisches postsynaptisches Potential
<b>MGPQ</b>	McGill Pain Questionnaire
<b>mV</b>	Millivolt
<b>NDPH</b>	Neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz“ engl. <i>new daily-persistent headache</i>
<b>NRS</b>	Numerische Rangskala
<b>NSAR</b>	Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika
<b>NTS</b>	Nucleus tractus solitarius
<b>ONS</b>	Occipitalnervstimulation engl. <i>occipital nerve stimulation</i>
<b>PACAP38</b>	Pituitary adenylate cyclase activating peptide-38
<b>PAG/</b>	<i>Periaqueductal gray matter,</i>
<b>PPE</b>	Plasma-Protein-Extravasation
<b>PVG</b>	<i>Periventricular gray matter,</i>
<b>RCT</b>	<i>Randomized controlled trial</i>
<b>SF-36</b>	Short form questionnaire 36
<b>TENS</b>	transcutanen elektrischen Nervenstimulation
<b>VAS</b>	Visuellen analoge Skala
<b>VAS</b>	Visuell analoge Skala
<b>WDR</b>	<i>Wide dynamic range</i> Neurone

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung: .....	i
Abkürzungsverzeichnis:.....	iii
<b>1. Einleitung:.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Volkswirtschaftliche Bedeutung des Kopfschmerzes.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Klassifikation .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Migräne.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Clusterkopfschmerz .....</b>	<b>3</b>
<b>1.5 Spannungskopfschmerz .....</b>	<b>4</b>
<b>1.6 Epidemiologie .....</b>	<b>5</b>
<b>1.7 Dimensionen der Schmerzwahrnehmung.....</b>	<b>7</b>
<b>1.8 Makroanatomie: .....</b>	<b>8</b>
<b>1.9 Allgemeine Mikroanatomie und Physiologie des Schmerzes:.....</b>	<b>10</b>
1.9.1 Transduktion .....	10
1.9.2 Transmission.....	11
1.9.3 Integration nociceptiver Signale im medialen und lateralen corticalen Schaltkreis:.....	14
1.9.4 Kontrollschrankentheorie.....	15
1.9.5 Deszendierende modulierende Fasern.....	17
<b>1.10 Allgemeine Pathophysiologie des Kopfschmerzes.....</b>	<b>18</b>
<b>1.11 Spezielle Pathophysiologie der Migräne.....</b>	<b>19</b>
<b>1.12 Neurogener versus vaskulärer Mechanismus .....</b>	<b>21</b>
<b>1.13 Übersicht der medikamentösen Verfahren zur Allgemeintherapie von Kopfschmerzsyndromen: .....</b>	<b>26</b>
1.13.1 WHO Stufenschema der Schmerztherapie.....	26
1.13.2 Nicht-Opioidanalgetika: .....	26
1.13.3 NSAR.....	27
1.13.4 Serotonin-5-HT <sub>1B/1D</sub> -Rezeptoragonisten (sog. Triptane).....	27
1.13.5 Antiepileptika.....	28
1.13.6 Betablocker .....	28
1.13.7 Botox.....	28
<b>1.14 Übersicht der chirurgischen Therapien von Kopfschmerzsyndromen ..</b>	<b>31</b>
1.14.1 Neurolyse des nervus occipitalis major .....	31
1.14.2 C2 Ganglionektomie.....	31
1.14.3 C2 Dekompression:.....	33
1.14.4 Neurostimulation .....	33
1.14.4.1 Occipitalnervstimulation.....	34
<b>2 Material und Methoden:.....</b>	<b>39</b>
<b>2.1 Patientenpopulation und Auswahl der Patienten: .....</b>	<b>39</b>
<b>2.2 Komorbiditäten: .....</b>	<b>40</b>
<b>2.3 Ausschlusskriterien.....</b>	<b>40</b>
<b>2.4 Dauer der Kopfschmerzsymptomatik:.....</b>	<b>40</b>
<b>2.5 Stimulationsparameter: .....</b>	<b>41</b>
<b>2.6 Studiendesign: .....</b>	<b>43</b>
<b>2.7 Berechnung der Stichprobengröße:.....</b>	<b>47</b>
<b>2.8 Operationstechnik: .....</b>	<b>49</b>
2.8.1 Implantation der Elektroden.....	49
2.8.2 Elektrodenfixierung und Tunnelierung .....	50
2.8.3 Postoperativer Verlauf.....	51

2.8.4	Komplikationen:.....	53
<b>3</b>	<b>Studienergebnisse:.....</b>	<b>54</b>
3.1	Evaluation des Beta Fehlers .....	60
3.2	Morbidität und Mortalität:.....	60
<b>4</b>	<b>Diskussion:.....</b>	<b>61</b>
4.1	Rationale: .....	61
4.2	Ergebnisse .....	61
4.3	Studiengröße.....	63
4.4	Patientenpopulation: .....	63
4.5	Art der Studie:.....	64
4.6	Messparameter: .....	65
4.7	Einstellungsparameter der Neurostimulationstherapie .....	66
4.8	Statistische Bewertung: .....	68
4.9	Aktuelle Studienlage der Occipitalnervstimulation:.....	68
4.10	Operationstechnik: .....	71
4.11	Komplikationen:.....	75
<b>5</b>	<b>Ausblick / Quo Vadis? .....</b>	<b>78</b>
5.1	Neue Stimulationsmuster:.....	78
5.2	Neue Elektroden: .....	79
5.3	Neue Indikationen der ONS .....	80
5.4	Neue Stimulationsorte:.....	80
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>

## Abbildungsverzeichnis:

ABBILDUNG 1: ANATOMIE DER <i>NERVI OCCIPITALES</i> . ANSICHT VON DORSAL AUF DIE <i>REGIO OCCIPITALIS</i> . GREY'S ANATOMY TAFEL 680 [170].....	9
ABBILDUNG 2: INNERVATIONSGBIET DER <i>NERVI OCCIPITALES MAJOR ET MINOR</i> MARKIERT IN BLAUER SCHRAFFUR. GREY'S ANATOMY TAFEL 687 [36].....	9
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER TRANSMISSION. HIER ABGEBILDET SIND DIE ASZENDIERENDEN SCHNELLEN A $\delta$ FASERN (ROT) UND LANGSAMEN C-FASERN (GRÜN). MODULIERT WIRD DIE SIGNALTRANSMISSION DURCH SUPRASPINALE ZENTREN DER <i>MEDULLA OBLONGATA</i> SOWIE DES MITTELHIRNES [171].....	12
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER VON MELZACK UND WALL 1965 POSTULIERTEN KONTROLLSCHRANKENTHEORIE [40].....	16
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER VON WEINER UND REED POSTULIERTEN OPTIMALEN POSITION DER NEUROSTIMULATIONSELEKTRODE. DIE PLAZIERUNG ERFOLGT DABEI SUBKUTAN UND EPIFASZIAL, TRANSVERSAL AUF HÖHE C1/C2 AN DER BASIS DES <i>TRUNCUS OCCIPITALIS</i> [138].....	36
ABBILDUNG 6: ROENTGENELOGISCHE DARSTELLUNG DER VON WEINER UND REED POSTULIERTEN OPTIMALEN POSITION DER NEUROSTIMULATIONSELEKTRODE. DIE MEHRPOLIGE STABELEKTRODE KOMMT INFERIOR DES <i>OS OCCIPITALE</i> SUBKUTAN AUF HÖHE C1/C2 ZU LIEGEN. ....	37
ABBILDUNG 7: VISUELL ANALOGE SKALA (VAS) ZUR ERFASSUNG DER SCHMERZINTENSITÄT. ....	44
ABBILDUNG 8: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES STUDIENABLAUFES MIT VERBLINDUNG UND RANDOMISIERUNG. ....	45
ABBILDUNG 9: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES STUDIENABLAUFES. ....	46
ABBILDUNG 10: <i>LAGERUNG UND OPERATIONSPLANUNG ANHAND FLUOROSKOPISCHER KENNMARKEN. AUF DER LINKEN SEITE IST EINE FLUOROSKOPISCHE DARSTELLUNG DER CERVICALEN SPINA IN LATERALER PROJEKTION ZU SEHEN, MARKIERT WURDEN HIER DIE LAMINAE VERTEBRALES C2 MITTELS ZUVOR ANGEBRACHTER EKG ELEKTRODEN. AUF DER RECHTEN SEITE IST DIE INTRAOPERATIVE LAGERUNG ZU SEHEN. DER PATIENT LIEGT AUF DEM BAUCH, DER KOPF IST INKLINIERT. EINER RASUR FOLGT DIE EINZEICHNUNG DER INTRAOPERATIVEN KENNMARKEN, DEM INION UND DEM PROCESSUS PROMINENS (EIGENE AUFNAHMEN).</i> .....	52
ABBILDUNG 11: DARSTELLUNG DER POSTOPERATIV DURCHGEFÜHRTEN ROENTGENELOGISCHEN KONTROLLAUFNAHME ZUR VERIFIZIERUNG DER KORREKTEN LAGE DER EINGEBRACHTEN ELEKTRODEN. ANTERIORE-POSTERIORE PROJEKTION LINKS. LATERALEN PROJEKTION RECHTS. MAN BEACHTET DIE VOM INION HIN ZUR TRANSITION C1-C2 ZEIGENDE ELEKTRODENLAGE. EBENSO DIE SUBKUTAN EINGEBRACHTEN SCHLAUFEN ZUM ANFANG EINWIRKENDER MECHANISCHER KRÄFTE (EIGENE AUFNAHMEN). ....	52
ABBILDUNG 12: <i>INTRAOPERATIVE ANSICHT VON DORSAL DER DORSO-CERVICALEN REGION UND ELEKTRODENFIXATION. MAN ERKENNT EINEN LATERALEN HAUTSCHNITT MIT EINGELEGTEM SPERRER. ES WURDE BIS ZUR FASCIA DORSOCERVICALIS PRÄPARIERT. NACH LATERAL SIEHT MAN DIE ELEKTRODEN IM SUBKUTANEN FETTGeweBE VERSCHWINDEN. ZWEI SCHLAUFEN, JEWEILS EINE PRO ELEKTRODE, WERDEN VOM OPERATEUR SUBKUTAN PLATZIERT, UM EINER ELEKTRODENDISLOKATION VORZUBEUGEN. DIE ANNAHME ERFOLGT MIT NICHT RESORBIERBARER NAHT (EIGENE AUFNAHME).</i> .....	53

ABBILDUNG 13: KASTENGRAPHIK DER SCHMERZSTÄRKE GEMESSEN ANHAND DER VISUELLEN ANALOGEN SKALA (VAS) FÜR DIE DREI BEHANDLUNGSSARME EFFEKTIVE STIMULATION ( <i>EFFECTIVE STIMULATION</i> ), UNTERSCHWELLIGE STIMULATION ( <i>SUBTHRESHOLD STIMULATION</i> ) SOWIE KEINE STIMULATION ( <i>NO STIMULATION</i> ). EBENSO DIE SCHMERZSTÄRKE BEI BESTMÖGLICHER STIMULATIONSEINSTELLUNG VOR TEILNAHME AN DER STUDIE. DIE ANTENNEN STELLEN DAS MINIMUM/MAXIMUM DAR. *** = HOCHSIGNIFIKANT, NS = NICHT SIGNIFIKANT. ....	56
ABBILDUNG 14: KASTENGRAPHIK DER SCHMERZSTÄRKE GEMESSEN ANHAND DES MCGILL SCHMERZPRAGEBOGENS (MCGILL PAIN QUESTIONARE) FÜR DIE DREI BEHANDLUNGSSARME, EFFELTIVE STIMULATION ( <i>EFFECTIVE STIMULATION</i> ), UNTERSCHWELLIGE STIMULATION ( <i>SUBTHRESHOLD STIMULATION</i> ) SOWIE KEINE STIMULATION ( <i>NO STIMULATION</i> ). EBENSO DIE SCHMERZSTÄRKE BEI BESTMÖGLICHER STIMULATIONSEINSTELLUNG VOR TEILNAHME AN DER STUDIE. DIE ANTENNEN STELLEN DAS MINIMUM/MAXIMUM DAR. *** = HOCHSIGNIFIKANT, NS = NICHT SIGNIFIKANT. ....	57
ABBILDUNG 15: LEBENSQUALITÄT GEMESSEN MIT HILFE DES FRAGEBOGENS SHORT FORM 36 IN PUNKTEN FÜR DIE 3 GRUPPEN, EFFEKTIVE STIMULATION (STIM), UNTERSCHWELLIGE STIMULATION (SUB-THRESHOLD), KEINE STIMULATION (NOSTIM); ES ZEIGTEN SICH KEINE SIGNIFIKANTEN VERÄNDERUNGEN. ....	58
ABBILDUNG 16: ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIENDATEN UND DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG. ....	59

# 1. Einleitung:

## 1.1 Volkswirtschaftliche Bedeutung des Kopfschmerzes

Kopfschmerzen sind in der deutschen Bevölkerung hochprävalent. Eine Einjahresprävalenz von bis zu 70% wurde beschrieben [1]. Das entspricht rechnerisch 56 Millionen Diagnosen eines Kopfschmerzsyndroms pro Jahr. Dabei entfallen 18 Millionen Diagnosen pro Jahr auf die Migräne. Weitere 25 Millionen Fälle pro Jahr werden als Spannungskopfschmerz diagnostiziert. Der Rest entfällt auf andere, weniger prävalente Kopfschmerzsyndrome [2]. Dies führt zu erheblichen Fehlzeiten am Arbeitsplatz und zu einer reduzierten Arbeitsproduktivität. Die volkswirtschaftlichen Kosten durch Arbeitsausfall in Folge einer Kopfschmerzepidose im Rahmen einer Migräne können auf 15 Milliarden Euro pro Jahr hochgerechnet werden [3], [4]. Ein großer Teil der bundesweiten Hospitalisationen entfällt auf Kopfschmerzsyndrome, dabei kommen insgesamt 90.000 Behandlungstage pro Jahr allein auf die Migräne [5]. Die direkt und indirekt im Rahmen einer Kopfschmerzepisode entstehenden Kosten werden in der gesamten Europäischen Union auf bis zu 20 Milliarden Euro geschätzt [3]. Hinzu kommen durch übermäßigen Analgetikagebrauch (iatrogen, durch Incompliance des Patienten oder über freiverkäufliche Präparate) induzierte Folgeschäden. So lassen sich zum Beispiel 30% aller Fälle einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Verbrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika korrelieren [3]. In der Gesamtschau resultiert daraus eine erhebliche individuelle und gesellschaftliche sozioökonomische Belastung, der es zu begegnen gilt.

## 1.2 Klassifikation

Die *International Headache Society* definiert in der von ihr publizierten Klassifikation, der "*International Classification of Headache Disorders, 2nd edition*", den primären Kopfschmerz als eine Schmerzempfindung, die im Bereich des Kopfes, jedoch nicht als Symptom im Rahmen einer anderen zu Grunde liegenden Erkrankung, auftritt [6].

Unter den primären Kopfschmerzen werden die Migräne, trigeminoautonome Kopfschmerzsyndrome, wie zum Beispiel der Cluster-Kopfschmerz, der Spannungskopfschmerz sowie andere Kopfschmerzsyndrome wie die Hemicrania continua, zusammengefasst [6], [7].

Im Gegensatz dazu tritt beim sekundären Kopfschmerz eine Schmerzsensation im Rahmen einer anderen Erkrankung durch Reizung nociceptiver Strukturen des Craniums auf. Beispiele hierfür sind degenerative Veränderungen der Halswirbelsäule, Schädel-Hirn-Traumata, Infektionskrankheiten wie die Meningitis oder die Herpes-zoster-Neuritis sowie in seltenen Fällen intrakranielle Raumforderungen.

Der chronische Kopfschmerz wird durch die *International Headache Society* als solcher definiert, der an mindestens 15 Tagen im Monat für mindestens vier Stunden Dauer auftritt. Diese Kopfschmerzsymptomatik muss für mindestens drei Monate in Folge bestanden haben [6].

Die Kopfschmerzerkrankungen werden anhand ihrer Intensität, der Dynamik, der Schmerzdauer, der Lokalisation sowie vegetativer Begleiterkrankungen (Rhinorrhoe, Tränenlaufen, *flush* und andere) unterschieden.

### 1.3 Migräne

Typischerweise kommt es bei der Migräne zu einer attackenweise eintretenden Kopfschmerzsymptomatik, die auf der visuellen analogen Skala (VAS) als heftig und qualitativ als pulsierend-pochend beschrieben wird [8]. Die Migräne tritt häufig einseitig auf, sie kann aber auch bei einem Drittel der Patienten holokraniell vorkommen und nimmt bei körperlicher Belastung an Intensität zu [7], [8]. Wenn die Migräne unilateral symptomatisch wird, kann sie innerhalb einer Attacke, aber auch von einer Attacke zur nächsten Attacke von der einen Seite auf die andere Seite wechseln. Vegetative Begleitreaktionen sind häufig mit einer Kopfschmerzattacke assoziiert. Fast immer ist die Migräneattacke von einer Appetitlosigkeit begleitet. Weitere gastrointestinale Begleitsymptome sind Nausea, die in 80% der Fälle assoziiert ist, sowie Vomitus, der mit 40-50% einhergeht. Ebenso häufig sind die in 60% auftretende Lichtscheu (Photophobie) und die in 50% auftretende

Lärmempfindlichkeit (Phonophobie). Eine Überempfindlichkeit gegenüber Gerüchen (Hyperosmie, olfaktorische Intoleranz) kommt nur in 10% der Fälle vor. Die Dauer einer Migräneattacke beträgt zumeist vier bis 72 Stunden, wobei die Prodrominalphase mit Appetitlosigkeit und Abgeschlagenheit wesentlich länger andauern kann [9]. In 10-15% der Fälle liegt eine Migräne mit Aura vor. Das bedeutet, dass die Kopfschmerzsymptomatik mit anderen neurologischen Symptomen assoziiert ist. Hierbei ist klinisch-typisch ein Gesichtsfeldausfall im Sinne eines Fortifikationsspektrums sowie eines Flimmerskotoms, jedoch sind auch Gefühlsstörung, Paresen oder Sprachstörungen möglich. Neurophysiologisches Korrelat ist hierbei eine wandernde Depolarisationswelle (engl. *cortical spreading depression*) im jeweiligen Brodmann-Areal. Analog zur oftmals vorkommenden Sehstörung geht diese wandernde Depolarisationswelle zumeist vom visuellen Cortex aus [10], [11].

#### 1.4 Clusterkopfschmerz

Trigeminoautonome Kopfschmerzsyndrome vom Clusterkopfschmerztyp (Synonym: Bing-Horton-Neuralgie) sind als solche definiert, die attackenartig und streng einseitig auftreten [12]. Anatomisch wird das punctum maximum retroorbital verortet. Die Schmerzintensität wird auf der numerischen Rangskala (NRS) bei 10/10 möglichen Punkten verortet (Null Punkte gibt dabei eine Schmerzfreiheit an, zehn Punkte den maximal vorstellbaren Schmerz) und bezeichnet damit subjektiv einen extremen Vernichtungskopfschmerz [6], [13]. Der Schmerzcharakter wird als „bohrend“, „reißend“, „brennend“ und „vernichtend“ beschrieben. 25% aller Patienten zeigen im Anfall Suizidgedanken [14]. Autonome Begleitreaktionen sind obligat. Dazu zählen die ipsilaterale konjunktivale Injektion und Lakrimation, Rhinorrhoe und nasale Kongestion, ein ebenfalls ipsilateral eintretender facialer *Flush* im Bereich des trigeminalen Versorgungsgebietes, ebenso ein Horner-Syndrom bestehend aus der Trias von Miosis, Ptosis und Enophthalmus. In gleicher Weise ist eine allgemeine Bewegungsunruhe mit einer Clusterkopfschmerzattacke vergesellschaftet. Dies wird auch als „*pacing*

around“ bezeichnet. Die Clusterkopfschmerzattacken haben meist eine kurze Dauer von 15 bis 180 Minuten. Sie können mehrmals täglich vorkommen. Die Attacken zeigen eine zirkadiane Rhythmik mit einer klassisch nächtlichen Häufung. Dabei kommen die meisten Attacken cirka 1 bis 2 Stunden nach dem Einschlafen vor. Dies wurde mit dem Eintritt in die erste REM Phase assoziiert [15]. Ebenso ist eine Häufung in den frühen Morgenstunden in mehr als 50% der Fälle beschrieben worden. Intraindividuell treten diese Attacken vorwiegend zur selben Tageszeit auf. Im jährlichen Rhythmus treten die meisten Attacken im Frühjahr und Herbst [15].

Mit 80% leiden die meisten Patienten an der episodischen Form des Clusterkopfschmerzes: Symptomatische Episoden von wenigen Wochen oder Monaten Dauer werden von symptomfreien Intervallen unterbrochen. Die beschwerdefreien Intervalle zwischen den symptomatischen Episoden können gelegentlich Monate bis zu mehrere Jahre betragen. Tritt kein solches symptomfreies Intervall auf oder ist das Intervall kürzer als einen Monat, liegt ein chronischer Clusterkopfschmerz vor. Innerhalb dieser symptomfreien Intervalle kann in cirka der Hälfte aller Fälle ein einseitig betonter Begleitkopfschmerz vorliegen [16].

Als Auslösefaktoren sind Alkohol, Histamin sowie Nitroglycerin etabliert [6]. Ebenso sind extreme emotionale Entäußerungen sowie körperliche Anstrengung als mögliche Triggerfaktoren gut beschrieben [17].

Eng verwandt mit dem Clusterkopfschmerz ist die Hemicrania continua. Auch sie zählt zu den trigeminoautonomen Kopfschmerzformen. Die Hemicrania continua beschreibt ebenfalls einen Kopfschmerz im Versorgungsgebiet des *nervus trigeminus*, der mit vegetativen Begleitreaktionen assoziiert ist, jedoch als entscheidendes Unterscheidungsmerkmal die obligate Behandlungsmöglichkeit durch Indometacin umfasst [18].

## 1.5 Spannungskopfschmerz

Der Spannungskopfschmerz wird als ein Kopfschmerz von subjektiv leichter bis mittlerer Intensität empfunden. Der Kopfschmerz wird meist holocephal wahrgenommen und hat die Sensation von dumpf-drückendem Charakter. Im

Gegensatz zu den anderen primären Kopfschmerzformen ist der Spannungskopfschmerz durch das Fehlen besonderer Merkmale gekennzeichnet: Es treten in der Regel keine vegetativen Begleitreaktionen wie Emesis oder Vomitus auf, körperliche Betätigung führt zu keinerlei Aggravation der Kopfschmerzsymptomatik [6], [19]. Die Dynamik ist von einer Dauer von Minuten bis Tagen gekennzeichnet [20].

## 1.6 Epidemiologie

Die zuvor beschriebenen Kopfschmerzformen der chronischen Migräne, des Clusterkopfschmerzes, der Hemicrania continua, des Spannungskopfschmerzes sowie der anderen primären Kopfschmerzsyndrome werden, so sie denn an mehr als 15 Tagen im Monat auftreten, auch als chronischer täglicher Kopfschmerz (engl. *chronic daily headache*, CDH) zusammengefasst [6].

Stovner und Andree haben 2010 eine Einjahresprävalenz des chronischen täglichen Kopfschmerzes von 4% innerhalb der Bevölkerung Deutschlands beschrieben. Auf die einzelnen Kopfschmerzformen entfallen dabei als größte Gruppen mit einer Einjahresprävalenz von 1,25% der chronische Spannungskopfschmerz [21] und mit 0,5% bis 1,5% die chronische Migräne [22]–[24]. Der „neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz“ (engl. *new daily-persistent headache*, NDPH) kommt mit einer Einjahresprävalenz von 0,1% seltener vor [21].

Der chronische Kopfschmerz entwickelt sich zumeist aus einem episodischen Kopfschmerz. Lainez und Monzon haben 2001 in einer retrospektiven Analyse gezeigt, dass sich bei 92% aller Patienten mit chronischen Kopfschmerzen, diese sich aus episodischem Kopfschmerz entwickelt haben. Dabei entfielen 72% der Patienten auf die episodische Migräne, 20% der Patienten entfielen auf den episodischen Spannungskopfschmerz. Nur 8% der in der retrospektiven Analyse beschriebenen Patienten stellten sich initial mit einem chronischen primären Kopfschmerzsyndrom vor [25].

Retrospektive Odds-ratio-Analysen haben diverse Risikofaktoren für die Entwicklung eines chronischen Kopfschmerzes identifiziert. Scher et alii haben

2003 in einer retrospektiven Analyse die Prävalenz des chronischen Kopfschmerzes in Anbetracht des Geschlechtes untersucht. Hierbei hat sich gezeigt, dass Frauen deutlich häufiger von chronischen täglichen Kopfschmerzen betroffen sind. Insbesondere in der Untergruppe der Migräne zeigt sich eine dreimal gehäufte Prävalenz für Frauen [26]. In einer Vorläuferstudie wurden von denselben Autoren niedrige Schulbildung, Lebensphasen hoher emotionaler Belastung, sowie Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 und Arthrose als weitere Risikofaktoren identifiziert [27].

Für die Population in Deutschland haben Katsarava et alii 2011 in einer epidemiologischen Studie die Punktprävalenz für einen chronischen täglichen Kopfschmerz mit 2,9% beziffert [24]. Dabei entfielen je nach verwendeter Definitionskriterien 0,4% (nach Klassifikation der *International Headache Society* [6]) bis zu 2,0% (nach den Kriterien einer chronifizierten Migräne nach Katsarava et alii [24]) auf die Entität einer chronischen Migräne.

Die Einjahresprävalenz aller Formen der Migräne, episodisch und chronisch, liegt zwischen 10 und 15 % [23], [28]–[30]. Vor dem Einsetzen der Pubertät beträgt die Prävalenz der Migräne 4–5 %. Jungen und Mädchen sind dabei gleich häufig betroffen. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken besteht zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. In dieser Lebensphase sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer [21], [29].

Für die Formen des Spannungskopfschmerzes haben Stovner und Andree 2010 in einer epidemiologischen Studie eine Einjahresprävalenz in Höhe von 62,6% berechnet [21]. Korrespondierend dazu haben für die Population in der Bundesrepublik Deutschland Pfaffenrath *et alii* 2009 eine 6-Monatsprävalenz in Höhe von 31,5% festgestellt [23]. Frauen sind leicht häufiger betroffen als Männer [31]. Der chronische Spannungskopfschmerz (cSK) hat die höchste Prävalenz zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr sowie nach dem 64. Lebensjahr [32]. Für die chronische Form des Spannungskopfschmerzes ist eine familiäre Häufung beschrieben. Ist ein weiteres Familienglied betroffen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung eines Spannungskopfschmerzes dreimal höher als in einer nicht betroffenen Familie [31], [32]. Spierings et al haben 2000 beschrieben, dass 81% aller Patienten mit einem chronischen Spannungskopfschmerz zuvor an einer episodischen Form desselben gelitten haben [32]. Im Median entwickelte sich nach 10,7 Jahren aus einem

episodischen Spannungskopfschmerz ein chronischer Spannungskopfschmerz. In 19% aller Fälle trat ein chronischer Spannungskopfschmerz *de novo* auf [32].

Genetische Faktoren, die die Entwicklung eines Spannungskopfschmerzes begünstigen, sind bisher noch nicht gefunden worden [33].

Psychiatrische Komorbiditäten sind weit verbreitet [34]. Sie treten in 64% aller Patienten mit einem cSK auf. Darunter sind die Depressionen mit 51% führend, gefolgt von Panikerkrankungen in 22% der Fälle, Dysthymien in 8% der Fälle, sowie seltener generalisierte Angststörungen (1%). Ebenso sind Schlafstörungen als Komorbidität gehäuft vorhanden [35].

## 1.7 Dimensionen der Schmerzwahrnehmung

Die Schmerzwahrnehmung ist ein komplexes sensorisches Phänomen, welches assoziiert ist mit tatsächlichem oder potentielltem Gewebeschaden. Sie wird durch für das Individuum unangenehme nociceptive Stimuli gebahnt und im weiteren Verlauf auf extraspinaler, spinaler sowie corticaler Ebene prozessiert und moduliert. Bei letzterer Ebene spielen ebenso affektive, emotionale, kulturelle und kognitive Aspekte eine Rolle. Aus diesem Grund kann die allgemeine physiologische Prozessierung eines physikalischen Reizes als "Schmerzwahrnehmung" beschrieben werden, die individuelle kognitive Prozessierung und die Bedeutsamkeit für den Patienten jedoch nicht.

## 1.8 Makroanatomie:

Zielstrukturen zur Occipitalnervstimulation sind die *nervi occipitales major et minor*. Der *nervus occipitalis* entspringt dem *ramus dorsalis* des cervicalen Spinalnerven II und entspringt diesem nach Verlassen des *foramen intervertebrale* zwischen dem ersten und zweiten Halswirbel, den *vertebrae cervicales I et II, atlas et axis*. Er durchläuft das suboccipitale Dreieck zwischen dem *musculus obliquus capitis inferior* und dem *musculus semispinalis capitis*, durchbohrt den *musculus trapezoideus* nach cranial bis zum *vertex* (Abbildung 1).

Die *nervi occipitales major et minor* sind gemischt sensorische und motorische Nerven. Ihre Funktion beinhaltet zum einen die sensorische Innervation der regio occipitalis des Craniums (Abbildung 2), zum anderen die motorische Innervation der *musculi semispinalis, longissimus et splenius*.

Der *nervus occipitalis minor* entspringt dem *ramus ventralis* des cervicalen Spinalnerven II, in manchen Individuen ebenfalls aus dem cervicalen Spinalnerven III. Er verläuft entlang des posterioren Randes des *musculus sternocleidomastoideus* und perforiert die *fascia cervicalis*, um weiter retroauricular nach cranial zu verlaufen (Abbildung 1). Funktion ist die sensible Innervation des Hinterhauptes zusammen mit dem *nervus occipitalis major* (Abbildung 2).

Intraspinal liegt hochcervical eine enge anatomische Beziehung des *cornu dorsalis* des Rückenmarks mit dem *nucleus nervi trigemini* vor.

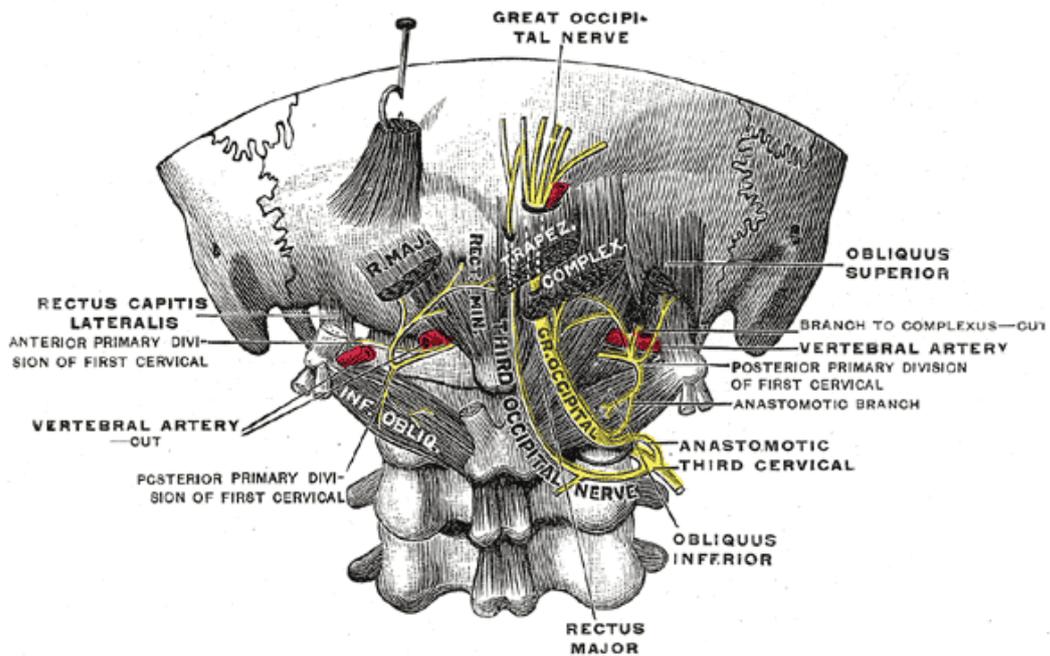


Abbildung 1: Anatomie der *nervi occipitales*. Ansicht von dorsal auf die *regio occipitalis*. Grey's Anatomy Tafel 680 [170]

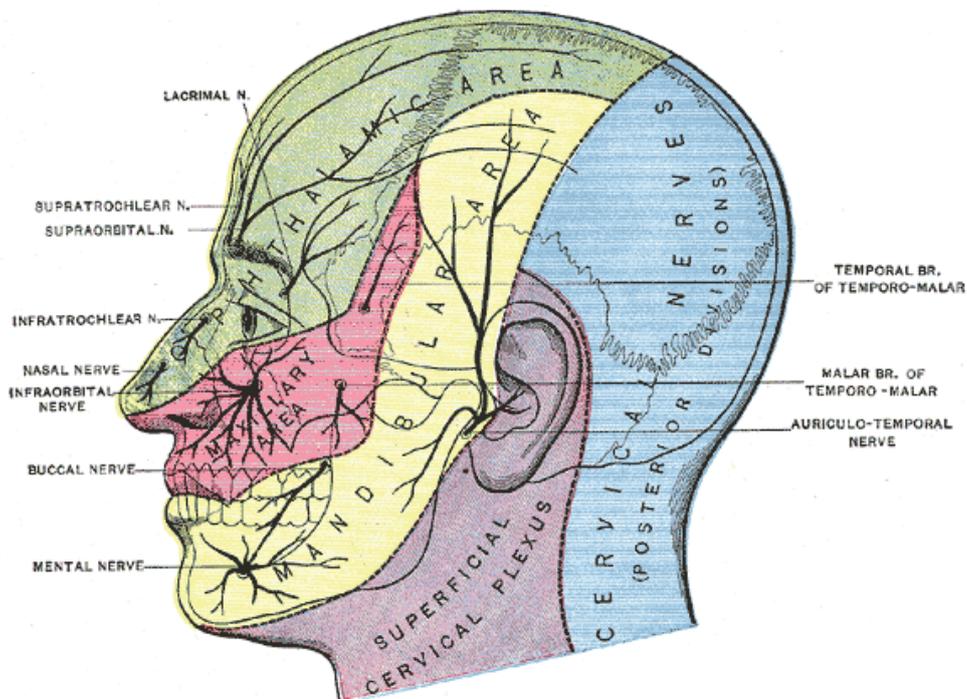


Abbildung 2: Innervationsgebiet der *nervi occipitales major et minor* markiert in blauer Schraffur. Grey's Anatomy Tafel 687 [36].

## 1.9 Allgemeine Mikroanatomie und Physiologie des Schmerzes:

Einem nociceptivem Stimulus folgt eine Reihe elektrischer und chemischer Ereignisse, die wie folgt eingeteilt werden können:

- 1.) Bei der **Transduktion** wird die physikalische, tatsächlich oder potentiell gewebeschädigende Energie unterschiedlicher Modalität (Temperatur, Druck, Strahlung, Chemikalien) in eine elektrophysiologische Aktivität umkodiert.
- 2.) Bei der **Transmission** wird diese nunmehr umkodierte Information über das periphere Nervensystem hin zum Rückenmark und nachfolgend zum Hirnstamm und Thalamus geleitet.
- 3.) Letztlich erfolgt durch die corticale Prozessierung eine **Integration** von umkodierten physikalischen Schmerzstimuli und affektiver Informationen zu der Sensation „Schmerz“.

### 1.9.1 Transduktion

Physiologisch spezialisierte, periphere sensorische Neurone reagieren auf tatsächlich oder potentiell gewebeschädigende Stimuli, die Nociceptoren. Bei diesen Nociceptoren handelt es sich um freiliegende, nicht myelinisierte periphere Nervenendungen, die in fast allen Körpergeweben gefunden werden können, vornehmlich jedoch in der Haut, den Muskeln und Gelenken, der Cornea sowie den Organhäuten, den *viscera*. Bei diesen Neuronen handelt es sich um pseudounipolare Zellen, deren Somata sich im Hinterstrangganglion, *ganglion spinale*, respektive im *ganglion trigeminale* befinden. Gewebeschädigende physikalische Stimuli ändern die Membranpermeabilität der freien Nervenendigungen und lösen ein Aktionspotential aus. Dieses wird von peripher weiter nach zentral geleitet. Potentiell gewebeschädigende Stimuli können von unterschiedlicher Modalität sein und umfassen unter anderem Temperatur, Druck, Strahlung, Chemikalien.

Nociceptoren können anhand der Geschwindigkeit des Aktionspotentials in verschiedene Typen eingeteilt werden:

Bei den C-Fasern handelt es sich um den am häufigsten vorkommenden Subtyp. C-Typ Nociceptoren reagieren auf eine große Bandbreite von mechanischen, thermischen und chemischen gewebschädigenden Stimuli.

Die Geschwindigkeit des Aktionspotentials ist vergleichsweise langsam und beträgt weniger als 3 Meter/Sekunde. Klinisch ist die Aktivität der C-Typ Nociceptoren mit einer schmerzhaften Sensation verbunden, die subjektiv als „brennend“ beschrieben wird. Circa 15% aller C-Fasern sind „stille“ Nociceptoren, das heißt, sie reagieren physiologischer Weise nicht auf gewebeschädigende Stimuli, sondern werden erst nach einer Gewebsschädigung oder Inflammation rekrutiert. Sie reagieren dabei mit einem spontanen tonischen Aktivitätsmuster und / oder werden durch andere sensorische Stimuli rekrutiert. Diese Population wird für die pathophysiologischen Effekte der Allodynie (ein schmerzhaftes Empfinden durch einen physiologisch nicht schmerzhaften Reiz) und Hyperpathie (eine abnorm gesteigerte schmerzhaft Reaktion auf einen nociceptiven Reiz) verantwortlich gemacht.

A $\delta$  Fasern zeichnen sich durch eine vergleichsweise schnelle Geschwindigkeit der Aktionspotentialweiterleitung aus. Sie beträgt 5-30 Meter/Sekunde. Der erhöhten Geschwindigkeit liegt eine Myelinisierung des Axons und eine saltatorische Reizweiterleitung zugrunde. Klinisch ist die Aktivität der A $\delta$  Fasern mit einem subjektiv „kurzen“, „scharfen“, „einschießenden“ Schmerz assoziiert. Die Nervenendigungen der A $\delta$  Fasern reagieren vornehmlich auf mechanische und thermische Reize.

### 1.9.2 Transmission

Sobald die Energie eines Stimulus von den Nociceptoren in ein elektrophysiologisches Signal umkodiert worden ist, wandert das generierte Aktionspotential entlang des Axons von peripher nach zentral. Wie zuvor erörtert, handelt es sich hierbei um pseudounipolare Zellen, deren Somata sich im Hinterstrangganglion (*ganglion spinale*, dorsal root ganglion) befinden. Die sogenannte „T-junction“ der pseudounipolaren Zellen fungiert dabei als *Low-Pass-Filter*, das bedeutet, dass niedrige Aktionspotentialfrequenzen weiter nach spinal geleitet werden, während hochfrequente Signale nicht passieren und herausgefiltert werden [37]. Dabei ist die niedrigste Frequenz, bei der Aktionspotentiale die T-junction passieren können bei C-Fasern

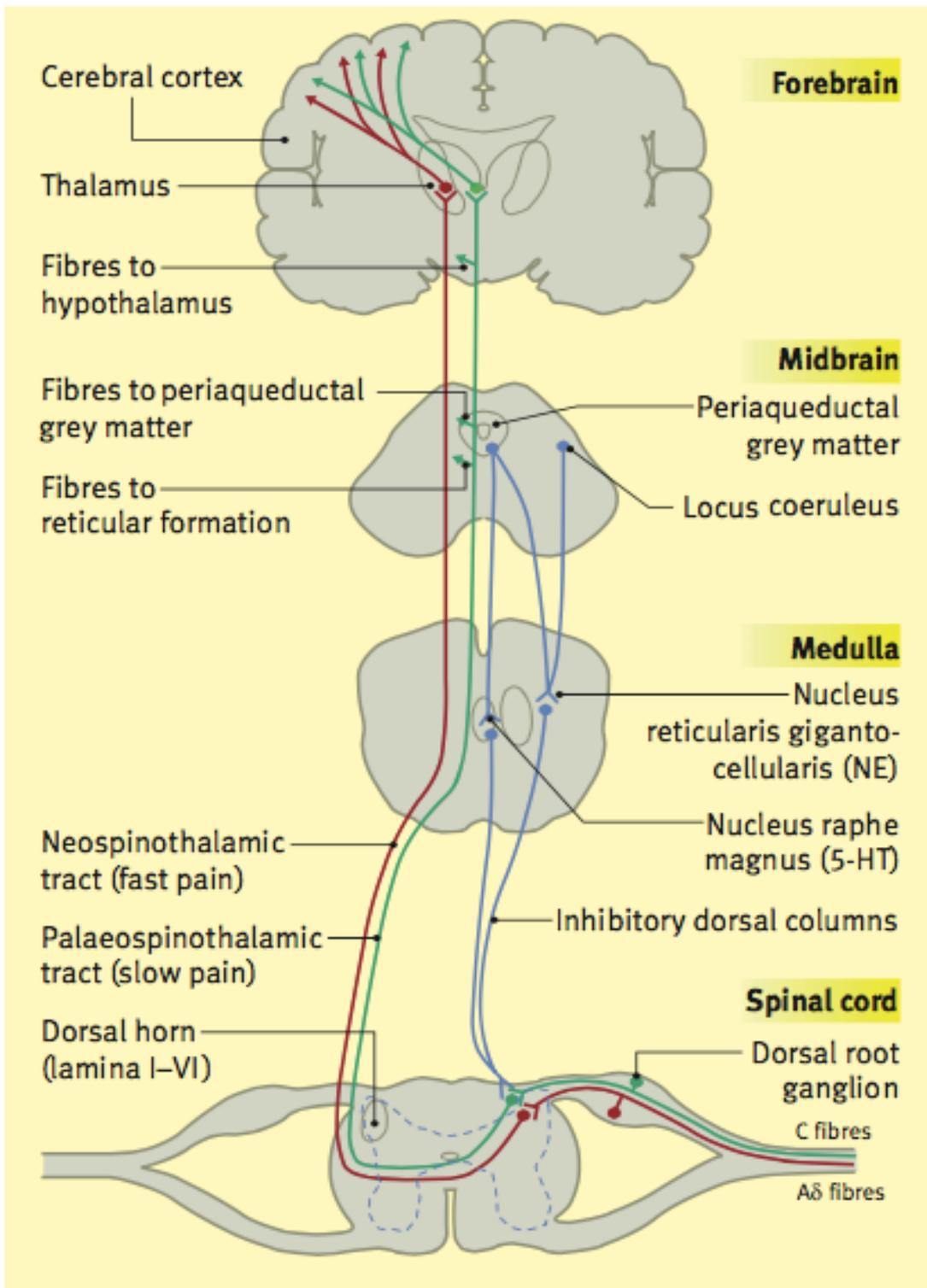


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Transmission. Hier abgebildet sind die azendierenden schnellen A $\delta$  Fasern (rot) und langsamen C-Fasern (grün). Moduliert wird die Signaltransmission durch supraspinale Zentren der *medulla oblongata* sowie des Mittelhirnes [171].

geringer als bei A $\delta$  -Fasern [37]. Der proximale Anteil des pseudounipolaren Neurons führt durch den *ramus dorsalis* in die medulla spinalis, wo er eine Synapse mit einem sekundären Neuron im Hinterhorn, *cornu dorsalis*, bildet. Hier konvergieren sie ebenfalls mit deszendierenden Fasern aus dem Hirnstamm, die die nociceptive Signaltransmission weiter modulieren.

Die Somata der sekundären Neurone liegen in der spinalen grauen Substanz. Die weiße Substanz führt die ascendierenden und deszendierenden Fasern. Die spinale graue Substanz wurde 1952 von Bror Rexed anhand der zellulären Mikrostruktur in 10 Laminae eingeteilt [38]. Die Laminae I bis VI werden dem *cornu dorsalis* zugerechnet. In der ipsilateralen Lamina I (*nucleus postomarginalis*) und in der Lamina II (*substantia gelatinosa*) konvergieren die Axone der A $\delta$  - und C-Fasern. Einige A $\delta$  -Fasern enden jedoch auch in der Lamina V. Interneurone, die exzitatorisch oder inhibitorisch wirken können, liegen in den *laminae V et VI* und modulieren die Signaltransmission. Neben den nociceptiven Neuronen gibt es Neurone, die nicht auf schmerzhaft stimuli reagieren. Sie werden innociceptive Neurone oder auch *low-threshold* (LT) Neurone genannt und sind in den *laminae III et IV* zu finden. Daneben sind *wide dynamic range* (WDR) Neurone in der Lamina V zu finden. Auf diese Neurone konvergiert eine große Bandbreite diverser peripherer Neurone mit einem großen rezeptiven Feld, daher auch *wide dynamic range* genannt. Nociceptive und innociceptive Stimuli des rezeptiven Feldes lösen hier eine exzitatorische Stimulation der WDR Neurone aus, die mit einem linearen Anstieg der Aktionspotentialfrequenz antworten. In benachbarten rezeptiven Feldern führte eine Aktivierung von innociceptiven A $\beta$  -Fasern zu einer Inhibition. Mutmaßlich über diesen Mechanismus wird die Wirkung der transcutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) sowie der analgetischen Wirkung von mechanischer Reibung des Schmerzareales (zum Beispiel das Streichen der Hand über der Haut eines Schmerzareales) erklärt.

Ausgehend vom *cornu dorsalis* erfolgt die weitere Signaltransmission über verschiedene *tractus* (siehe Abbildung 3). Der bedeutsamste *tractus* ist hierbei der *tractus spinothalamicus*. Ausgehend von Neuronen der *laminae I et V* kreuzen zirka 90% der Axone innerhalb des spinalen Segmentes auf die kontralaterale Seite. Die Axone der Neurone der Lamina I projizieren auf die

*pars posterior* des *nucleus ventromedialis thalami*. Hier wird die autonome und emotionale Perzeption der Schmerz sensation mediiert. Die Neurone der *laminae V bis VII* projizieren auf die *pars ventralis* des *nucleus posterolateralis thalami*. Hier wird die diskriminative Perzeption der Schmerz sensation gebahnt.

Der *tractus spinomesencephalicus* führt ausgehend von der *lamina I* zur *formatio reticularis* sowie zum zentralen Höhlengrau des Mesencephalons (*periaqueductal and periventricular gray matter*, PAG/PVG). Hier werden deszendierende Neurone aktiviert, die die Signaltransmission weiter modulieren.

Der *tractus spinoparabrachialis* führt ausgehend vom *cornu dorsalis* hin zum Hypothalamus sowie über den *nucleus parabrachialis* hin zur Amygdala und bahnt die emotionalen und affektiven Komponenten der Schmerzwahrnehmung [39].

### 1.9.3 Integration nociceptiver Signale im medialen und lateralen corticalen Schaltkreis:

Wie bereits erläutert, zieht der Großteil aller Axone über den *tractus spinothalamicus* sowie den *tractus paleospinothalamicus* zu den *nuclei thalami*. Diese thalamischen Kerngebiete, namentlich *pars posterior nuclei ventromedialis thalami et pars ventralis nuclei posterolateralis thalami*, projizieren in verschiedene distinkte Areale der Großhirnrinde und führen zur bewussten Wahrnehmung des Schmerzes. Es werden dabei zwei Systeme unterschieden:

1. Das **laterale System** entspringt vom *pars ventralis nuclei posterolateralis thalami* und ist mit einer hohen räumlichen Auflösung und diskriminativen Perzeption der Schmerz sensation assoziiert.
2. Das **mediale System** entspringt dem *pars posterior nuclei ventromedialis thalami* und zeichnet sich durch die Bahnung der affektiven und emotionalen Komponenten der Schmerzwahrnehmung aus.

Die Kernkomplexe des lateralen Systemes des Thalamus zur Schmerzwahrnehmung können in weitere Kerngebiete aufgeteilt werden, die auch als ventrobasaler Kernkomplex bezeichnet werden. Nämlich dem

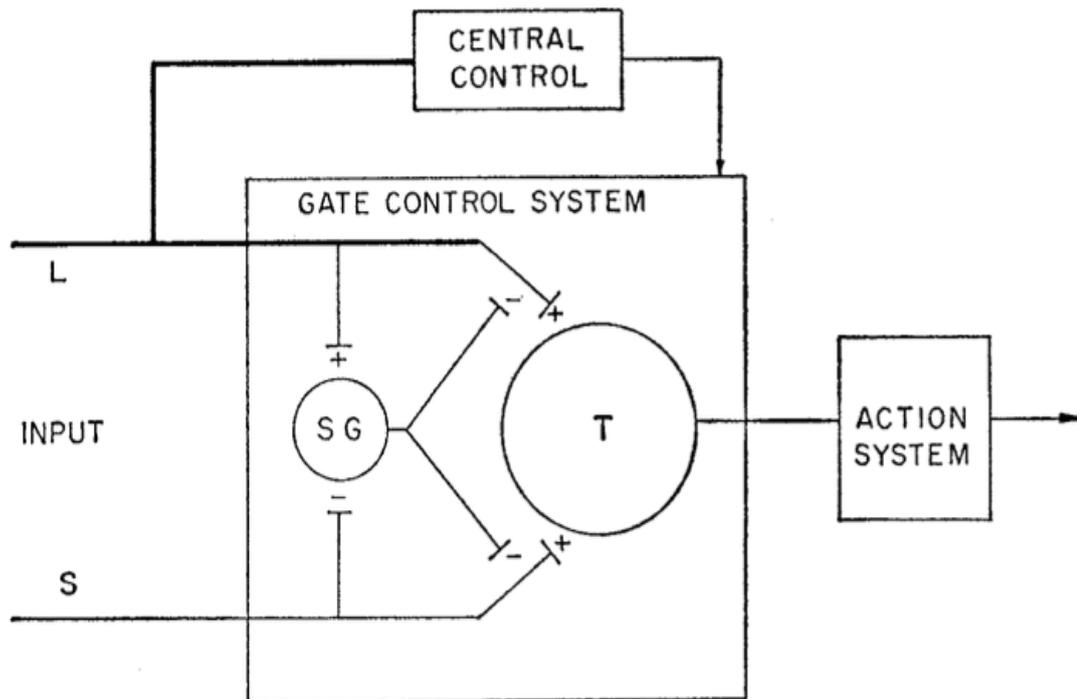
*nucleus ventralis posteriolateralis*, in dem die Afferenzen aus der Rückenmark mit dem *tractus spinothalamicus* konvergieren, dem *nucleus ventralis posteriomedialis*, in dem die Afferenzen des *ganglion trigeminale* konvergieren, sowie dem *nucleus ventralis posterior inferior*. Die Neurone des *nucleus ventralis posteriolateralis* sowie des *nucleus ventralis posteriomedialis* projizieren vornehmlich in den primären somatosensorischen Cortex (S1, welches mit den Brodmann-Arealen 1,2,3 korreliert). Die Neurone des *nucleus ventralis inferior* projizieren vornehmlich in den sekundären somatosensorischen Cortex, dem sensiblen Assoziationsareal (S2, welches mit den Brodmann-Arealen 40+43 entspricht).

Der Kernkomplex des medialen Systems des Thalamus besteht aus dem *nucleus medialis dorsalis pars ventralis caudalis* sowie aus den interlaminären *nuclei centralis medialis et centralis lateralis et parafascicularis*. Die nociceptiven Neurone projizieren in den *gyrus cinguli* als Teil des limbischen Systemes. Ebenso werden der anteriore cinguläre Cortex (ACC) sowie der insuläre Cortex aktiviert (IC).

Das mediale und laterale System des Thalamus hemmen sich gegenseitig über inhibitorische Interneurone, ein Mechanismus, der „reziproke Hemmung“ genannt wird. Die inhibitorischen Interneurone liegen im *nucleus reticularis thalami*. Eine dort liegende Läsion (zum Beispiel ein cerebraler Insult oder ein Multiple-Sklerose-Herd) kann zu einem komplexen thalamischen Schmerzbild (Zentraler Schmerz, Thalamusschmerz) führen.

#### **1.9.4 Kontrollschrankentheorie**

1965 haben Melzack und Wall postuliert, dass es neben dem unidirektionalen aufsteigenden Faserbahnen ein weiteres modulierendes Netzwerk gebe, das auf spinaler Ebene als auch durch absteigende Faserbahnen die Signaltransmission von nociceptiven Signalen nach zentral moduliert [40]. Nach dem Modell der postulierten Kontrollschrankentheorie des Schmerzes (*gate control theory of pain*) werden nociceptive Signale zuerst durch einen Kontrollmechanismus moduliert, bevor sie weiter nach zentral geleitet werden



**Abbildung 4: Schematische Darstellung der von Melzack und Wall 1965 postulierten Kontrollschrankentheorie [40].**

wie zuvor erläutert, werden nociceptive Signale durch  $A\delta$ -Typ und C-Typ Fasern transmittiert. Sie konvergieren auf eine Transmissionszelle, die die Information weiter nach zentral leitet. Auf spinaler Ebene wird diese Transmission durch ein inhibitorisches Interneuron moduliert. Die großen myelinisierten  $A\delta$  Fasern führen zu einem exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP) an der Zellmembran auf der Transmissionszelle sowie auf dem Interneuron. Die kleinen unmyelinisierten C-Typ Fasern (small diameter fibers) führen zu einem exzitatorischen postsynaptischen Potential an der Zellmembran der Transmissionszelle, jedoch zu einem inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP) auf dem Interneuron. Dadurch steigert die Aktivität der  $A\delta$ -Typ Fasern die Inhibition des Interneurons, während die Aktivität der C-Typ Fasern die Inhibition hemmt.

Dieses Kontrollschrankensystem wird ferner durch descendierende zentrale Fasern weiter moduliert (siehe Abbildung 4). In der Abbildung steht „L“ dabei für große unmyelinisierte Fasern (*large diameter fiber*), „S“ für kleine myelinisierte Fasern (*small diameter fiber*). Beide Fasern konvergieren auf eine Transmissionszelle (*central transmission cell*, „T“) in der *substantia*

*gelatinosa*, mit der sie eine exzitatorische axosomatische Synapse bilden (+). Diese Exzitation wird durch ein Interneuron moduliert (SG) durch axosynaptische Inhibition (-). Diese Inhibition wird durch die Aktivität von L-Typ Fasern gesteigert, während die Aktivität von S-Typ Fasern die Inhibition hemmt. Das Kontrollschrankensystem (*gate control system*) wird durch eine zentrale Kontrolle (*central control*) moduliert. Die Transmissionszelle wiederum projiziert zur einer nachgeschalteten Ausführungseinheit (*action system*).

### 1.9.5 Deszendierende modulierende Fasern

Nach der Kontrollschrankentheorie spielt die deszendierende Modulation eine entscheidende Rolle in der Weiterleitung nociceptiver Signale auf spinaler Ebene. Der Hirnstamm ist in diese deszendierende Modulation maßgeblich eingebunden. Ausgehend vom somatosensorischen Cortex und Thalamus wird die deszendierende Modulation in der *medulla oblongata* in der *medulla rostroventromedialis* verschaltet und projiziert zum *cornu dorsalis* des Rückenmarkes. Weiter moduliert wird die Signaltransmission auf spinaler Ebene durch Afferenzen aus dem zentralen Höhlengrau (*periventricular / periaquaeductal grey area, PVG/PAG*), dem *nucleus tractus solitarius* (NTS) sowie dem *nucleus parabrachialis*. Sie zusammen formen die sogenannte spinobulbospinale Schleife. Die Dysbalance zwischen der deszendierenden Modulation durch den Hirnstamm, der intraspinalen Modulation durch Interneurone und der Signaltransmission auf spinaler Ebene trägt zur Aufrechterhaltung chronischer Schmerzzustände bei. Im deszendierenden System sind Serotonin, Noradrenalin sowie endogene Opiode die wichtigsten Transmitter. Daraus wird bereits jetzt ersichtlich, dass Antidepressiva und Opiode eine entscheidende Rolle in der Therapie von chronischen Schmerzzuständen spielen.

## 1.10 Allgemeine Pathophysiologie des Kopfschmerzes

Zu den im Rahmen einer Kopfschmerzepisode möglichen schmerzhaften kranialen Strukturen zählen insbesondere die *dura mater* und die kranialen Gefäße [41]. Patienten, die eine Kopfschmerzepisode erleiden, verorten oftmals das *punctum maximum* des Schmerzes im Bereich der Stirn im anatomischen Versorgungsgebiet des *nervus trigeminus pars ophthalmicus*. Ebenso wird auch das Hinterhaupt oftmals als *punctum maximum* des Schmerzes verortet, also im anatomischen Versorgungsgebiet der *nervi occipitales* [42].

Allerdings beschrieb bereits Harvey Cushing in einer retrospektiven Analyse einer Kohorte von Patienten mit cerebellären Astrozytomen seine Beobachtung, dass Raumforderungen der *fossa posterior* oftmals mit einer vom Patienten frontal empfundenen Kopfschmerzsymptomatik einhergingen [43]. Ein Phänomen das gleichsam von Dandy beschrieben wurde [44]. Dies ist nicht zu verwechseln mit einer holocephalen Kopfschmerzsymptomatik bei Einengung des vierten Ventricels und Ausbildung eines sekundären Hydrocephalus occlusus.

Im Rahmen von intraoperativen Teststimulationen bei der Durchführung von neurochirurgischen Operationen konnte ebenso gezeigt werden, dass eine elektrische Stimulation von cervicalen nervösen Strukturen eine subjektive Schmerzempfindung im Bereich der Stirn zu induzieren vermag. So beschrieb Kerr 1961 ebenfalls das Phänomen, dass Raumforderungen der *fossa posterior* oftmals mit einer frontalen Kopfschmerzsymptomatik einhergehen. Im Rahmen von ihm durchgeführter Operationen zur Resektion von Tumoren der *fossa posterior* erfolgte unter den Kautelen einer durchgeführten Wachoperation die elektrische Stimulation der cervicalen spinalen Wurzeln C1 und C2 in insgesamt drei Patienten. Insbesondere eine elektrische Stimulation der Nervenwurzel C1 konnte eine Schmerzempfindung im Bereich der Orbita und der Stirn bei allen Patienten induzieren [45]. Da die Nervenwurzel nicht an der neuralen Versorgung der Orbita beteiligt ist, muss von einem zentralen Mechanismus ausgegangen werden. Gleichsam kann eine perkutane Stimulation des *nervus occipitalis major* eine frontale Kopfschmerzsymptomatik auslösen [46].

Die nociceptiven Afferenzen der *dura mater* können zum trigeminocervicalen Komplex zurückverfolgt werden. Hierbei konnte die Ausdehnung des trigeminocervicalen Komplexes im Tiermodell von Ratte, Katze und Affe vom *nucleus nervi trigemini spinalis pars caudalis* bis hin zu den spinalen Segmenten C2-C3 zurückverfolgt werden [47]–[49]. Die exakte Ausdehnung im Menschen ist noch unklar. Elektrophysiologisch konnte eine Konvergenz duraler trigeminaler und cervicaler occipitaler Afferenzen gezeigt werden [50]. Zusammengefasst wird dies in der Konvergenz-Projektions-Theorie [51]. Sie spiegelt das klinische Phänomen wieder, dass cervicale oder trigeminale Schmerzen, induziert durch einen nozizeptiven Reiz in einem distinkten Gewebe, als einem anatomisch entfernten rezeptiven Feld zugehörig empfunden wird. Beispiele hierfür sind zum einen die bereits erwähnte frontale Kopfschmerzsymptomatik durch Raumforderungen der *fossa posterior*, zum anderen prodrominal vor einer fulminanten Migräneattacke eintretende occipitale Schmerzen.

### 1.11 Spezielle Pathophysiologie der Migräne

Die Pathophysiologie der Migräne involviert eine Kombination sowohl aus Aktivierung der Nociceptoren schmerzempfindlicher intracranieller Strukturen als auch durch eine Alteration des endogenen Schmerzkontrollsystemes im Sinne der Kontrollschrankentheorie nach Wall und Melzack [40].

Bei den nociceptiven intracraniellen Strukturen handelt es sich um einen Plexus kleiner myelinisierter und großer unmyelinisierter Fasern [52], die die großen cerebralen Gefäße, die großen venösen Sinus, die pialen Gefäße und die *dura mater* umgeben. Sie entspringen dem *pars ophthalmicus* des *ganglion trigeminale* [53]. Diese die Gefäße innervierenden trigeminalen Fasern enthalten Substanz P sowie *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) [54]. Aus intraoperativen Untersuchungen während neurochirurgischer Wachoperationen weiß man, dass eine Stimulation cranieller Gefäße wie zum Beispiel des *sinus sagittalis superior* eine schmerzhaftige Sensation auszulösen vermag [55]. Der Schmerz wird dabei dem Kopf zugehörig empfunden [55]. Ebenso löst eine angiographische Ballondilatation der großen cerebralen

Gefäße eine schmerzhaft Sensation aus, die vom Patienten anatomisch dem Versorgungsgebiet des *pars ophthalmicus* des *nervus trigeminus* zugeordnet wird [56],[57]. Umgekehrt löst eine angiographische Ballonokklusion der ipsilateralen *arteria carotis* bei Patienten mit einer akuten Migräneattacke in zwei Drittel der Fälle eine Schmerzlinderung aus [58]. Diese Beobachtungen haben zu der Annahme geführt, dass der *nervus trigeminus* in die Pathophysiologie des Migräne eingebunden ist. Dies ist konsistent mit der Beobachtung, dass es als Epiphänomen im Rahmen der Aktivierung eines trigemino-autonomen Reflexes zu einer Dilatation intracranieller Gefäße kommt [59], [60].

Markowitz et al haben im Tiermodell der Ratte gezeigt, dass eine elektrische Stimulation des *ganglion trigeminale* zu einer Plasma-Protein-Extravasation (PPE) der intracraniellen Gefäße sowie einer Mastzelldegranulation im Bereich der *dura mater* und zu einer Thrombozytenaggregation im Bereich der postkapillären Venolen führt [61]. Dieser Mechanismus wird als sterile neurogene Inflammation bezeichnet [62]. Obgleich die Plasma-Protein-Extravasation nach elektrischer Stimulation des *ganglion trigeminale* durch Applikation von Sumatriptan blockierbar ist, tritt umgekehrt im Falle einer akuten Attacke einer Migräne oder eines Clusterkopfschmerzes keine PPE auf [63], [64]. Ebenso ist eine Blockade der neurogenen PPE nicht prädiktiv für eine Therapie der Migräne im Menschen. Dies haben bisher durchgeführte klinische Studien zur Evaluation der Wirksamkeit von Substanz-P Antagonisten sowie spezifischer PPE-Antagonisten mit negativem Ergebnis gezeigt [65], [66]. Aufgrund dieser Studien wird die Rolle der Protein-Plasma-Extravasation mittlerweile nicht als maßgeblich angesehen [67].

Neben der PPE führt eine elektrische Stimulation des *ganglion trigeminale* im Tiermodell der Katze als auch im Menschen zu einer Zunahme des extracerebralen Blutflusses [68], [69] sowie zu einer lokalen Erhöhung der Konzentration von Substanz P und CGRP [70].

Da die elektrische Stimulation des *ganglion trigeminale* kein ausschließlich nociceptiver Reiz ist, scheint die Stimulation des *sinus sagitalis superior*, der im Menschen bekanntermaßen zu einer reinen schmerzhaften Sensation führt, besser geeignet. Im Tiermodell der Katze löst eine Stimulation des *sinus sagitalis superior* eine Erhöhung des cerebralen Blutflusses aus. Dieser

Mechanismus wird trigeminovaskuläre Aktivierung genannt. Die für die Nociception spezifischere Stimulation des *sinus sagitalis superior* löst dabei eine ausgeprägtere Erhöhung des cerebralen Blutflusses aus als eine vergleichbare elektrische Stimulation des *ganglion trigeminale* [71].

Als wichtige Struktur der trigeminovaskulären Aktivierung wurde eine Faserbahn entlang des *nucleus salivatorius superior*, die durch die *pars petrosa superficialis major* des *nervus facialis* verläuft [72], ausgemacht [73]. Bei einer dort durchgeführten elektrischen Stimulation erfolgt eine Ausschüttung von vasoaktivem intestinalem Polypeptid (VIP), einem potenten vasodilatatorischen Agens [74].

Eine Stimulation des *sinus sagitalis superior* erhöht sowohl den cerebralen Blutfluss, als auch die laborchemisch messbare Konzentration von CGRP im Blut der *vena jugularis* [75]. Im Menschen ist die im Blut laborchemisch messbare Konzentration an CGRP wiederum erhöht in der akuten Schmerzphase einer Migräne [76], als auch eines Clusterkopfschmerzes [77], als auch einer chronischen paroxysmalen Hemicranie [70] und eines Spannungskopfschmerzes [78].

Tierstudien in der Katze und im Affen haben auf eine nociceptive Stimulation des *sinus sagitalis superior* hin folgend eine Induktion von cFOS im *nucleus trigeminalis caudalis* sowie im spinalen Hinterhorn auf Höhe der Segmente C1 und C2 gezeigt [79]. Dies spricht für eine anatomisch-funktionelle Konvergenz cervicaler (insbesondere auf Höhe C2) und dural trigeminaler Neurone.

## 1.12 Neurogener versus vaskulärer Mechanismus

Die dominierende Theorie zur Pathophysiologie der Migräne wurde 1948 von Wolff aufgestellt. Wolff formulierte das Konzept einer durch Vasodilatation der kranialen Gefäße induzierten Schmerzempfindung [80].

Diverse Autoren haben im Rahmen von histologischen Untersuchungen gezeigt, dass kraniale Gefäße einer komplexen Innervation sowohl durch efferente sensorische Nervenfasern als auch durch afferente sympathische und parasympathische Nervenfasern unterliegen [81]–[84].

Es bleibt jedoch unklar, ob im Rahmen der Pathophysiologie der Migräne die Vasodilatation im Sinne einer vaskulären Genese ursächlich für die Schmerzsymptomatik ist oder ob die Vasodilatation ein Epiphenomen einer neurogenen Genese ist [59], [60], [85]–[88].

Tunis und Wolff haben 1953 gezeigt, dass mit der klinischen schmerzlindernden Wirkung von Ergotamin eine Vasokonstriktion der kranialen Gefäße eintritt [89], [90]. Dabei wurde eine proportionale Korrelation der Schmerzstärke (gemessen auf einer visuellen analogen Skala) mit der (dopplersonographisch gemessenen) Pulsamplitude über der *arteria temporalis* beobachtet.

Horton beschrieb kurz darauf erstmals, dass eine regelmäßige Einnahme von Ergotpräparaten zu einem „*ergot cycle*“ führe, einem Ergotamin induzierten *circulus vitiosus*. Dabei käme es bei der durch Ergotamin induzierten Vasokonstriktion zu einer reflektorischen Vasodilatation. Die daraufhin eintretende Schmerzsymptomatik wird erneut mit Ergotamin behandelt, was zu einer erneuten reflektorischen Vasokonstriktion führe. Dies mündet in einem *circulus vitiosus* aus chronischen Kopfschmerzen. Diese Kopfschmerzen seien medikamentös nicht anders kupierbar als durch ein Absetzen von Ergotamin und einer nachfolgenden Normalisierung der Variabilität der Gefäßkonstriktion [91].

Mehrere Studien haben systematisch untersucht, dass bekannte vasoaktive Neurotransmitter gleichförmig zu einer hämodynamischen kranialen Vasodilatation und einer migränösen Schmerzsymptomatik führen.

Thompson *et alii* haben 2004 gezeigt, dass die Gabe von Stickstoffmonoxid NO zu einer cranialen Vasodilatation, gemessen mittels transcraniellem Doppler und einer Triggerung von genuinen Migräneattacken führt [92], [93].

Lassen *et al* haben 1995 gezeigt, dass eine Gabe von Histamin über den H1 Rezeptor und eine dadurch getriggerte Ausschüttung von NO zu einer Induktion von Kopfschmerzen und kranialen Vasodilatation führt [94].

Kruuse *et alii* haben 2006 gezeigt, dass der bekannte kraniale Vasodilatator Dipyridamole zu einer Induktion von migränösen Schmerzen in Patienten mit Migräne ohne Aura führen kann [95].

Somit zeigen alle klinisch bekannten Induktoren von migränösen Attacken eine dilatatorische Wirkung auf das kraniale Gefäßsystem [93]–[95]. Allein

das Sildenafil zeigt als Ausnahme davon eine klinische Induktion migränöser Schmerzen ohne eine dabei kraniale Vasodilatation auszulösen [96].

Ein weiteres Neuropeptid, das eine kraniale Vasodilatation auslöst, ist das "*Pituitary adenylate cyclase activating peptide-38*" (PACAP38). Birk *et alii* berichteten 2007 von der vasodilatativen Potenz des PACAP38 bei gesunden Probanden. Diese Studie bezog sich allerdings lediglich auf die hämodynamische Wirkung des PACAP38 [97].

Schytz *et alii* berichteten 2009, dass eine intravenöse Infundierung von PACAP38 zu leichten bis mittleren Kopfschmerzen bei gesunden Probanden als auch bei Probanden mit vorbekannter Migräne führe. Insbesondere berichteten im Rahmen dieser Studie 50% aller an einer Migräne leidenden Patienten von einer Induktion migränöser Schmerzen einige Stunden nach Infundierung des PACAP38 [98].

PACAP38 gehört physiologisch wie das vasoaktive intestinale Peptid, VIP, als parasympathisches Neuropeptid zu der Secretin / Glucagon Superfamilie. Analog führt es zu einer kranialen Vasodilatation [99].

Jedoch haben Rahmann *et alii* 2008 gezeigt, dass eine intravenöse Infundierung von vasoaktivem intestinalen Peptid zu einer signifikant gesteigerten kranialen Vasodilatation führe, jedoch keine migränösen Schmerzen induziere [100].

Somit ist anzunehmen, dass der Pathomechanismus der Migräne weniger auf einer kranialen Vasodilatation beruht, als auf einer Rezeptoraktivierung. In diesem Fall wäre die Vasodilatation das Epiphenomen einer neuralen Pathogenese.

Diese Vermutung wird untermauert vom Verhalten des kranialen Gefäßbaumes bei Patienten mit chronischer Migräne. Wie bereits zuvor beschrieben, wurde von Tunis und Wolff 1953 gezeigt, dass nach Einnahme von Ergotpräparaten die schmerzlindernde Wirkung bei Probanden mit vorbekannter chronischer Migräne einhergeht mit einer kranialen Vaskonstriktion. Eine genauere Beobachtung der zeitlichen Dynamik dieses Effektes durch Olesen *et alii* 1990 zeigte, dass die Hämodynamik sich unabhängig von der Schmerzdynamik verhielt. Insbesondere zeigte sich innerhalb der Akutphase einer schmerzhaften Migräneattacke keine Veränderung des Vasotonus [101].

Bei durch Neuropeptid induzierten Kopfschmerzen liegt ebenfalls ein Missverhältnis der Dynamiken vor. In der von Schynz et al 2008 beobachteten Probandenkohorte mit vorbekannter Migräne trat bei Infusion von PACAP38 innerhalb von 20 Minuten eine Änderung der maximalen transkranial dopplersonographisch gemessenen Flussgeschwindigkeit der *arteria cerebri media* ein. Eine Induktion migränöser Schmerzen trat jedoch mitunter erst nach bis zu sechs Stunden nach intravenöser Infusion des Agens auf.

Aktuellere MR angiographische Untersuchungen der kranialen Gefäße zeigen keinen Zusammenhang mehr zwischen der intra- und extrakranialen Hämodynamik und der Einnahme von Triggersubstanzen. So haben Schoonman et al 2008 mit einer 3 Tesla MR gestützten Angiographie der intra- und extrakraniellen Gefäße keinen Zusammenhang feststellen können zwischen einer Veränderung der dortigen Hämodynamik und der Einnahme von NO als migränöse Triggersubstanz [88].

Neuere funktionelle MRT-Studien zeigen während der Migräneattacke eine Veränderung der Funktion von Hirnstamm und subkortikalen Strukturen [60], [102]–[105].

Weiller *et alii* haben 1995 gezeigt, dass während einer Migräneattacke ein erhöhter zerebraler Blutfluss im Cingulum, dem auditiven und assoziativen Cortex und im Hirnstamm auffällig war. Nach intravenöser Gabe von Sumatriptan und Durchbrechung der migränösen Kopfschmerzsymptomatik mit Phonophobie und Photophobie konnte im Hirnstamm eine persistierende Restaktivität (durch den im PET gemessenen erhöhten lokalen Blutfluss) festgestellt werden. Diese Daten deuten auf eine Imbalance der Aktivität der Hirnstammnuclei zur Regulation der Antinociception und gegebenenfalls nachfolgend der Vasodynamik hin [102].

Bahra et alii untersuchten 2001 in einer Fallstudie die cerebrale Aktivität ebenfalls mittels Positronenemissionstomographie nach medikamentöser Induktion einer Kopfschmerzattacke bei einem Patienten, der sowohl an Clusterattacken als auch Migräneattacken litt. Die induzierte Kopfschmerzattacke entsprach einem migränösen Schmerzbild. Es zeigte sich eine Aktivierung des dorso-rostralen Hirnstammes. Diese Aktivität persistierte nach klinischer Durchbrechung der Attacke mittels Sumatriptan [103].

Denuelle *et alii* festigten diese Datenlage mit einer PET Untersuchung bei sieben Patienten. Hierbei zeigte sich während einer Migräneattacke eine Aktivierung von Mittelhirn, Pons und Hypothalamus. Die Aktivität in diesen drei Strukturen persistierte nach klinischer Durchbrechung der migränösen Schmerzen durch Sumatriptan [106].

Eine ebenfalls von Afridi 2005 durchgeführte PET Untersuchung verortete die pathologische Aktivität im dorsalen Pons [104], [105].

So denn die beschriebene Vasodilatation als Epiphänomen einer neuralen Pathogenese beschrieben werden kann, ist therapeutisch eine medikamentöse Induktion einer Vasokonstriktion nicht zielführend. Reine Neuromodulativa wie die kürzlich entwickelten CGRP Rezeptor Antagonisten, sogenannte Gepane, zeigen in den ersten Studien eine suffiziente analgetische Wirkung ohne vasokonstriktorische Begleitreaktion [107]. Ebenso erscheint in diesem Lichte eine elektrische neuromodulative Therapie, wie zum Beispiel die Occipitalnervstimulation, aussichtsreich.

## 1.13 Übersicht der medikamentösen Verfahren zur Allgemeintherapie von Kopfschmerzsyndromen:

### 1.13.1 WHO Stufenschema der Schmerztherapie

Stufe	Substanzklasse	Beispiele
1	Nicht opioid Analgetika	Paracetamol, Diclofenac, Metamizol
2	Niederpotente Opioidanalgetika + Stufe 1	Tramadol, Tilidin
3	Hochpotente Opioidanalgetika + Stufe 1	Morphin, Hydromorphin, Oxycodon, Fentanyl
4	Interventionelle Methoden	Occipitalnervstimulation

Schematische Darstellung der stufenweisen Schmerztherapie nach dem Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation. Jeder dieser Stufen kann ebenfalls mit adjuvanten Therapeutika, wie zu Beispiel Antiepileptika oder tricyclische Antidepressiva, kombiniert werden.

### 1.13.2 Nicht-Opioidanalgetika:

Die Klasse der Nicht-Opioidanalgetika bezeichnet alle Analgetika, die nicht mit dem Opioidrezeptor wechselwirken. Man unterscheidet diese Gruppe anhand ihrer chemischen Eigenschaften und neben der Analgesie auch auftretenden Antipyrese und Antiphlogistik in drei verschiedene Gruppen [108]: Saure antipyretische antiphlogistische Analgetika, nicht-saure antipyretische antiphlogistische Analgetika, Analgetika ohne antipyretische oder antiphlogistische Wirkung. Beispiele für diese Substanzklasse sind Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen, Diclofenac. Die meisten dieser Medikamente entfalten zusätzlich eine antipyretische und / oder

antiphlogistische Wirkung. Aufgrund letzterer Wirkung werden viele dieser Wirkstoffe auch Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika (NSAR, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) genannt.

### 1.13.3 NSAR

Kirithi *et alii* fassten 2010 in einem Cochrane Review insgesamt 13 randomisierte, kontrollierte klinische Studien (*randomized controlled trials*, RCTs) zusammen. Dabei wurde jeweils die Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von 900-1000mg als Monotherapie oder in Kombination mit 10mg Metoclopramid untersucht. Hierbei konnte eine Wirksamkeit von 1000mg Acetylsalicylsäure für die akute Migräneattacke festgestellt werden. Die Wirkung von 1000mg Acetylsalicylsäure sei vergleichbar der Wirkung von Sumatriptan in einer Dosierung von 50-100mg [109]. Derry *et alii* haben 2000 in einem Cochrane Review insgesamt 10 RCTs mit 1000 mg Paracetamol als Monotherapie oder in Kombination mit 10 mg Metoclopramid untersucht. Dabei wurde eine Wirksamkeit der Gabe von 1000mg Paracetamol für die akute Migräneattacke festgestellt [110].

### 1.13.4 Serotonin-5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (sog. Triptane)

Serotoninrezeptoragonisten, zum Beispiel das Sumatriptan, sind das Mittel der Wahl zur medikamentösen Therapie einer Migräneattacke. Durch den sehr spezifischen Wirkmechanismus sind die Triptane beim Spannungskopfschmerz wirkungslos. Wirkmechanistisch erfolgt eine Aktivierung der auf den cerebralen Gefäßen vorkommenden 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren und Induktion einer cerebralen Vasokonstriktion [111]. Im Rahmen mehrerer Metaanalysen konnte die Wirksamkeit der Triptane zur Akuttherapie der Migräneattacke in oraler, intravenöser sowie nasaler Applikationsform belegt werden [112].

### 1.13.5 Antiepileptika

In der prophylaktischen Therapie kann die medikamentöse Therapie auch Antiepileptika umfassen. Dazu gehören das Topiramet, die Valproinsäure, Lamotrigin und Levetiracetam. Insbesondere das Topiramet konnte seine Wirksamkeit im Rahmen mehrerer randomisierter Studien belegen [113]–[115].

### 1.13.6 Betablocker

Ebenfalls zur prophylaktischen Therapie sind Betablocker geeignet. Insbesondere das nicht-selektive lipophile Propranolol konnte in mehreren randomisierten Studien seine Wirksamkeit beweisen [116]. Wirkmechanistisch wird vermutet, dass nach Übertritt des lipophilen Propranolols über die Blut-Hirn-Schranke eine Hemmung der zentralen catecholaminergen Aktivität auftritt. Dies erklärt übliche zentralnervöse Nebenwirkungen wie Depression und Fatigue.

### 1.13.7 Botox

Die Wirkung von Botox wird kontrovers diskutiert. Silberstein *et alii* haben 2000 in einer randomisierten Studie mit 30 Patienten gezeigt, dass die Injektion von 25 Internationalen Einheiten (IE) Onabotulinumtoxin A zu einer signifikanten Verbesserung der Migränesymptomatik führt als ein im Vergleichsarm der Studie injiziertes Placebo. Dieser Effekt war allerdings in einer Dosierung von 75 IE nicht mehr nachweisbar [117]. Es wurden drei randomisierte Studien veröffentlicht [118]–[120], zum Teil mit mehr als 400 eingeschlossenen Patienten, die jeweils keine Überlegenheit von Botulinum-Toxin im Vergleich zu Placebo zeigten. Die American Academy of Neurology schlussfolgert in ihrem Bulletin, dass Botulinum-Toxin wahrscheinlich in der Therapie der episodischen Migräne unwirksam ist [121].

Shuhendler *et alii* haben 2009 im Rahmen einer Metaanalyse, die insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien und insgesamt 1601 Patienten einschloss, die Wirksamkeit von Botulinum-Toxin untersucht. Hierbei hat sich kein

signifikanter Effekt für die Applikation von Botulinum-Toxin im Rahmen einer prophylaktischen Therapie der episodischen Migräne gezeigt [120].

Beim Einsatz von Botulinum-Toxin im Rahmen der prophylaktischen Therapie der chronischen Migräne haben mehrere Studien eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage wie auch der Belastung durch Kopfschmerzen gezeigt.

So haben im Rahmen von zwei im Studiendesign identischen Untersuchungen Aurora und Diener 2010 ihre Ergebnisse zur Effektivität der Anwendung von Onabotulinumtoxin A zur Prophylaxe von Kopfschmerzattacken in erwachsenen Patienten mit chronischer Migräne publiziert [122], [123]. Beide Studien werden unter dem Namen PREEMPT (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) zusammengefasst [124]. Dabei erfolgten die Untersuchungen in Weise einer doppelt verblindeten, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie. Nach Randomisierung wurden die Patienten zwei Injektionszyklen im Abstand von jeweils 12 Wochen zugeführt. Die Injektion erfolgte in insgesamt sieben Muskelareale (*musculus corrugator*, *musculus procerus*, *musculus frontalis*, *musculus occipitalis*, sowie das cervicale paraspinale Areal sowie im Bereich des *musculus trapezius*). Zur Injektion wurde entweder Onabotulinumtoxin A oder eine 0.9%ige Kochsalzlösung verwendet. Nach 28 Tagen erfolgte die Datenerhebung der primären und sekundären Endpunkte. Im Anschluss folgte eine "open label"-Phase.

Im Rahmen der PREEMPT 1 Studie konnte eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage, der kumulierten Anzahl der Stunden, unter denen die Patienten unter Kopfschmerzen litten, gezeigt werden. Der primäre Endpunkt der Studie, einen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der Kopfschmerzepisoden zwischen Placebo und Verum Gruppe zu zeigen, konnte jedoch nicht erreicht werden [122].

Bei der PREEMPT 2 Studie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des Onabotulinumtoxin A gegenüber Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie, der Attackenfrequenz in einer Periode von 28 Tagen im Vergleich zur Anfangsuntersuchung bei Studieneinschluss [123].

In der gepoolten Analyse beider Studien konnte auf die Datensätze von insgesamt 1384 Patienten zugegriffen werden. Der primäre Endpunkt der Studie, einen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der Kopfschmerzepisoden zwischen Placebo- und Verum-Gruppe im Zeitraum von

28 Tagen zu zeigen, konnte erreicht werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Gruppendifferenz mit weniger Kopfschmerztagen in der Botox-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (-8.4 vs -6.6;  $P < .001$ ). Allerdings ist anzumerken, dass ebenfalls die Kontrollgruppe eine Reduktion an Kopfschmerztagen aufwies. Dies mag zum einen im Placeboeffekt begründet sein, zum anderen jedoch auch in einer möglichen therapeutischen Wirksamkeit einer subkutanen Injektion *per se* durch die mechanische subkutane Reizung mit nachfolgender Modulation der *Aktivität des nervus occipitalis major*.

## 1.14 Übersicht der chirurgischen Therapien von Kopfschmerzsyndromen

### 1.14.1 Neurolyse des nervus occipitalis major

Als Ursache für cervicogenen Kopfschmerz wurde von Bovim *et alii* eine Einengung des *nervus occipitalis major* im peripheren Verlauf postuliert. Diese solle vor allem durch die nuchale Muskulatur, im Speziellen im Durchgang durch den *musculus trapezoideus*, bedingt sein. Die Autoren sehen daher eine Neurolyse des *nervus occipitalis major* als mögliche Therapieoption an.

Neurochirurgisch erfolgt dabei eine Präparation des *nervus occipitalis major* im Verlauf der nuchalen Muskulatur, im Bereich des Durchtrittes des sensiblen Astes der *nervus occipitalis major* durch den *musculus trapezoideus* im Speziellen.

In einer Fallstudie unterzogen die Autoren 50 Patienten mit nicht-traumatischem cervicogenem Kopfschmerz einer Neurolyse. Kurzfristig profitierten innerhalb von einer Woche postoperativ 48 von 50 Patienten von dieser Behandlungsmethode. Die Schmerzsymptomatik kehrte im langfristigen Verlauf jedoch in 46 von 50 Patienten wieder auf [125].

### 1.14.2 C2 Ganglionektomie

Aufgrund der Anatomie des C2 Ganglions mit einer engen Lagebeziehung zum *arcus posterior vertebrae atlantis* und der *lamina vertebrae axis* sowie mit dem lateralen Anteil des *ligamentum atlanto-axiale posterior* ist dieses sehr empfindlich für mechanische Verletzungen und Einengungen [126].

Vielzählige Okzipitalneuralgien wurden in Fallbeschreibungen congenitalen Malformationen und lokaler Neoplasien in anatomischer Lagebeziehung zum C2 Ganglion sowie spinaler Degeneration mit Callusformation und konsekutiver nervaler Kompression zugeschrieben [127]–[129].

Dies korrespondiert mit der klinischen Erfahrung einer temporären Schmerzreduktion bei Durchführung einer periradikulären Applikation von Lokalanästhetikum am *ganglion spinale C2* [130].

Basierend auf der bekannten Prädisposition des *ganglion spinal* C2 für mechanische Verletzung durch die anatomische Lagebeziehung zu angrenzenden Strukturen sowie durch eine bekannte temporäre Schmerzreduktion durch Lokalanästhetika wurde von Lozano *et alii* die chirurgische Therapie durch Ganglionektomie beschrieben. Hierbei wird nach Abpräparation der cervicalen autochtonen Rückenmuskulatur und nach Laminotomie der *laminae vertebrae* C1 und C2 in mikrochirurgischer Technik die *radix dorsalis* proximal und distal des ganglion spinale durchtrennt. Dadurch erfolgt eine vollständige Entfernung der Somata der pseudounipolaren afferenten Nervenzellen. Eine axonale Regeneration ist nicht mehr möglich. Mögliche Komplikationen einer Blutung aus dem periradikulären Venenplexus oder eine Verletzung der *arteria vertebralis* müssen ausgeschlossen werden [130].

Die beschriebene Technik der Ganglionektomie wurde bei ausgewählten Patienten mit idiopathischen (17 Patienten) und sekundär posttraumatischen Kopfschmerzen (22 Patienten) durchgeführt. Das Schmerzareal war ausschließlich korrespondierend zum C2 Dermatome. Präoperativ durchgeführte periradikuläre Injektionen von Lokalanästhetika zeigten zumeist eine transiente Anästhesie im korrespondierenden Dermatome. Nach einer operativen C2 Ganglionektomie schilderten 19 Patienten eine mehr als 90%ige Schmerzreduktion, 7 Patienten beschrieben eine 50-90%ige Schmerzreduktion, bei 13 Patienten versagte die Therapie und das therapeutische Ziel einer 50%igen Schmerzreduktion konnte nicht erreicht werden. Die Schmerzlinderung war über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 48 Monaten (Median 36 Monate) konstant. Als Prädiktor einer erfolgreichen Therapie konnte die traumatische Ätiologie des Kopfschmerzes identifiziert werden. Dies korrespondiert mit der subjektiven Schilderung eines „stechenden“ und „scharfen“ Schmerzreizes im Sinne eines nociceptiven Schmerzes. Patienten mit nicht-traumatischem Kopfschmerz im Sinne einer Migräne oder eines Spannungskopfschmerzes hingegen sprachen signifikant schlechter auf diese Therapiemethode an [130].

### 1.14.3 C2 Dekompression:

Bei Patienten mit nicht-traumatischem cervicogenem Kopfschmerz im Areal C2 berichteten Pikus und Phillips 1997 von einer Schmerzlinderung durch eine mikrochirurgische Dekompression des Ganglions C2. Neurochirurgisch erfolgt dabei eine Darstellung der *laminae vertebrales* auf den Höhen C1 und C2 durch Abpräparation der autochtonen Muskulatur. In mikrochirurgischer Technik erfolgt eine Dissektion des ligamentum atlantoaxiale posterior und eine Dekompression des ganglion spinale der Höhe C2 durch Resektion von komprimierendem Ligament, eventuell vorliegendem Narbengewebe und gegebenenfalls eine Laminotomie der *laminae vertebrales* C1 und C2.

Die Autoren beschreiben eine Dekompression in 35 Fällen. Nach einer medianen Beobachtung von 21 Monaten seien 12 Patienten schmerzfrei gewesen. In 15 Fällen sei die Schmerzsymptomatik gebessert gewesen. Eine erhöhte perioperative Mortalität und Morbidität sei nicht aufgetreten [131], [132].

Die Ergebnisse wurden in einer retrospektiven Analyse von Choi *et alii* bestätigt. Dabei untersuchten die Autoren eine Serie von 68 Patienten und quantifizierten die Ergebnisse nach einem und fünf Jahren nach der durchgeführten Dekompression des *ganglion spinale* auf der Höhe C2. 57 von 68 Patienten, das heißt 83.9%, hätten nach einem Jahr eine "exzellente oder gute" Schmerzlinderung erreicht, 11 Patienten hätten eine "schlechte" Schmerzlinderung erfahren [133].

### 1.14.4 Neurostimulation

Unter Neurostimulation versteht man die Modulation der Nervenfunktion durch elektrische Ströme. Dabei entstehen durch die Anwendung der elektrischen Ströme keine Schädigung der Nerven. Ebenso entsteht keine Schädigung des angrenzenden Gewebes. Der induzierte Effekt der Neurostimulation ist *per se* nach Stimulationsstopp vollständig reversibel. Analog zur Signaltransduktion nociceptiver Signale ausgehend vom peripheren Nerven über das *ganglion spinale* zum *cornu posterius medullae spinalis* über den *tractus spinothalamicus* hin nach cranial sind mehrere therapeutische Zielpunkte

denkbar. Sie umfassen unter anderem die periphere Nervenstimulation, die epidurale Rückenmarksstimulation als auch die tiefe Hirnstimulation und corticale Stimulation.

#### 1.14.4.1 Occipitalnervstimulation

Nach den langjährigen und positiven Erfahrungen mit der epiduralen Rückenmarksstimulation zur Therapie von chronischen therapierefraktären Schmerzsyndromen im Bereich der Beine und des Rückens sowie des Morbus Sudeck (complex regional pain syndrome, CRPS), wurde 1977 zum ersten Mal von Piacaza *et alii* eine Schmerzreduktion durch die Neurostimulation peripherer Nerven bei Patienten mit occipitaler Neuralgie beschrieben [134]. Im Rahmen der von den Autoren vorgestellten Studie wurden Patienten, die an neuralgiformen Schmerzen litten, einer Implantation eines Neuromodulationssystems unterzogen. Operativ erfolgte dabei die Implantation einer Manschettenelektrode um den zuvor präparierten betroffenen Nerven. In sechs beschriebenen Fällen war dies der *nervus occipitalis major*. Von diesen sechs beschriebenen Fällen konnte bei drei (=50%) eine signifikante Schmerzlinderung gemessen anhand der normativen Rangskala erreicht werden. Als signifikante Schmerzlinderung wurde willkürlich 50% definiert, ein in der Literatur gebräuchlicher Wert. Die Patienten konnten über einen Zeitraum von 12 bis 46 Monaten nachverfolgt werden. Über diesen Zeitraum verblieb die Schmerzlinderung konstant [135].

Wenige Jahre später, im Jahr 1985, berichteten Waisbrod *et alii* von einem „guten“ Ansprechen von Patienten, die unter einer peripheren Neuropathie litten, auf eine Neurostimulation des jeweils betroffenen Nerven [136]. Chirurgisch erfolgte dabei eine Präparation des jeweiligen Nerven auf einer Strecke von mehreren Zentimetern und Annäherung einer Manschettenelektrode an das Perineurium. Über eine Antenne erfolgte durch perkutane Transduktion eine Stimulation des Nerven. Nur ein Patient mit einer Occipitalneuralgie unklarer Genese wurde in die Fallserie aufgenommen. Dabei erfolgte eine Stimulation des *nervus occipitalis major*. Unter der Stimulation konnte eine vollständige Schmerzfreiheit erreicht werden.

Die weltweit zunehmenden Fallzahlen und die wachsenden Expertise in Bezug auf die periphere Nervenstimulation der großen peripheren Nerven zur Therapie von Mononeuropathien und CRPS führte zur klinischen Beobachtung, dass subkutanes Gewebe ebenso elektrische Impulse zu übertragen vermag und gleichsam eine dermatomspezifische und myotomspezifische Stimulation und konsekutiver Schmerzreduktion erreicht werden könne, ohne dass dabei ein direkter Kontakt zum peripheren Nerven notwendig sei [137].

Weiner und Reed haben 1999 die Implantation eines Neurostimulationssystems bestehend unter anderem aus einer subkutan platzierten mehrpoligen Stabelektrode auf Höhe C1/C2 als minimalinvasive Methode zur Therapie von chronischen Kopfschmerzsyndromen postuliert. Die Studie umfasste 13 Patienten. Im Rahmen der Implantation erfolgte über einen vertikalen Hautschnitt inferior des processus mastoideus der Vorschub der subkutan und epifaszial zu platzierenden Elektrode transversal auf Höhe C1/C2 an der Basis des truncus occipitalis. Die Platzierung erfolgte unter roentgeneologischer Kontrolle sowie elektrophysiologisch im Rahmen einer intraoperativen Teststimulation. Es wurde eine großflächige Abdeckung des dem Patienten bekannten Schmerzareales durch die stimulationsbedingte Parästhesie im Versorgungsgebiet der nervi occipitales angestrebt. Bei 12 von 13 Patienten konnte eine Schmerzreduktion von mindestens 50% erreicht werden. Der Beobachtungszeitraum betrug bis zu 6 Jahre [138].

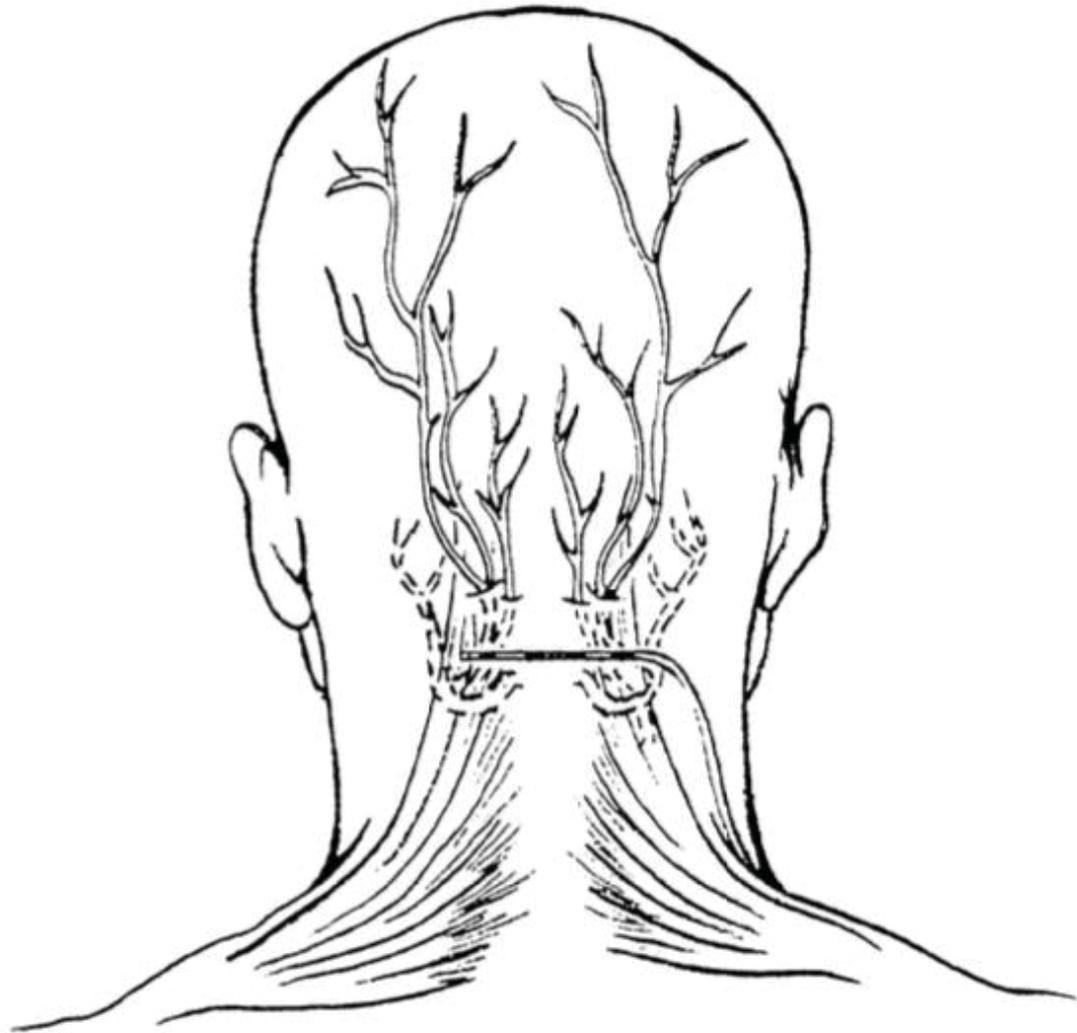
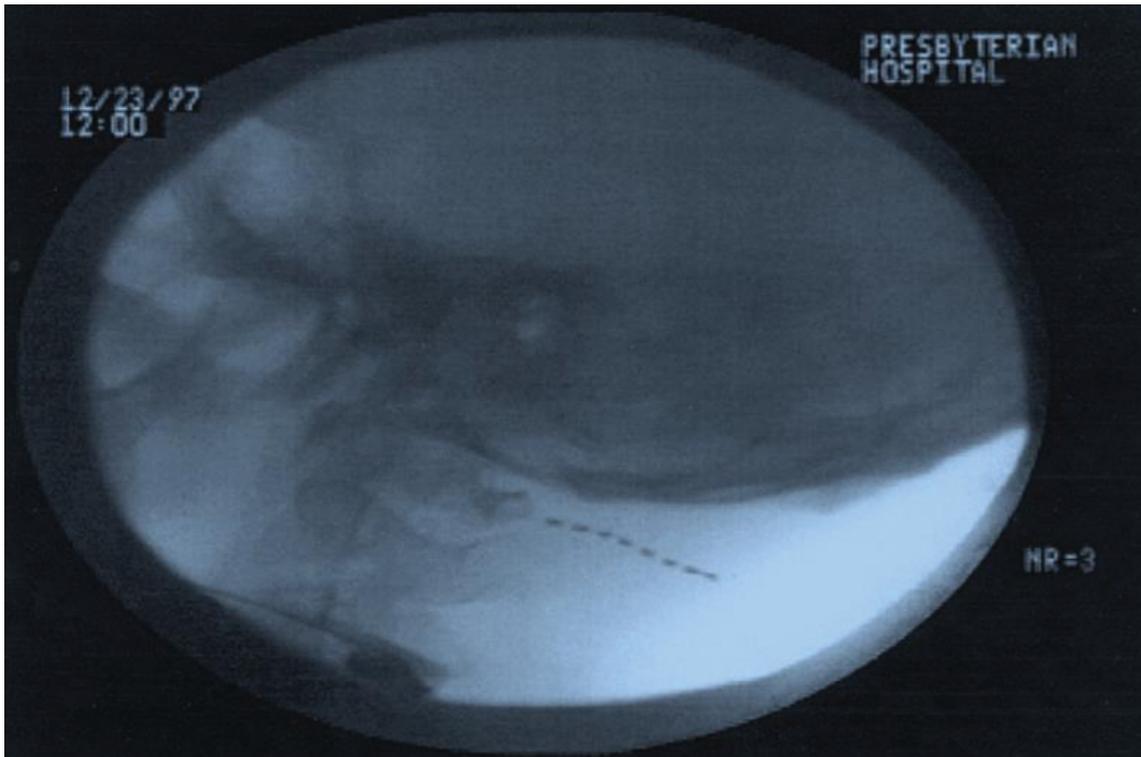


Abbildung 5: Schematische Darstellung der von Weiner und Reed postulierten optimalen Position der Neurostimulationselektrode. Die Platzierung erfolgt dabei subkutan und epifaszial, transversal auf Höhe C1/C2 an der Basis des *truncus occipitalis* [138].

1:



**Abbildung 6: Roentgeneologische Darstellung der von Weiner und Reed postulierten optimalen Position der Neurostimulationselektrode. Die mehrpolige Stabelektrode kommt inferior des os occipitale subkutan auf Höhe C1/C2 zu liegen.**

#### **1.14.4.2 Vagusnervstimulation**

Sadler et alii berichteten in 2002 in einem Fallbericht über einen 42-jährigen Patienten der aufgrund einer medikamentös therapierefraktären komplexfokalen Epilepsie einer Implantation eines Vagusnervstimulators unterzogen worden ist. Nebenbefundlich litt der Patient seit der Adoleszenz an einer Migräne. Obgleich eine Reduktion der Anzahl von epileptischen Anfällen nicht erreicht worden ist, sistierten die Migräneattacken [139].

Goadsby *et alii* berichteten 2014 von einer Pilotstudie zum Einsatz der Vagusnervstimulation bei akuter Migräne. 30 Patienten wurden im Rahmen einer einarmigen, nicht randomisierten, multizentrischen Studie untersucht. Im Falle eines Kopfschmerzereignisses wurde der rechte *nervus vagus* nichtinvasiv transkutan für die Dauer von 90 Sekunden in 15-minütigen

Intervallen stimuliert. Patienten mit moderatem oder starkem Schmerz berichteten in 12 von 54 kumulierten Attacken über Schmerzfreiheit nach zwei Stunden, in 23 von 54 kumulierten Attacken konnte eine Schmerzlinderung zwei Stunden nach Stimulation erreicht werden. Patienten, die unter leichten Schmerzen litten, berichteten in 10 von 26 kumulierten Attacken über Schmerzfreiheit nach zwei Stunden [140].

## 2 Material und Methoden:

### 2.1 Patientenpopulation und Auswahl der Patienten:

Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um eine selektionierte Subpopulation von Patienten, die an einer chronischen Kopfschmerzsymptomatik litten und im Zeitraum von 2009 bis 2012 am Universitätsklinikum Düsseldorf einer Operation zur Implantation eines Neurostimulationssystems zur Stimulation der *nervi occipitales* unterzogen worden sind.

Alle Patienten litten an einer chronischen primären Kopfschmerzsymptomatik. Es wurden nur medikamentös therapierefraktäre Patienten implantiert. Vor Implantation eines Neurostimulationssystems wurde ein Therapieversuch mit nicht-steroidalen Antirheumatika / Antiphlogistika, niederpotenten und / oder hochpotenten Morphinen, Antikonvulsiva sowie trizyklischen Antidepressiva durchgeführt und diese für insuffizient zur Kupierung der Schmerzsymptomatik befunden. Patienten mit einer chronischen Migräne durchliefen außerdem leitliniengerecht einen Therapieversuch mit Ergotpräparaten, Betablockern sowie Triptanen. Patienten mit der Diagnose eines Clusterkopfschmerzes durchliefen einen Therapieversuch mit Verapamil.

Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach der Implantation des Neurostimulationssystems zur ONS über den Verlauf der letzten drei Monate eine stabile Kopfschmerzsymptomatik ohne Stimulationsunterbrechung und mit stabiler Medikamenteneinnahme aufwiesen. Insgesamt konnten dadurch 12 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden.

Die Patienten mussten volljährig sein. Das mittlere Alter bei Implantation der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 43,5 Jahre. Der jüngste Patient war 31 Jahre alt, der älteste Patient war 57 Jahre alt.

Neun Patienten waren weiblich, drei Patienten waren männlich. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 75% Frauen und 25% Männer.

Acht Patienten litten an einer chronischen Migräne. Zwei Patienten wurden mit einem chronischen Spannungskopfschmerz diagnostiziert. Zwei weitere Patienten beklagten einen Clusterkopfschmerz.

## 2.2 Komorbiditäten:

Eine Patientin litt nebenbefundlich an einer dissoziativen Störung. Eine weitere Patientin litt an einem Postlaminektomiesyndrom und wurde ebenfalls mit einem Neurostimulationssystem zur epiduralen Rückenmarksstimulation versorgt. Weitere neurologischen Komorbiditäten traten nicht auf.

## 2.3 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien umfassten eine Wirkfluktuation der stimulationsbedingten Parästhesie, eine wechselnde Medikamenteneinnahme oder Eindosierung / Absetzen eines Wirkstoffes. Ebenso erfolgte keine Aufnahme der Patienten bei Vorhandensein oder bei Neuauftreten einer schwerwiegenden Komorbidität.

## 2.4 Dauer der Kopfschmerzsymptomatik:

Die Kopfschmerzsymptomatik lag im Median 5,8 Jahre lang vor. Eine Patientin mit Spannungskopfschmerz wurde bereits nach 3 Jahren implantiert, eine weitere Patientin mit chronischer Migräne wurde erst nach 38 Jahren implantiert.

Unter den Patienten mit der Diagnose einer chronischen Migräne fand sich nur eine Patientin mit einer Dreifachtherapie aus Topiramat, Betablocker und einem Triptan. Eine Patientin nahm regelmäßig Metoprolol zur Prophylaxe ein. Eine weitere Patientin wurde mit Duloxetin behandelt. Alle weiteren 5 Patienten mit chronischer Migräne nahmen aufgrund der fehlenden analgetischen Wirkung sowie auftretender Nebenwirkungen keine medikamentöse Therapie ein. Zwei Patienten mit chronischem Kopfschmerz nahmen eine Dreifachtherapie bestehend aus NSAIDs, einem Neuroleptikum, sowie Morphin ein.

Zwei Patienten mit Clusterkopfschmerz nahmen keine regelmäßige medikamentöse Therapie ein.

## 2.5 Stimulationsparameter:

Bei allen Patienten ließ sich eine stimulationsbedingte elektrische Parästhesie erzeugen. Die Einstellungen des Neurostimulationssystems zeichnen sich durch eine Frequenz zwischen mindestens 30Hz und maximal 56Hz aus. Die Impulsweite ist wiederum breit gewählt mit mindestens 100ms und bis zu 450ms. Die Elektrodenkontakte belegen eine Formung eines großen elektrischen Feldes über die Geometrie der Stabelektrode hinweg.

		<b>Elektrodenkontakte</b>																	
<b>Frequenz [1/s]</b>	<b>Pulsweite [µs]</b>	<b>Perzeptions- schwelle [mV]</b>	<b>Beste Einstellung [mV]</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
30	237	0,5	6,9		+		-		+		+	+	+				-	-	-
30	100	1,7	4,3			-	-	-			+								+
40	300	0,3	1,1	+							-			+					-
56	362	1,2	4,8									+	+	-	-	+	+	-	-
30	362	0,4	3,6	+							-	+							-
50	450	1,2	6,9			+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+
30	300	2,2	5,3	+							-			+					-
30	450	1,4	4,9	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
40	300	0,5	6,8			+					-		-						+
30	400	0,7	5,1	+							-			+					-
30	300	1,6	4,7		+	+			-	-			+	+		-	-		
30	325	3,1	6,7	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-

Tabelle : Tabellarische Darstellung der verwendeten Stimulationsparameter. Die Frequenz beschreibt die Anzahl der abgegebenen Pulse pro Sekunde. Die Pulsweite beschreibt die weite des elektrischen Pulses in Mikrosekunden. Die Perzeptionsschwelle beschreibt die Spannung, bei der eine Parästhesie empfunden wird. Die beste Einstellung beschreibt die klinisch verwendete Spannungseinstellung. Die linke Elektrode wird mit 1-8 nummeriert, die rechte Elektrode mit 9-16.

## 2.6 Studiendesign:

Der Studienaufbau sah drei Behandlungsarme vor: Eine effektive Stimulation (Gruppe 1), eine unerschwellige Stimulation (Gruppe 2), bei der die Amplitude des internen Pulsgenerators (IPG) geringfügig unterhalb der Wahrnehmungsschwelle justiert wurde, und keine Stimulation (Gruppe 3), bei der die Amplitude des IPG aus technischen Gründen auf die technisch niedrigste mögliche (nicht mehr wirksame) Einstellung justiert wurde.

Sowohl Patient als auch der ärztliche Untersucher wurden verblindet und kannten die jeweilige Behandlungsgruppe nicht. Dies wurde sichergestellt, indem in einer ersten Sitzung vor Studienbeginn die Stimulationsparameter durch einen Dritten festgelegt wurden.

Bei der effektiven Stimulation wurden die bisher therapeutisch verwendeten Stimulationsparameter verwendet. Diese werden approximativ als die beste mögliche Stimulation definiert. Bei der unerschwelligen Stimulation wurde die Amplitude der Stimulation so lange reduziert, bis die Patienten die stimulationsinduzierte Kribbelparästhesie im Versorgungsgebiet der nervi occipitales nicht mehr verspürten. Die Frequenz, Impulsbreite sowie die Polarisierung der Elektrodenkontakte wurden nicht verändert. Bei der ineffektiven Stimulation wurde die Amplitude auf die niedrigste mögliche Stromstärke reduziert und so keine Stimulationswirkung approximiert.

Die nun definierten Stimulationsparameter wurden durch einen Dritten einem Stimulationsprogramm zugeordnet. Die Nomenklatur (Gruppe 1, 2, 3) wurde dabei neutral gewählt, um eine Verblindung zu gewährleisten. Nur der Dritte wusste welche Stimulationsparameter welchem Programm zugeordnet wurde.

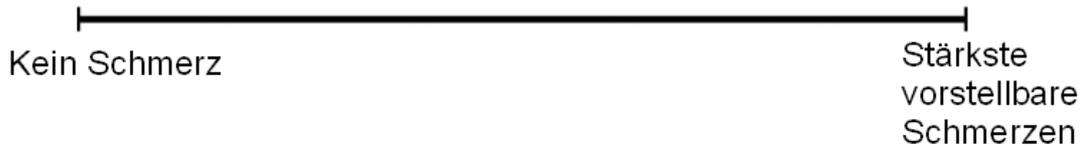
Die Anordnung der aufeinander folgenden Gruppen wurde randomisiert. Die Anzahl der Permutationen wurde wie folgt berechnet:

$$n = n \times (n - 1) \times (n - 2) \times \dots \times 1$$

Im Falle dieser Versuchsanordnung ergeben sich für die Anzahl von drei Versuchsgruppen

$$n = 3! = 3 \times 2 \times 1 = 6$$

Permutationen.



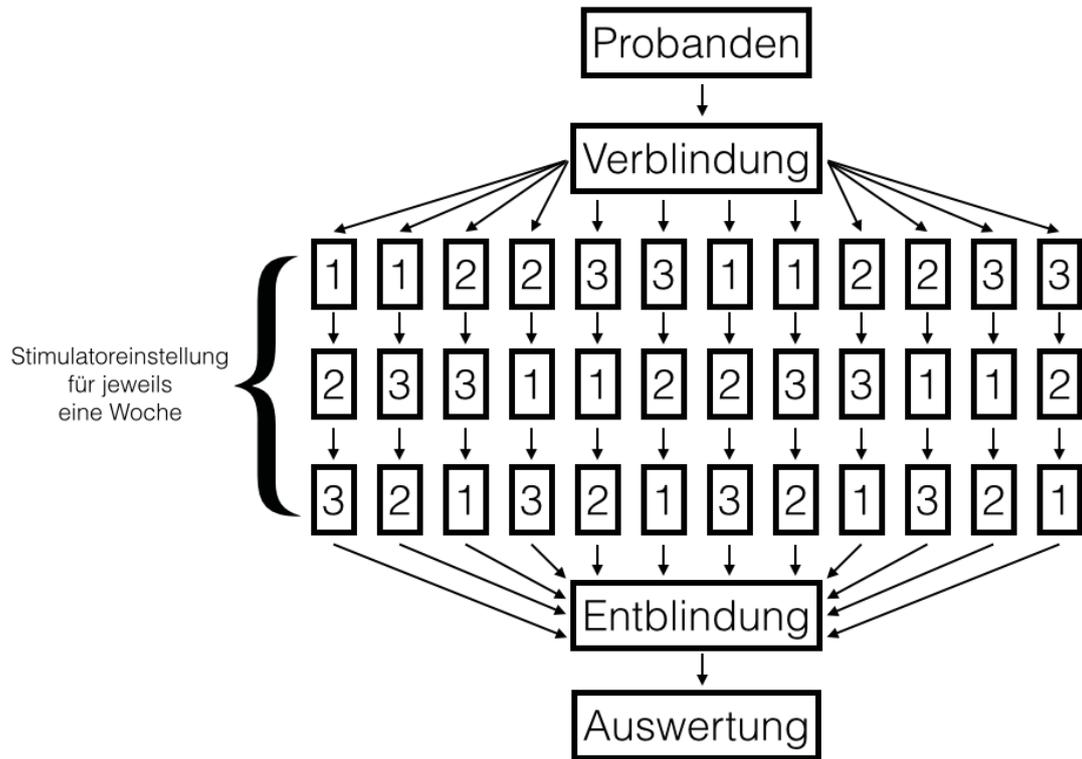
**Abbildung 7: Visuell Analoge Skala (VAS) zur Erfassung der Schmerzintensität.**

Jeder Patient durchlief alle Behandlungsgruppen für die Dauer von einer Woche. Zum Ende jeder Untersuchungswoche wurden die Messwerte erhoben. Die Schmerzstärke wurde durch Erfassung der visuell analogen Skala (VAS) und des McGill Pain Questionnaire erfasst. Die Lebensqualität wurde mit einem validierten SF-36 Fragebogen gemessen.

Beim VAS ist das linke Ende des Strahles als ein Zustand von Schmerzfremheit, das rechte Ende als ein Zustand des stärksten vorstellbaren Schmerzes definiert. Der vom Patienten gewählte Punkt wird durch Anlage einer 100-Punkte-Skala, gemessen auf 100 Millimeter respektive 10 Zentimeter, quantifiziert.

Der McGill-Schmerzfragebogen ist ein Fragebogen, der vom Patienten selbst ausgefüllt wird. Der Patient wird dabei in einem ersten Abschnitt des Fragebogens gebeten, die sensorischen und affektiven Aspekte der Schmerzwahrnehmung zu beschreiben. Im Anschluss werden die Patienten gebeten, die Schmerzintensität zu evaluieren und eine Gesamtbeurteilung durchzuführen.

Der Fragebogen SF-36 (Short Form 36) ist ein multidimensionaler Fragebogen zur Evaluation der Lebensqualität. Im Rahmen der multidimensionalen Evaluation der Lebensqualität werden 8 Modalitäten abgefragt. Sie beinhalten: die Vitalität, die körperliche Funktionsfähigkeit, die Schmerzsymptomatik, die allgemeine eigenanamnestische Gesundheitswahrnehmung, die körperliche Eigenwahrnehmung, die emotionale Eigenwahrnehmung, die soziale Teilhabe und das psychische Wohlbefinden.



**Abbildung 8: Schematische Darstellung des Studienablaufes mit Verblindung und Randomisierung.**

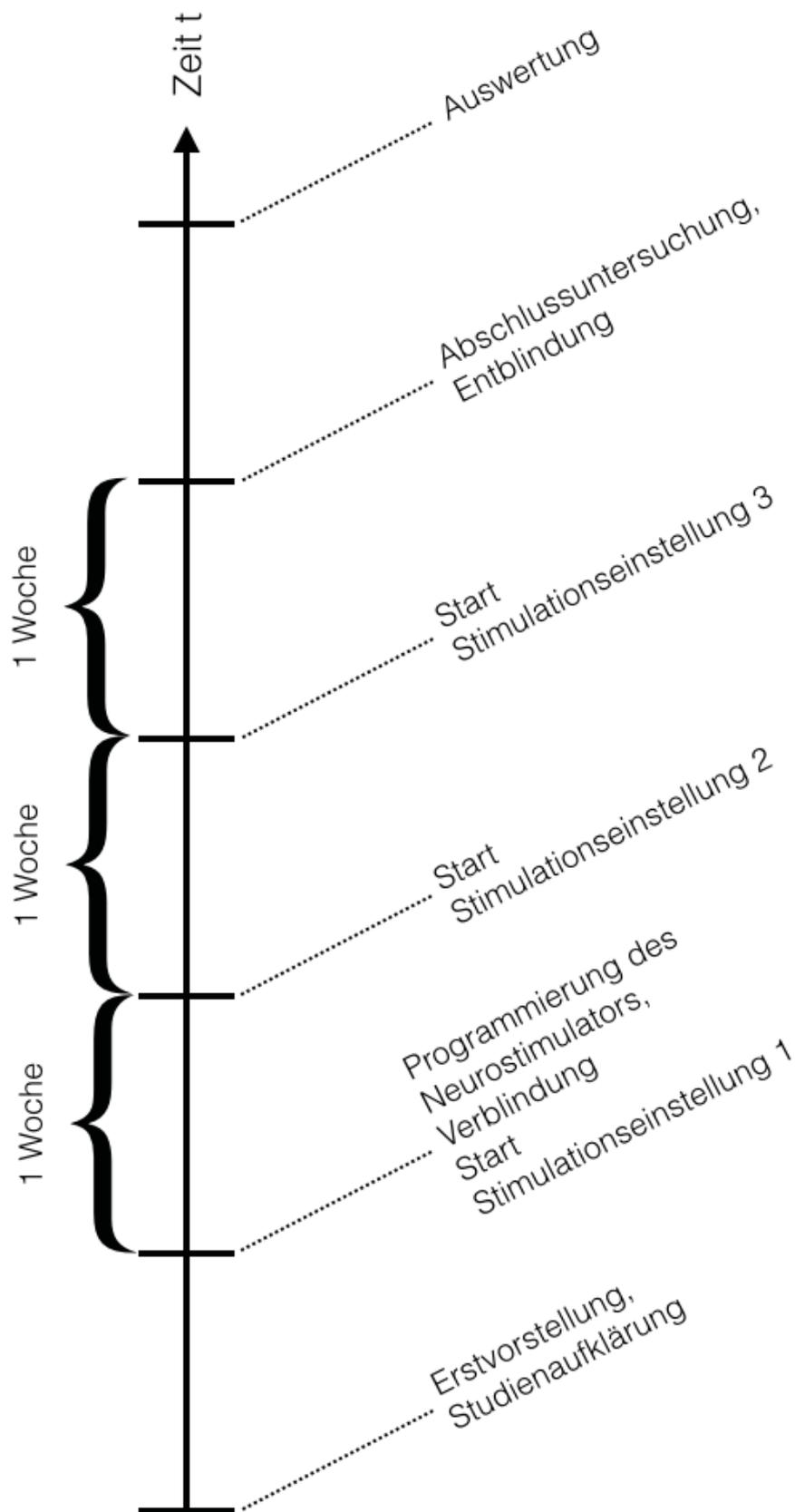


Abbildung 9: Schematische Darstellung des Studienablaufes.

## 2.7 Berechnung der Stichprobengröße:

Die Hypothese dieser Studie besagt, dass eine Occipitalnervstimulation die Schmerzsymptomatik der Patienten mit Kopfschmerzen signifikant reduziert. Anders ausgedrückt: Der Mittelwert der Patienten ohne Stimulation  $\mu_{\text{ohneStimulation}}$  unterscheidet sich vom Mittelwert Patienten mit Stimulation  $\mu_{\text{mitStimulation}}$ .

Wir postulieren also:

$$H1: \mu_{\text{ohneStimulation}} - \mu_{\text{mitStimulation}} \neq 0.$$

In vielen Studien und in der klinischen Praxis wird oftmals eine Reduktion der Schmerzsymptomatik von mindestens 30% als Erfolg definiert. Bei einer maximalen Schmerzstärke ohne Stimulation auf der visuellen Analogskala VAS von 10/10 sei

$$H1: \mu_{\text{ohneStimulation}} - \mu_{\text{mitStimulation}} = 7$$

Die Standardabweichung  $\sigma$  der Gruppen ist vor Studienbeginn nicht klar. Es wird daher willkürlich definiert:

$$\sigma_{\text{ohneStimulation}} = \sigma_{\text{mitStimulation}} = 2.$$

Wir definieren weiterhin, dass das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  zur Vermeidung eines Fehlers 1. Art sei. Dies ist ein in der Literatur gebräuchlicher Wert. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Fehlers 2. Art wird mit  $\beta = 0,2$  definiert. Auch dies ist ein in der Literatur gebräuchlicher Wert.

Die Power der Studie, das heißt die Wahrscheinlichkeit einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen mit Hilfe dieser Studie nachzuweisen, beträgt  $1 - \beta = 0,8$ . Auch dies ist ein allgemein gebräuchlicher Wert.

Der Stichprobenumfang  $n$  berechnet sich durch [141]:

$$n = \frac{\sigma_{\text{mit stimulation}}^2 + \sigma_{\text{ohne stimulation}}^2}{(\mu_{\text{mit stimulation}} - \mu_{\text{ohne stimulation}})^2} * (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2$$

$z_{(1-\alpha)}$  und  $z_{(1-\beta)}$  sind die  $(1-\alpha/2)$ - bzw.  $(1-\beta)$ -Quantile der Standardnormalverteilung. Sie lassen sich durch die Verteilungsfunktion berechnen, wird gebräuchlicherweise jedoch den Tabellen der Standardnormalverteilung entnommen. Daraus ergibt sich:

$$z_{(1-\alpha)} = \mathbf{1,6449}$$

und

$$z_{(1-\beta)} = \mathbf{0,8416}.$$

Durch einfaches Einsetzen der Werte der einzelnen Variablen erhalten wir:

$$n = \frac{2^2 + 2^2}{(3)^2} * (1,6449 + 0,8416)^2 = \mathbf{5,4957}$$

Um die Hypothese unter den definierten Randbedingungen zu bestätigen, ist also eine Stichgruppengröße von 6 Probanden notwendig.

## 2.8 Operationstechnik:

### 2.8.1 Implantation der Elektroden

Nach Einleitung der Vollnarkose und Intubation des Patienten erfolgte eine Lagerung in Bauchlage in Concordeposition mit inkliniertem Kopf. Eine Kopfschale unterstützt dabei die Stirn und das Zygoma. Die Durchführung einer intraoperativen Röntgenaufnahme identifiziert in der Lateralaufnahme die Transition von C1 auf C2. Hier erfolgt eine Markierung durch bilaterale Anbringung von zwei EKG Elektroden. Diese werden auf der Haut des Halses fest angeklebt und ermöglichen im weiteren operativen Verlauf die intraoperative taktile Orientierung. Es erfolgt eine Haarrasur von caudal bis cranial zur linea nuchae entlang der Mittellinie. Ein gründliches Abwaschen und steriles Abdecken erfolgt nach internem Kliniksstandard. Die sterile Abdeckung folgt dabei dem Verlauf der späteren medianen Inzision, dem Verlauf der paraspinalen Elektroden bis hin zum Neurostimulator, der in dieser Patientenpopulation gluteal (wahlweise links oder rechts) zu liegen kommt. Es erfolgt nun eine zirka 4 Zentimeter lange Inzision mit dem Mittelpunkt auf Höhe einer imaginären Verbindungslinie zwischen beider *processi mastoidei*. Nach Hautschnitt erfolgt zuerst eine Präparation in die Tiefe bis zur *fascia cervicodorsalis*. Sodann wird durch stumpfe Unterminierung des subkutanen Fettgewebes eine zirkuläre subkutane und epifasziale Präparation mit Durchmesser von zirka 5 Zentimetern vorgenommen. Dabei wird strikt darauf geachtet, dass die Integrität der *fascia cervicodorsalis* erhalten bleibt. Dieses Vorgehen minimiert die Möglichkeit einer späteren akzidentellen subfaszialen Platzierung der Elektrode. Ebenso kann hier später eine Elektrodenschleife eingeführt werden, um einer Elektrodendislokation vorzubeugen. Die zuvor angebrachte ipsilaterale EKG Elektrode wird durch die zuvor angebrachte sterile Abdeckung palpirt. Sie dient einer taktilen Orientierung zur Kontrolle von Stichrichtung und Tiefe. Eine 14 Gauge Tuohy-Nadel wird - bei Bedarf leicht gebogen, um der

posterioren cervicalen Kuvatur zu folgen - transversal subcutan jedoch epifascial nach lateral in Richtung *lamina vertebralis* des Wirbelkörpers C2 bis zu den *nervi occipitales* vorgeführt, die sich auf Höhe von C1 in der zervikalen Muskulatur und der darüberliegenden Faszie befinden. Eine achtpolige Stabelektrode wird nach vorheriger Entfernung des Mandrins in die Tuohy Nadel eingeführt und die Nadel dann durch retrogrades Auffädeln über die eingebrachte Elektrode entfernt. Die Elektrode wird nun vorsichtig zurückgezogen bis der proximalste Kontakt sichtbar wird. Daraufhin erfolgt die Verankerung. Die Elektrodenimplantation erfolgt immer beidseits. Die kontralaterale Elektrode wird analog zur ersten eingebracht.

### **2.8.2 Elektrodenfixierung und Tunnelierung**

Beide platzierten Elektroden werden mit einer nichtresorbierbaren Naht in der Mittellinie an der cervicodorsale Faszie angenäht. In der zuvor präparierten subkutanen Tasche werden zwei Schlaufen geformt und ebenfalls fest mit nichtresorbierbarer Naht verankert. Sie dienen der Kraftresorption longitudinal einwirkender Kräfte bei In- und Reklination, Rotation und Lateralflexion der Wirbelsäule. Nach Fixierung der Elektrode in der dorso-cervicalen Region wird die Stimulationselektrode mit einer Verlängerungselektrode verbunden und subkutan mit einem Tunnelierer nach gluteal getunnelt. Dabei erfolgt auf Höhe der Scapula ein Entlastungsschnitt von zirka einem Zentimeter Länge mit erneuter Anlage einer subkutan und epifaszial verlaufenden Schlaufe zur weiteren Kraftabsorption. Es folgt die weitere Tunnelierung nach gluteal zur Konnektion und Implantation des Neurostimulators. Dieser wird in der zuvor präparierten subkutanen und epifaszialen Tasche versenkt und mit nicht resorbierbarer Naht fixiert, um einer Migration und/oder Rotation des Stimulators vorzubeugen. Die Wahl der glutealen Region zur Platzierung des Neurostimulators erfolgte dabei aus rein ergonomischen Gesichtspunkten, nicht aus funktionell stimulationsbedingten Aspekten.

Eine akribische Hämostase dient der Reduktion des Risikos von Wundheilungsstörungen und einhergehender Implantatinfektionen. Der Wundverschluss und Anbringung von sterilen Verbänden erfolgt nach Klinikstandard.

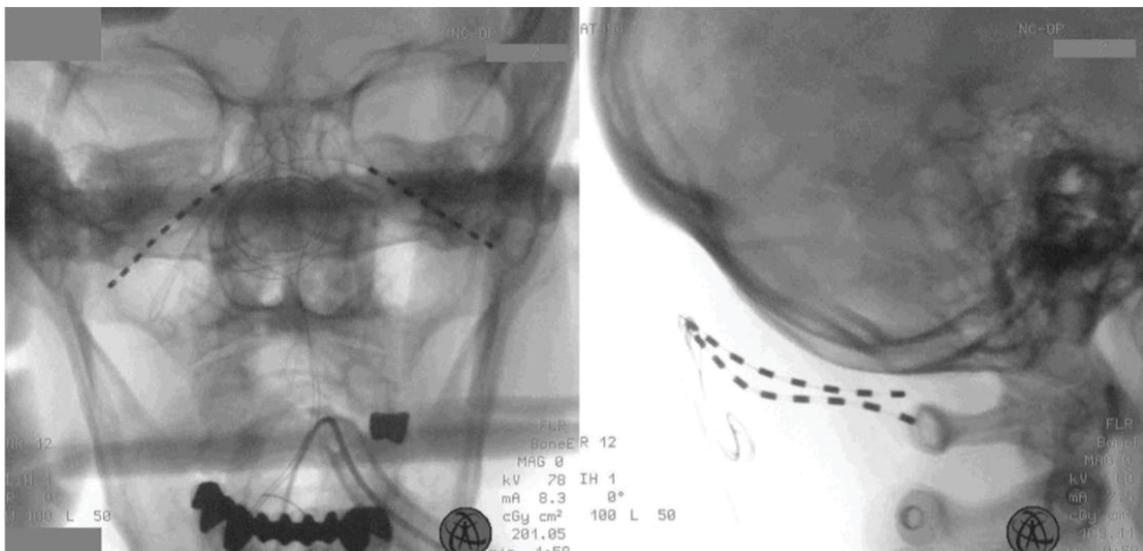
### 2.8.3 Postoperativer Verlauf

Eine postoperativ durchgeführte roentgeneologische Kontrollaufnahme noch im Operationssaal verifiziert die korrekte Lage der eingebrachten Elektroden in der anterioren-posterioren sowie lateralen Projektion.

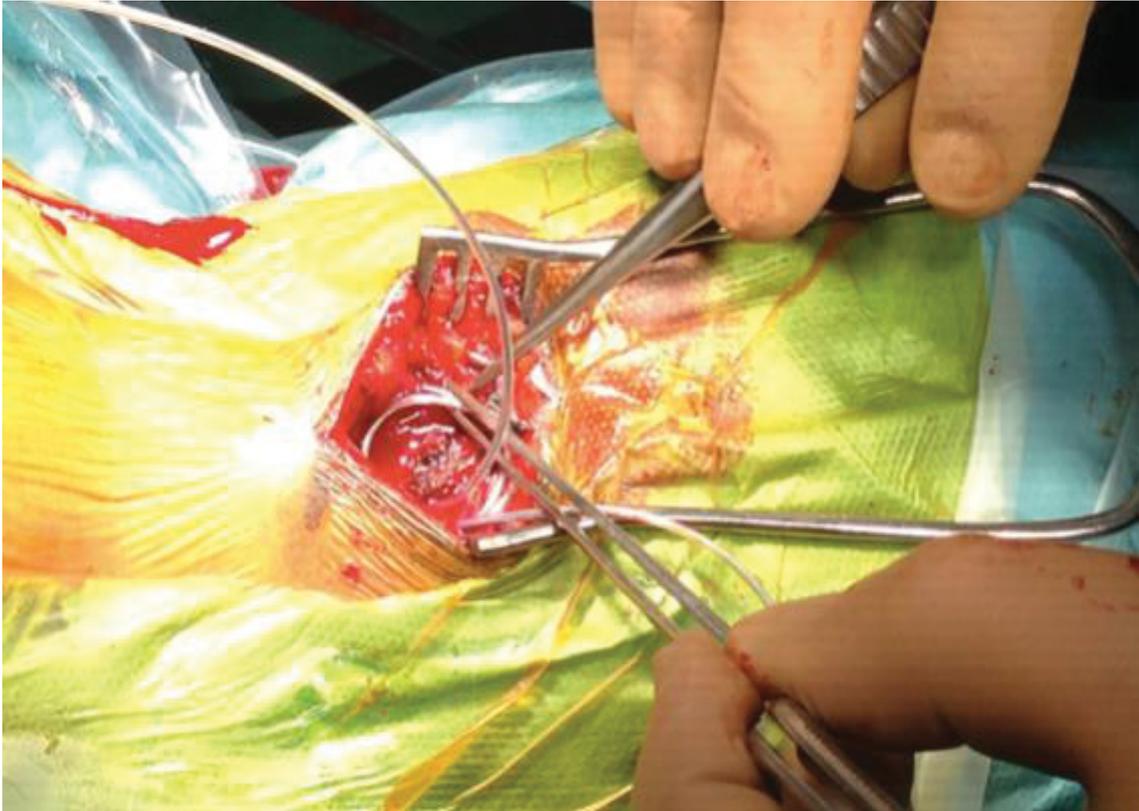
In den ersten Wochen nach der Operation wird eine deutliche Änderung des Gewebswiderstandes und der Leitfähigkeit erwartet. Dies liegt im postoperativen Ödem, einer lokalen Narbenbildung sowie dem Abbau möglicher Hämatome im Operationsgebiet begründet. Klinisch führt dies bei konstant applizierter Spannung (engl. *constant voltage*) während der Stimulation bei sich ändernden Widerständen zu einer im postoperativen Verlauf sich (nach dem Ohm'schen Gesetz) ändernden Stromstärke, die subjektiv von den Patienten als „stärker“ oder „schwächer“ empfundene stimulationsbedingte Parästhesie wahrgenommen wird. Dies kann unter anderem zu schmerzhaften Parästhesien bei zu hoher Stromstärke oder zum Verlust der empfundenen Parästhesie bei zu kleiner, unter der Perzeptionsschwelle liegender Stromstärke führen. Eine regelmäßige engmaschige Nachprogrammierung würde insbesondere zeitnah postoperativ vonnöten sein. Daher erfolgte die initiale Programmierung des Neurostimulators und Aktivierung der Okzipitalnervstimulation nicht früher als vier Wochen *post operationem*.



**Abbildung 10:** Lagerung und Operationsplanung anhand fluoroskopischer Kennmarken. Auf der linken Seite ist eine fluoroskopische Darstellung der cervicalen Spina in lateraler Projektion zu sehen, markiert wurden hier die laminae vertebrales C2 mittels zuvor angebrachter EKG Elektroden. Auf der rechten Seite ist die intraoperative Lagerung zu sehen. Der Patient liegt auf dem Bauch, der Kopf ist inkliniert. Einer Rasur folgt die Einzeichnung der intraoperativen Kennmarken, dem Inion und dem processus prominens (eigene Aufnahmen).



**Abbildung 11:** Darstellung der postoperativ durchgeführten roentgeneologischen Kontrollaufnahme zur Verifizierung der korrekten Lage der eingebrachten Elektroden. Anteriore-posteriore Projektion links. Lateralen Projektion rechts. Man beachte die vom Inion hin zur Transition C1-C2 zeigende Elektrodenlage. Ebenso die subkutan eingebrachten Schlaufen zum Abfang einwirkender mechanischer Kräfte (eigene Aufnahmen).



**Abbildung 12: Intraoperative Ansicht von dorsal der dorso-cervicalen Region und Elektrodenfixation. Man erkennt einen lateralen Hautschnitt mit eingelegtem Sperrer. Es wurde bis zur fascia dorsocervicalis präpariert. Nach lateral sieht man die Elektroden im subkutanen Fettgewebe verschwinden. Zwei Schlaufen, jeweils eine pro Elektrode, werden vom Operateur subkutan platziert, um einer Elektrodendislokation vorzubeugen. Die Annahrt erfolgt mit nicht resorbierbarer Naht (eigene Aufnahme).**

#### **2.8.4 Komplikationen:**

Während der Studiendurchführung traten keine Komplikationen auf. Es waren weder implantatassoziierte Komplikationen wie Elektrodendislokationen oder Implantatinfektionen noch stimulationsassoziierte Komplikationen festzustellen.

### 3 Studienergebnisse:

Die Cephalgien besserten sich substantiell unter einer effektiven Stimulation der nervi occipitales in allen Patienten. Eine statistische Auswertung der Daten konnte hochsignifikante Unterschiede in den jeweiligen Gruppen in Bezug auf die Schmerzintensität, gemessen auf der visuellen analogen Skala (VAS) als auch im McGill Schmerzfragebogen (MPQ),  $p < 0.0001$  für beide Testmodalitäten, zeigen. In Bezug auf die Lebensqualität konnte durch den SF-36 Fragebogen keine Veränderung abgebildet werden.

Ein intergruppenvergleich in Bezug auf die Schmerzintensität gemessen auf der visuellen analogen Skala zeigt, dass der mittlere präoperative VAS Wert ( $\pm$  Standardabweichung) von  $8,20 \pm 1,22$  cm sich hochsignifikant ( $p < 0.001$ ) besserte unter einer effektiven Stimulation unter programmierten Vorstudienstimulationseinstellungen auf  $1,35 \pm 0,84$  cm.

Die Schmerzsymptomatik besserte sich ebenfalls hoch signifikant ( $p < 0.01$ ) unter einer unterschwelligen Stimulation (Gruppe 2) im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die keinerlei Stimulation erhielten (Gruppe 3), mit einer Reduktion des VAS Wertes ( $\pm$ SD) von  $8.45 \pm 0.99$  cm unter keiner Stimulation auf  $5.65 \pm 2.11$  cm unter unterschwelliger Stimulation. Bei gleichen verwendeten Stimulationsparametern unterschied sich eine Schmerzreduktion im Studienarm mit effektiver Stimulation nicht signifikant ( $p > 0,091$ ) von den klinischen Vorstudienresultaten. Zudem zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik unter einer effektiven Stimulation im Vergleich mit den Ergebnissen einer unterschwelligen Stimulation. Dies legt den Schluss nahe, dass eine supraschwellige Stimulation effektiver zur Symptomkontrolle ist als eine unterschwellige Stimulation.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich im Intergruppenvergleich in Bezug auf den McGill-Schmerzfragebogen. Im Vergleich der effektiven Stimulation mit einem medianen MPQ-Punktwert ( $\pm$  Standardabweichung) von  $8.37 \pm 3.70$  zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zur unterschwelligen Stimulation mit einem medianen MPQ Punktwert von  $17.38 \pm 3.42$ . Unter ausgebliebener Stimulation mit einem medianen MPQ Punktwert bei  $26.04 \pm 4.66$  zeigen sich zu allen Gruppen hochsignifikante Unterschiede.

Im Short Form 36 (SF36) Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität konnten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen aufgezeigt werden.

Unter einer fehlenden Stimulation wurde im SF36 ein Wert von 69,75 +- 12,05 Punkten erreicht. Unter einer unterschwelligen Stimulation fiel der Wert nicht signifikant auf 68,67 +- 13,17 Punkte. Unter effektiver Stimulation wurde ein Messwert von 66,33 +-11,4 Punkten gemessen, ebenfalls nicht signifikant im Vergleich zu allen anderen Gruppen.

Die Impulsweite betrug im Durchschnitt 335.8 ms (100-450, SD 120.7). die Stimulationsfrequenz im Durchschnitt 37.9Hz (30–80, SD 16.2). Im Rahmen des Versuchsablaufes waren Impulsweite, Stimulationsfrequenz und Elektrodenkonfiguration Konstanten.

In der Versuchsgruppe der effektiven Stimulation betrug die verwendete Spannung 2.6 Millivolt (0.4–6.7mV, SD 1.8), in der Versuchsgruppe zur Unterschwelligen Stimulation 1.3 mV (0.3–3.1, SD 0.8). Zwischen beiden Gruppen besteht in Bezug auf die verwendete Spannung kein signifikanter Unterschied ( $p < 0.093$ , n.s.). Aus technischen Gründen betrug die Spannung bei der Versuchsgruppe ohne Stimulation nicht Null, sondern die kleinstmögliche zu verwendende Spannung, nämlich 0,1mV.

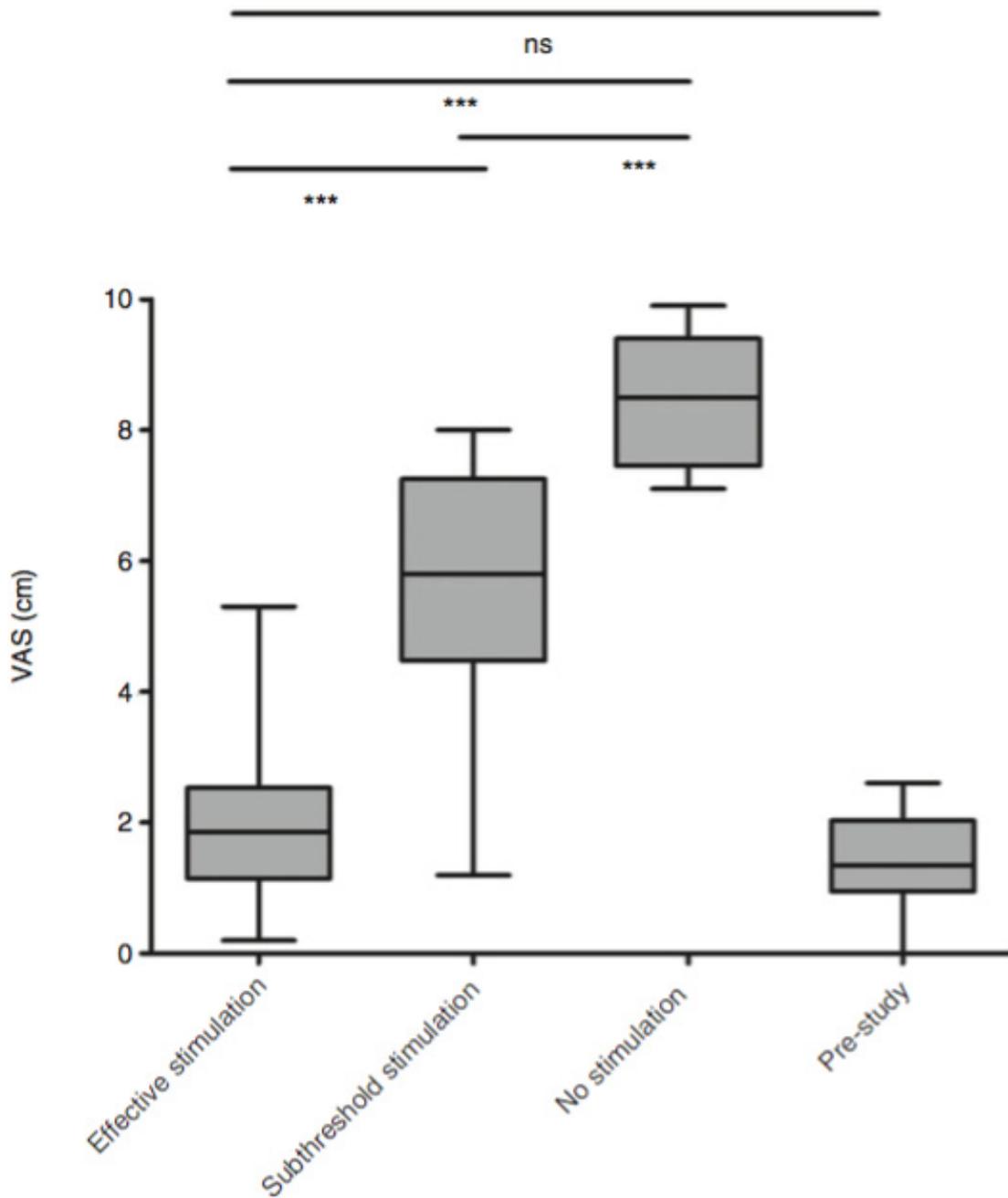


Abbildung 13: Kastengraphik der Schmerzstärke gemessen anhand der visuellen Analogen Skala (VAS) für die drei Behandlungsarme effektive Stimulation (*effective stimulation*), unter-schwellige Stimulation (*subthreshold stimulation*) sowie keine Stimulation (*no stimulation*). Ebenso die Schmerzstärke bei bestmöglicher Stimulationseinstellung vor Teilnahme an der Studie. Die Antennen stellen das Minimum/Maximum dar. \*\*\* = hochsignifikant, ns = nicht signifikant.

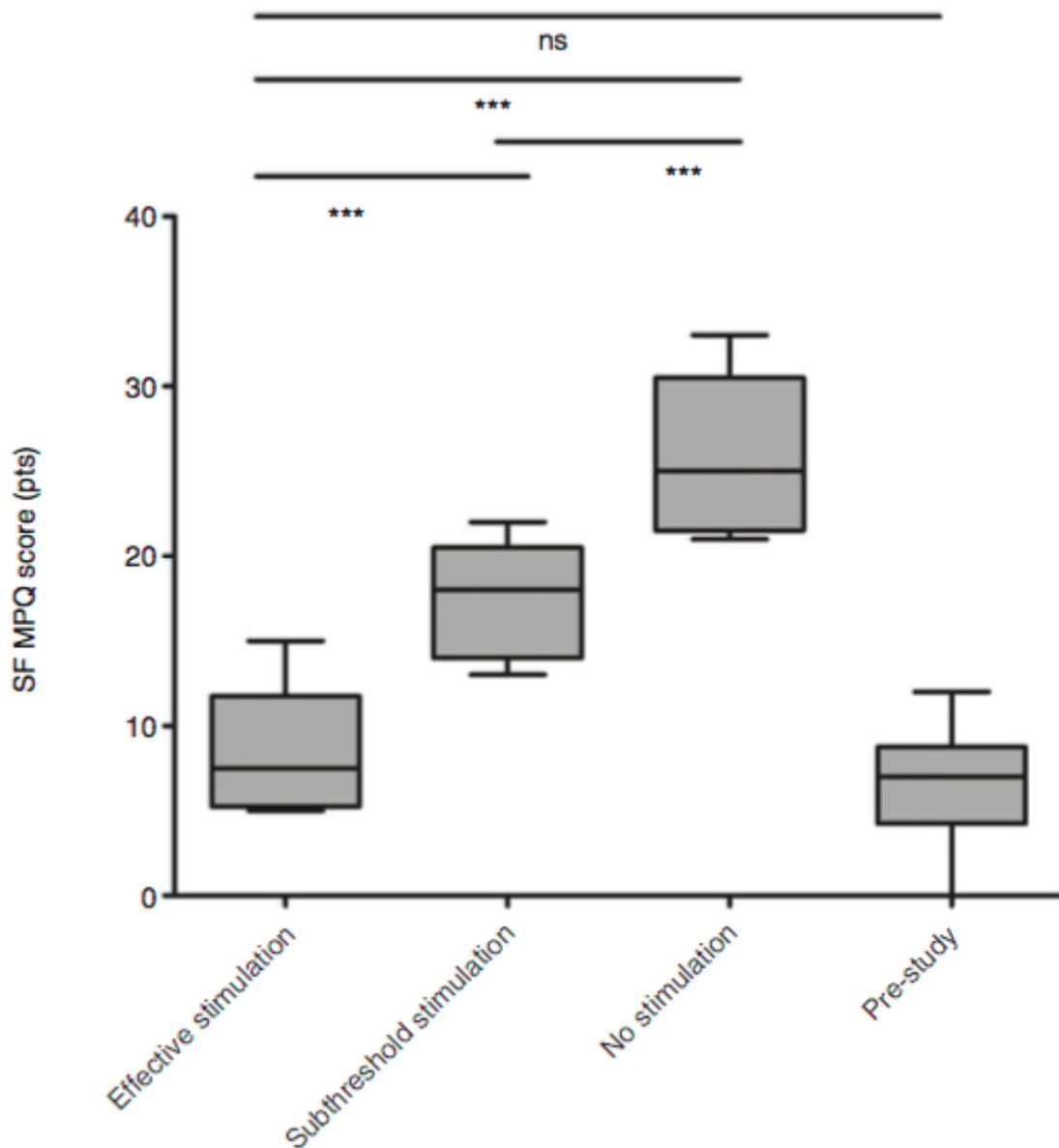


Abbildung 14: Kastengraphik der Schmerzstärke gemessen anhand des McGill Schmerzfragebogens (McGill pain questionnaire) für die drei Behandlungsarme, effektive Stimulation (*effective stimulation*), unter-schwellige Stimulation (*subthreshold stimulation*) sowie keine Stimulation (*no stimulation*). Ebenso die Schmerzstärke bei bestmöglicher Stimulationseinstellung vor Teilnahme an der Studie. Die Antennen stellen das Minimum/Maximum dar. \*\*\* = hochsignifikant, ns = nicht signifikant.

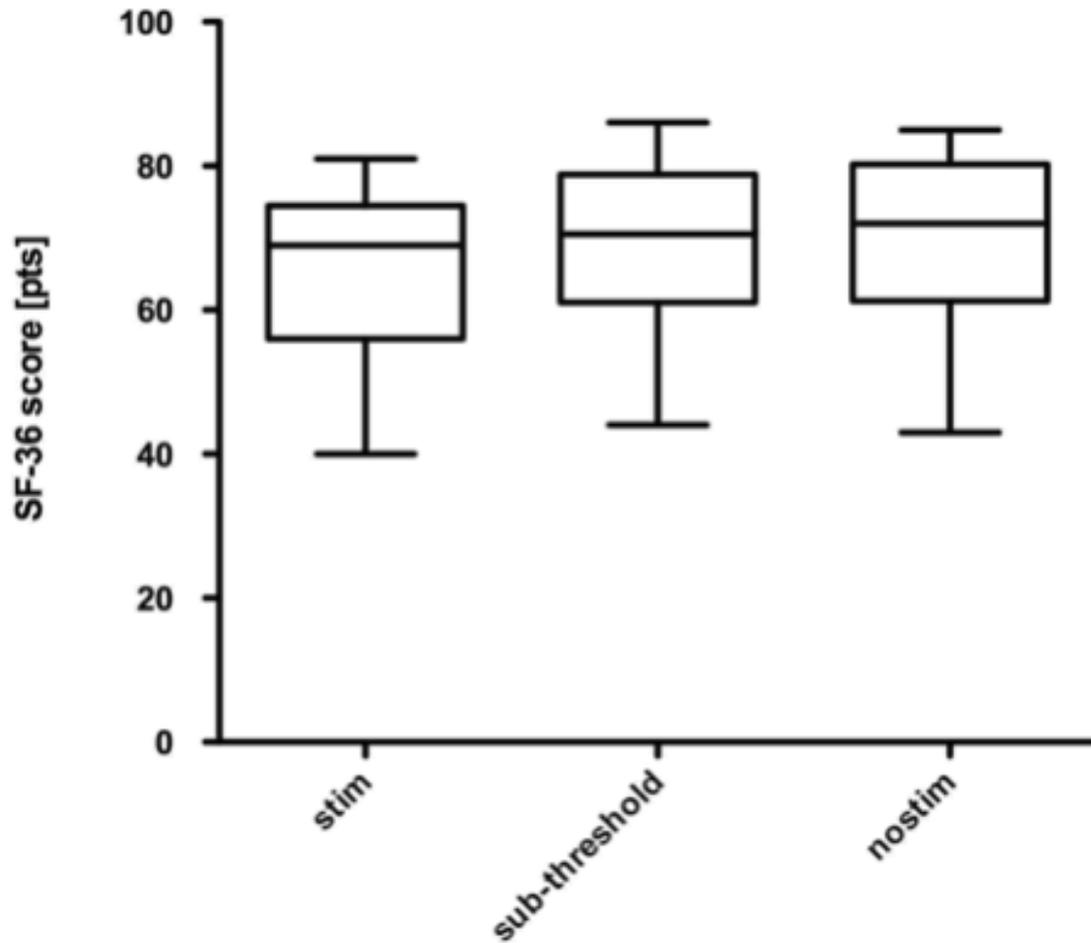


Abbildung 15: Lebensqualität gemessen mit Hilfe des Fragebogens Short Form 36 in Punkten für die 3 Gruppen, effektive Stimulation (stim), unter-schwellige Stimulation (sub-threshold), keine Stimulation (nostim); Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

	Effective Stimulation (Group 1)	Subthreshold Stimulation (Group 2)	No Stimulation (Group 3)
<b>VAS</b>			
Mean (SD)	1.98 (1.56)	5.65 (2.11)	8.45 (0.99)
Mean $\Delta$ (95% CI)	3.66 (2.34–4.98); p = 0.0003		
	6.46 (5.39–7.53); p < 0.0001		
<b>MPQ</b>			
Mean (SD)	8.37 (3.70)	17.38 (3.42)	26.04 (4.66)
Mean $\Delta$ (95% CI)	9.00 (5.56–12.43); p = 0.0004		
	17.64 (1.92–23.33); p = 0.0002		
<b>SF-36</b>			
Mean (SD)	64.75 (12.79)	66.50 (13.34)	67.38 (12.34)
Mean $\Delta$ (95% CI)	1.75 (-9.56–6.05); p = 0.61		
	2.625 (-0.16–5.41); p = 0.061		

Abbildung 16: Zusammenfassung der Studiendaten und der statistischen Auswertung.

### 3.1 Evaluation des Beta Fehlers

Aus der Formel zur Berechnung des Stichprobenumfanges (siehe Material und Methoden) erhalten wir durch einfaches Umformen die Gleichung:

$$z(1 - \beta) = \sqrt{\frac{n \times (\mu(\text{mitstim}) - \mu(\text{ohnestim}))^2}{\sigma(\text{mitstim})^2 + \sigma(\text{ohnestim})^2}} - z(1 - \alpha)$$

Durch einfaches Einsetzen der nun vorhandenen Messwerte lässt sich der Beta-Fehler für die Veränderung des VAS einfach berechnen mit

$$N = 12$$

$$\mu_{\text{ohne Stimulation}} = 84,50$$

$$\mu_{\text{mitStimulation}} = 19,8$$

$$\sigma_{\text{ohneStimulation}} = 0,99$$

$$\sigma_{\text{mitStimulation}} = 15,6$$

$$p=0,001, \text{ was entspricht: } z_{(1-\alpha)} = 3,09$$

erhalten wir:

$$z(1 - \beta) = 3,9$$

dies entspricht der Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2ter Art von 0,001.

### 3.2 Morbidität und Mortalität:

Während des Zeitraumes der Studie traten keinerlei technische Fehlfunktionen oder Komplikationen auf, die eine Studienteilnahme eines Patienten oder die gesamte Studie gestoppt hätten.

## 4 Diskussion:

### 4.1 Rationale:

Seit dem ersten Einsatz neuromodulativer Verfahren zur Stimulation der nervi occipitales zur Therapie von Kopfschmerzsyndromen durch Weiner und Reed stellt sich die Frage nach der Effektivität der Therapie. Obgleich zahlreiche Studien retrospektiv die Wirksamkeit der Occipitalnervstimulation durch eine Evaluation der Schmerzreduktion belegen konnten, ist dies nicht hinreichend, um die Frage nach Effektivität zu beantworten.

Eine placebokontrollierte Studie ist nicht möglich aufgrund der chirurgisch invasiven Natur der Intervention, die Implantation eines nicht funktionsfähigen Neurostimulationssystems verbietet sich aus ethischen Gesichtspunkten.

Es wurde daher als Approximation einer placebokontrollierten Studie, die Möglichkeit einer Vergleichsstudie verschiedener Stimulationsparameter mit einer effektiven Stimulation, einer unter-schweligen Stimulation sowie einer ineffektiven Stimulation gewählt.

Ferner sollte evaluiert werden, ob eine stimulationsinduzierte Parästhesie notwendig für die Wirksamkeit einer Occipitalnervstimulation ist.

### 4.2 Ergebnisse

Es ergeben sich zwei Kernaussagen aus der hier vorgelegten Studie:

- 1.) Die Occipitalnervstimulation kann reproduzierbar und reversibel eine Schmerzlinderung bei Patienten, die an chronischen primären Kopfschmerzen leiden, herbeiführen.
- 2.) Eine stimulationsbedingte Parästhesie ist für den Therapieerfolg nicht notwendig.

Die Occipitalnervstimulation ist bei überschwelliger als auch bei unterschwelliger Stimulation eine effektive Therapieform mit im

Vergleich zur fehlenden Stimulation hochsignifikanter Schmerzreduktion. Eine Stimulation mit einer höheren Spannung (die wiederum die stimulationsbedingten Parästhesien erzeugt) resultiert in einer besseren Symptomkontrolle. Dies unterstreicht die unbedingte Notwendigkeit einer sorgsam Programmierung der Stimulationsparameter des Neurostimulationssystems, um einen optimalen Therapieerfolg zu gewährleisten.

Andere in jüngster Zeit publizierte Studien zur Effektivität einer Occipitalnervstimulation (OnStim Studie, Silberstein Studie) konnten den primären Endpunkt (Reduktion der Schmerzintensität auf der VAS) nicht erreichen [142], [143].

Es bleibt jedoch kontrovers, ob eine Reduktion der Schmerzintensität der beste Parameter einer erfolgreichen Therapie ist. Im Fall des Clusterkopfschmerzes ist eine Reduktion der Attackenfrequenz vornehmlich anzustreben. Es kommt erschwerend hinzu, dass aufgrund der nach der Operation sehr zeitnahen postoperativen Verlaufskontrollen einerseits und der Latenz des Einsetzens eines Therapieerfolges andererseits eine Objektivierung durch Patient und des behandelnden Arztes nicht möglich ist.

Ebenso kontrovers ist, ob der Wirkmechanismus der Occipitalnervstimulation dem einer peripheren Nervenfeldstimulation entspricht oder eher eine retrograde Aktivierung der Schmerzmatrix erfolgt. Cerebrale Funktionsaufnahmen mittels PET und fMRI deuten auf eine zentrale Prozessierung im trigeminocervicalen Komplex, dem Thalamus als auch der corticalen Schmerzmatrix hin [144]–[146].

Das hier vorliegende Ergebnis eines weiterhin persistierenden Therapieerfolges unter unterschwelliger Stimulation und Ausbleiben von stimulationsbedingten Parästhesien unterstützt ebenfalls die Annahme einer zentralen Modulation durch die ONS. Ähnliche Dosis-Wirkungsbeziehungen einer Neurostimulation wurden bereits bei der Vagusnervstimulation gezeigt [147]. Ebenso konnte im Rahmen von PET Untersuchungen, eine Korrelation zwischen der elektrischen Stimulationsamplitude und lokaler Änderungen des cerebralen Blutflusses aufgezeigt werden [146].

### 4.3 Studiengröße

Wie zuvor berechnet ist eine Stichprobengröße von mindestens 6 Probanden notwendig, um einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen zu können. In dieser Studie wurden 12 Probanden prospektiv untersucht.

Im Vergleich zu der bisherigen Literatur ist die Studiengröße adäquat. Viele publizierte Studien erreichen nicht die berechnete Mindestgröße zur suffizienten Beurteilung der Stimulationswirkung. So publizierten Hammer and Doleys 2001 einen einzigen Fall, Jones et al. eine Fallserie mit 3 Patienten und Rodrigo-Royo et al. 2005 eine Serie mit 4 Patienten [148]–[150]. Drei publizierte Studien erreichen lediglich die berechnete notwendige Mindestanzahl an Probanden, um eine statistisch valide Aussage treffen zu können [151]–[153]. Nur sieben in der Literatur beschriebene Studien erreichen eine vergleichbare Studiengröße [138], [154]–[159]. Eine retrospektive Studie von Weiner über den Verlauf der letzten 12 Jahre umfasst 150 Patienten [160].

### 4.4 Patientenpopulation:

Bei den ausgewählten Patienten dieser Studie handelt es sich um eine hochselektierte Auswahl an Patienten. Diese Patienten mit einer medikamentös therapierefraktären Form eines Kopfschmerzsyndromes sind bereits einer chirurgischen Therapie zugeführt worden. Ferner sind diese Patienten nun selektiert worden, da sie auf eine Occipitalnervstimulation mit einer Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik angesprochen haben, als auch einen stabilen Effekt über die letzten drei Monate boten. Bei einer Stichprobe von 12 Probanden ist statistisch nicht valide zu definieren, ob diese Population der Epidemiologie der Kopfschmerzsyndrome entspricht.

9 Probanden waren weiblich, 3 Probanden waren männlich. Mit 75% weiblichen Probanden entspricht das Geschlecht der aus der allgemeinen Epidemiologie bekannten überproportionalen

Betroffenheit von Frauen. Stovner et al. haben von einer dreimal höheren Prävalenz bei Frauen berichtet. Dies ist in dieser Studie exakt gegeben.

Mit im Median 43,5 Lebensjahren ist das Alter der Population repräsentativ. Die höchste Inzidenz einer Kopfschmerzerkrankung liegt im Alter von 35 bis 45 Jahren vor. Dies ist hier gegeben.

In der hier untersuchten Population sind psychiatrische Komorbiditäten hochprävalent im Vergleich zur Normalbevölkerung. Eine Patientin litt an einer dissoziativen Störung. Dies entspricht 8,3% der untersuchten Patientenpopulation. Im Vergleich zu der Literatur sind psychiatrische Komorbiditäten deutlich unterrepräsentiert. Juang et al. berichteten von bis zu 64% psychiatrischen Komorbiditäten in einer Population von Patienten mit chronischem Kopfschmerz. Dies waren zumeist mit 51% der Fälle eine Depression. Eine depressive Störung ist in der hier untersuchten Population deutlich unterrepräsentiert. Es muss jedoch bedacht werden, dass eine engmaschige Untersuchung mittels psychiatrischer Tests, zum Beispiel dem Becks Depression Inventory, nicht durchgeführt wurde. Die hier aufgeführten Komorbiditäten entsprechen den in der elektronischen Akte kodierten ICD-10 Codes. Es ist anzunehmen, dass die Anzahl der nicht diagnostizierten Komorbiditäten deutlich höher ist.

#### **4.5 Art der Studie:**

Bei den bisher publizierten Ergebnissen zur ONS handelt es sich um retrospektive Analysen zur Wirksamkeit. Dies ist die erste Arbeit, die eine randomisierte, doppelt-verblindete Evaluation der Wirksamkeit der ONS untersucht.

#### 4.6 Messparameter:

Schmerz ist ein komplexes sensorisches Phänomen, das nicht nur auf dem physikalischen nociceptiven Reiz beruht, sondern einer multifaktoriellen Modulation durch periphere und zentrale Sensitisation unterliegt, weiter moduliert wird durch affektiv-emotionale Einflüsse durch Prozessierung im limbischen System, sowie einer sozialen Dimension unterliegt. Eine univariate Messung ist daher nur schwer möglich. Eine Approximation der Quantifizierung der Schmerzsensation wurde durch den Einsatz verschiedener Testsysteme erreicht.

Die numerische Rang-Skala (engl. *numeric ranking scale*, NRS) wird oft im klinischen Alltag verwendet. Sie stellt die Schmerzsymptomatik des Patienten stark vereinfacht dar. Dabei wird der Patient aufgefordert, einen Zahlenwert zwischen 0 und 10 zu benennen, der seiner Schmerzintensität entspricht. Die Null korrespondiert mit keinerlei Schmerzen und die Zehn mit dem stärksten vorstellbaren Schmerz. Gelegentlich wird diese Skala modifiziert durch den Einsatz symbolischer Gesichter, deren Gesichtsausdruck von schmerzgeplagt bis heiter reicht. Sie heißt dann symbolische Rating-Skala. In der Regel handelt es sich bei den zwei genannten Skalen um Ordinalskalen mit 11 Datenpunkten (0 – 10).

Zur weiteren feineren Differenzierung eignet sich die visuelle analoge Skala. Dabei wird der Patient gebeten, auf einem nicht nummerierten Strahl die Schmerzintensität durch Einzeichnen eines Striches anzugeben. Dabei definiert das eine Ende des Strahles einen Zustand von Schmerzfreiheit, das andere Ende definiert einen Zustand des stärksten vorstellbaren Schmerzes. Der vom Patienten gewählte Punkt wird durch Anlage einer 100 Punkte Skala quantifiziert.

Alle genannten Skalen haben gemeinsam, dass sie die Schmerzintensität nur unidimensional messen. Der Evaluation des Schmerzes als komplexes Phänomen wird dem nicht gerecht.

Als Mittel der Quantifizierung der sensorischen, affektiven und evaluativen Aspekte der Schmerzwahrnehmung wurde 1971 durch Melzack und Torgerson der McGill Schmerzfragebogen (McGill pain questionnaire, MGPQ) entwickelt und hat sich als valider Test etabliert.

#### 4.7 Einstellungsparameter der Neurostimulationstherapie

Die Polarität der Elektrodenkontakte wurde so gewählt, dass ein größtmögliches elektrisches Feld erzeugt wurde. Klinisches Ziel war es, eine stimulationsbedingte Parästhesie zu erzeugen, die das gesamte Innervationsgebiet der nervi occipitales abdeckt. Dieses Ziel wurde in allen 12 Patienten erreicht.

Obgleich es bisher keinerlei Daten gibt, die eine Korrelation zwischen der Fläche des Innervationsgebietes, welches eine stimulationsbedingte Parästhesie aufweist, und der Güte der Neurostimulation zeigen, ist anzunehmen, dass die Fläche des Innervationsgebietes korreliert mit der Anzahl der stimulierten Nervenfasern und damit korreliert mit der Wirksamkeit der Occipitalnervstimulation. Weitere Studien müssen hierzu in Zukunft eine Korrelation zwischen der Fläche der induzierten Parästhesie und einer eintretenden Schmerzreduktion evaluieren. Die Frequenz der Stimulation wurde mit 30 bis 56 Hz gewählt. Diese Frequenzen unterscheidet sich im Vergleich zu anderen Neurostimulationssystemen und im Vergleich zu anderen Indikationen. So werden bei der epiduralen Rückenmarksstimulation (engl. *spinal cord stimulation*, SCS) höhere Frequenzen von 60Hz bis zu 1200Hz oder gar 10.000Hz (*high frequency stimulation*) verwendet. Bei der tiefen Hirnstimulation (engl. *deep brain stimulation*, DBS) haben sich Frequenzen >90Hz als förderlich bei Bewegungsstörungen gezeigt, niedrige Frequenzen führen zu einer Aggravation der Symptomatik. Die im Vergleich niedrigeren Frequenzen bei der Stimulation im peripheren Nervensystem

entspricht der Physiologie der Schmerzweiterleitung. Die unipolaren Zellen des Hinterstrangganglions wirken als *low pass* Filter. Niedrige Frequenzen werden ungefiltert nach spinal weitergeleitet. Hohe Frequenzen werden herausgefiltert und erreichen nicht die *wide dynamic range* Neurone und werden nicht über den *tractus spinothalamicus* weitergeleitet. Da nach Weiner *et alii* durch die Occipitalnervstimulation eine Modulation des trigeminocervicalen Komplexes erreicht wird, erscheinen niedrige Frequenzen erstrebenswert [138]. Im Gegensatz dazu werden höhere Frequenzen lediglich im Rahmen einer peripheren Nervenfeldstimulation im Sinne einer Blockade wirken können und keine zentral modulativen Effekte auslösen. Daten, die eine Korrelation zwischen der Frequenz und der Wirksamkeit der ONS belegen, liegen noch nicht vor.

Um eine ausreichende Verblindung der Patienten zu gewährleisten wurde die Stimulationsspannung als Variable gewählt. Dies bietet den Vorteil, dass eine Verblindung eintritt sobald die Stimulationsamplitude unter die Perzeptionsschwelle fällt, gleichzeitig jedoch eine zentrale Stimulation des trigeminocervikalen Komplexes durch die Konstanz der Frequenz erhalten bleibt. Obgleich keine elektrophysiologischen Daten über die Signaltransduktion von peripher nach zentral in Abhängigkeit von der gewählten Stimulationsamplitude vorliegen, ist anzunehmen, dass eine Proportionalität zwischen der peripheren elektrischen Stimulation und der zentralen Weiterleitung vorliegt.

Eine Erhöhung der Frequenz bis über die neuronale Perzeptionsschwelle, das detektierbare Frequenzband und damit eine parästhesiefreie Stimulation zur Verblindung der Probanden wäre möglich, jedoch würde dadurch eine zentrale Weiterleitung durch das *low pass filtering* der unipolaren Zellen des Hinterstrangganglions unterbunden werden.

Eine Alteration der Impulsdauer und der Polarisierung des elektrischen Feldes ist weiter zu untersuchen.

#### **4.8 Statistische Bewertung:**

Die Ergebnisse in Bezug auf die Veränderung der Schmerzintensität in Abhängigkeit von den Stimulationsparametern sind hochsignifikant. Ein Fehler erster Art ist nur zu 0,001% möglich. Ein Fehler zweiter Art ist nur zu 0,1% möglich. Damit erreicht diese Studie das zuvor definierte Ziel von <5% für einen Fehler erster Art und <20% für einen Fehler zweiter Art.

Die verwendete Varianzanalyse zur Beurteilung der Signifikanz der Studie bedingt eine Normalverteilung. Aufgrund der verschiedenen Krankheitsentitäten wie der chronischen Migräne, dem Clusterkopfschmerz, sowie dem Spannungskopfschmerz sind die Anforderungen an eine Normalverteilung jedoch nicht gegeben.

#### **4.9 Aktuelle Studienlage der Occipitalnervstimulation:**

Seit der ersten Implantation eines Neurostimulationssystems zur Occipitalnervstimulation durch Weiner und Reed hat sich konsistent über alle Studien hinweg in der Mehrzahl der Patienten eine gute bis sehr gute Schmerzreduktion gezeigt [138].

Weiner berichten von der größten Fallsammlung mit 150 Fällen und der längsten Nachverfolgung von bis zu 12 Jahren [160]. In zirka 75% der Fälle konnte eine gute bis sehr gute Schmerzreduktion verzeichnet werden, 15% haben von einer befriedigenden Schmerzreduktion berichtet, 10% profitierten nicht.

Obgleich die meisten Studien nur eine geringe Fallanzahl mit begrenzter zeitlicher Nachverfolgung publiziert haben, zeigt sich in der Gesamtschau der Studien ein bedeutender und reproduzierbarer Einfluss der Neurostimulation (siehe Tabelle, [138], [155], [156], [158]).

<b>Autoren</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Verwendete Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>Nachverfolgungszeitraum</b>
<b>Weiner und Reed (1999)</b>	13	Perkutane Stabelektroden	Alle „gut“ bis „exzellent“	1-6 Jahre
<b>Hammer und Doleys (2001)</b>	1	Perkutane Stabelektroden	90% der Patienten mit Schmerzlinderung	9 Monate
<b>Popeney und Alo (2003)</b>	25	Perkutane Stabelektroden	100% „zufrieden“	18 Monate
<b>Jones (2003)</b>	3	Stab- und Plattenelektrode	„Exzellent“	Nicht erläutert
<b>Oh et alii (2004)</b>	20	Plattenelektrode	16 gebessert, 2 idem, 2 schlechter	6 Monate bis zu 5 Jahre
<b>Kapural et al. (2005)</b>	6	Stab- und Plattenelektrode	100% gebessert	6 Monate
<b>Rodrigo-Royo et al. (2005)</b>	4	Perkutane Stabelektroden	Alle „gut“ bis „sehr gut“	4-16 Monate
<b>Weiner (2006)</b>	150	Stab- und Plattenelektrode	70% der Patienten mit 50% Schmerzlinderung	12 Jahre
<b>Schwedt et al. (2007)</b>	2	Bion Mikrostimulator	70% mit Schmerzlinderung	Nicht erläutert
<b>Slavin et al. (2006)</b>	10	Perkutane Stabelektroden	70% der Fälle mit 60-90%iger Verbesserung	22 Monate
<b>Burns et al. (2007)</b>	9	Perc	2 Patienten mit 90%iger Verbesserung 3 Patienten mit 40% 1 Patient mit 25% Verbesserung Rest: keine Wirkung	20 Monate

Autoren	Patienten- anzahl	Verwendete Methode	Ergebnisse	Nachverfolgungs- zeitraum
<b>Magis et al. (2007)</b>	8	Platten- elektroden	50% mit Besserung	16-22 Monate
<b>Schwedt et al. (2007)</b>	15	Perkutan	50% mit Besserung	5-42 Monate
<b>Melvin et al. (2007)</b>	11	Perkutan	82% „gut“ und „exzellent“	12 Wochen
<b>Trentman et al. (2008)</b>	10	Perkutan	Alle Patienten mit Besserung	20 Monate
<b>Johnstone and Sundaraj (2006)</b>	7	Platten -elektrode	5 Patienten gebessert, 2 ohne Wirkung	25 Monate

Tabelle: Tabellarische Übersicht über die wichtigsten Studien zur ONS.

#### 4.10 Operationstechnik:

Das operative Vorgehen zur Implantation eines Neurostimulationssystems zur Occipitalnervstimulation ist seit der ersten Beschreibung durch Weiner et alii im Jahr 1999 bisher nicht standardisiert. Es wurden eine Vielzahl verschiedener Implantationstechniken beschrieben, die Unterschiede in der Elektrodenart, ihrer Anzahl und ihrer anatomischen Platzierung aufweisen. Ihnen allen ist jedoch gleichsam, dass versucht wird, eine subkutane und epifasziale Stimulation des *nervus occipitalis major* (engl. *greater occipital nerve complex*, GON) zu erzielen [134], [138], [156].

Die hier vorgestellte und beschriebene Implantationstechnik weist daher keinen Allgemeingültigkeitsanspruch auf, ebenso sind Vergleichsuntersuchungen zur Evaluation der Überlegenheit der einen oder anderen Technik bisher nicht durchgeführt worden. Jedoch erscheinen einige Vorteile naheliegend:

Das Auffinden der für die Neurostimulation notwendige benannte Zielstruktur des GON kann im Rahmen der minimalinvasiven Implantation nicht anatomisch extakt dargestellt werden. Durch die präoperative Markierung von anatomischen Kennstrukturen kann eine korrekte finale Elektrodenposition klar definiert und mit hoher Sicherheit erreicht werden.

Orientierungspunkte können präoperativ durch Auffinden anatomischer Kennstrukturen als auch durch die röntgengestützte Bildgebung klar definiert werden. Durch die intraoperative taktile Orientierung kann die Durchführung des Röntgens auf das Auffinden anatomischer Kennstrukturen präoperativ sowie postoperativ zur Lagekontrolle beschränkt werden. Dies reduziert die Strahlendosis für Patient und Operationspersonal.

Ebenso kann durch die intraoperative taktile Orientierung eine Platzierung in Zweihandtechnik durchgeführt werden, was das Risiko

von Hautperforationen und konsekutiver Wundheilungsstörungen reduziert.

Eine Teststimulation zur Evaluation eines eventuell möglichen Therapieerfolges und Ausselektion von Therapieversagern durch zuvor durchgeführter perkutaner Implantation von temporären Stimulationselektroden wurde bei den primären Kopfschmerzsyndromen, anders als bei anderen Indikationen zur peripheren Nervenfeldstimulation, explizit nicht durchgeführt. Gemeinhin wird beobachtet, dass eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzsymptomatik mitunter erst nach einigen Tagen oder sogar mehreren Wochen eintreten kann [142], [161].

Das Ergebnis einer Teststimulation mittels temporärer Elektroden stellt bei negativem Ausgang daher keinen Prädiktor für ein mögliches Therapieversagen dar. Umgekehrt kann angenommen werden, dass bei positivem Ausgang ebenfalls bei der Permanentimplantation ein Therapieerfolg eintritt. Die Durchführung einer Teststimulation erscheint daher obsolet und lediglich mit einem inerten zusätzlichen periprozeduralen Risiko der Implantation verbunden.

In Hinblick auf den bereits kontroversen Nutzen einer Teststimulation erscheint die Durchführung von subkutanen Injektionen von Lokalanästhetikum zur Erzeugung eines nochmals kurzfristigeren Nervus-Occipitalis-Blockes (engl. *occipital nerve block*, ONB) ebenfalls fragwürdig. Die Wirkdauer ist hierbei limitiert durch die biologische Halbwertszeit des Lokalanästhesikums, bei Lidocain zum Beispiel 1,5 bis 2 Stunden.

In der ersten Fallserie zur ONS beschrieben Weiner und Reed den hohen prädiktiven Wert einer Schmerzreduktion eines Nervus-Occipitalis-Blockes in Hinblick auf den späteren Therapieerfolg einer Occipitalnervstimulation [138]. Von 13 Patienten, 12 Fälle einer chronischen Migräne und ein Fall einer Hemicrania continua, zeigten alle eine Schmerzreduktion auf einen Nervus-Occipitalis-Block und eine spätere Occipitalnervstimulation. Dies stellt einen positiven prädiktiven Wert von 100% dar. Die Autoren verwendeten den Block als Selektionskriterium zur Implantation. Therapieversager des

Nervus-Occipitalis-Blockes wurden keiner späteren ONS Implantation zugeführt. Der negative prädiktive Wert ist daher unklar.

Eine ähnliche Fallserie von Schwedt *et alii* zeigte keine Korrelation eines kurzfristigen Ansprechens auf einen Nervus-Occipitalis-Block auf einen späteren Therapieerfolg durch die ONS. Von insgesamt sieben Patienten, die an einer chronischen Migräne litten, sprachen fünf Patienten auf einen ONB mit einer Schmerzreduktion an. Von diesen fünf Patienten wiederum konnten drei nicht von einer ONS profitieren. Umso interessanter erscheint, dass von denjenigen zwei Patienten, die nicht auf den ONB ansprachen, einer eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzsymptomatik unter ONS erfuhr [162].

Im Rahmen der einzigen bisher verfügbaren multizentrischen, randomisierten, verblindeten Studie (Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Chronic Migraine Headache, ONSTIM) sprachen bei insgesamt 110 eingeschlossenen Patienten 68% (75/110) positiv auf einen zuvor durchgeführten ONB an. Ein späteres ONS Therapieversagen von 61% der Patienten stellt ebenfalls den prädiktiven Wert einer ONB in Frage. Auch hier erscheint es umso interessanter, dass im dritten Arm der ONSTIM Studie („ancillary group“) von insgesamt 5 Patienten mit fehlendem Ansprechen auf einen ONB und später durchgeführter Implantation und Nachverfolgung immerhin 40% ein Ansprechen auf eine ONS in der Verlaufskontrolle nach drei Monaten aufwiesen [142].

Die Anwendung einer perkutanen Nervenfeldstimulation (PENS) wurde als Methodologie bereits beschrieben, allein der Wert als präoperatives Selektionsinstrument ist bisher unklar [163].

In der Gesamtschau wurde von den zur Verfügung stehenden Methoden des Nervus-Occipitalis-Blockes, der perkutanen Nervenfeldstimulation sowie der perkutanen Implantation einer temporären Elektrode zur Austestung einer ONS bisher keine als objektiver und zuverlässiger Prädiktor eines späteren Therapieerfolges unter ONS identifiziert.

Eine Implantation kann daher in Vollnarkose und unter rein anatomischen Gesichtspunkten erfolgen. Dies verkürzt die

Implantationsdauer durch Wegfall einer intraoperativen Teststimulation und erhöht den Patientenkomfort.

Die Implantation des Neurostimulators erfolgte zusammen mit der Elektrodenimplantation in einer operativen Sitzung. Technisch besteht die Möglichkeit der Implantation zweier verschiedener Neurostimulatoren: (1) Ein nicht-wiederaufladbarer Neurostimulator. (2) Ein transkutan wiederaufladbarer Neurostimulator. Im Allgemeinen bieten wiederaufladbare Systeme den Vorteil kleinerer Implantate, was zu weniger Gewebeirritation und höherem Patientenkomfort führt, sowie der Erzeugung von kontinuierlich hohen Energieimpulsen. Sie erfordern jedoch einen complianten Patienten, da nicht durchgeführte Aufladungen der Batterie des Neurostimulators zu Tiefenentladungen führen und einen Wechsel des Neurostimulators erforderlich machen. Mit den allgemein programmierten Stimulatoreinstellungen zur Occipitalnervstimulation kann eine Lebensdauer von zirka 3-5 Jahren für ein nicht-wiederaufladbares System errechnet werden, wohingegen ein wiederaufladbares System zirka 7-9 Jahre genutzt werden kann. Die klinischen Erfahrungen mit Neurostimulationssystemen zur Occipitalnervstimulation begrenzt sind, werden die zuvor genannten Zahlen aus den Erfahrungen mit anderen Neurostimulationssystemen, zum Beispiel der epiduralen Rückenmarksstimulation approximiert.

Typische Implantationsorte sind, (1) gluteal, (2) abdominal, (3) infraclaviculär. Da die abdominale sowie infraclaviculäre Lage eine intraoperative Umlagerung des Patienten oder eines zweizeitigen Eingriffes bedürfen, was das Risiko einer Implantatinfektion steigert, wird die gluteale Position favorisiert. Jedoch führt die gluteale Lage biomechanisch zu longitudinal wirkenden Zugkräften bei Inklination des Patienten. Dies kann gegenüber der abdominalen oder infraclaviculären Lage zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Elektrodendislokationen führen.

#### 4.11 Komplikationen:

Im Vergleich zu anderen neuromodulativen Therapieformen und insbesondere im Vergleich zu anderen peripheren Nervenfeldstimulationen erscheint die Komplikationsrate der ONS deutlich höher. Die kann auf mehrere Eigenheiten der Therapie zurückgeführt werden:

1) Die lange Entfernung der subkutan eingebrachten Elektroden im Hinterhaupt hin zum in dieser Kohorte meist gluteal eingebrachten internen Pulsgenerator. Dies bedingt die Verwendung einer Extension, sodass in toto eine Strecke von zirka einem Meter subkutan untertunnelt werden muss. Insbesondere bei Flexion-Extensions-Bewegungen der thorakalen und vornehmlich der lumbalen Wirbelsäule entstehen starke Zugkräfte, die eine Dislokation begünstigen. Ebenso kann der Einsatz von mehr Fremdmaterial durch längere Elektroden sowie Extensionen und die somit erhöhte Oberfläche an Biofilm Infektionen begünstigen. Mit dem Einsatz von Extensionen geht eine erhöhte Anzahl von Hautschnitten einher. In diesem Fall muss im Bereich der Konnektion von Extension auf Stimulationselektrode ein weiterer Hautschnitt erfolgen.

2) Die Subkutis des Hinterhauptes ist im Vergleich zu anderen Körperregionen dünner, ebenso erfolgt die Implantation der Elektroden über eine zuvor zu biegende Tuohy Nadel entlang der Krümmung des Craniums. Im Rahmen der Implantation kann daher eine iatrogene Verletzung der Hautkontinuität durch akzidentelles Durchstechen begünstigt werden. Ebenso können durch das oberflächlich einliegende Fremdmaterial insbesondere im Bereich der Elektrodenspitze Hauterosionen entstehen. Beides begünstigt in Folge eine Wundheilungsstörung und daraus entstehende Implantatinfektion.

3) Speziell die Halswirbelsäule ist ein hochmobiler Bereich. Stets eintretende Inklinations-/Flexions-, Rotations- und Lateralflexionsbewegungen können durch eintretende Zugkräfte an den Elektroden zu Dislokationen führen.

Daher ist es nicht überraschend, dass bei den statistisch relevanten Komplikationen, die über alle Langzeitstudien hinwegberichtet werden, die Elektrodendislokationen führen. Diese treten in zirka 15% der Fälle auf [138]. Jedoch sind auch deutlich höhere Dislokationsraten von bis zu 58% beschrieben [142], [164], [165].

Die Anzahl der Dislokationen korreliert umgekehrt proportional mit dem Zeitraum der Anwendung der Implantationstechnik und entspricht der Lernkurve des Implanteurs: Die ersten Fallstudien von Weiner und Reed beschreiben ein deutlich überproportional hohes Auftreten an Dislokationen [138]. Mit der Anzahl der durchgeführten Implantationen sinkt das statistische Risiko des Auftretens von Dislokationen [160]. Es lässt sich schlussfolgern, dass zur weiteren Reduktion des Risikos von Dislokationen strikte standardisierte Operationstechniken (engl. *standard operating procedures*, SOP)-Verwendung finden sollten. Dabei können detaillierte Implantationsanweisungen und immer gleiche Routineprozeduren, zum Beispiel der Elektrodenplatzierungen anhand von anatomischer Landmarken, inter- und intraoperateurbezogen zu einer Erhöhung der Effizienz, Qualität und der Ergebnisse und gleichsam einer Reduktion von Komplikationen führen. Ebenso sollte die Implantationsprozedur nur an spezialisierten Zentren mit hoher Erfahrung und einer hohen jährlichen Fallzahl (engl. *high volume centers*) durchgeführt werden. Dieser tayloristische Ansatz hat bereits in anderen Fachbereichen zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität führen können [166], [167].

Verbesserungen der Implantationstechnik konnten ebenfalls zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens von Dislokationen beitragen. Eine subkutane Schlaufung der Elektrode im Bereich der nuchalen Implantationsstelle sowie im weiteren Verlauf kann zu einer Entlastung der einwirkenden Zugkräfte führen. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse nach Änderung der Implantationstechnik konnten Falowski et alii zeigen, dass durch den Einsatz von Entlastungsschlaufen (engl. *strain loops*) die Dislokationsrate von ehemals 62.5% auf 10% sank [168].

Die Verwendung von Plattenelektroden ist mit einer signifikanten Reduktion von Dislokationen assoziiert [168]. Dies liegt in der verwendeten Implantationstechnik mit offener Präparation des Nerven auf einer Länge von mehreren Zentimetern und Annaher der Elektrode an das Perineurium begründet. Aufgrund der im Vergleich erhöhten Invasivität der Operation ist eine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen sowie iatrogenen Neurotomien und darauffolgender neuropathischer Schmerzsymptomatik denkbar. Direkte Vergleichsdaten von minimalinvasiv zu implantierenden Stabelektroden und Plattenelektroden liegen für die ONS derzeit nicht vor.

Über den Zeitraum dieser Studie traten keinerlei Komplikationen. Dies ist eine deutlich geringere Anzahl an Komplikationen als zuvor in der Literatur beschrieben.

Diese deutlich geringere Anzahl an Komplikationen ist auf zwei Ursachen zurückzuführen:

1.) Bei der hier untersuchten Population handelt es sich um eine selektierte Gruppe von Patienten, die eine suffiziente Stimulationswirkung aufwiesen. Dies schließt alle mechanischen Komplikationen aus. Patienten mit einer ineffektiven Stimulationswirkung durch Elektrodendislokation und Infektionen wurden ausgeschlossen.

2.) Der Beobachtungszeitraum von insgesamt 3 Wochen während der Studie ist zu kurz, um das Potential von Komplikationen valide eruieren zu können. Die von Goatsby und Weiner und Reed durchgeführten retrospektiven Fallstudien beschreiben einen Zeitraum von mehreren Jahren.

## 5 Ausblick / Quo Vadis?

### 5.1 Neue Stimulationsmuster:

Seit den Anfängen der Neuromodulation durch Shealy, nach der Postulierung der *Gate Control Theory* durch Melzack und Wall, wurden stets tonische niedrigfrequente Stimulationsmuster verwendet. Erst seit wenigen Jahren stehen Alternativen zur Verfügung.

De Ridder et alii haben gezeigt, dass die Anwendung von sakkadierten hochfrequenten Stimulationsmustern, einer sogenannten „burst stimulation“, zu einer suffizienten Schmerzreduktion führen kann. Weitere klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass vor allem die affektive emotionale Komponente der Schmerzsensation gedämpft wird und weniger die diskriminative Perzeption der Schmerzwahrnehmung moduliert wird. Weiterführende EEG und fMRT Studien haben gezeigt, dass vor allem die Schmerzprozessierung durch das mediale System moduliert wird. Dieses entspringt dem *pars posterior nuclei ventromedialis thalami* und projiziert in den gyrus cinguli als Teil des limbischen Systemes, in den anterioren cingulären cortex (ACC) sowie in den insuläre Cortex (IC). Das mediale System zeichnet sich durch die Bahnung der affektiven und emotionalen Komponenten der Schmerzwahrnehmung aus. Durch diesen Mechanismus kommt es zu einem emotionalen Neglect der Schmerzsymptomatik bei weiterhin vorhandener Diskriminationsfähigkeit der Schmerzsensation. Erste klinische doppelt-verblindete Studien haben die Wirksamkeit beim chronischen Rückenschmerz belegt [169]. Der Einsatz bei therapierefraktären Kopfschmerzsyndromen steht noch aus.

Die Hochfrequenzstimulation mit Frequenzen von bis zu 10.000 Hz hat sich ebenfalls als vielversprechende Therapiemöglichkeit dargestellt. Im Tiermodell haben patch clamp Untersuchungen gezeigt, dass die Anlage eines elektrischen Feldes mit einer hohen Frequenz von 10 kHz im Extrazellularraum eines wide dynamic range Neurons zu einer Reduktion der Aktionspotentialfrequenz bis hin zum „*scilencing*“ führt.

Insbesondere bei Kopfschmerzsyndromen mit muskuloskeletaler Komponente und beim cervicalen Postlaminektomiesyndrom erscheint eine Unterbrechung der Signaltransduktion am wide dynamic range Neuron vielversprechend.

## 5.2 Neue Elektroden:

Bisher bedurfte der Einsatz neuromodulativer Verfahren (jenseits von gepulster Radiofrequenzmodulation und TENS) der Implantation eines Neurostimulationssystems bestehend aus Elektroden und einem internen Pulsgenerator. Neue Elektrodensysteme bestehen aus einer Stabelektrode mit assoziierter Antenne, die transkutan durch Wechselstrom induziert werden kann. Dies bietet die Möglichkeit einer gewebsschonenden Implantation durch perkutane Punktion in die Subcutis ohne die Notwendigkeit einer großflächigen Präparation und Verankerung an der Faszie. Ebenso entfällt der biomechanische Zug entlang des Neurostimulators über die Verbindungskabel hin zu den Stabelektroden. Dies könnte die Inzidenz an Elektrodendislokationen dramatisch reduzieren. Ebenso könnte durch weniger implantiertes Fremdmaterial und kleinere Hautschnitte die Inzidenz an Implantatinfektionen ebenfalls dramatisch reduziert werden. Als nachteilig könnte sich die notwendige höhere Compliance des Patienten sowie eventuell stigmatisierende externe Ladegeräte sichtbar am Hinterhaupt darstellen.

Eine einzige Studie hat die technische Möglichkeit der Implantation eines perkutan eingebrachten Mikrostimulators (Bion Mikrostimulator) untersucht, der telemetrisch programmierbar ist und im Rahmen einer Attacke durch perkutane Radiofrequenzmodulation geladen und aktiviert wird [157]. Obgleich eine erfolgreiche Stimulationswirkung gezeigt werden konnte, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Weitere Ansätze zur Reduktion der Dislokationsraten durch mechanischen Zug stellen dehnbare Elektroden dar.

### 5.3 Neue Indikationen der ONS

Durch die Aktivierung der thalamischen Kerne sowie der corticalen Schmerzmatrix ist an eine Anwendung der ONS jenseits von Kopfschmerzsyndromen denkbar. So könnte prinzipiell jedes Schmerzsyndrom eine Indikation darstellen. Studien zur Anwendung bei der Fibromyalgie sind derzeit geplant.

### 5.4 Neue Stimulationsorte:

Da der *nervus occipitalis* dem ramus dorsalis der radix C2 entspringt und damit dessen Somata im *ganglion spinale C2* zu finden sind, ist eine direkte Stimulation dessen denkbar. Technisch ist dies durch die seit einigen Jahren verfügbare Stimulation durch feine vierpolige Elektroden möglich (engl. *dorsal root ganglion stimulation, DRG*). Diese werden durch speziell geformte Applikationsnadeln intraforaminal über dem ganglion spinale platziert. In Anbetracht des angenommenen Wirkmechanismus mit Modulation des trigeminocervikalen Komplexes auf Höhe C1/C2 erscheint ebenfalls eine hochcervicale epidurale Rückenmarksstimulation zielführend, da die Zielstrukturen direkt moduliert würden und nicht vorgeschaltete nervale Strukturen wie die *nervi occipitales*. Durch den hypermobilen cervicalen Wirbelsäulenbereich führt die Stimulation mit niederfrequenten Stimulationsmustern zu einer unter Umständen schmerzhaften Sensation und einem stimulationsbedingten motorisch evozierten Potential bei Kopfwendung durch die Stimulation des tractus corticospinalis. Eine parästhesiefreie hochfrequente Stimulation könnte hier zielführend sein. Da der Epiduralraum ab Höhe des Segmentes C3 aufgebraucht ist, müsste jedoch ein großes elektrisches Feld induziert werden, um eine Stimulation des trigeminocervikalen Komplexes zu erreichen.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] H. Göbel, M. Petersen-Braun, and D. Soyka, "The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society.," *Cephalalgia*, vol. 14, no. 2, pp. 97–106, Apr. 1994.
- [2] Diemer and Burchert, "Chronische Schmerzen: Kopf- und Rückenschmerzen, Tumorschmerzen," *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Chronische Schmerzen*, vol. 7, 2013.
- [3] Goebel, "Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis.," 1998.
- [4] R. K. I. in Z. mit dem S. B. Diemer, W., Burchert, H., "No Title," *Gesundheitsberichterstattung des Bundes.*, vol. Heft 7, no. Chronische Schmerzen., p. Seite 9, 2013.
- [5] "Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Krankenhauspatienten, Statistisches Bundesamt, 1999)."
- [6] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society., "International Classification of Headache Disorders, 2nd edition," *Cephalalgia*, vol. 24, no. 1, pp. 9–160, 2004.
- [7] R. B. Lipton, M. E. Bigal, T. J. Steiner, S. D. Silberstein, and J. Olesen, "Classification of primary headaches.," *Neurology*, vol. 63, no. 3, pp. 427–35, Aug. 2004.
- [8] M. K. Eriksen, L. L. Thomsen, and J. Olesen, "New international classification of migraine with aura (ICHD-2) applied to 362 migraine patients.," *Eur. J. Neurol.*, vol. 11, no. 9, pp. 583–91, Sep. 2004.
- [9] H. Göbel, "Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg compared with sumatriptan 100 mg: an evidence-based analysis.," *Expert Rev. Neurother.*, vol. 10, no. 4, pp. 499–506, Apr. 2010.
- [10] A. P. Leão, "Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J.," *Neurophysiol.* 7 359-390, 1944.
- [11] M. Lauritzen, "Cortical spreading depression in migraine.," *Cephalalgia*, vol. 21, no. 7, pp. 757–60, Sep. 2001.
- [12] H. C. D. A. May, S. Evers, A. Straube, V. Pfaffenrath, "Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft," *Schmerz*, vol. 3, p. S. 225–241, 2005.
- [13] AWMF, "Leitlinie Kopfschmerz," 2014.
- [14] T. P. Jürgens, C. Gaul, A. Lindwurm, T. Dresler, Y. Paelecke-Habermann, T. Schmidt-Wilcke, R. Lürding, K. Henkel, and E. Leinisch, "Impairment in episodic and chronic cluster headache.," *Cephalalgia*, vol. 31, no. 6, pp. 671–82, Apr. 2011.
- [15] A. May, "Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management.," *Lancet (London, England)*, vol. 366, no. 9488, pp. 843–55, Jan. 2005.

- [16] M. J. Marmura, S. J. Pello, and W. B. Young, "Interictal pain in cluster headache.," *Cephalalgia*, vol. 30, no. 12, pp. 1531–4, Dec. 2010.
- [17] D. Biondi and P. Mendes, "reatment of primary headache: cluster headache," in *Standards of care for headache diagnosis and treatment. US National Headache Foundation, 2004*, pp. 59–72.
- [18] "Sjaastad O, Spierings EL. 'Hemicrania Continua': another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia*. 1984 Mar;4(1):65–70."
- [19] AWMF, "Leitlinie Spannungskopfschmerz," 2012.
- [20] P. Kropp, G. Egli, and P. S. Sándor, "Tension-type headache introduction and diagnostic criteria.," *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 97, pp. 355–8, Jan. 2010.
- [21] L. J. Stovner and C. Andree, "Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project.," *J. Headache Pain*, vol. 11, no. 4, pp. 289–99, Aug. 2010.
- [22] J. Pascual, R. Colás, and J. Castillo, "Epidemiology of chronic daily headache.," *Curr. Pain Headache Rep.*, vol. 5, no. 6, pp. 529–36, Dec. 2001.
- [23] V. Pfaffenrath, K. Fendrich, M. Vennemann, C. Meisinger, K.-H. Ladwig, S. Evers, A. Straube, W. Hoffmann, and K. Berger, "Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study.," *Cephalalgia*, vol. 29, no. 1, pp. 48–57, Jan. 2009.
- [24] Z. Katsarava, A. Manack, M.-S. Yoon, M. Obermann, H. Becker, P. Dommès, C. Turkel, R. B. Lipton, and H. C. Diener, "Chronic migraine: classification and comparisons.," *Cephalalgia*, vol. 31, no. 5, pp. 520–9, Apr. 2011.
- [25] M. J. Láinez and M. J. Monzón, "Chronic daily headache.," *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 1, no. 2, pp. 118–24, Mar. 2001.
- [26] A. I. Scher, W. F. Stewart, J. A. Ricci, and R. B. Lipton, "Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study.," *Pain*, vol. 106, no. 1–2, pp. 81–9, Nov. 2003.
- [27] A. I. Scher, W. F. Stewart, J. Liberman, and R. B. Lipton, "Prevalence of frequent headache in a population sample.," *Headache*, vol. 38, no. 7, pp. 497–506, Jan. 1998.
- [28] L. Stovner, K. Hagen, R. Jensen, Z. Katsarava, R. Lipton, A. Scher, T. Steiner, and J.-A. Zwart, "The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide," *Cephalalgia*, vol. 27, no. 3, pp. 193–210, Mar. 2007.
- [29] R. B. Lipton and M. E. Bigal, "Ten lessons on the epidemiology of migraine.," *Headache*, vol. 47 Suppl 1, pp. S2–9, Apr. 2007.
- [30] M.-S. Yoon, Z. Katsarava, M. Obermann, G. Fritsche, M. Oezyurt, K. Kaesewinkel, A. Katsarova, I. Santowski, H. Diener, and S. Moebus, "Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study.," *J. Headache Pain*, vol. 13, no. 3, pp. 215–

- 23, Apr. 2012.
- [31] A. Fumal and J. Schoenen, "Tension-type headache: current research and clinical management," *Lancet Neurol.*, vol. 7, no. 1, pp. 70–83, Jan. 2008.
- [32] E. L. Spierings, A. H. Ranke, M. Schroevers, and P. C. Honkoop, "Chronic daily headache: a time perspective.," *Headache*, vol. 40, no. 4, pp. 306–10, Apr. 2000.
- [33] V. Ulrich, M. Gervil, and J. Olesen, "The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache.," *Neurology*, vol. 62, no. 11, pp. 2065–9, Jun. 2004.
- [34] K. D. Juang, S. J. Wang, J. L. Fuh, S. R. Lu, and T. P. Su, "Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes.," *Headache*, vol. 40, no. 10, pp. 818–23, Jan. .
- [35] H. A. Kristiansen, K. J. Kværner, H. Akre, B. Øverland, L. Sandvik, and M. B. Russell, "Sleep apnoea headache in the general population.," *Cephalalgia*, vol. 32, no. 6, pp. 451–8, Apr. 2012.
- [36] *Grey's Anatomy Tafel 687*. .
- [37] G. Gemes, A. Koopmeiners, M. Rigaud, P. Lirk, D. Sapunar, M. L. Bangaru, D. Vilceanu, S. R. Garrison, M. Ljubkovic, S. J. Mueller, C. L. Stucky, and Q. H. Hogan, "Failure of action potential propagation in sensory neurons: mechanisms and loss of afferent filtering in C-type units after painful nerve injury.," *J. Physiol.*, vol. 591, no. Pt 4, pp. 1111–31, Feb. 2013.
- [38] B. REXED, "The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat.," *J. Comp. Neurol.*, vol. 96, no. 3, pp. 414–95, Jun. 1952.
- [39] D. D. Price and G. N. Verne, "Does the spinothalamic tract to ventroposterior lateral thalamus and somatosensory cortex have roles in both pain sensation and pain-related emotions?," *J. Pain*, vol. 3, no. 2, pp. 105–8; discussion 113–4, Apr. 2002.
- [40] R. Melzack and P. D. Wall, "Pain mechanisms: a new theory.," *Science*, vol. 150, no. 3699, pp. 971–9, Nov. 1965.
- [41] P. J. Goadsby, R. B. Lipton, and M. D. Ferrari, "Migraine--current understanding and treatment.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 4, pp. 257–70, Jan. 2002.
- [42] M. Anthony, "Headache and the greater occipital nerve.," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 94, no. 4, pp. 297–301, 1992.
- [43] "Cushing H. Experiences with the cerebellar astrocytomas: a critical review of seventy-six cases. *Surg Gynecol Obstet.* 1931;52:129–204."
- [44] W. E. Dandy, "The brain. In: Lewis' practice of surgery. Hagerstown, Md.: W. F. Prior Co., Inc., 1955, 12: 671 pp. (see p. 17)."
- [45] R. KERR, "A mechanism to account for frontal headache in cases of posterior-fossa tumors.," *J Neurosurg.*
- [46] "Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, et al.: Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of

- convergence of cervical afferents on trigeminal nuclei. *Cephalalgia* 2001, 21:107–109.”
- [47] “Strassman AM, Mineta Y, Vos BP: Distribution of fos-like immunoreactivity in the medullary and upper cervical dorsal horn produced by stimulation of dural blood vessels in the rat. *J Neurosci* 1994, 14:3725–3735.”
- [48] “Goadsby PJ, Hoskin KL: The distribution of trigeminovascular afferents in the non-human primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat* 1997, 190:367–337.”
- [49] “Kaube H, Keay KA, Hoskin KL, et al.: Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. *Brain Res* 1993, 629:95–102.”
- [50] “Bartsch T, Goadsby PJ: Stimulation of the greater occipital 37. nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002, 125:1496–1509.”
- [51] “Ruch TC: Pathophysiology of pain. In *Physiology and Biophysics*. Edited by Ruch TC, Patton HD. Philadelphia: WB Saunders; 1965:345–363.”
- [52] H. Cushing, “I. On Preservation of the Nerve Supply to the Brow, in the Operative Approach to the Gasserian Ganglion.,” *Ann. Surg.*, vol. 43, no. 1, pp. 1–4, Jan. 1906.
- [53] F. McNaughton, “The innervation of the intracranial blood vessels and the dural sinuses.,” in *The Circulation of the Brain and Spinal Cord*, R. H. Cobb S, Frantz AM, Penfield W, Ed. New York, Hafner Publishing, 1966, p. pp 178–200.
- [54] R. Uddman, L. Edvinsson, R. Ekman, T. Kingman, and J. McCulloch, “Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P.,” *Neurosci. Lett.*, vol. 62, no. 1, pp. 131–6, Nov. 1985.
- [55] W. FEINDEL, W. PENFIELD, and F. McNAUGHTON, “The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man.,” *Neurology*, vol. 10, pp. 555–63, Jun. 1960.
- [56] I. P. Martins, E. Baeta, T. Paiva, J. Campos, and L. Gomes, “Headaches during intracranial endovascular procedures: A possible model of vascular headache,” *Headache*, vol. 33, no. 5, pp. 227–233, 1993.
- [57] F. T. Nichols, M. Mawad, J. P. Mohr, S. Hilal, and R. J. Adams, *Focal headache during balloon inflation in the vertebral and basilar arteries.*, vol. 33, no. 2. 1993, pp. 87–89.
- [58] P. D. Drummond and J. W. Lance, “Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache.,” *Ann. Neurol.*, vol. 13, no. 1, pp. 32–7, Jan. 1983.
- [59] A. May and P. J. Goadsby, “The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation.,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 19, no. 2, pp. 115–27, Feb. 1999.

- [60] A. May, C. Büchel, A. Bahra, P. J. Goadsby, and R. S. Frackowiak, "Intracranial vessels in trigeminal transmitted pain: A PET study.," *Neuroimage*, vol. 9, no. 5, pp. 453–60, May 1999.
- [61] M. A. Moskowitz, R. Macfarlane, E. Tasdemirolu, E. P. Wei, and H. A. Kontos, "Neurogenic control of the cerebral circulation during global ischemia.," *Stroke.*, vol. 21, no. 11 Suppl, pp. III168–71, Nov. 1990.
- [62] M. A. Moskowitz, "Basic mechanisms in vascular headache.," *Neurol. Clin.*, vol. 8, no. 4, pp. 801–15, Nov. 1990.
- [63] A. May, H. Kaube, C. Büchel, C. Eichten, M. Rijntjes, M. Jüptner, C. Weiller, and H. C. Diener, "Experimental cranial pain elicited by capsaicin: A PET study," *Pain*, vol. 74, no. 1, pp. 61–66, 1998.
- [64] A. May, S. L. Shephard, M. Knorr, R. Effert, A. Wessing, R. J. Hargreaves, P. J. Goadsby, and H. C. Diener, "Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: Implications for the pathophysiology of migraine," *Brain*, vol. 121, no. 7, pp. 1231–1237, 1998.
- [65] D. T. Beattie, H. E. Connor, and R. M. Hagan, "Recent developments in tachykinin NK1 receptor antagonists: prospects for the treatment of migraine headache.," *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 73, no. 7, pp. 871–877, 1995.
- [66] K. I. Roon, J. Olesen, H. C. Diener, P. Ellis, J. Hettiarachchi, P. H. Poole, I. Christianssen, D. Kleinermans, J. G. Kok, and M. D. Ferrari, "No acute antimigraine efficacy of CP-122,288, a highly potent inhibitor of neurogenic inflammation: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials.," 2000.
- [67] S. J. Peroutka, "Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics.," *Mol. Interv.*, vol. 5, no. 5, pp. 304–11, Oct. 2005.
- [68] P. J. Goadsby and J. W. Duckworth, "Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats.," *Am. J. Physiol.*, vol. 253, no. 2 Pt 2, pp. R270–4, Aug. 1987.
- [69] Y. R. Tran Dinh, C. Thurel, G. Cunin, A. Serrie, and J. Seylaz, "Cerebral vasodilation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans.," *Neurosurgery*, vol. 31, no. 4, pp. 658–62; discussion 663, Oct. 1992.
- [70] P. J. Goadsby, L. Edvinsson, and R. Ekman, "Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system.," *Ann. Neurol.*, vol. 23, no. 2, pp. 193–6, Feb. 1988.
- [71] P. J. Goadsby, Y. E. Knight, and K. L. Hoskin, "Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat.," *Pain*, vol. 73, no. 1, pp. 23–8, Oct. 1997.
- [72] G. A. Lambert, N. Bogduk, P. J. Goadsby, J. W. Duckworth, and J. W. Lance, "Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation.," *J. Neurosurg.*, vol. 61, no. 2, pp. 307–15, Aug. 1984.

- [73] Y. E. Knight and P. J. Goadsby, "The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine?," *Neuroscience*, vol. 106, no. 4, pp. 793–800, Jan. 2001.
- [74] P. J. Goadsby and G. J. MacDonald, "Extracranial vasodilation mediated by vasoactive intestinal polypeptide (VIP).," *Brain Res.*, vol. 329, no. 1–2, pp. 285–8, Mar. 1985.
- [75] A. S. Zagami, P. J. Goadsby, and L. Edvinsson, "Stimulation of the superior sagittal sinus in the cat causes release of vasoactive peptides.," *Neuropeptides*, vol. 16, no. 2, pp. 69–75, Jun. 1990.
- [76] V. Gallai, P. Sarchielli, A. Floridi, M. Franceschini, M. Codini, G. Glioti, A. Trequattrini, and R. Palumbo, "Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally.," *Cephalalgia*, vol. 15, no. 5, pp. 384–90, Oct. 1995.
- [77] M. Fanciullacci, M. Alessandri, M. Figini, P. Geppetti, and S. Michelacci, "Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack.," *Pain*, vol. 60, no. 2, pp. 119–23, Feb. 1995.
- [78] M. Ashina, L. Bendtsen, R. Jensen, S. Schifter, I. Jansen-Olesen, and J. Olesen, "Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache.," *Neurology*, vol. 55, no. 9, pp. 1335–40, Nov. 2000.
- [79] H. Kaube, K. A. Keay, K. L. Hoskin, R. Bandler, and P. J. Goadsby, "Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical spinal cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat.," *Brain Res.*, vol. 629, no. 1, pp. 95–102, Nov. 1993.
- [80] H. G. WOLFF, R. M. MARCUSSEN, and E. C. KUNKLE, "Studies on headache; analysis of the contractile state of the cranial vascular tree in migraine.," *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, vol. 73, no. 73 Annual Meet., pp. 14–7, Jan. 1948.
- [81] L. Edvinsson, "Pathophysiology of primary headaches.," *Curr. Pain Headache Rep.*, vol. 5, no. 1, pp. 71–8, Feb. 2001.
- [82] L. Edvinsson, "Aspects on the pathophysiology of migraine and cluster headache.," *Pharmacol. Toxicol.*, vol. 89, no. 2, pp. 65–73, Aug. 2001.
- [83] I. Jansen-Olesen, S. Gulbenkian, U. Engel, M. Cunha e Sá, and L. Edvinsson, "Peptidergic and non-peptidergic innervation and vasomotor responses of human lenticulostriate and posterior cerebral arteries.," *Peptides*, vol. 25, no. 12, pp. 2105–14, Dec. 2004.
- [84] L. Edvinsson and R. Uddman, "Neurobiology in primary headaches.," *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 48, no. 3, pp. 438–56, Jun. 2005.
- [85] K. M. A. Welch, "Concepts of migraine headache pathogenesis: insights into mechanisms of chronicity and new drug targets.," *Neurol. Sci.*, vol. 24 Suppl 2, pp. S149–53, May 2003.
- [86] K. M. A. Welch, "Contemporary concepts of migraine pathogenesis.," *Neurology*, vol. 61, no. 8 Suppl 4, pp. S2–8, Oct. 2003.
- [87] J. Olesen, M.-G. Bousser, H.-C. Diener, D. Dodick, M. First, P. J.

- Goadsby, H. Göbel, M. J. A. Lainez, J. W. Lance, R. B. Lipton, G. Nappi, F. Sakai, J. Schoenen, S. D. Silberstein, and T. J. Steiner, "New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine.," *Cephalalgia*, vol. 26, no. 6, pp. 742–6, Jun. 2006.
- [88] G. G. Schoonman, J. van der Grond, C. Kortmann, R. J. van der Geest, G. M. Terwindt, and M. D. Ferrari, "Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study.," *Brain*, vol. 131, no. Pt 8, pp. 2192–200, Aug. 2008.
- [89] H. G. WOLFF, M. M. TUNIS, and H. GOODELL, "Studies on headache: evidence of tissue damage and changes in pain sensitivity in subjects with vascular headaches of the migraine type.," *Trans. Assoc. Am. Physicians*, vol. 66, pp. 332–41, Jan. 1953.
- [90] M. M. TUNIS and H. G. WOLFF, "Studies on headache; long-term observations of the reactivity of the cranial arteries in subjects with vascular headache of the migraine type.," *AMA. Arch. Neurol. Psychiatry*, vol. 70, no. 5, pp. 551–7, Nov. 1953.
- [91] G. Peters and B. T. HORTON, "Headache: With the special reference to excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects," *Mayo Clin Proc*, vol. 26, pp. 214–26, 1951.
- [92] L. L. Thomsen and H. K. Iversen, "Experimental and biological variation of three-dimensional transcranial Doppler measurements.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 75, no. 6, pp. 2805–10, Dec. 1993.
- [93] L. L. Thomsen, C. Kruuse, H. K. Iversen, and J. Olesen, "A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks.," *Eur. J. Neurol.*, vol. 1, no. 1, pp. 73–80, Sep. 1994.
- [94] L. H. Lassen, L. L. Thomsen, and J. Olesen, "Histamine induces migraine via the H1-receptor. Support for the NO hypothesis of migraine.," *Neuroreport*, vol. 6, no. 11, pp. 1475–9, Jul. 1995.
- [95] C. Kruuse, L. H. Lassen, H. K. Iversen, S. Oestergaard, and J. Olesen, "Dipyridamole may induce migraine in patients with migraine without aura.," *Cephalalgia*, vol. 26, no. 8, pp. 925–33, Aug. 2006.
- [96] C. Kruuse, L. L. Thomsen, S. Birk, and J. Olesen, "Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter.," *Brain*, vol. 126, no. Pt 1, pp. 241–7, Jan. 2003.
- [97] S. Birk, J. T. Sitarz, K. A. Petersen, P. S. Oturai, C. Kruuse, J. Fahrenkrug, and J. Olesen, "The effect of intravenous PACAP38 on cerebral hemodynamics in healthy volunteers.," *Regul. Pept.*, vol. 140, no. 3, pp. 185–91, May 2007.
- [98] H. W. Schyetz, S. Birk, T. Wienecke, C. Kruuse, J. Olesen, and M. Ashina, "PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura.," *Brain*, vol. 132, no. Pt 1, pp. 16–25, Jan. 2009.
- [99] J. M. Hansen, J. Sitarz, S. Birk, A. M. Rahmann, P. S. Oturai, J. Fahrenkrug, J. Olesen, and M. Ashina, "Vasoactive intestinal polypeptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers.," *Cephalalgia*, vol. 26, no. 8, pp. 992–1003, Aug. 2006.
- [100] A. Rahmann, T. Wienecke, J. M. Hansen, J. Fahrenkrug, J. Olesen, and

- M. Ashina, "Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine.," *Cephalalgia*, vol. 28, no. 3, pp. 226–36, Mar. 2008.
- [101] J. Olesen, L. Friberg, T. S. Olsen, H. K. Iversen, N. A. Lassen, A. R. Andersen, and A. Karle, "Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks.," *Ann. Neurol.*, vol. 28, no. 6, pp. 791–8, Dec. 1990.
- [102] C. Weiller, A. May, V. Limmroth, M. Jüptner, H. Kaube, R. V Schayck, H. H. Coenen, and H. C. Diener, "Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.," *Nat. Med.*, vol. 1, no. 7, pp. 658–60, Jul. 1995.
- [103] A. Bahra, M. S. Matharu, C. Buchel, R. S. Frackowiak, and P. J. Goadsby, "Brainstem activation specific to migraine headache.," *Lancet (London, England)*, vol. 357, no. 9261, pp. 1016–7, Mar. 2001.
- [104] S. K. Afridi, M. S. Matharu, L. Lee, H. Kaube, K. J. Friston, R. S. J. Frackowiak, and P. J. Goadsby, "A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate.," *Brain*, vol. 128, no. Pt 4, pp. 932–9, Apr. 2005.
- [105] S. K. Afridi, N. J. Giffin, H. Kaube, K. J. Friston, N. S. Ward, R. S. J. Frackowiak, and P. J. Goadsby, "A positron emission tomographic study in spontaneous migraine.," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 8, pp. 1270–5, Aug. 2005.
- [106] M. Denuelle, N. Fabre, P. Payoux, F. Chollet, and G. Geraud, "Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks.," *Headache*, vol. 47, no. 10, pp. 1418–26, Jan. 2007.
- [107] J. Olesen, H.-C. Diener, I. W. Husstedt, P. J. Goadsby, D. Hall, U. Meier, S. Pollentier, and L. M. Lesko, "Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 11, pp. 1104–10, Mar. 2004.
- [108] Aktories, "Allgemeine und Spezielle Pharmakologie," p. Kap. 7. S 234ff.
- [109] V. Kirthi, S. Derry, R. A. Moore, and H. J. McQuay, "Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD008041, 2010.
- [110] "Derry S, Moore RA and McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010; 11: CD008040."
- [111] Limmroth, "Wirkungsmechanismus der Triptane. In: Pharmazie in unserer Zeit. Band 31, Nr. 5, 2002, S. 458–461."
- [112] "Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012a."
- [113] "Brandes J, Saper J, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. J Am Med Ass 2004; 291: 965–973."
- [114] "Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170–180.”
- [115] “Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251: 943–950.”
- [116] “Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003225.”
- [117] “Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM et al. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin.Proc.* 2005; 80: 1126–1137.”
- [118] “Chilson CN, Brown SJ. Role of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine headaches. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2081–2085.”
- [119] “Gupta VK. Botulinum toxin – a treatment for migraine? A systematic review. *Pain Med* 2006; 7: 386–394.”
- [120] “Shuhendler AJ, Lee S, Siu M et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 784–791.”
- [121] “Naumann M, So Y, Argoff CE et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurolo.*”
- [122] “Aurora SK et al.: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):793-803.”
- [123] “Diener HC et al.: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-814.”
- [124] “Dodick DW et al.: Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(6):921-936.”
- [125] G. Bovim, T. A. Fredriksen, A. Stolt-Nielsen, and O. Sjaastad, “Neurolysis of the greater occipital nerve in cervicogenic headache. A follow up study.,” *Headache*, vol. 32, no. 4, pp. 175–9, Apr. 1992.
- [126] “Bogduk N: The Anatomy of occipital neuralgia. *Clin Exp Neurol* 17:167-184, 1981.”
- [127] “Clavel M, Clavel P: Occipital neuralgia secondary to exuberant callus formation. Case report. *J Neurosurg* 85:1170-1171, 1996.”
- [128] “Sharma RR, Parekh HC, Prabhu S, et al: Compression of the C-2 root by a rare anomalous ectatic vertebral artery. Case report. *J Neurosurg* 78:669-672, 1993.”
- [129] “Kerr FWL: A mechanism to account for frontal headache in cases of posterior fossa tumors. *J Neurosurg* 18:605-609, 1961.”

- [130] A. M. Lozano, G. Vanderlinden, R. Bachoo, and P. Rothbart, "Microsurgical C-2 ganglionectomy for chronic intractable occipital pain.," *J. Neurosurg.*, vol. 89, no. 3, pp. 359–65, Sep. 1998.
- [131] H. J. Pikus and J. M. Phillips, "Outcome of surgical decompression of the second cervical root for cervicogenic headache.," *Neurosurgery*, vol. 39, no. 1, pp. 63–70; discussion 70–1, Jul. 1996.
- [132] H. J. Pikus and J. M. Phillips, "Characteristics of patients successfully treated for cervicogenic headache by surgical decompression of the second cervical root.," *Headache*, vol. 35, no. 10, pp. 621–9, Jan. 2007.
- [133] K.-S. Choi, Y. Ko, Y.-S. Kim, and H.-J. Yi, "Long-term outcome and prognostic factors after C2 ganglion decompression in 68 consecutive patients with intractable occipital neuralgia.," *Acta Neurochir. (Wien).*, vol. 157, no. 1, pp. 85–92, Jan. 2015.
- [134] "Picaza, J.A., Hunter, S.E. and Cannon, B.W. (1977–8) Pain suppression by peripheral nerve stimulation. Chronic effects of implanted devices. *Appl. Neurophysiol.* 40 (2–4): 223–34."
- [135] "Picaza JA, Cannon BW, Hunter SE, Boyd AS, Guma J, Maurer D. Pain suppression by peripheral nerve stimulation. II. Observations with implanted devices. *Surg Neurol* 1975; 4:115-126."
- [136] H. Waisbrod, C. Panhans, D. Hansen, and H. U. Gerbershagen, "Direct nerve stimulation for painful peripheral neuropathies.," *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 67, no. 3, pp. 470–2, May 1985.
- [137] R. L. Weiner, "The future of peripheral nerve neurostimulation.," *Neurol. Res.*, vol. 22, no. 3, pp. 299–304, Apr. 2000.
- [138] R. L. Weiner and K. L. Reed, "Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia.," *Neuromodulation*, vol. 2, no. 3, pp. 217–21, Jul. 1999.
- [139] R. M. Sadler, R. A. Purdy, and S. Rahey, "Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy.," *Cephalalgia*, vol. 22, no. 6, pp. 482–4, Jul. 2002.
- [140] P. J. Goadsby, B. M. Grosberg, A. Mauskop, R. Cady, and K. A. Simmons, "Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study.," *Cephalalgia*, vol. 34, no. 12, pp. 986–93, Oct. 2014.
- [141] "Schulz und Grimes *Lancet* 2005; 365: 1348–53: Sample size calculation in randomized trials."
- [142] "Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ; ONSTIM Investigators. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):271-85."
- [143] "Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012; 32."
- [144] "Le Doare´ K, Akerman S, Holland PR, et al. Occipital afferent activation

- of second order neurons in the trigemino-cervical complex in rat. *Neurosci Lett* 2006; 403: 73–77.”
- [145] “Kovacs S, Peeters R, De Ridder D, et al. Central effects of occipital nerve electrical stimulation studied by functional magnetic resonance imaging. *Neuromodulation* 2011; 14: 46–55.”
- [146] “Matharu MS, Bartsch T, Ward N, et al. Central neuro-modulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: A PET study. *Brain* 2004; 127(Pt 1): 220–230.”
- [147] “Cramer JA, Ben Menachem E and French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: New medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001; 47: 17–25.”
- [148] M. Hammer and D. M. Doleys, “Perineuromal stimulation in the treatment of occipital neuralgia: a case study.,” *Neuromodulation*, vol. 4, no. 2, pp. 47–51, Apr. 2001.
- [149] R. L. Jones, “Occipital nerve stimulation using a medtronic resume II electrode array.,” *Pain Physician*, vol. 6, no. 4, pp. 507–8, Oct. 2003.
- [150] M. D. Rodrigo-Royo, J. M. Azcona, J. Quero, M. C. Lorente, P. Acín, and J. Azcona, “Peripheral neurostimulation in the management of cervicogenic headache: four case reports.,” *Neuromodulation*, vol. 8, no. 4, pp. 241–8, Oct. 2005.
- [151] C. S. H. Johnstone and R. Sundaraj, “Occipital nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia-eight case studies.,” *Neuromodulation*, vol. 9, no. 1, pp. 41–7, Jan. 2006.
- [152] L. Kapural, N. Mekhail, S. M. Hayek, M. Stanton-Hicks, and O. Malak, “Occipital nerve electrical stimulation via the midline approach and subcutaneous surgical leads for treatment of severe occipital neuralgia: a pilot study.,” *Anesth. Analg.*, vol. 101, no. 1, pp. 171–4, table of contents, Jul. 2005.
- [153] D. Magis, M. Allena, M. Bolla, V. De Pasqua, J.-M. Remacle, and J. Schoenen, “Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study.,” *Lancet. Neurol.*, vol. 6, no. 4, pp. 314–21, Apr. 2007.
- [154] C. A. Popeney and K. M. Aló, “Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine.,” *Headache*, vol. 43, no. 4, pp. 369–75, Apr. 2003.
- [155] M. Y. Oh, J. Ortega, J. B. Bellotte, D. M. Whiting, and K. Aló, “Peripheral nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia and transformed migraine using a c1-2-3 subcutaneous paddle style electrode: a technical report.,” *Neuromodulation*, vol. 7, no. 2, pp. 103–12, Apr. 2004.
- [156] K. V Slavin, H. Nersesyan, and C. Wess, “Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia.,” *Neurosurgery*, vol. 58, no. 1, pp. 112–9; discussion 112–9, Jan. 2006.
- [157] T. J. Schwedt, D. W. Dodick, J. Hentz, T. L. Trentman, and R. S. Zimmerman, “Occipital nerve stimulation for chronic headache—long-term safety and efficacy.,” *Cephalalgia*, vol. 27, no. 2, pp. 153–7, Feb. 2007.

- [158] E. A. Melvin, F. R. Jordan, R. L. Weiner, and D. Primm, "Using peripheral stimulation to reduce the pain of C2-mediated occipital headaches: a preliminary report.," *Pain Physician*, vol. 10, no. 3, pp. 453–60, May 2007.
- [159] T. L. Trentman, R. S. Zimmerman, N. Seth, J. G. Hentz, and D. W. Dodick, "Stimulation ranges, usage ranges, and paresthesia mapping during occipital nerve stimulation.," *Neuromodulation*, vol. 11, no. 1, pp. 56–61, Jan. 2008.
- [160] R. Weiner, "Occipital Neurostimulation (ONS) for Treatment of Intractable Headache Disorders," *Pain Med.*, 2006.
- [161] "Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation: technical and surgical aspects of implantation. *Headache*. 2008;48(2):319-327."
- [162] "Schwedt TJ, Dodick DW and Trentman TL. Response to occipital nerve block is not useful in predicting efficacy of occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2007; 27: 271–274."
- [163] "Percutaneous nerve field stimulation (PENS) of the occipital region as a possible predictor for occipital nerve stimulation (ONS) responsiveness in refractory headache disorders? A feasibility study. *Kinfe TM Cephalalgia*. 2016."
- [164] M. Leone, A. Proietti Cecchini, G. Messina, and A. Franzini, "Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache.," *Cephalalgia*, Jun. 2016.
- [165] A. C. Brewer, T. L. Trentman, M. G. Ivancic, B. B. Vargas, A. M. Rebecca, R. S. Zimmerman, D. M. Rosenfeld, and D. W. Dodick, "Long-term outcome in occipital nerve stimulation patients with medically intractable primary headache disorders.," *Neuromodulation*, vol. 16, no. 6, pp. 557–62; discussion 563–4.
- [166] "Relationship Between Trauma Center Volume and Outcomes Avery B. Nathens, MD, PhD, MPH; Gregory J. Jurkovich, MD; Ronald V. Maier, MD; David C. Grossman, MD, MPH; Ellen J. MacKenzie, PhD; Maria Moore, MPH; Frederick P. Rivara, MD, MPH *JAMA*. 2001;285(9):116."
- [167] J. Cuschieri, J. L. Johnson, J. Sperry, M. A. West, E. E. Moore, J. P. Minei, P. E. Bankey, A. B. Nathens, A. G. Cuenca, P. A. Efron, L. Hennessy, W. Xiao, M. N. Mindrinos, G. P. McDonald-Smith, P. H. Mason, T. R. Billiar, D. A. Schoenfeld, H. S. Warren, J. P. Cobb, L. L. Moldawer, R. W. Davis, R. V. Maier, R. G. Tompkins, and Inflammation and Host Response to Injury, Large Scale Collaborative Research Program, "Benchmarking outcomes in the critically injured trauma patient and the effect of implementing standard operating procedures.," *Ann. Surg.*, vol. 255, no. 5, pp. 993–9, May 2012.
- [168] S. Falowski, D. Wang, A. Sabesan, and A. Sharan, "Occipital nerve stimulator systems: review of complications and surgical techniques.," *Neuromodulation*, vol. 13, no. 2, pp. 121–5, Apr. 2010.
- [169] S. Schu, P. J. Slotty, G. Bara, M. von Knop, D. Edgar, and J. Vesper, "A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome.," *Neuromodulation*, vol. 17,

no. 5, pp. 443–50, Jul. 2014.

[170] “Grey’s Anatomy Tafel 680,” .

[171] R. Moffat and C. P. Rae, “Anatomy, physiology and pharmacology of pain- Review Article,” *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 12, no. 1, pp. 12–15, 2011.

## Eidesstattliche Versicherung

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

31.08.2016, Gregor Andreas Bara