

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. D. Hänggi

Einfluss der Stimulationsfrequenz auf das klinische Outcome der
Okzipitalnervenstimulation in der Behandlung der chronischen therapierefraktären
Migräne

Dissertation

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

vorgelegt von
Jennifer Wunderlich
2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Philipp Slotty

Zweitgutachter: Prof. Philipp Albrecht

Zusammenfassung

Die Okzipitalnervenstimulation (ONS) stellt seit Jahren eine Behandlungsoption für verschiedene Kopfschmerzarten dar. Sie wird besonders im Bereich der chronischen therapierefraktären Migräne eingesetzt. Bei der ONS kann durch die Stimulation der Nn. occipitalis major und minor, über eine indirekte Stimulation des trigeminozervikalen Komplexes, eine Reduktion der Kopfschmerzen erzielt werden. Ziel dieser Arbeit ist es, in einer prospektiven klinischen Studie zu zeigen, inwieweit eine hochfrequente Stimulation die Schmerzintensität und die Häufigkeit der Symptome beeinflussen kann. Bisher werden die Patienten hierbei standardmäßig mit einer Frequenz im Bereich von 50 Hz stimuliert. Im Rahmen dieser Studie wurden ausgewählte Patienten, die bereits seit mindestens drei Monaten mittels ONS behandelt wurden, im hochfrequenten Bereich von 500 Hz und 1500 Hz stimuliert. Die Testdauer betrug vier Wochen je Frequenz. Nach Ablauf dieser Zeit wurden Parameter zur Schmerzintensität, -häufigkeit und Einschränkung der Lebensqualität und Alltagsbewältigung erhoben und miteinander verglichen.

Durch Auswertung der Daten für die unterschiedlichen Frequenzbereiche konnte abschließend kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Parametern festgestellt werden. Aufgrund relativ hoher operativer Revisionsraten während der Studie verkleinerte sich das Studienkollektiv. Die hohe Komplikationsrate wirkte sich auch negativ auf die Compliance der Patienten aus, dem Studienprotokoll vollständig zu folgen, sodass nur eine geringe Anzahl vollständiger Datensätze zur Analyse verfügbar waren. Es zeigte sich nur in der Anzahl der Migräneattacken pro Monat ein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Stimulationsfrequenzen. Da hierzu allerdings nur vollständige Daten von drei Patienten verfügbar waren, ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.

Weitere Untersuchungen zum Einfluss der Stimulationsfrequenz sowie anderen elektrischen Parameter (z.B. Pulsbreite und Amplitude) sind notwendig, um die Effektivität der Behandlung weiter zu optimieren.

Abstract

The occipital nerve stimulation has been an option in the treatment of various headache disorders for years. It is especially used in the treatment of chronic refractory migraine. The ONS can lead to a reduction of pain by stimulating the Nn. occipitalis major and minor which leads to an indirect stimulation of the trigeminocervical complex. The objective of this research is to show in a prospective clinical study, how the stimulation with a high frequency spectrum can affect the intensity and quantity of headache in patients with chronic migraine.

The patients have been stimulated with a frequency of 50 Hz as a standard. During our study, selected patients, who have been implanted with the ONS system for at least three months prior, got stimulated with a high frequency of 500 Hz and 1500 Hz. The test period for each frequency was four weeks. After this period of time we collected and compared information about the intensity and quantity of pain, as well as limitations in the quality of life and coping with the everyday life.

After the evaluation of the data, collected for each frequency throughout the study, we were not able to prove a significant difference in the parameters comparing the standard stimulation to the high frequent stimulations. Because of a large amount of operative revisions that were needed, the study collective got minimized, which also lead to a reduction of the compliance of patients to further follow the study instructions. Therefore, there has only been a very small amount of data which includes a complete set of information about every tested frequency. The only significant difference between the frequencies, that was proved by the study, is in the amount of migraine attacks per month. Since we only had full data from three patients, the results need to be interpreted very carefully.

Further studies and researches about the effect of the frequency and other parameters (e.g. pulse width and amplitude) need to be performed in order to further improve the effectiveness of this treatment.

Abkürzungsverzeichnis

5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3
a.p.	Anterior.posterior
AMPA	α -amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Ca²⁺	Calcium
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CSD	Cortical spreading depression
Etc.	Et cetera
Ggf.	gegebenenfalls
HDL	High density lipoprotein
Hz	Hertz
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
ICHD	<i>International Classification of Headache disorders</i>
IHS	<i>International Headache Society</i>
IPG	Implantable pulse generator
kHz	Kilohertz
KST	Kopfschmerztage
m/s	Meter pro Sekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Na	Natrium
Ncl.	Nucleus
NGF	Nerve growth factor
NKA	Neurokinin A
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPRS	Numeric Pain Rating Scale
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

ONS	Okzipitalnervenstimulation
P2X	Purino
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	Periphere Nervenstimulation
SCS	Spinal cord stimulation
SF	Short Form
tONS	Tonische Okzipitalnervenstimulation
VAS	Visuelle Analogskala
VASmax	Maximaler Wert auf der visuellen Analogskala
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract.....	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie der Migräne	1
1.2 Pathophysiologie.....	9
1.2.1 Pathophysiologie Schmerz.....	9
1.2.2 Pathophysiologie Kopfschmerzen und Migräne.....	11
1.2.3 Therapie.....	14
1.3 Okzipitalnervenstimulation	18
1.4 Ziel der Arbeit.....	27
2 Materialien und Methoden.....	29
2.1 Selektion der Patientinnen/ Patienten	29
2.2 Untersuchungsablauf	30
2.2.1 HIT- 6 Fragebogen.....	31
2.2.2 McGill Pain Questionnaire.....	32
2.2.3 Short- Form 36 (SF-36).....	32
2.2.4 Statistische Auswertung.....	33
2.3 Ethische Aspekte	33
3 Ergebnisse.....	33
3.1 Allgemeines und demographische Daten.....	33
3.2 Entwicklung der Schmerzintensität- und Qualität bei Frequenzänderung	35
3.2.1 Kopfschmerztage	36
3.2.2 Maximale Schmerzintensität (VASmax)	37
3.2.3 Durchschnittliche Schmerzintensität pro Monat auf der visuellen Analogskala (VAS)	37
3.2.4 Friedman-Test.....	39
3.3 Komplikationen und Probleme in der Testung	41
4 Diskussion	43
5 Schlussfolgerung	47
6 Literaturverzeichnis.....	49
7 Anhang	53
7.1 Hit-6- Fragebogen.....	53
7.2 McGill Pain Questionnaire.....	54

7.3 SF-36 Fragebogen.....	60
---------------------------	----

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der Migräne

Migräne- und Kopfschmerzerkrankungen sind eine Volkskrankheit. Sie finden sich auf Platz acht der „*Global Burden of Disease Study 2010*“, die alle zehn Jahre von der WHO publiziert wird.

Insgesamt haben Kopfschmerzen in Deutschland eine Lebenszeitprävalenz von 70 % und eine Punktprävalenz von 30- 40 % (Hufschmidt A., 2017). Einer Einteilung der verschiedenen Kopfschmerzerkrankungen liegt eine genaue Anamnese zugrunde. Hierbei sind besonders die Charakteristika der Kopfschmerzen wie Dauer, Intensität und Schmerzcharakter sowie vorhandene Begleiterkrankungen ausschlaggebend, um schnell zwischen primären und sekundären Kopfschmerzerkrankungen unterscheiden zu können (Sitzer M., 2018). Sekundäre Kopfschmerzen lassen sich immer auf eine Pathologie oder Begleiterkrankung zurückführen. Die Ursache für primäre Kopfschmerzen ist häufig unbekannt.

Die *International Headache Society* (IHS) veröffentlicht regelmäßig neue Richtlinien zur Diagnostik und Einteilung der Kopfschmerzerkrankungen. Laut der aktuellen Version der *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3 β -Version) aus dem Jahr 2018 werden die Kopfschmerzerkrankungen in primäre und sekundäre Kopfschmerzformen unterteilt. Hierbei unterscheiden sich die beiden Obergruppen anhand ihrer Genese. Während es bei den sekundären Kopfschmerzerkrankungen zu Schmerzen in Folge einer zugrundeliegenden primären Erkrankung kommt, z. B. Verletzung oder Traumata, sowie Gefäßstörungen etc., gibt es bei den primären Kopfschmerzerkrankungen keinen offensichtlichen Grund für die Beschwerden. Die Kopfschmerzen treten hierbei also nicht auf dem Boden einer anderen Pathologie auf.

Es handelt sich bei der Migräne um eine primäre Form der Kopfschmerzerkrankungen, die vor allem Frauen im reproduktionsfähigen Alter betrifft (Hufschmidt A., 2017). Die Migräne ist nach dem Schlaganfall die weltweit zweithäufigste neurologische Erkrankung, die zu einer ausgeprägten krankheitsbedingten Einschränkung im Alltag führt (Saper et al., 2011). Zusammen mit

dem Spannungskopfschmerz macht die Migräne ca. 70-80 % der primären Kopfschmerzerkrankungen aus (Sitzer M., 2018). Die Prävalenz für Frauen liegt bei 12-24 %, bei Männern sind nur ca. 6-8 % erkrankt. Im Kindes- und Jugendalter zeigt sich noch kein geschlechtsspezifischer Unterschied und die Prävalenz liegt bei etwa 4-5 % (Hufschmidt A., 2017). Die Lebenszeitprävalenz für Frauen an Migräne zu erkranken beträgt >25 % (Mashur K.F., 2013). Die Erstmanifestation der Erkrankung ist häufig bereits in jungen Jahren zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr zu verzeichnen. Eine genetische Disposition wird aufgrund von epidemiologischen Untersuchungen und Zwillingsstudien als wahrscheinlich diskutiert. Zusätzlich spielen auch Umwelteinflüsse eine zunehmende Rolle (Hufschmidt A., 2017).

Weltweit liegt die Prävalenz von Migräne in der Gesamtbevölkerung bei 14,7 %, wobei im Vergleich mit 18,8 % zu 10,7 % Frauen häufiger betroffen sind. Auch in Deutschland ist die Zahl der Kopfschmerzpatienten vergleichbar hoch. 12,5 % der Deutschen leiden an episodischer Migräne, 11,9 % leiden an episodischem Spannungskopfschmerz (Vos et al., 2012).

Die Migräne tritt normalerweise episodisch auf und ist durch „heftige, häufig einseitige pulsierende- pochende Kopfschmerzen“ (Sitzer M., 2018) charakterisiert. Die betroffenen Seiten können dabei variieren. Sie geht gehäuft mit Prodromi wie Übelkeit, Erbrechen, sowie Hypersensibilität in Bezug auf olfaktorische, visuelle, sensorische und auditorische Reize einher. Diese können Stunden bis zwei Tage vor der Migräneattacke auftreten. Als Höhepunkt der Migräne kommt es zu stark ausgeprägtem, meist einseitig pulsierendem, Kopfschmerz, der mindestens zwischen vier und 72 Stunden andauern kann (Dussor, 2019).

Fakultativ kann die Migräne mit einer Aura einhergehen. Hierbei handelt es sich um ein „vollständig remittierendes neurologisches Reiz- oder Ausfallsymptom, meist visuell [...], auch sensibel oder motorisch, mit Auftreten vor den Kopfschmerzen [...]“ (Sitzer M., 2018). In 99 % der Fälle handelt es sich um visuelle Reize (Sitzer M., 2018). Als Auslöser der Aura bezeichnet man die langsame Ausbreitung einer Depolarisationswelle, meist beginnend vom Okzipitalpol (Hufschmidt A., 2017). Diese führt zu einer veränderten kortikal neuronalen Aktivität, was auch als cortical spreading depression oder CSD (Dussor, 2019) bezeichnet wird. Die Aura entwickelt sich langsam über mindestens fünf Minuten und dauert nicht länger als 60 Minuten an. Es wird zwischen Positivsymptomen z.B. visuelle Wahrnehmungen von Blitzen, Punkten etc. und Negativsymptomen wie Taubheitsgefühl oder Sprachstörungen unterschieden (Göbel H., 2012). Der Kopfschmerz tritt nach der Aura meist auf der

kontralateralen Seite auf (Mashur K.F., 2013). Als einfache Migräne oder auch Hemicranie bezeichnet man die Migräne ohne Aura. Liegt eine Migräne mit Aura vor, wird diese als klassische oder komplizierte Migräne bezeichnet (Göbel H., 2012).

Als die häufigsten, auslösenden Faktoren und Trigger einer Migräneattacke zählen laut Hauge et. al. nachweislich Stress, zu lange oder zu kurze Schlafphasen, grelles Licht oder emotionale Belastungen (Hauge, Kirchmann, & Olesen, 2010). Zusätzlich können auch unzureichende Ernährung, eine Überhitzung des Körpers (z.B. durch exzessiven Sport), sowie hormonelle Veränderungen zu einer Migräneattacke führen (May & Burstein, 2019). Nachweislich konnte gezeigt werden, dass Patienten, die sowohl unter Migräne mit, als auch ohne Aura leiden, bei Migräneattacken ohne Aura häufiger über vorangehende Triggerfaktoren berichten (Hauge et al., 2010). Laut K. P. Peng lässt sich die Migräne in verschiedene Phasen einteilen. In der präiktalen Phase kommt es häufig zur Prodromi wie oben genannt. Der starke Kopfschmerz setzt in der iktalen Phase ein und bleibt definitionsgemäß für vier bis 72 Stunden. In der postiktalen Phase, kann es zu unspezifischen Begleiterscheinungen wie z.B. Fatigue oder kognitiven Beeinträchtigungen, aber nicht zu Kopfschmerzen kommen. Die Phase zwischen den Migräneanfällen nennt man interiktale Phase (Peng & May, 2020).

Definitionsgemäß spricht man bei weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat von einer episodischen Migräne. 2,6 % der deutschen Bevölkerung beklagen allerdings mehr als 15 Kopfschmerztage pro Monat, in mindestens drei aufeinanderfolgenden Monaten und leiden damit an chronischen Kopfschmerzen, wobei hiervon 1,1 % auf chronische Migräne zurückzuführen sind (Chen et al., 2015; Vos et al., 2012). Jedes Jahr kommt es bei durchschnittlich 2,5 % der episodischen Migränepatienten in der Gesamtbevölkerung zu einer Umwandlung in die chronische Kopfschmerzform (Bigal et al., 2008).

In der dritten Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen der IHS aus dem Jahr 2018, lässt sich die Migräne in verschiedene Untergruppen einteilen, denen verschiedenen Diagnosekriterien zugrunde liegen.

Tabelle 1. Migräne ohne Aura

Migräne ohne Aura	<p>A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen</p> <p>B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten</p> <p>C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:</p> <ol style="list-style-type: none">1. einseitige Lokalisation2. pulsierender Charakter3. mittlere oder starke Schmerzintensität4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung <p>D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Übelkeit und/oder Erbrechen2. Photophobie und Phonophobie <p>E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.</p>
-------------------	--

Tab. 1: Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura in der rechten Spalte aufgelistet. (ICHD-3 β -Version 2018)

Tabelle 2. Migräne mit Aura

Migräne mit Aura	<p>A. Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B oder C erfüllen</p> <p>B. Ein oder mehrere der vollständig reversiblen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. visuell2. sensorisch3. Sprechen oder Sprache4. motorisch5. Hirnstamm6. retinal <p>C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über >5 Minuten hinweg2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf3. jedes Aurasymptom hält 5-60 Minuten an4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv (z.B. Flimmerwahrnehmungen oder nadelstichartige Parästhesien)6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet
------------------	---

	<p>oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten.</p> <p>D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3- Diagnose.</p>
--	---

Tab. 2: Diagnosekriterien der Migräne mit Aura in der rechten Spalte aufgelistet. (ICHD-3 β -Version 2018)

Tabelle 3. Chronische Migräne

Chronische Migräne	<p>A. Kopfschmerz (migräneartig oder spannungstypartig) an ≥ 15 Tagen/Monat über >3 Monate, welcher Kriterium B und C erfüllt</p> <p>B. Auftreten bei einem Patienten, der mindestens fünf Attacken gehabt hat, welche die Kriterien B bis D für eine 1.1 Migräne ohne Aura und/oder die Kriterien B und C für eine 1.2 Migräne mit Aura erfüllt</p> <p>C. An ≥ 8 Tagen/Monat über >3 Monate, wobei einer der folgenden Punkte erfüllt ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kriterium C und D für eine 1.1 Migräne ohne Aura 2. Kriterium B und C für eine 1.2 Migräne mit Aura 3. Der Patientin geht bei Kopfschmerzbeginn von einer Migräne aus und der Kopfschmerz lässt sich durch ein Triptan- oder Ergotaminderivat lindern
--------------------	--

	D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose [20]
--	--

Tab. 3: Diagnosekriterien der chronischen Migräne in der rechten Spalte aufgelistet. (ICHD-3 β -Version 2018)

Als häufigste Komplikation der Migräne ist der Status migraenosus anzuführen. Dieser liegt vor, wenn die Migräneattacke >72 Stunden andauert (Mashur K.F., 2013). Auch andere Migränekomplikationen wie eine anhaltende Aura ohne Hirninfarkt, ein migranöser Infarkt oder ein epileptischer Anfall, getriggert durch eine Migräneaura, lassen sich nach ICHD-3 als Migräneformen klassifizieren.

Inhalt dieser Arbeit ist vor allem die chronische therapierefraktäre Migräne, welche ca. 4 % der Weltbevölkerung betrifft (Silberstein et al., 2012) (Rodrigo, Acin, & Bermejo, 2017). Sie zählt im weitesten Sinne auch zu einer Komplikation der Migräne (Mashur K.F., 2013). Es handelt sich hierbei um eine chronische Form der Migräne, die nicht ausreichend auf medikamentöse und verhaltensoptimierende Therapien anspricht oder die bei den Patienten zum Auftreten von ausgeprägten unerwünschten Nebenwirkungen führt und somit zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Patienten mit chronischer Migräne sind etwa viermal häufiger von schweren Depressionen, teilweise auch einhergehend mit Suizidversuchen, betroffen, als Patienten ohne Migräne (Silberstein et al., 2012). Etwa 1 % der gesamten Migränepatienten leiden an einer chronischen, therapierefraktären Migräne (Notaro et al., 2014). Diese Art der Migräne ist der Ansatzpunkt für die vorliegende Studie, in der untersucht wird, ob es durch eine Frequenzanpassung bei der ONS zu einer Verbesserung des Outcomes in der Therapie dieser therapierefraktären Migränepatienten kommen kann.

Neben den bereits genannten Migräneformen gibt es zwei weitere Formen der Migräne, welche die Diagnosekriterien der oben genannten Migräneformen nur teilweise oder unzulänglich erklären.

Tabelle 4. Wahrscheinliche Migräne

Wahrscheinliche Migräne	<p>A. Attacken, die mit einer Ausnahme die Kriterien A bis D einer 1.1 Migräne ohne Aura oder mit einer Ausnahme die Kriterien A bis C einer 1.2 Migräne mit Aura erfüllen</p> <p>B. Attacken, die nicht die ICHD-3-Kriterien einer anderen Kopfschmerzerkrankung erfüllen</p> <p>C. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.</p>
-------------------------	--

Tab. 4: Diagnosekriterien einer wahrscheinlichen Migräne (früher auch migräneartige Störung genannt) in der rechten Spalte aufgelistet. (ICHD-3 β -Version 2018)

Weiterhin klassifiziert die ICHD-3 auch solche Syndrome, die mit einer Migräne einhergehen können und neben Kopfschmerzen im Falle der Migräne auftreten können.

Tabelle 5. Episodische Syndrome, die mit einer Migräne einhergehen können

Episodische Syndrome, die mit einer Migräne einhergehen können	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierende gastrointestinale Störungen <ul style="list-style-type: none"> - Zyklisches Erbrechen - Abdominelle Migräne • Gutartiger paroxysmaler Schwindel <p>Gutartiger Tortikollis</p>
--	--

Tab. 5: Diagnosekriterien episodischer Syndrome, die mit einer Migräne einhergehen können in der rechten Spalte aufgelistet. (ICHD-3 β -Version 2018)

1.2 Pathophysiologie

1.2.1 Pathophysiologie Schmerz

Als Schmerz wird laut der *International Association for the Study of Pain* eine „unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung“ bezeichnet, „die mit tatsächlichen oder möglichen Gewebsschädigungen auftritt oder geschildert wird.“ (IASP 2003). Dabei werden zwei unterschiedlichen Formen des Schmerzes unterschieden. Es gibt zum einen den somatischen Schmerz, der sich weiter in oberflächlichen und tiefen Schmerz differenzieren lässt, zum anderen gibt es den viszeralen Schmerz, der im Bereich der inneren Organe auftritt und sich häufig schwer lokalisieren lässt. Als Zwischenform zählt der neuropathische Schmerz, der durch eine direkte Nervenschädigung entsteht und sowohl vom vegetativen, als auch vom somatischen Nervensystem ausgelöst werden kann (Schünke, 2012).

Als psychogenen Schmerz bezeichnet man den Schmerz, der Ausdruck einer somatoformen Schmerzstörung, dissoziativen Störung oder endogenen Psychose ist (Hufschmidt A., 2017). Ein Schmerz wird als chronisch bezeichnet, wenn er länger als drei Monate, an mehr als 15 Tagen pro Monat, anhält und die Schutz- und Warnfunktion des Körpers weitestgehend verloren ist (Speckmann E.J., 2019).

Potenziell oder tatsächlich schädigende Reize werden von den Nozizeptoren über spezifische afferente Nervenzellen aufgenommen und in bioelektrische Aktivität umgewandelt. Diese Aktivität kann anschließend zum ZNS weitergeleitet werden und dort verarbeitet werden.

Nozizeptoren finden sich in der Haut, Muskulatur und in inneren Organen und nehmen über ihre Afferenzen den noxischen Reiz wahr. Als spezielle Eigenschaft besitzen Nozizeptoren sowohl Afferenzen als auch Efferenzen. Bei Depolarisation der Nozizeptoren kommt es als efferenter Effekt zur Freisetzung von Neuropeptiden wie z.B. der Substanz-P oder CGRP. Diese führen im Gewebe zu einer sogenannten „neurogenen Entzündungsreaktion“ (Speckmann E.J., 2019). Substanz-P führt zu einer gesteigerten Durchlässigkeit des Gefäßendothels was zur Schwellung führt. CGRP führt zur Vasodilatation, die eine Rötung des Schmerzgebietes verursacht. Die Depolarisation der Nozizeptoren wird sowohl durch ionotrope, als auch durch metabotrope Mechanismen beschleunigt. Ionotrop wirken Proteine in der Membran der Nozizeptoren, die dessen Eigenschaften bestimmen und durch die Öffnung von

Rezeptoren über eine unspezifische Erhöhung der Kationenleitfähigkeit wirken. Diese Erhöhung führt zu einer Membrandepolarisation. Hierbei relevant sind der P2X-Rezeptor, welcher über ATP aktiviert wird, der 5-HT₃-Rezeptor der durch Serotonin aktiviert wird und der Vanilloidrezeptor Typ 1, welcher durch verschiedene Proteine innerviert werden kann. Metabotrop wirken Bradykinin, Prostaglandine und NGF über G-Protein-gekoppelte Mechanismen, die zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Nozizeptorenmembran führen. Diesen Vorgang nennt man periphere Sensibilisierung. Über die Phosphorylierung spezifischer spannungsabhängiger Natriumkanäle kommt es zu einer weiteren Sensibilisierung.

Nozizeptive Afferenzen sind primäre Sinneszellen mit eigenem Axon, deren Zellkörper im Spinalganglion bzw. für Schmerz Wahrnehmung aus dem Gesichtsbereich im Bereich des N. trigeminus liegen. Ihre zentralen Fortsätze enden mit ihren Synapsen an Neuronen im Rückenmark oder im Hirnstamm. Die somatischen Afferenzen lassen sich nach Erlanger und Gasser in Gruppe C Fasern und Gruppe A δ -Fasern einteilen. Schmerzfasern der Gruppe A δ sind dünn myelinisierte Axone mit einer Reizleitungsgeschwindigkeit von 20 m/s, welche für den ersten, schnellen und hellen Schmerz verantwortlich sind. Schmerzfasern der Gruppe C sind nicht myelinisiert und haben deshalb nur eine Reizleitungsgeschwindigkeit von 1m/s. Sie sorgen für den langsam einsetzenden, dumpfen Schmerz.

Der Weg der somatischen Schmerzweiterleitung zeigt sich wie folgt:

Die Nozizeptoren werden durch einen potenziell oder tatsächlich schädigenden Reiz erregt. Durch Transduktion entsteht über die Abnahme des Membranpotenzials eine biologische Elektrizität. Diese wird im Rahmen von überschwelliger Depolarisation zu einer Serie von Aktionspotenzialen transformiert. Im Spinalganglion erfolgt dann die Freisetzung vom exzitatorischen Transmitter Glutamat, welcher über das Öffnen von unspezifischen Kationenkanälen durch AMPA- und NMDA-Rezeptoren zur Depolarisation der postsynaptischen Membran führt. Der Reiz erreicht nun über das Axon des zweiten Neurons das Rückenmark. Dieser Vorgang wird als Konduktion bezeichnet. Im Rückenmark erfolgt die Transmission der Schmerzfasern auf Projektionsneurone, welche zur Gegenseite kreuzen und im Tractus spinothalamicus zum Thalamus (Tractus spinothalamicus lateralis), dem Mittelhirn (Tractus spinomesencephalicus) und der Formatio reticularis (Tractus spinoreticularis) verlaufen und dort verarbeitet werden. Im lateralen Thalamus erfolgt eine erneute Umschaltung auf ein drittes Neuron im Ncl. ventralis posteromedialis (VPM)/ Ncl.

ventralis posteriolateralis (VPL). Über das dritte Neuron wird der Schmerzreiz zum primären und sekundären somatosensorischen Cortex projiziert.

Einen anderen Weg bestreiten die Schmerzfasern aus dem Bereich des Gesichtes. Hier erfolgt die Umschaltung vom ersten auf das zweite Neuron im Ganglion trigeminale und die Konduktion im Hirnstamm auf Höhe der Pons. Dort ziehen die Fasern dann im spinalen trigeminalen Trakt zum kaudalen Anteil der Medulla oblongata, wo sie kreuzen und die Transmission auf die Projektionsneurone erfolgt. Von da aus ziehen sie ebenfalls im Tractus spinothalamicus zum Thalamus, in dem die Umschaltung auf den Cortex stattfindet.

Chronische Schmerzen können durch eine langfristig verstärkte synaptische Übertragung bei wiederholter Erregung von Afferenzen innerhalb kürzester Zeit entstehen. Eine Potenzierung der Schmerzsignale ist durch Ca^{2+} -Einstrom an NMDA-Rezeptoren die wahrscheinlichste Ursache für eine zentrale Sensibilisierung im Rückenmark (Speckmann E.J., 2019). Durch diesen Prozess entsteht ein Schmerzgedächtnis, welches als Ursache für chronische Schmerzen diskutiert wird. In Bezug auf Migräne ist es wahrscheinlich, dass solche Prozesse auch in den nozizeptiven Anteilen des ZNS (z.B. Kortex und Thalamus) stattfinden und so zur Chronifizierung der Migräne führen können (Proietti Cecchini & Grazi, 2014).

1.2.2 Pathophysiologie Kopfschmerzen und Migräne

Die Migräne ist eine neurologische Erkrankung, deren genaue Pathophysiologie bisher nicht abschließend geklärt werden konnte. Es handelt sich hierbei am ehesten um eine „Dysfunktion des zentralen Nervensystems“ (Ambrosini, Magis, & Schoenen, 2010), bei der sowohl der cerebrale Cortex, der Hirnstamm, als auch periphere und zentrale Komponenten des trigeminozervikalen Komplexes eine entscheidende Rolle spielen (Ambrosini et al., 2010). Naheliegend ist die Annahme, dass die Migräne primär vom Gehirn selbst gesteuert wird. Hierfür spricht die, für die Migräne typische, circadiane Rhythmik. Als Auslöser der Migränesymptomatik kommt hierbei hauptsächlich eine Aktivierung des Hirnstammes in Betracht, die nachgewiesen nicht sekundär erfolgt (Sitzer M., 2018).

Bei der Entstehung von Kopfschmerzen kommt dem sogenannten trigeminozervikalen Komplex eine große Bedeutung zu. Nach einer Study Review von Bartsch et al. aus dem Jahr 2003 sind die Neurone dieses Komplexes maßgeblich an

der Entstehung der Kopfschmerzsymptomatik beteiligt. Der trigeminozervikale Komplex befindet sich im Hirnstamm und beschreibt eine Struktur, an der nozizeptive Fasern aus dem N. ophthalmicus (Ast des N. trigeminus) und afferente Fasern aus dem Halsbereich wie z.B. der N. occipitalis major, nach Verschaltung auf das zweite Neuron in den oberflächlichen und tiefen Schichten des hinteren Hinterhorns, zusammentreffen. Es entsteht hier also eine funktionelle Verbindung zwischen meningealen Afferenzen (N. ophthalmicus) und zervikalen Afferenzen (z.B. N. occipitalis), die dann weiter mit höheren Strukturen wie dem Thalamus kommuniziert (Bartsch & Goadsby, 2002, 2003).

Migränepatienten zeigen häufig sowohl ausgeprägte Schmerzen im Bereich der Stirn, als auch zusätzliche Symptome wie Nackensteifigkeit oder Hypersensibilität im Hals- und Nackenbereich (Anthony, 1992). Die Kombination aus diesen Symptomen spricht für eine entscheidende Rolle des trigeminozervikalen Komplexes in der Pathophysiologie der Migräne. Eine Besonderheit dieser Struktur ist es, dass dort eine Konvergenz zwischen somatischen spinalen Nerven (N. occipitalis) und viszerale Nerven (z.B. Nerven der intrakraniellen Dura mater) entsteht.

Ein weiterer zentraler Mechanismus ist laut Bartsch et al. an der Entstehung der Kopfschmerzen beteiligt. So kommt es nach starker, wiederholter, hochfrequenter Stimulation nozizeptiver Neuronen zu einer zeitweisen oder langanhaltenden Hyperexzitabilität für afferente Stimulation. Dieser Vorgang wird von den Autoren als „zentrale Sensibilisierung“ beschrieben. Besonders die viszerale Afferenzen des trigeminozervikalen Komplexes sind von diesem Vorgang betroffen, da sie vermehrt aus unmyelinisierten C-Fasern bestehen, die sich auch bei wiederholten Reizen nicht an diese gewöhnen und so zu einer Hyperexzitabilität führen können. Die zentrale Sensibilisierung führt dann zu einer Reduktion des Schwellenwertes. Infolgedessen kommt es zu einer erhöhten Antwort auf afferente Stimulation, welche mit einer Vergrößerung des rezeptiven Feldes einhergeht und zur Rekrutierung zusätzlicher nozizeptiver Fasern führen kann. Klinisch zeigt sich dieses Phänomen in spontanen Schmerzattacken, Allodynie und Hyperalgesie (Bartsch & Goadsby, 2002, 2003). Wie genau es zu dieser Hypersensibilisierung kommt ist noch Gegenstand aktueller Studien. Eine Vermutung ist eine ggf. vorliegende Genmutation, die durch dysfunktionelle Calciumkanäle zu einer Hypersensibilisierung führen kann. Bisher konnte dieser Zusammenhang allerdings nur in einer Studie zur familiären hemiplegischen Migräne sicher festgestellt werden (Ophoff et al., 1996).

Die Kombination aus Konvergenz und Sensibilisierung dient so also als Erklärung für die Entstehung sekundärer Kopfschmerzformen. Auch für primäre Kopfschmerzformen könnte dieser Mechanismus zutreffen, lässt sich allerdings schwer evaluieren, da primäre Kopfschmerzerkrankungen per definitionem nicht mit einer eindeutigen peripheren Pathologie einhergehen, die diesen Mechanismus auslösen könnte (Bartsch & Goadsby, 2003; Kovacs et al., 2011).

Einen Beleg für die Rolle des trigeminozervikalen Komplexes in der Entstehung der Kopfschmerzen, liefert auch eine Block-Design-Studie von Kovacs et al. aus dem Jahr 2010, in der ein gesunder Patient mit externer ONS in verschiedenen Frequenzen stimuliert und die Hirnaktivität mit einem funktionellen MRT aufgezeichnet wurde. Hierbei zeigt sich deutlich eine Zunahme der Aktivität im Thalamus. Da zentrale Strukturen wie der Thalamus nicht mit dem N. occipitalis kommunizieren, muss zuvor eine Verschaltung im trigeminozervikalen Komplex stattgefunden haben (Kovacs et al., 2011)

Auch das trigeminovaskuläre System spielt mutmaßlich eine Rolle in der Entstehung von primären Kopfschmerzformen wie z.B. der Migräne (Bartsch & Goadsby, 2002). Es leitet die einzige sensorische Innervation der zerebralen Gefäße und hat unter pathophysiologischen Bedingungen zusätzlich ein efferentes Potenzial (Sitzer M., 2018). Es besteht aus den Nerven, die aus dem Ganglion trigeminale (Ganglion gasseri) entspringen und sowohl die duralen, als auch die cerebralen Gefäße innervieren. Es handelt sich bei den Neuronen um bipolare Afferenzen, wobei die peripheren Fortsätze hauptsächlich im N. ophthalmicus verlaufen. Diese sind mit den basisnahen großen Hirngefäßen und auch mit den Gefäßen der Pia mater synaptisch verbunden. Der N. trigeminus ist somit der Hauptträger von Schmerzafferenzen der Dura mater und der cerebralen Gefäße. Durch Reizung des Ganglion trigeminale steigt durch eine funktionelle Verbindung mit den Mastzellen in den Gefäßwänden der durale und auch der cerebrale Blutfluss an. Auch in den trigeminalen Neuronen kommen, wie bereits oben beschrieben, verschiedene Neuropeptide wie Substanz-P, CGRP und NKA vor. Ihre genaue Bedeutung ist bisher noch unklar, es gibt aber einige Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Peptide und auftretenden Migräneattacken nachweisen konnten (Lambrou & Matharu, 2012). Auch *May und Goadsby* beschreiben in ihrem 2001 veröffentlichten Paper schon einen möglichen Zusammenhang der Entstehung der Migräne mit der Innervation von schmerzempfindlichen, intrakraniellen Strukturen (z.B. die Dura mater oder größere Gefäße) durch den N. ophthalmicus, welcher als Ast des

N. trigeminus durch das Vorhandensein von Substanz P und CGRP gereizt wird. Diese Substanzen können eine inflammatorische Entzündungsreaktion hervorrufen, die zur Entstehung des Migränereizes führt (May & Goadsby, 2001).

Eine entscheidende Rolle kommt dem trigeminovaskulären System auch als Schutzmechanismus zu. „Das System ist vor Allem eine Antwort auf einen potenziell gefährlichen Reiz“ (Sitzer M., 2018) . Bei primären Kopfschmerzerkrankungen wie der Migräne scheint dieser Schutzmechanismus fehlerbehaftet zu sein, weshalb es auch ohne gefährlichen Reiz zur Schmerzwahrnehmung und migräneassoziierten Beschwerden kommt.

Verschiedene Studien der letzten Jahre befassen sich eingehend mit Hypothesen zur Klärung der Pathogenese der Migräne. Als Ursache der Erkrankungen werden hierbei verschiedene Hypothesen diskutiert. Es kommt sowohl eine Änderung der hypothalamischen Aktivität, als auch das nachgewiesene vermehrte Vorhandensein von CGRP als Auslöser in Frage. Letztere führen zu einer neurogenen Entzündungsreaktion und Vasodilatation in den Gefäßen der Hirnhäute, welche wiederum zur Schmerzentstehung während einer Migräneattacke beitragen können (Speckmann E.J., 2019). Auch ein Zusammenhang mit dem Mangel an Cholesterol in HDL, sowie einem Mangel an Apolipoprotein A1 wird aktuell als Ursache der Migräne in Betracht gezogen (Dussor, 2019).

Sowohl die Schmerzen, als auch eine mögliche Chronifizierung der Migräne können vermutlich durch eine genetische Prädisposition begünstigt werden. Hierbei besteht eine Fehlfunktion des Mechanismus, der für die Beendigung der Migräneattacke verantwortlich ist (Bartsch & Goadsby, 2003; Proietti Cecchini & Grazi, 2014).

1.2.3 Therapie

Die Kosten für Migränepatienten in Deutschland belaufen sich jährlich auf insgesamt 17 Milliarden € für die Gesamtbevölkerung. Das ergibt Ausgaben von 1200 € pro Person (Evers, 2014; Vos et al., 2012). Zustande kommt diese Summe unter anderem durch Arbeitsausfälle, die in Deutschland am acht häufigsten durch Migräne begründet sind (Chen et al., 2015). Doch auch die Medikamentenverschreibungen spielen eine nicht untergeordnete Rolle. In den letzten Jahren haben sich viele Medikamente, sowohl in der Akuttherapie, als auch in der Prophylaxe der chronischen Migräne etabliert und positive Effekte gezeigt. Für den akuten Einsatz eignen sich bei

Versagen von nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sowohl Triptane als auch Ergotamine (Chen et al., 2015). Für die Prophylaxe chronischer Migräne haben sich zusätzlich zu den bisher verordneten β -Blockern, Antikonvulsiva, trizyklischen Antidepressiva und Kalziumkanal-Blockern (Lipton & Bigal, 2008) auch Topiramate als wirkungsvoll erwiesen (Roceanu, Antochi, & Bajenaru, 2014). Obwohl es zahlreiche Medikamente auf dem Markt gibt, finden sich unter den Migränepatienten weiterhin Non-Responder, die per Definition an einer therapierefraktären Migräne leiden, wenn trotz adäquater Therapie über mindestens zwei Monate, kein Erfolg verzeichnet werden kann (Lipton & Bigal, 2008).

Eine Alternative zur Medikamenteneinnahme stellt die Applikation von Onabotulinumtoxin A dar, welches in einer Studie von Roceanu et al. der medikamentösen Prophylaxe mit Topiramate gegenüber gestellt wurde und sowohl eine bessere Compliance, als auch eine Verringerung der Kopfschmerz Tage bewirkte (Roceanu et al., 2014). Trotz des positiven Studienergebnisses ist allerdings festzuhalten, dass Botulinumtoxin nicht für jeden Patienten in Frage kommt und auch noch lange nicht allen Patienten die gewünschte Symptomlinderung verschaffen kann (Yang, Song, Fan, & Ma, 2016).

Da die Pathophysiologie der Erkrankung noch nicht abschließend geklärt werden konnte, gibt es für viele Patienten bisher nur unzureichende Therapiemöglichkeiten. Prinzipiell werden sowohl die Migräne mit Aura, als auch ohne Aura häufig ähnlich behandelt (Vgontzas & Burch, 2018).

In der Akuttherapie der Migräneattacken soll laut der AWMF-Leitlinie von 2018 bei leichten und mittelstarken Migräneattacken zuerst eine Therapie mit Analgetika wie ASS oder NSAR durchgeführt werden. Teilweise sollen diese Substanzen auch bei schweren Migräneattacken zu einer Linderung führen. Sollte eine Beschwerdebesserung unter Einnahme dieser Substanzen ausbleiben, zählen Triptane zu den Mitteln der ersten Wahl. Hierbei ist Sumatriptan, subkutan angewendet, das wirksamste Medikament zur Schmerzlinderung (Diener H.-C., 2018). Es wirkt als Agonist an den Serotoninrezeptoren und bewirkt so eine Hemmung der Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden aus den Nervenendigungen. Gleichzeitig führt die Anwendung von Triptanen allerdings auch zu einer Vasokonstriktion der Gefäße, weshalb diese Therapie bei entsprechenden Vorerkrankungen kontraindiziert ist. Bei Migräne mit Aura sollte mit der Triptaneinnahme erst nach Abklingen der Aura begonnen werden (Speckmann E.J., 2019). In Kombination mit Naproxen zeigen Triptane eine noch bessere Wirksamkeit. Die Behandlung mit Ergotaminen kann in

Einzelfällen noch erfolgen, ist aber mit deutlich mehr unerwünschten Nebenwirkungen verbunden als die Behandlung mit Triptanen, weshalb Ergotamine nicht mehr zum Mittel der ersten Wahl in der Migränetherapie zählen. Medikamente sollten in der Akuttherapie frühzeitig bei einem Migräneanfall eingenommen werden, da sie so am effektivsten wirken können (Diener H.-C., 2018). Die von Lanteri-Minet et al. durchgeführte TEMPO- Studie konnte zeigen, dass eine Einnahme von Triptanen innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn den Anteil an Patienten mit einer deutlichen Schmerzreduktion nach zwei Stunden von 66,7 % auf 80,5 % anheben konnte (Lanteri-Minet, Mick, & Allaf, 2012). Um eine durch Medikamentenübergebrauch induzierte Kopfschmerzerkrankung oder mögliche Chronifizierung zu vermeiden, gilt die Empfehlung an weniger als zehn Tagen im Monat und nicht mehr als drei aufeinander folgenden Tagen von der Akutmedikation Gebrauch zu machen (Hufschmidt A., 2017).

Bei bekannten Triggern, die eine Migräneattacke auslösen, schafft eine Verhaltensmodifikation mit Meidung der auslösenden Faktoren häufig schon erste Abhilfe und sorgt für eine Abnahme der Häufigkeit von Kopfschmerzereignissen. So kann z.B. die Vermeidung von Stress und ein gesundes Schlafverhalten die Migränetage deutlich reduzieren. Sollte hierdurch keine deutliche Frequenzabnahme erreicht werden können, steht auch eine medikamentöse Migräneprophylaxe zur Verfügung. Am besten durch randomisierte Studien belegt, sind β -Blocker (Propranolol und Metoprolol), Kalziumantagonisten (Flunarizin), Antikonvulsiva (Topiramat und Valproinsäure), sowie Amitriptylin. Bei chronischer Migräne kann zusätzlich Onabotulinumtoxin A (Botox) wirksam sein. Die Injektion soll die Ausschüttung von Neurotransmittern, die zur Schmerzentstehung wichtig sind, verhindern (Proietti Cecchini & Grazi, 2014). Auch regelmäßiger Ausdauersport soll präventiv wirksam sein (Diener H.-C., 2018). C. Lampl et al. haben 2001 in einer dreijährigen, kontrolliert, offen prospektiven Studie die Wirkung von Lamotrigin in der Prävention getestet. Lamotrigin ist ein antiglutaminerger Na-Kanal-Inhibitor. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass sich sowohl die Häufigkeit von Aurasymptomen von 1,5 /Monat auf 0,4 /Monat als auch die Dauer der Aura von 27 auf 8 Minuten reduzierte. Zusätzlich berichteten von diesen Patienten etwa $\frac{3}{4}$ der Kohorte über eine Reduktion der Migräneattacken von 2,1 auf 1,2 Attacken /Monat (Lampl, Katsarava, Diener, & Limmroth, 2005). Topiramate wirken vermutlich auf zwei verschiedenen Wegen. Sie sollen zum einen die CSD inhibieren, zum anderen beeinflussen sie die, durch Glutamat ausgelöste, Neurotransmission. Dabei könnten sie sowohl auf

Aurasymptome, als auch auf den Kopfschmerz selbst präventiv wirken (Roceanu et al., 2014).

Aufgrund des vermuteten Zusammenhanges zwischen Migräneschmerzen und einer intrakraniellen entzündlichen Reaktion, wurden Triptane als Therapiemöglichkeit einer Migräne eingeführt. Diese führen zur Blockade der Entzündungsreaktion (May & Goadsby, 2001). Da sie allerdings gleichzeitig zu einer intrakraniellen und koronaren Vasokonstriktion führen, sind sie bei cerebrovaskulär oder kardial vorerkrankten Patienten häufig kontraindiziert (Goldstein et al., 2001). Auch bei einigen Unterformen der Migräne mit Aura (hemiplegische Aura und Migräne mit Hirnstammaura) soll bisher auf die Anwendung von Triptanen aus demselben Grund verzichtet werden (Vgontzas & Burch, 2018). Naheliegender war dann der Therapieversuch mit einem Medikament, welches sowohl die Entzündungsreaktion hemmt, aber gleichzeitig nicht zu einer Vasokonstriktion führt. Nach May et al. führte der Einsatz eines Neurokinin-1-Antagonisten (Substanz-P-Antagonist) im Tierversuch zu ähnlichen Effekten wie Triptane, allerdings ohne den vasokonstriktorischen Effekt. Beim Menschen zeigten sie allerdings kaum Wirkung und Schmerzlinderung (May & Goadsby, 2001), weshalb dieser Therapieversuch in der klinischen Praxis noch weiterer Untersuchungen bedarf.

Das Ziel der Migränetherapie ist es, durch die bestehenden Therapieansätze eine bestmögliche Lebensqualität für den Patienten zu schaffen und gleichzeitig das Nebenwirkungsspektrum so gering wie möglich zu halten. In etwa 80 % der Fälle führt die Therapie bei unkomplizierter Migräne zu einem schnell messbaren Erfolg. Als Therapieerfolg zählt eine Schmerzfreiheit oder Beschwerdebesserung des Patienten zwei Stunden nach Einnahme der Medikation. Dieser Therapieerfolg muss sich bei zwei von drei Migräneattacken zeigen (Sitzer M., 2018). Bei schwerwiegenden Verlaufsformen und chronifizierter Migräne gestaltet sich die Therapie weitaus schwieriger. Eine Heilung der Erkrankung ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht möglich, weshalb es umso wichtiger ist, bestehende Therapiemöglichkeiten, wie die ONS zu optimieren oder neue Angriffspunkte für die medikamentöse Migränetherapie zu finden. Auch das Risiko einer Progression der Migräne durch Medikamentenübergebrauch sollte bei den Therapieempfehlungen nicht außer Acht gelassen werden und ruft nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen wie die ONS auf den Plan (Proietti Cecchini & Grazi, 2014; Roceanu et al., 2014; Yang et al., 2016)

1.3 Okkzipitalnervenstimulation

Aufgrund der zahlreichen austherapierten Migränepatienten ohne signifikante Symptombesserung und des zusätzlich hohen Risikos der Verschlechterung des Migräneverlaufes durch einen Medikamentenübergebrauch, stellt die ONS eine wichtige alternative Behandlungsmethode dar (Yang et al., 2016). Bei dieser Therapieform wird der trigeminozervikale Komplex über Elektroden stimuliert, die subkutan implantiert werden. Die Lage der Elektroden sollte sich am Punkt der Überlappung des N. occipitalis major, N. occipitalis minor und N. occipitalis tertius befinden und so zu 6-8 cm großen Parästhesien im retroaurikulären Bereich führen. Durch die Überlappung von afferenten Fasern des N. trigeminus und des N. occipitalis können die Elektroden Innervationsgebiete beider Nerven modulieren und so zur Schmerzlinderung führen (Lamburu & Matharu, 2012). Der genaue Mechanismus ist allerdings weiterhin nicht abschließend geklärt.

Bisherige Studien über die Effektivität der ONS in Bezug auf das klinische Outcome bei Patienten mit therapierefraktärer Migräne zeigen bisweilen inhomogene Ergebnisse. Teilweise sind signifikante Unterschiede in der Schmerzlinderung nachgewiesen worden, in anderen Studien allerdings auch unzureichende Ergebnisse ohne signifikanten Effekt der ONS. In einer Schlüssel-Studie von Silberstein et al. aus dem Jahr 2012 wurde eine Population mit ONS einer Population mit *Sham- Stimulation* gegenübergestellt. Das Ergebnis zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, sofern für ein positiv zu wertendes Ergebnis eine Schmerzreduktion um 50 % vorausgesetzt wurde. Eine Halbierung der Schmerzintensität stellt das klassische Erfolgskriterium in Medikamentenstudien zur Schmerztherapie dar. Erst wenn der Therapieerfolg schon bei einer Reduktion um 30 % festgesetzt wurde, zeigte sich eine Signifikanz der Ergebnisse zum Vorteil der aktiven Stimulation. Über die genaue Stimulationsfrequenz gibt es in dieser Studie keine Angaben. Es wurde für jeden Patienten individuell eine adäquate Stimulationsfrequenz bestimmt. (Young & Silberstein, 2012).

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Studien, die die Effektivität der ONS in der Migränebehandlung untersucht haben, wie oben beschrieben häufig mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Die Variabilität der Studienergebnisse mag der fehlenden Kenntnis der idealen Stimulationsfrequenz der peripheren Nervenstimulation (PNS) geschuldet sein. In dieser Studie soll daher untersucht

werden, welchen Einfluss eine Modifikation der Stimulationsfrequenz auf die Effektivität der ONS hat.

Bei der ONS handelt es sich um eine Form der PNS, genau genommen einer PNFS also einer peripheren Nervenfeld-Stimulation, die vor allem für die Therapie verschiedener therapierefraktärer Kopfschmerzerkrankungen, wie z.B. Hemicrania continua, Clusterkopfschmerz und chronische Migräne, eingesetzt wird (Brewer et al., 2013). Sie wurde erstmals 1999 von Weiner et al. beschrieben und bei 12 von 13 Patienten mit fraglicher okzipitaler Neuralgie erfolgreich eingesetzt (Weiner & Reed, 1999). Einige Jahre später stellte sich dann in einer PET-Studie heraus, dass 8 der 13 Patienten aus der Studie von Wiener et al. Kriterien für eine chronische Migräne erfüllten und so wurde der Grundstein für die ONS in der Therapie der chronischen Migräne gelegt (Matharu et al., 2004).

Bei der ONS handelt es sich um eine elektrische Stimulation des N. occipitalis major, welcher aus den medialen Ästen des Ramus posterior des zweiten Spinalnerves (C2) hervorgeht. Das Innervationsgebiet dieses Nervs ist der Hinterkopf. Bevor Patienten mit der Möglichkeit einer ONS als präventive Therapie vertraut gemacht werden, haben sie in aller Regel bereits die gängige medikamentöse Migräneprophylaxe, ohne zufriedenstellende Beschwerdelinderung, angewendet. Es handelt sich also bei der Patientengruppe, die durch ONS behandelt wird, um diejenigen, die unter einer chronischen therapierefraktären Migräne leiden. Das ONS System ist durchgängig eingeschaltet und hat so einen präventiven Charakter. Zur Akuttherapie eignet es sich nicht. Bei einer tonischen Stimulation des Nervs im niederfrequenten Bereich empfinden die Patienten („Kribbel“-) Parästhesien im Innervationsgebiet, die ursprünglich als wichtiger Faktor zur effektiven Schmerzlinderung diskutiert wurden (Garcia-Ortega et al., 2019). Studien der Rückenmarksstimulation (*spinal cord stimulation*, SCS), die unter anderem von Kapural L, Thomson S.J. und De Andres J. et al. in den vergangenen Jahren durchgeführt wurden, belegen allerdings, dass zumindest im Bereich der SCS auch bei hochfrequenter Stimulation ohne Parästhesien ein deutlich positiver Effekt zu verzeichnen ist (De Andres et al., 2017; Kapural et al., 2015). Diese Ergebnisse zeigen, dass Parästhesien in diesem Bereich nicht unbedingt notwendig sind, um zu einem deutlichen Benefit für den Patienten zu führen. Deshalb wird in dieser Studie ein Versuch unternommen, auch für die ONS den hochfrequenten Stimulationsbereich zu testen.

Die ersten Open-Label Studies zur Therapie der chronischen Migräne mittels ONS reichen bis ins Jahr 2003 zurück. Nach den ersten positiven Ergebnissen von Popeney et Alo, bei denen in einer retrospektiven, unkontrollierten, konsekutiven Fallserie 25 Patienten mit transformierter Migräne eine ONS im Frequenzbereich von durchschnittlich 55Hz (insgesamt Frequenzen zwischen 25 und 80 Hz) mit deutlich positiven Ergebnissen erhielten (Popeney & Alo, 2003), reihten sich eine Menge weitere Studien mit vielversprechenden Ergebnissen ein (Lambru & Matharu, 2012; Matharu et al., 2004; Oh, Ortega, Bellotte, Whiting, & Alo, 2004). In der 2003 veröffentlichten Studie von Popeney et Alo konnten sowohl die Kopfschmerztage von 75,6 auf 37,5, als auch deren Intensität von 9,3 auf 5,7 (Skala von 1-10) gesenkt werden. Zusätzlich zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität, sowie eine Reduktion der Medikamenteneinnahme. 88 % der Probanden zeigten sich als Responder und verzeichneten so eine Schmerzreduktion oder Abnahme der Kopfschmerztage /Monat von mehr als 50 % (Popeney & Alo, 2003). Zu ähnlichen Ergebnisse kamen auch die im Jahr 2004 durchgeführten Studien von Matharu und Oh et al.. In ersterer Studie zeigten 6 von 8 Patienten eine gute bis exzellente Verbesserung nach ONS, was bedeutete, dass sie nur noch 10 oder weniger Kopfschmerztage pro Monat hatten. Die Stimulationsfrequenz in dieser Studie wurde individuell angepasst und zeigte sich insgesamt zwischen 60 Hz und 130 Hz je nach Präferenz der Studienteilnehmer. Zusätzlich konnte auch in dieser Studie die Medikamenteneinnahme gesenkt und teilweise sogar ganz gestoppt werden (Matharu et al., 2004). Oh et al. bestätigten den positiven Trend und erreichten im 6 Monats Follow-up eine Schmerzreduktion von mehr als 90 % bei 7 der 10 getesteten Patienten. Zwei weitere Patienten gaben eine Schmerzreduktion von immerhin 75-90 % an. Eine Person kam nicht mehr zum Follow-up und konnte so nicht in die Auswertung mit einfließen (Oh et al., 2004).

Nach den positiven Ergebnissen der unverblindeten Studien folgten randomisiert-kontrollierte und verblindete Studien, um eine Signifikanz des Therapieerfolges in Bezug auf Placebothérapien feststellen zu können. Aufgrund der Parästhesien, die bei der üblichen ONS ausgelöst werden, gestaltet sich die Verblindung an dieser Stelle schwierig. Trotzdem konnte im Jahr 2009 eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisiert-kontrollierte PRISM-Studie von Lipton et al. durchgeführt werden, in der sich allerdings kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an KST im Vergleich zwischen Stimulations- und Kontrollgruppe zeigte. Insgesamt wurden 132 Patienten mit chronisch therapierefraktärer Migräne ein ONS-

System implantiert und danach erfolgte eine Randomisierung in zwei Gruppen für insgesamt zwölf Wochen. Daten von 125 Patienten konnten nach 12 Wochen ausgewertet werden, zeigten dann zwar keine signifikanten Ergebnisse aber den Hinweis auf die Tatsache, dass Patienten ohne vorherigen Medikamentenübergebrauch eher von einer ONS profitieren. Insgesamt reduzierten sich die KST pro Monat in der Testgruppe mit einer Stimulationsfrequenz von 60Hz im Durchschnitt um 5,5 Tage, in der Placebogruppe mit einer Stimulationsfrequenz von 2 Hz um 3,9 Tage (Lipton et al., 2009). In darauffolgenden Studien wurden die Implantationskriterien nach dieser eher ernüchternden Studie verschärft und Patienten vorher sorgfältig ausgewählt, psychologisch getestet und häufig Medikamentenübergebrauch als Exklusionskriterium etabliert. In randomisiert-kontrollierten Studien zeigten sich dann deutlich positivere Outcomes (Saper et al., 2011; Silberstein et al., 2012). All diese Studien hatten zwar einen deutlichen Rückgang an Kopfschmerztagen und/oder Intensität als Ergebnis, die Follow-up Zeit war aber in der Regel sehr kurz und reichte von 3 Monaten (Saper et al., 2011) bis hin zu etwa einem Jahr (Dodick et al., 2015; Silberstein et al., 2012).

Die prospektive, unkontrollierte Studie mit dem längsten Follow-up von Rodrigo et al. aus dem Jahr 2017 untersuchte den Erfolg der ONS mit einer Stimulationsfrequenz von 40 Hz bei insgesamt 36 Patienten mit chronischer therapierefraktärer Migräne über einen Gesamtzeitraum von maximal 7 Jahren mit jährlichen Follow-ups. 31 Patienten erreichten das 7-Jahres- Follow-up. Insgesamt sieben Systeme wurden explantiert (zwei aufgrund von Infektionen und fünf, da die Patienten auch nach Ausschaltung des Gerätes beschwerdefrei waren und sich subjektiv „geheilt“ fühlten). Während der jährlichen Follow-ups wurden verschiedene Daten erhoben. Untersucht wurde zum einen die Schmerzintensität anhand der VAS. Diese sank in der Kohorte im Schnitt um $4,9 \pm 2,0$ Punkte wobei 31 Patienten eine >50 % Verbesserung angaben und nur ein Patient keine Verbesserung bemerkte. Auch die Frequenz der Migräneattacken nahm von initial $17,9 \pm 0,1$ Tage im Monat auf $7,3 \pm 7,2$ Tage ab. 5 Patienten gaben beim letzten Follow-up an, keine Migräneattacken mehr zu haben. Auch in Bezug auf die Lebensqualität führte die ONS Behandlung zu deutlich positiven Effekten. So konnte die soziale Aktivität von $64,4 \pm 21,6$ % auf $95,3 \pm 12,3$ % gesteigert werden und 32 Patienten gaben einen normalen Schlaf an. Vor der Studie wussten nur 3 Patienten von einem gesunden Schlaf zu berichten. Auch der Medikamentengebrauch unter ONS zeigte sich deutlich rückläufig. Im letzten Follow-up mussten 40 % der Patienten keine Medikamente mehr nehmen. Vor der

Implantation nahmen sie im Schnitt $4,4 \pm 1,7$ Medikamente ein. Insgesamt zeigte sich eine gute Toleranz der ONS. Zwei Patienten gaben eine schmerzhafte Stimulation an, die aber durch Reprogrammierung aufgehoben werden konnte. Als Komplikationen ließen sich vier Patienten mit Elektrodendislokation, drei mit Infektion und zwei defekte Generatoren verzeichnen (Rodrigo et al., 2017). Diese Studie zeigt im Vergleich zu ihren Vorläuferstudien einen überraschend signifikanten und auch langfristig positiven Effekt der ONS. Laut der Autoren ist dieser Effekt unter Umständen auf die sorgfältige Auswahl der Probanden und die Reihe an Voruntersuchungen sowohl somatisch, als auch psychologisch zurückzuführen (Rodrigo et al., 2017).

Problematisch zeigt sich die hohe Komplikationsrate des Eingriffs. So kommt es bei Patienten gehäuft zu Elektrodendislokation, die vermehrt zu einer Revision führen. Eine von Yang et al. durchgeführte systematische Auswertung von zehn Studien die bis zum Jahr 2013 über die Effektivität der ONS berichteten, zeigt zum einen eine durchschnittliche Komplikationsrate von 66 % (am häufigsten Elektrodendislokation) bei der Therapie durch ONS, zum anderen spiegelt sie die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse in Bezug auf die Erfolgsrate der Therapie wider. Von zehn einbezogenen Studien waren sieben speziell auf die Testung von ONS bei chronischer Migräne ausgerichtet. Nur die unkontrollierten Studien konnten eine deutlich signifikante Schmerzreduktion und Abnahme der Kopfschmerzstage darlegen. Wohingegen die randomisierten, kontrollierten Studien häufig keinen ausreichenden signifikanten Unterschied zwischen ONS-Therapie und der Kontrollgruppe zeigten, wohl aber einen positiven Effekt der Stimulation (Yang et al., 2016).

Weiterhin unklar bleiben die prädiktiven Faktoren für den Erfolg der Therapie, sowie der Einfluss der Stimulationseinstellung auf den Effekt der ONS, weshalb die Testung von ONS in unterschiedlichen Frequenzbereichen Gegenstand dieser Arbeit sein soll.

Der Wirkungsmechanismus der ONS ist nicht eindeutig geklärt (Lambrou & Matharu, 2012). Durchgeführte Studien mit bildgebenden Verfahren, wie MRT und PET, legen die Vermutung nahe, dass durch die Elektrostimulation zentrale Effekte ausgelöst werden (Brewer et al., 2013; Kovacs et al., 2011). Eine frühere Annahme über die Wirkungsweise der ONS ist die von Melzack und Wall im Jahr 1965 aufgestellte „*Gate-control-Theory*“. Hierbei wird davon ausgegangen, dass durch die, mit der Stimulierung peripherer Nerven verbundenen, Aktivierung afferenter Nervenfasern mit großem Durchmesser im spinalen Hinterhorn, die weitere Transmission des Schmerzreizes auf die primär afferenten nozizeptiven Fasern mit

kleinerem Durchmesser inhibiert wird. Dadurch wird verhindert, dass der Schmerzreiz höhere neurale Zentren erreicht. Durch diese „*Gate-control*“ wird die Impulsweiterleitung gestoppt und die Reize werden nicht als Schmerz wahrgenommen (Melzack & Wall, 1965) (Lambrou & Matharu, 2012). Weiterführende Studien im Laufe der Zeit haben zwar gezeigt, dass diese Theorie die Wirkungsweise der ONS bei der Schmerzweiterleitung nicht zu 100 % erklären kann, aber auch nicht gänzlich unbegründet ist.

2010 zeigte die von Kovacs et al. durchgeführte Block-Design-Studie eine, durch MRT sichtbare, Wirkung der ONS auf zentrale Zentren. Hierbei wurde ein gesunder Patient extern über ONS in sieben verschiedenen Frequenzen sowohl tonisch als auch mit *Burst* stimuliert. Es zeigte sich unter der Stimulation eine Abnahme der Aktivität im primären visuellen, auditorischen und somatosensorischen Cortex und in der Amygdala. Vermehrte Aktivität konnte in zentralen Strukturen wie dem Thalamus, frontalen und parietalen Anteilen des Cerebrums und dem Cerebellum dargestellt werden. Demnach könnte die ONS direkt über die Verschaltung im trigeminozervikalen Komplex aktivitätsfördernd auf den Thalamus wirken. Der im Thalamus befindliche Ncl. reticularis fungiert als inhibitorische Schaltstelle und reguliert den sensorischen Input an den Cortex. Wird dieser nun durch ONS vermehrt aktiviert, steigt sein inhibitorisches Potenzial und die Aktivität im Cortex nimmt folglich, wie im bildgebenden Verfahren dargestellt, ab. Damit wäre der Thalamus eine „Schlüsselstruktur“ der Wirkungsweise der ONS (Kovacs et al., 2011). Durch diese Dämpfung der Reizweiterleitung im trigeminozervikalen Komplex könnte die ONS zusätzlich die fortschreitende zentrale Sensibilisierung verhindern (Bartsch & Goadsby, 2003; Popeney & Alo, 2003).

Da es eine nachgewiesene Konvergenz von trigeminalen Afferenzen mit Afferenzen aus dem Halsbereich gibt, kommunizieren hier auch die trigeminalen Fasern mit den okzipitalen Fasern im trigeminozervikalen Komplex. Dies erklärt zum einen eine nozizeptive Weiterleitung von Schmerzreizen ins cervikale als auch ins trigeminale Innervationsgebiet. Zum anderen führt dieser Umstand dazu, dass die ONS zur Schmerztherapie von verschiedenen Kopfschmerzformen eingesetzt werden kann. Nämlich sowohl zur Schmerzbehandlung im Halsbereich, als auch zur Schmerzlinderung im Innervationsbereich des N. trigeminus (Lambrou & Matharu, 2012).

Lange Zeit haben die Parästhesien im Bereich der überschwellig peripheren Nervenstimulation eine scheinbar wichtige Rolle gespielt. So zeigte sich bei allen

Patienten in einer Studie von Popeney et al., in der 25 Patienten die Aktivität der ONS bei chronischer bzw. transformierter Migräne testeten, eine sofortige Schmerzverschlechterung bei Aussetzen der Parästhesien (Popeney & Alo, 2003). Die bisherige Annahme, dass die Parästhesie, die durch die permanente überschwellige Stimulation des N. occipitalis major ausgelöst wird, zur Überlagerung der Schmerzreize bei Migräneattacken führt, ist nach neusten Studien überholt. Walling et al. beschrieben in ihrer 2017 veröffentlichten Studie einen Effekt der ONS auf Ratten, bei denen durch Injektionen der Status einer chronischen Migräne simuliert wurde. Verglichen wurde hierbei die Aktivität im VPM von Ratten, mit täglicher Injektion von entzündungsfördernden Substanzen, im Vergleich zu Ratten, die keine Injektionen erhielten. Beide Gruppen wurden durch ONS stimuliert und nur bei den Tieren mit, durch Injektionen ausgelöstem, Status einer chronischen Migräne, zeigte die Untersuchung des VPM eine abnehmende Aktivität. Zumindest im Tierversuchsmodell legt diese Studie also den Verdacht nahe, dass sich die ONS bei Patienten mit chronischer Migräne dämpfend auf die neuronale Aktivität des VPM auswirkt und so zu einer Beschwerdeverbesserung führt (Walling et al., 2017).

Wichtig bei der Implantation der Elektroden ist ihre genaue Positionierung (Abbildung 1 und 2). Zum einen um die häufigste Nebenwirkung einer Elektrodendislokation möglichst zu vermeiden, zum anderen aber auch, da eine zu tiefe oder zu oberflächliche Platzierung zu unangenehmen Nebenwirkungen führen kann. Während es bei einer zu oberflächlichen Implantation zu Erosion der Elektrode, unangenehmem Brennen beim Einschalten des Gerätes oder gar Unwirksamkeit der Stimulation kommen kann, besteht bei einer zu tiefen Implantation die Gefahr von unangenehmen Muskelkrämpfen oder der ungewollten Innervation der tiefen Nackenmuskulatur.

Abbildung 1. Elektrodenposition des ONS-Systems

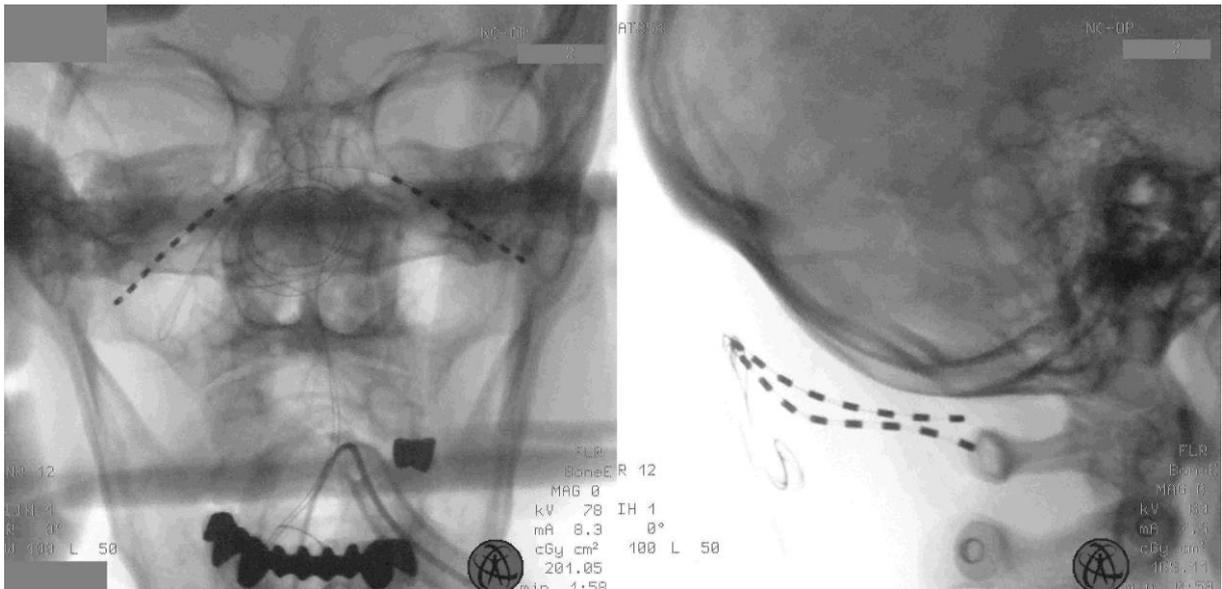


Abb.1: Röntgenaufnahme anterior-posterior. und lateral nach operativer Elektrodenplatzierung eines ONS Systems. (Slotty 2015)

Abbildung 2. Elektrodenpositionierung intraoperativ

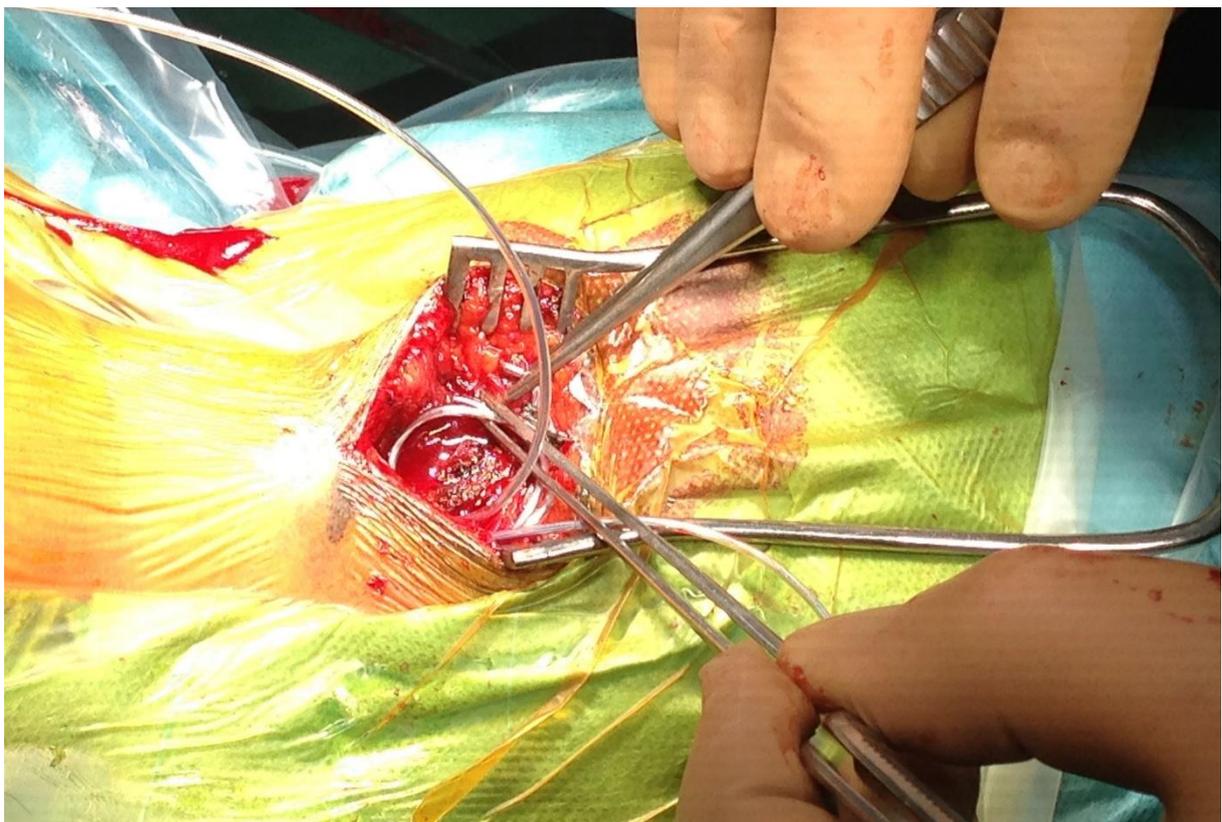


Abb. 2: Anlage der Elektrode des ONS Systems im Bereich der Okzipitalnerven. Man sieht den steril abgedeckten Nackenbereich und Hinterkopf des Patienten mit exakter Positionierung der Elektrode im Bereich des Okzipitalnerven (Slotty 2015)

Im Bereich der ONS liegen bisher nur wenige Daten zum Effekt der hochfrequenten Nervenstimulation vor. Aufgrund der durchaus positiven Studienergebnisse im Bereich der SCS, sind auch Studien im Bereich der ONS denkbar. Gerade da einige Patienten die Parästhesien als störend wahrnehmen, liegt aufgrund dieses Effektes der überschwelliger Stimulation häufig eine Therapielimitierung vor (Schu et al., 2014). Durch hochfrequente Stimulation würden die Parästhesien ausbleiben und mehr Patienten könnten von einer ONS profitieren. 2019 veröffentlichten Garcia- Ortega et al. aufgrund dieser Annahme eine Studie, die den bereits für die SCS beschriebenen Effekt auch für die ONS- Therapie bei chronischen Migränepatienten und Patienten mit Clusterkopfschmerz testete. Eingeschlossen wurden 17 Patienten, davon 12 mit chronischer Migräne (3 Männer, 9 Frauen). 4 von ihnen wurden bereits mit tonischer ONS (tONS) therapiert. Die anderen 8 Patienten wurden neuimplantiert. Untersucht wurden sowohl die Anzahl an Kopfschmerztagen im Monat, als auch die Intensität der Kopfschmerzen. Für jeden Patienten wurde individuell der Schwellenwert bestimmt, an dem Parästhesien auftraten. Danach wurde die Einstellung auf 50% dieses Wertes optimiert und bei 40 Hz stimuliert. Die Patienten konnten über eine Fernbedienung die Amplitude der Stimulation bis zum Schwellenwert beliebig erhöhen. Die Ergebnisse der Studie zeigten sich zweigeteilt. Betrachtete man die gesamte Kohorte, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage bei chronischer Migräne um 10,2 Tage im Monat (präoperativ 26,5 Kopfschmerztage im Monat). Vier von den 12 getesteten Patienten gaben allerdings keine Reduktion der Kopfschmerztage an, wobei die übrigen 8 Patienten sogar eine Reduktion um durchschnittlich 15 Tage im Monat angaben. Bei der Intensität des Schmerzes zeigte sich eine Reduktion um 16 % bei einem Ausgangswert von 7,8 auf der Numeric Pain Rating Scale (NPRS). Im Einzelnen betrachtet fiel auf, dass sich bei 50 % der Patienten sogar eine Reduktion um im Schnitt 32% zeigte. Bei den übrigen Patienten konnte keine Schmerzreduktion festgestellt werden. Die Ergebnisse der Studie zeigen sich also dichotom. Während vier der getesteten Patienten sowohl über eine Reduktion in der Anzahl der Kopfschmerztage im Monat, als auch in ihrer Intensität, berichten, zeigten zwei Patienten keine Verbesserung unter hyperfrequenter Stimulation. Die übrigen sechs Patienten konnten entweder eine Verbesserung in der Anzahl der Kopfschmerztage oder in ihrer Intensität verzeichnen (Garcia-Ortega et al., 2019). Die Studienergebnisse zeigen also zum einen, dass Parästhesien zur präventiven Therapie bei chronischer Migräne nicht zwangsläufig notwendig sind, zum anderen

spiegeln sie das bereits in Studien zur tONS aufgetretene Problem wider, dass die Therapie sowohl die Häufigkeit der Beschwerden, als auch ihre Intensität lindern kann. Die hierfür ausschlaggebenden Kriterien bleiben aber weiterhin unklar.

Bereits im Jahr 2015 führten Slotty et al. eine doppelt-verblindete Studie durch, um die Effektivität der ONS im Vergleich zur Placebostimulation adäquat zu testen. Da eine überschwellige Stimulation aufgrund der Parästhesien nicht verblindet werden kann, durchliefen acht Patienten mit bereits implantierten, gut eingestelltem (>30 % Schmerzlinderung über mindestens drei Monate postoperativ) ONS-System für jeweils sieben Tage drei verschiedene Stimulationsprogramme. Hierunter war eine überschwellige Stimulation mit Parästhesien, eine unterchwellige (Amplitude grade unterhalb des Schwellenwertes) und eine Placebo Stimulation (IPG auf 0,1 mA eingestellt) ohne Parästhesien. Die Stimulationsfrequenz wurde auf durchschnittlich 37,9 Hz festgelegt (insgesamt Stimulationsfrequenzen zwischen 30 Hz und 80 Hz). Sowohl die überschwellige, als auch die unterchwellige Stimulation zeigten sich der Placebostimulation überlegen. Ein präoperativer VAS von $8,2 \pm 1,2$ konnte sich bei der überschweligen Stimulation auf $2,0 \pm 1,5$ und bei der unterchweligen Stimulation immerhin auf $5,7 \pm 2,1$ senken. In der Phase der Placebostimulation gaben die Patienten einen VAS von $8,5 \pm 1,0$ an. In dieser Studie zeigte sich also, dass die unterchwellige Stimulation zwar eine Option in der Therapie der chronischen Migräne darstellt, die besten Ergebnisse aber durchaus mit der überschweligen Stimulation erreicht werden (Slotty et al., 2015).

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Therapiemöglichkeit der ONS bei Patienten mit chronisch therapierefraktärer Migräne im Hinblick auf eine Änderung der Stimulationsfrequenz zu untersuchen. Bei dieser Arbeit handelt es sich um die erste Studie, welche die Stimulation durch ONS im hochfrequenten Bereich untersucht. Bisher wurde in den vorangegangenen Studien immer im Standardbereich von ca. 40-130 Hz stimuliert und die Therapieerfolge so ausgewertet. Eine Erhöhung der Stimulationsfrequenz war bisher kaum Inhalt anderer Arbeiten und wenn, dann nur gerade im hochfrequenten Bereich bei dem die Parästhesien ausbleiben. Aufgrund der bereits erfolgsversprechenden Ergebnisse in einigen Studien zur hochfrequenten Stimulation in der SCS, soll anhand dieser Studie gezeigt werden, ob sich eine

hochfrequente Stimulation auch in der ONS etablieren kann und zu ähnlichen Ergebnissen führt.

Die Einstellungen der Stimulationsparameter sollen zu einer deutlichen Beschwerdereduktion und zu einem stabilen klinischen Outcome in der Therapie der chronischen therapierefraktären Migräne führen. Da bisher nur wenig Daten zu dieser Form der Migränetherapie vorliegen, ist es das Ziel dieser Arbeit Klarheit über einen weiteren Einflussfaktor auf die Erfolgsquote der okzipitalen Nervenstimulation zu erlangen.

Die ONS wird bereits bei vielen austerapierten Kopfschmerzpatienten angewandt. Das klinische Outcome ist jedoch bisher variabel und nicht immer kann das Ziel der Schmerzreduktion für die Patienten erreicht werden.

Langfristig soll mit dieser Arbeit die Therapieoption der ONS weiter verbessert und gefestigt werden. Zusätzlich soll dazu angeregt werden, die anderen Stimulationsparameter (Pulsbreite und Amplitude, sowie Kontaktbelegung und damit Parästhesieabdeckung) zu untersuchen und gegebenenfalls anzupassen, um eine möglichst gezielte Schmerzlinderung und dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zu erreichen. Da in Studien zur SCS die Ergebnisse in Bezug auf Schmerzreduktion weniger dichotom verteilt sind als in der ONS, besteht die Annahme, dass eine hochfrequente Stimulation von Vorteil für die Patienten sein kann.

Durch Verbesserung der Einstellungen in der Therapie mit ONS, sollen Migränepatienten zuverlässig und sicher von der neuen Therapieform profitieren können.

Ein weiteres Ziel der Arbeit ist es, Komplikationen in der operativen Versorgung der ONS Patienten aufzuzeigen und die Revisionsrate, durch genaues Untersuchen der häufigsten Fehlerquellen und Vermeidung dieser, möglichst gering zu halten.

2 Materialien und Methoden

2.1 Selektion der Patientinnen/ Patienten

Die Patientinnen und Patienten wurden während ihren regulären Nachsorgeterminen nach der Implantation ihres Stimulators über die Studie informiert und aufgeklärt. Zur Teilnahme waren nur diejenigen geeignet, die die ONS aufgrund einer therapierefraktären Migräne und seit mindestens drei Monaten anwenden. Bei schriftlicher Unterzeichnung der Patientenaufklärung und der Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie und patientenbezogenen Datennutzung, konnten die Patienten in die Studie aufgenommen werden. Danach folgte die erste Befragung mittels Fragebögen und der VAS zum aktuellen Schmerzempfinden.

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- Chronisch therapierefraktäre Migräne
- Funktionales ONS- System mit ausbleibendem Therapieerfolg über einen Beobachtungszeitraum von mindestens drei Monaten;
- Stabile Medikation über den Studienzeitraum, keine Änderung der Medikation bis zwei Wochen vor Studienbeginn
- Schriftliches Einverständnis in die Teilnahme an der Studie.

Ausschlusskriterien:

- Fehlende Einsicht in die Hintergründe und Rahmenbedingungen der Studie
- Medizinische oder technische Gründe, die eine Umprogrammierung des Aggregates unmöglich machen
- Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft

Die ONS- Patienten wurden bei ihren Nachsorgeuntersuchungen in der neurochirurgischen Sprechstunde des Universitätsklinikums Düsseldorf über die

Studie in Kenntnis gesetzt und über die Teilnahmebedingungen, die Durchführung und das Ziel der Studie informiert.

2.2 Untersuchungsablauf

Die Studie dient der Überprüfung der Wirksamkeit von verschiedenen Stimulationsfrequenzen bei Migränepatienten mit implantiertem Okzipitalnervenstimulator. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Patienten deshalb in einer nicht verblindeten, prospektiv klinischen Studie sowohl mit der bisherigen Standardfrequenz (50 Hz), als auch mit zwei hochfrequenten Einstellungen (500 Hz und 1500 Hz) für einen festgelegten Zeitraum von vier Wochen stimuliert.

Nach jeder der drei Testphasen mit unterschiedlichen Frequenzeinstellungen von 50 Hz, 500 Hz und 1500 Hz wurden die Patienten entweder zu einem Termin einbestellt oder telefonisch befragt und daran erinnert, die ausgehändigten Fragebögen auszufüllen. Die Zeitspannen für die Testungen einzelner Frequenzen wurden vorher auf vier Wochen festgelegt und die Programme dann vom Teilnehmer selbst zum angegebenen Zeitraum eingestellt. Die Umstellung auf die nächste Frequenz sollte ohne Zwischenpausen erfolgen. Die dazugehörigen Fragebögen haben die Studienteilnehmer mit nach Hause genommen und zum regulären nächsten Nachsorgetermin ausgefüllt mitgebracht oder schon vorher per Post an die Klinik geschickt.

Verwendet wurden Algovita Rückenmarksstimulationssysteme der Firma Nuvectra Corporation® aus Texas, USA (ehemals Algostim LLC.). Die Studienteilnehmer wurden zum Teil zu gesonderten Terminen einbestellt, um die Geräte auf die höheren Frequenzen umzustellen und die Fragebögen für die vorangegangene Testphase auszufüllen. Bei Teilnehmern mit einer weiten Anreise oder solche, denen es aus anderen Gründen nicht möglich war, zu gesonderten Terminen zu erscheinen, wurden die unterschiedlichen Programme, während eines regulären Sprechstundentermins, auf ihrem Gerät hinterlegt und dann eigenständig nach jeweils vier Wochen eingeschaltet. Auch eine telefonische Rücksprache zur Erfassung des Schmerzlevels und der Verträglichkeit des neuen hochfrequenten Programmes hat in diesen Fällen stattgefunden.

Um eine Verbesserung oder Verschlechterung des klinischen Bildes erfassen zu können, wurden im Rahmen der Studie sowohl die VAS, als auch die Kopfschmerztage

und Anzahl der Migräneattacken mithilfe eines Kopfschmerztagebuches notiert und im Anschluss ausgewertet. Des Weiteren hat jeder Patient nach den einzelnen Testphasen verschiedene etablierte Fragebögen wie den SF-36, *McGill Pain Questionnaire* und *HIT-6* Fragebogen ausgefüllt.

Mit dem VAS- Score, lässt sich die Schmerzintensität objektivieren. Der Patient wird gebeten seine Schmerzen auf einer Skala von 0-10 einzuordnen, wobei gilt: 0= Keine Schmerzen und 10= die am Schlimmsten vorstellbaren Schmerzen. Auch nach Kopfschmerztagen und Migränetagen im vorangegangenen Testzeitraum wurde gefragt und, wenn aufgrund der Compliance der Patienten möglich, wurden diese Angaben auch durch ein Schmerztagebuch validiert.

Der HIT-6 Fragebogen wurde ausgefüllt, um die Einschränkung der Alltagsbewältigung durch Kopfschmerzen zu evaluieren. Des Weiteren wurden auch der SF-36 Fragebogen zur Beurteilung der krankheitsunspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der McGill Pain Questionnaire zur Evaluation der Schmerzqualität und – intensität ausgefüllt.

Um sicher zu gehen, dass die Medikation während den Testphasen nicht geändert wurde, war auch die pharmakologische Behandlung Bestandteil des Patientengesprächs und wurde notiert.

2.2.1 HIT- 6 Fragebogen

Der Fragebogen richtet sich gezielt an Kopfschmerzpatienten und die damit verbundenen Einschränkungen in der Alltagsbewältigung. Im Einzelnen geht es hierbei um die Häufigkeit von starken Kopfschmerzen, Einschränkungen im Bereich Haushalt, Arbeit und Freizeit, um Müdigkeit und das Verlangen nach Ruhe, welches durch die Kopfschmerzen ausgelöst wird. Zusätzlich werden Stimmungsschwankungen und Konzentrationsschwäche durch Kopfschmerzen erfragt. Dem Patienten werden sechs verschiedene Aussagen zu Einschränkungen im alltäglichen Leben vorgelegt, wobei der Patient sich bei jeder der Aussagen für eine von fünf Häufigkeitsangaben zwischen „Nie“ und „Immer“ entscheiden muss. Für die fünf unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten gibt es jeweils Punkte die verteilt werden.

- Nie = 6 Punkte
- Selten = 9 Punkte

- Manchmal = 10 Punkte
- Sehr oft = 11 Punkte
- Immer = 13 Punkte

Für jede Aussage darf nur eine Antwort angekreuzt werden. Am Ende werden alle Punkte addiert und die Gesamtpunktzahl notiert. Anhand der Gesamtpunktzahl lässt sich die Alltagseinschränkung durch Kopfschmerzen in vier Klassen einteilen (Klasse I: 30-49 Punkte, Klasse II: 50-55 Punkte, Klasse III: 56-59 Punkte, Klasse IV: >60 Punkte). Der Fragebogen findet sich im Anhang.

2.2.2 McGill Pain Questionnaire

Der *McGill Pain Questionnaire* ist ein Fragebogen zum krankheitsunspezifischen Gesundheitszustand, der aus zwölf verschiedenen Fragen/Fragengruppen besteht. Hierbei werden für jede Antwortmöglichkeit Punkte vergeben. Es wird sowohl nach dem subjektiven gesundheitlichen Befinden, der Einschränkung in alltäglichen Tätigkeiten, dem seelischen Befinden, als auch der Schmerzintensität, gefragt. Am Ende des Fragebogens werden die gesammelten Punktzahlen zusammengerechnet und erfasst. Der Fragebogen befindet sich im Anhang.

2.2.3 Short- Form 36 (SF-36)

Der SF-36 Schmerzfragebogen besteht aus drei Fragetypen, mit denen sowohl die Schmerzqualität, als auch die Schmerzintensität erfasst werden soll. Zunächst werden 15 Schmerzqualitäten abgefragt bei denen sich der Patient entscheiden muss ob er diese „gar nicht“ (0 Punkte), „gering/leicht“ (1 Punkt), „mäßig“ (2 Punkte) oder „stark“ (3 Punkte) verspürt. Bei der nächsten Frage wird die momentane Schmerzintensität auf der Visuellen Analog Skala zwischen 0 (= schmerzfrei) und 100 (= denkbar schlimmster Schmerz) kategorisiert. Zuletzt wird noch nach der gesamten Schmerzerfahrung gefragt, bei der sich der Patient für eine von sechs Antwortmöglichkeiten von „schmerzfrei“ (0 Punkte) bis „qualvoll“ (5 Punkte) entscheiden muss. Abschließend werden alle erreichten Punkte addiert und notiert. Der Fragebogen findet sich im Anhang.

2.2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand der Datensätze der Patienten, von denen zum Endzeitpunkt der Studie Ergebnisse aller drei Testphasen vorlagen. Die Durchführung der statistischen Analyse erfolgte im Rahmen eines Friedmantests. Dieser eignet sich zur Datenanalyse von Datensätzen mit mehr als zwei Variablen. Im Fall dieser Studie konnten so die Ergebnisse von drei Stimulationsfrequenzen (50 Hz, 500 Hz und 1500 Hz) miteinander verglichen werden. Die Daten müssen zur Durchführung eines Friedmantests nicht normalverteilt, jedoch ordinal skaliert sein. Anschließend wurde mit der χ^2 -Formel das Ergebnis der Teststatistik bestimmt.

2.3 Ethische Aspekte

Es liegt für die Durchführung dieser Studie ein Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf (interne Nummer 5533R) vor.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines und demographische Daten

Initial in die Studie eingeschlossen und aufgeklärt wurden 25 Patienten und Patientinnen mit chronischer therapierefraktärer Migräne. Von diesem Patientenkollektiv waren 7 männliche Probanden (28 %) und 18 weibliche Probanden (72 %). Das durchschnittliche Alter bei Studienbeginn lag bei 52,2 Jahren, wobei die älteste Patientin 81 Jahre alt war und der jüngste Patient 28 Jahre. Bei drei der eingeschlossenen Patienten, erfolgte keine Testung der Frequenzen, da das Gerät noch vor Studienbeginn aufgrund von Komplikationen wieder explantiert wurde. Eine weitere Patientin konnte an der Frequenztestung nicht partizipieren, da sie durch die Stimulation einen stechenden intrakraniellen Schmerz verspürte und zeitnah wieder explantiert wurde. In die aktive Testphase starteten also von den anfangs 25 eingeschlossenen Patienten nur 21 Patienten (7 männlich, 14 weiblich). Alle drei

vorgesehenen Frequenzen (50 Hz, 500 Hz und 1500 Hz) wurden nur von insgesamt 11 Patient-/innen (52,4 %) der verbliebenen 21 Patienten getestet (Abbildung 3). Gründe hierfür waren hauptsächlich die hohe Komplikationsrate der implantierten ONS-Systeme mit zahlreichen Revisionen und auch die Verunsicherung der Patientin bei Ausbleiben einer Schmerzbesserung während der Testphasen der verschiedenen Frequenzen. Auf die weiteren Gründe für die geringe Compliance wird im Diskussionsteil noch näher eingegangen.

Abbildung 3. Verteilung des Studienkollektivs

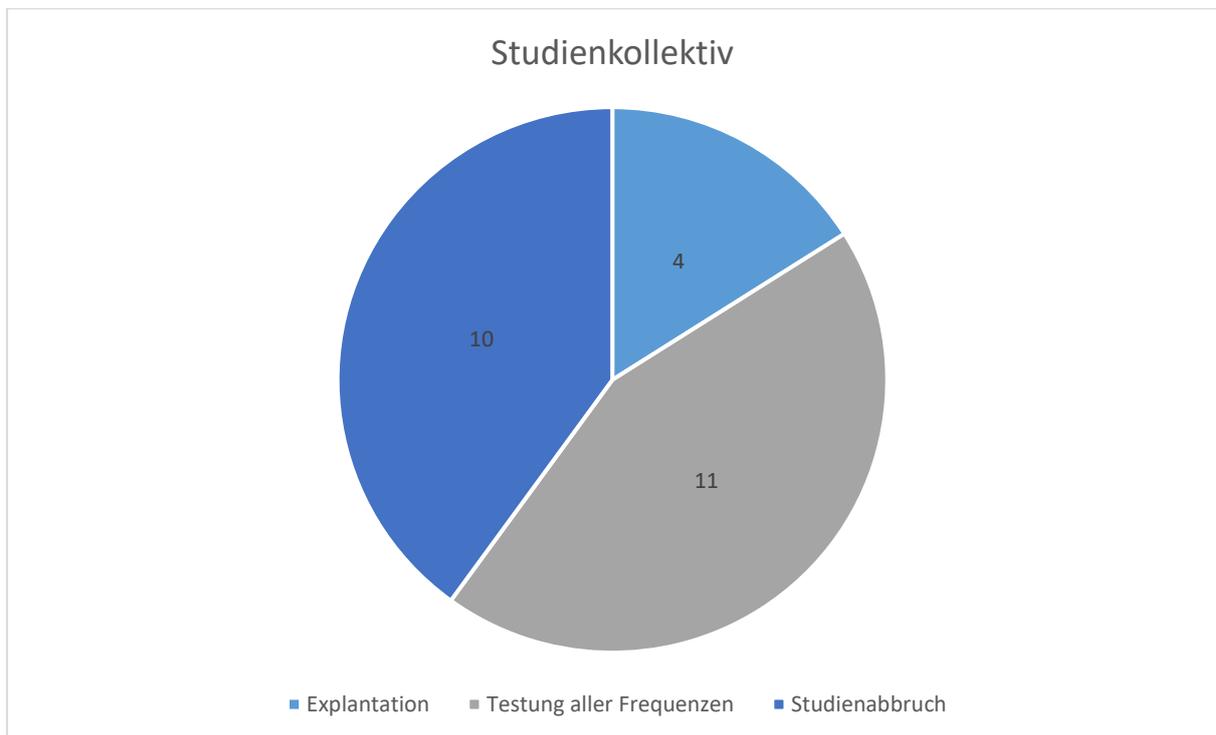


Abb. 3: Die Abbildung zeigt die Verteilung an Probanden, welche entweder alle Frequenzen getestet haben, die Studie vorzeitig abgebrochen haben oder explantiert wurden. Im grauen Bereich sieht man die Patienten mit Testung aller Frequenzbereiche, hellblau die Anzahl an Explantationen und dunkelblau die Anzahl an Studienabbrüchen ohne abschließende Testung aller Frequenzen.

Nach Abschluss der Studie entschieden sich 5 Patienten (45,4 %) dafür, wieder mit den ursprünglichen 50 Hz stimuliert zu werden, zwei Patienten (18,2 %) entschieden sich für die Stimulation mit 500 Hz und vier Patienten (36,4 %) präferierten die hochfrequente Stimulation mit 1500 Hz (Abbildung 4). Die hochfrequente Stimulation mit 1500Hz wurde von zwei Patienten als sehr störend wahrgenommen. Zum einen sei die Stimulation mit extrem hohen Ladezeiten des IPG verbunden

gewesen, zum anderen habe eine der beiden Patienten eine enorme Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes bei 1500 Hz bemerkt. Einen geschlechtsspezifischen Unterschied gab es bei der Wahl der definitiven Stimulation nicht.

Abbildung 4. Gewählte Stimulationsfrequenz nach Ende der Studie.

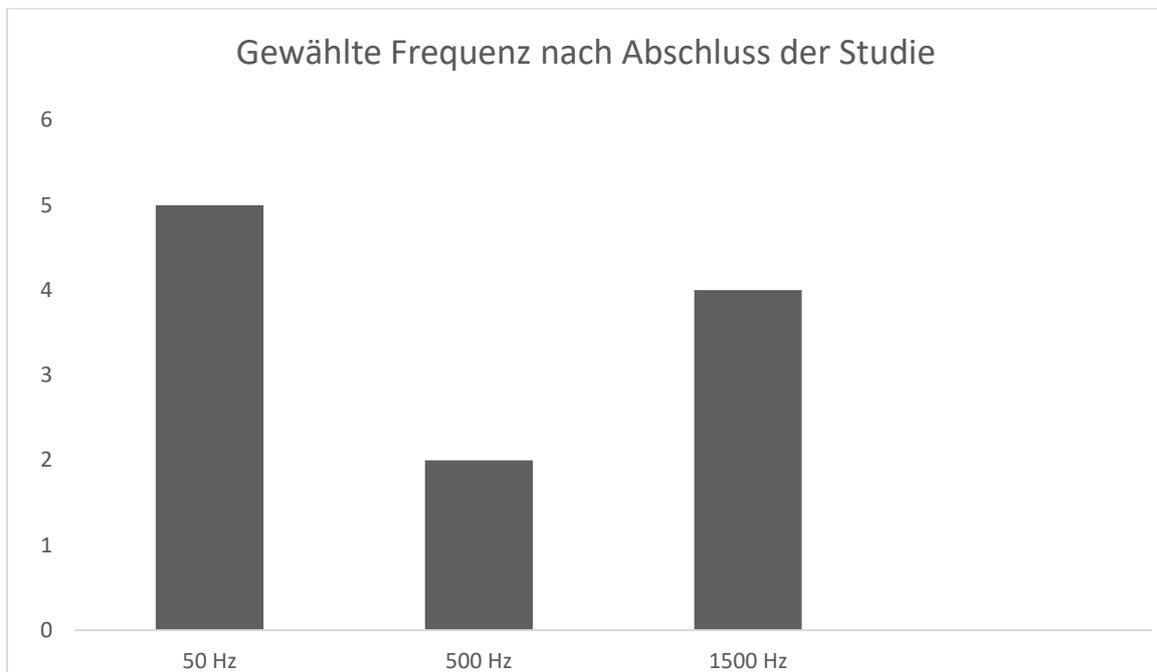


Abb. 4: Auf der vertikalen Achse die Anzahl der Probanden welche sich nach der Studie für die jeweilige Frequenz 50Hz, 500Hz und 1500 Hz auf der horizontalen Achse entschieden haben. Hz: Hertz

Von den 10 Patienten (47,6 %), die nicht alle Frequenzen getestet haben, lagen zum Endzeitpunkt der Studie keine endgültigen Daten über die weitere Stimulation vor.

3.2 Entwicklung der Schmerzintensität- und Qualität bei Frequenzänderung

Die Auswertung über die Entwicklung der Schmerzqualität- und intensität erfolgte im Rahmen eines Friedmantests über die Parameter KST, VASmax und Migräneattacken im Monat in den verschiedenen Frequenzbereichen. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der durchschnittlichen Angaben über die Schmerzintensität im Rahmen der VAS für die unterschiedlichen Testfrequenzen. Die mit Studienbeginn ausgehändigten Fragebögen (Hit-6, SF-36 und McGill Pain-Questionnaire) konnten

nicht in die Datenauswertung einbezogen werden, da diese von den Patienten nur sehr sporadisch zu Folgeterminen mitgebracht und ausgefüllt wurden.

3.2.1 Kopfschmerztage

Die Verteilung der Kopfschmerztage zeigte sich sehr inhomogen (Abbildung 5). Bei einer niedrigfrequenten Stimulation mit 50 Hz gaben vergleichsweise viele Patienten eine geringe Anzahl von höchstens 20 Kopfschmerztagen im Monat an. Ein Patient erreichte sogar einen Monat ohne Kopfschmerztage. Im oberen Bereich von 30 Kopfschmerztagen /Monat finden sich Ergebnisse aus allen drei Stimulationsfrequenzen. Hauptsächlich ist jedoch die hochfrequente Stimulation auffällig häufig mit vielen Kopfschmerztagen vertreten. Lediglich ein Patient gab bei hochfrequenter Stimulation einen Wert von unter 15 Kopfschmerztagen /Monat an. Die niedrigste Anzahl an Kopfschmerztagen wurde im Schnitt mit einer Stimulation von 50 Hz erreicht.

Abbildung 5. Anzahl der Kopfschmerztage in Abhängigkeit der Stimulationsfrequenz

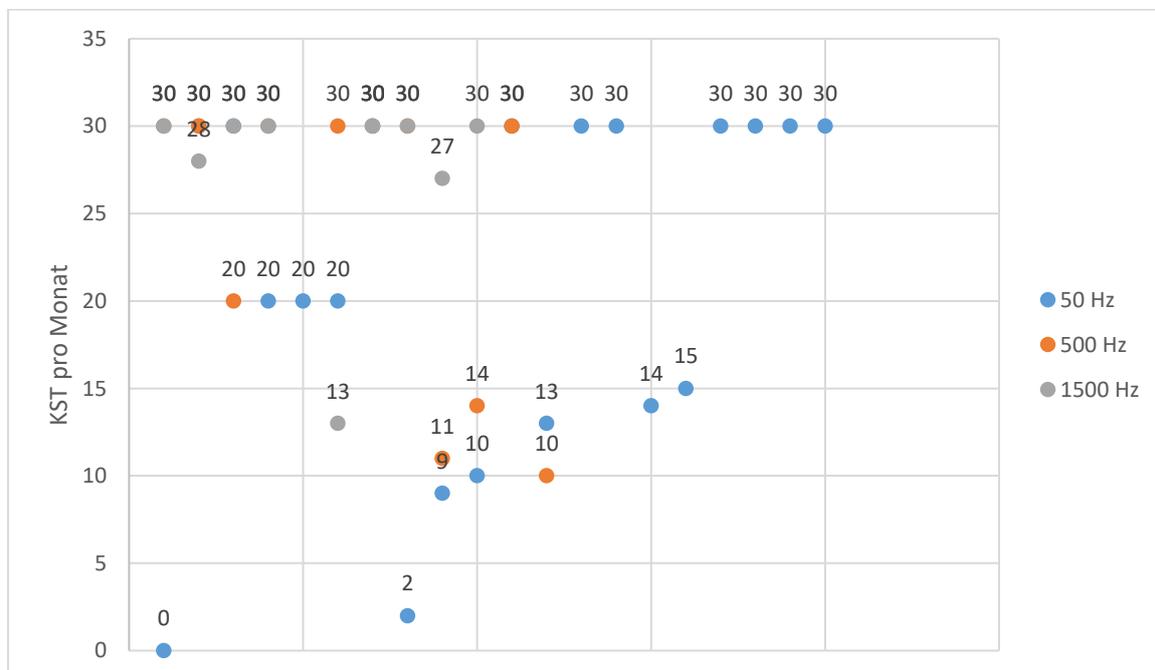


Abb. 4: Auf der vertikalen Achse ist die Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat dargelegt. Die farbigen Punkte stehen für Stimulationsfrequenzen von 50, 500 und 1500 Hz. Jeder Punkt spiegelt die vorliegenden Angaben über die monatlichen Kopfschmerztage eines Probanden für die bestimmte Stimulationsfrequenz wider. KST: Kopfschmerztage, Hz: Hertz

3.2.2 Maximale Schmerzintensität (VASmax)

Die durchschnittliche Schmerzintensität, gemessen am maximalen VAS-Score für jede Frequenz unterscheidet sich nur sehr geringfügig. Im Durchschnitt lag das maximale Schmerzniveau auf einer Skala von 1-10 bei allen Frequenzen zwischen 7 und 9 (Tabelle 6). Der niedrigste und somit beste Wert wurde bei einer Stimulation mit 50 Hz erreicht und beträgt 7. Zwischen 500 Hz und 1500 Hz liegt nur ein sehr geringer Unterschied von 0,3 zugunsten von der hochfrequenten Stimulation mit 1500 Hz (8,5 vs. 8,8)

Tabelle 6. VASmax in Abhängigkeit zu den Stimulationsfrequenzen

<i>Stimulationsfrequenz</i>	<i>VASmax</i>
50 Hz	7
500 Hz	8,8
1500 Hz	8,5

Tab. 6: VASmax in Abhängigkeit zu den Stimulationsfrequenzen 50 Hz, 500 Hz und 1500 Hz. Auf der VASmax können Werte zwischen 0 und 10 angegeben werden wobei 10 den höchstmöglichen Schmerzzustand beschreibt. Hierbei geht es nicht um den durchschnittlichen Wert auf der Skala sondern die höchsten Schmerzen, die man unter der getesteten Frequenz erlebt hat. VASmax: Maximaler Schmerz auf der visuellen Analogskala, Hz: Hertz

3.2.3 Durchschnittliche Schmerzintensität pro Monat auf der visuellen Analogskala (VAS)

Bei der Auswertung der durchschnittlichen Schmerzintensität im Monat gab es ebenfalls nur wenig Unterschiede zwischen den Stimulationsfrequenzen. Hierbei unterscheiden sich die Werte der Angaben nur in der Nachkommastelle im Bereich von 4. Am wenigsten intensive Schmerzen über den Monat verteilt gaben hier die Patienten mit einer Stimulationsfrequenz von 500 Hz an (4,1). Der Höchstwert von 4,5 bei einer Stimulation von 50 Hz liegt nur unwesentlich höher, weshalb sich schon vermuten lässt, dass es für diesen Parameter keinen signifikanten Unterschied der Frequenzen gibt.

Abbildung 6. Durchschnittswert auf der VAS im Vergleich zum VASmax in Abhängigkeit zur Stimulationsfrequenz

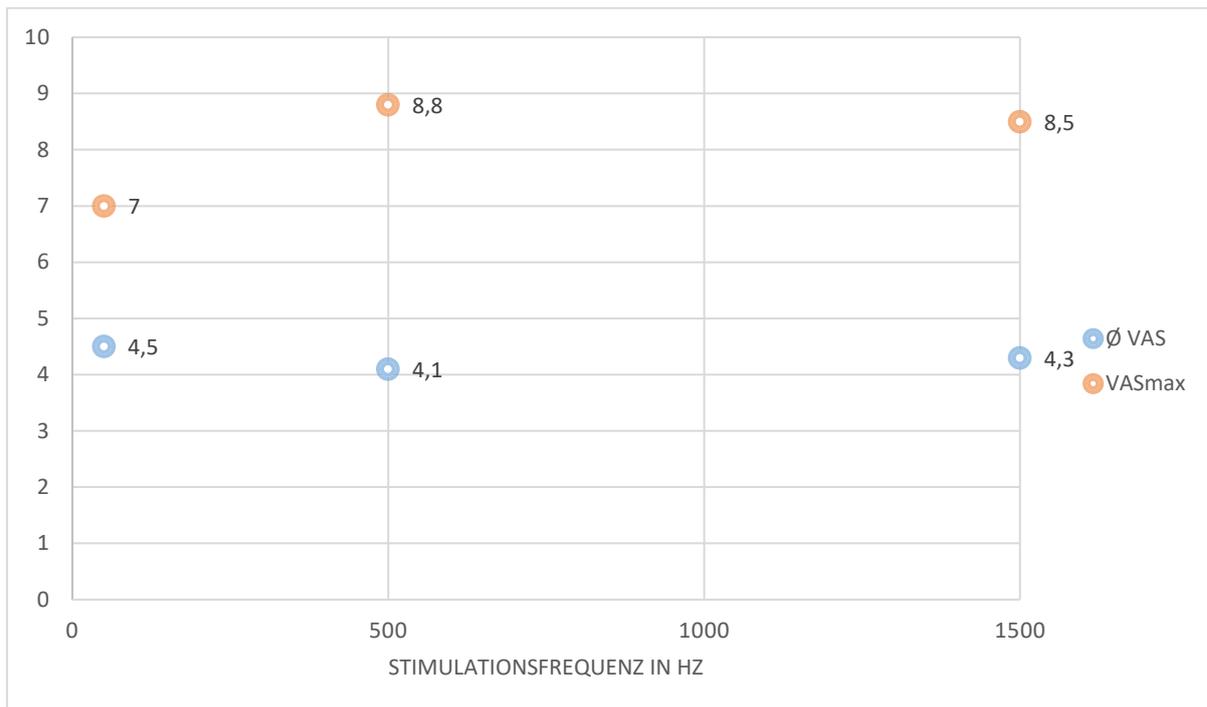


Abb. 6: Diese Abbildung beschreibt die durchschnittlichen VAS-Werte aller Probanden unter den gewählten Stimulationsfrequenzen mit den durchschnittlichen maximalen VAS- Werten (VASmax), die unter den jeweiligen Stimulationsfrequenzen angegeben wurden. Auf der vertikalen Achse finden sich die Zahlenwerte 0-10 zur Angabe von VAS und VASmax. Auf der Horizontalen sind die getesteten Frequenzen abgebildet. Die blauen Punkte stehen für den jeweiligen durchschnittlichen VAS-Wert, die orangenen Punkte für den VASmax. VAS: Visuelle Analogskala, VASmax: Maximaler Schmerz auf der visuellen Analogskala, Hz: Hertz

Auf den ersten Blick lässt sich nach Auswertung aller gesammelten Datensätze vermuten, dass der Unterschied zwischen den einzelnen Stimulationsfrequenzen nur marginal ist. So gaben Patienten mit einer Stimulation von 50 Hz im Schnitt die wenigsten Kopfschmerztage, sowie den niedrigsten VASmax an und hatten damit auch eine geringere Schmerzintensität. Bei einer Stimulation mit 500 Hz war die Schmerzintensität auf den Monat gerechnet am geringsten. Um die Signifikanz der Daten genauer zu untersuchen wurde im Folgenden ein Friedmantest durchgeführt.

3.2.4 Friedman-Test

Mithilfe des Friedmantests wurden nur die Daten von Patienten ausgewertet, die für einen zu untersuchenden Parameter Angaben für alle drei Frequenzbereiche gemacht haben. Hieraus ergab sich die folgende Anzahl an Datensätzen:

Tabelle 7. Anzahl der Patientin mit Angaben aus allen Stimulationsfrequenzen

	KST	VASmax	Migräneattacken/ Monat
Probanden mit Angaben in allen Frequenzbereichen	8	4	3

Tab. 7: In der Kopfzeile finden sich die verschiedenen Parameter, die zur Auswertung der Ergebnisse den größten Teil der Analyse ausmachten. In den Spalten zeigt sich die definitive Anzahl aller Probanden die zu dem jeweiligen Analysekriterium in allen Frequenzbereichen Angaben gemacht haben. KST: Kopfschmerztage, VASmax: Maximaler Schmerz auf der visuellen Analogskala

Ausgewertet wurden in Bezug auf die Frequenzen 50 Hz, 500 Hz, und 1500 Hz also die KST, VASmax und die durchschnittliche Anzahl der Migräneattacken im Monat. Bei KST wurden die Daten von acht Patienten verglichen, bei VASmax vier Patienten und bei Migräneattacken drei (Tabelle 7).

Bei drei zu untersuchenden Parametern wurden zwei Freiheitsgrade festgelegt. Bei einem α - Fehlerniveau von 0,05 liegt der kritische Wert für unsere Analyse bei 5,99. Die Teststatistik wurde dann nach der χ^2 -Formel (Abbildung 7) berechnet und führte zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 8. Datensätze und Ergebnisse des Friedmantests

	KST	VASmax	Migräneattacken pro Monat
Messungen (k)	3	3	3
Probanden (n)	8	4	3
α- Niveau	0,05	0,05	0,05
Ergebnis			
Teststatistik	0,12	1	13,02

Tab. 8: Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Datenanalyse für die Parameter Kopfschmerztage VASmax und Migräneattacken pro Monat zum α- Niveau von 0,05. KST: Kopfschmerztage, VASmax: Maximaler Schmerz auf der visuellen Analogskala.

Abbildung 7. Chi²-Formel

$$\frac{12}{n * k * (k + 1)} * \sum_{j=1}^k R_j^2 - 3 * n * (k + 1) \\ 1 - \frac{\sum_{j=1}^m (t_j^3 - t_j)}{n * k * (k^2 - 1)}$$

Abb.7: Chi²-Formel zur Bestimmung der Teststatistik

Da sowohl bei KST als auch beim VASmax das Ergebnis der Teststatistik unterhalb des kritischen Wertes von 5,99 liegt, kann für diese beiden Parameter die Nullhypothese nicht verworfen werden. Das bedeutet, dass es keinen signifikanten Unterschied der Frequenzen auf die Quantität und die Schmerzintensität der Kopfschmerzen gibt. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Frequenzeinstellungen unterscheiden sich im Wesentlichen also nicht. Anders sieht es für die Anzahl der Migräneattacken pro Monat aus. Hier scheint es einen signifikanten Unterschied zu geben da der Wert der Teststatistik 13,02 > 5,99 ist. Hierbei gilt es allerdings zu beachten, dass sich ein vollständiger Datensatz für alle drei Stimulationsfrequenzen nur bei drei Patienten feststellen ließ. Deshalb ist die Aussagekraft dieses Wertes als gering einzustufen, da nur drei der 21 getesteten Patienten zuverlässig Angaben zur Anzahl der Migräneattacken pro Monat gemacht haben.

3.3 Komplikationen und Probleme in der Testung

Wie bereits zu Anfang des Ergebnisteils erwähnt, konnten von den initial 25 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, nur 21 Patienten an der Testung teilnehmen. Bei den Patienten die in die Testphase starteten, haben am Ende nur 52,4 % der Patienten wirklich alle Frequenzen getestet.

Komplikationen traten insgesamt bei 11 Patienten (44 %) der eingeschlossenen 25 Studienpatienten auf, von denen alle revidiert werden mussten. Die häufigste Ursache hierfür war die Notwendigkeit eines Aggregatswechsels oder die Elektrodendislokation, die in einem Wirkungsverlust der Stimulation resultierte. Eine Studienpatientin wurde nach zweimaliger Revision schlussendlich explantiert. Die Gesamtzahl an Explantationen während und auch vor Studienbeginn beläuft sich auf 9 von 25 Patienten (36 %). Zwei dieser Explantationen erfolgten aufgrund von Wundinfektionen, wovon bei einer Patientin aber nach Abschluss der Wundheilung erneut ein Stimulator implantiert wurde. Zwei weitere Patienten wurden aufgrund des Nachlassens der positiven Wirkung der ONS auf eigenen Wunsch explantiert. Eine weitere Patientin beklagte nach Implantation ein Stechen im Kopf und wurde deshalb ebenfalls wieder explantiert. Über die weiteren Hintergründe der Explantationen sind keine Angaben bekannt, da diese teilweise ex domo durchgeführt wurden (Abbildung 8). Ein loss of Follow-up während der Studie war bei 6 von 21 Patienten (28,6 %) zu verzeichnen. Alle sechs Patienten haben 50 Hz getestet und sich nach Beginn der Studie nicht mehr in der Sprechstunde vorgestellt. Eine weitere Patientin hat die Studie nach der 500 Hz Phase abgebrochen, da sie eine stetige Verschlechterung ihrer Migräne durch die Anpassung der Frequenz verspürt hat.

Abbildung 8. Explantationsgründe



Abb.8: Das Diagramm zeigt sowohl die absolute Anzahl, als auch den prozentualen Anteil an Explantationen die aufgrund der oben genannten Komplikationen durchgeführt wurden. Bei dunkelblau wurde aufgrund technischer Probleme explantiert, bei hellblau aufgrund von Infektionen, bei orange aufgrund des Wirkungsverlustes, bei grau aufgrund von unangenehmen Nebenwirkungen und bei gelb aus unbekanntem Gründen.

Das Follow-up gestaltete sich schwierig, da viele Patienten eine weite Anreise hatten und somit nicht regelmäßig an den Nachsorgeterminen teilnehmen konnten. Die ONS in der Therapie der Migräne ist bisher in Deutschland nicht sehr verbreitet, weshalb die Universitätsklinik Düsseldorf Patienten aus einem größeren Umkreis anzieht und auch die Studienpatienten teilweise sehr lange Anfahrtszeiten hatten. Da für jede Frequenzänderung ein anderes Programm über den IPG eingestellt werden musste, wurden durch die hierfür verantwortlichen Techniker die Frequenzen teilweise vorprogrammiert, sodass die Patienten nach der Testphase von vier Wochen eigenständig in der Lage waren, das nächste Frequenzprogramm zu starten. Dieser Umstand führte dazu, dass die Patienten nicht nach jeder Testung befragt und klinisch untersucht werden konnten. Durch die langen Abstände der Termine wurden häufig die ausgehändigten Fragebögen vergessen oder nicht ausgefüllt, sodass man sich im Verlauf der Studie mehr auf die VAS und die Anzahl an Kopfschmerztagen fokussieren

musste, um eine Aussage über die Effektivität der unterschiedlichen Frequenzen treffen zu können.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen gewählter Stimulationsfrequenz und Therapieeffektivität der Okzipitalnervenstimulation bei Patienten mit chronischer Migräne zu untersuchen. Da die Stimulationsfrequenz in Vorarbeiten zur ONS willkürlich auf 50 Hz festgelegt wurde, erhofften wir uns durch die Änderung der Frequenzwerte einen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität, die Schmerzintensität und der Anzahl der Kopfschmerztage erlangen zu können.

Im klinischen Alltag begegnet uns die Nervenstimulation bereits bei verschiedenen Krankheitsformen als erfolgsversprechende Therapieoption. So auch zum Beispiel als SCS in der Therapie chronischer Schmerzzustände. Als zugelassene Therapiemöglichkeit wird die SCS hier schon seit mehreren Jahren erfolgreich angewendet. Auch hier wird stetig nach neuen Behandlungsansätzen oder der Optimierung bereits bestehender Therapieverfahren gesucht. So wurden auch in der Behandlung chronischer Schmerzen mit SCS verschiedenen Frequenzbereiche zwischen einem und zehn Kilohertz (kHz) in mehreren Studien getestet. Am Beispiel der PROCO Studie von Thomson, S.J. et al. zeigte sich kein frequenzabhängiger, signifikanter Effekt in der Beschwerdelinderung. Alle getesteten Frequenzen (1,4,7 und 10 kHz) zeigten eine äquivalente Schmerzreduktion. Allerdings ließ sich als positiver Effekt der angepassten Stimulationsfrequenz die deutlich erniedrigten Ladezeiten bei niederfrequenter Stimulation verzeichnen. Bei gleichem Therapieerfolg auch im niedrigfrequenten Bereich waren um 60-70 % reduzierte Ladezeiten ein deutlicher Zugewinn für die Patienten (Thomson et al., 2018). Auch die Anpassung der Pulsbreite und Amplitude bei veränderten Frequenzbereichen schien zur zuverlässigen Schmerzreduktion beizutragen und liefert deshalb weitere Ansatzpunkte, um in Anlehnung an diese und andere Studien auch in der Therapie der chronischen therapierefraktären Migräne einen Fokus zur Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten zu schaffen und verschiedene Faktoren zu testen. Hierdurch erhofften wir uns einen zuverlässigen Indikator um die Effektivität einer Therapie mit ONS steigern zu können.

Initial sollte der Fokus in dieser Arbeit sowohl auf der frequenzabhängigen Veränderung der Schmerzqualität- und -quantität, als auch auf den Beeinträchtigungen der Migränepatienten im Alltag liegen. Hierzu wurden Messinstrumente in Form von Schmerzskaleten, Kopfschmerztagebuch und auch Fragebögen ausgewählt und entwickelt, die uns die Möglichkeit gaben, all diese Bereiche durch die Studie abzudecken und zu erfragen.

Da die ONS zur Therapie der Migräne zu Studienbeginn noch eine neue Behandlungsmethode im *off-label-use* war, ist das Patientenkollektiv dementsprechend klein. Dezierte Stimulationssysteme für die ONS gab es zum Zeitpunkt der Studie nicht und die Komplikationsrate nach Implantation war aus diesem Grund insgesamt hoch. Um valide Auswertungen treffen zu können und eine möglichst hohe Anzahl an Probanden in die Studie mit einzuschließen, wurden Personen aus ganz Deutschland für die Studie rekrutiert, die sich in regelmäßigen Abständen in der Sprechstunde im Universitätsklinikum einfinden sollten. Aufgrund der komplexen Technik und Bedienung des IPGs, kam es häufig zu Störmeldungen des Stimulators. Von allen technischen Problemen gaben die Patienten am häufigsten Probleme bei der Akkuladung oder einen Verlust der Stimulation durch eine Elektrodendislokation an. Um die Fehler zu beheben war häufig ein hoher logistischer Aufwand mit, unter Umständen, weiter Anreise für die Patienten notwendig, weshalb sich einige von Ihnen, bei wiederholten Fehlermeldungen des Gerätes, zu einer Explantation entschlossen. Andere wiederum kamen mit dem Gefühl der Kribbelparästhesien nicht zurecht, weshalb die ONS für sie nicht weiter als Therapieoption in Frage kam und die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Gerade bei den Patienten, die vor Implantation des ONS sehr unter ihrer chronischen Migräne gelitten haben und nach Implantation des Geräts und Stimulation bei 50 Hz gut von der Therapie profitiert haben, war es schwer die Studie mit Testphasen von vier Wochen durchzustehen, wenn sie das subjektive Gefühl hatten, von der hochfrequenten Stimulation nicht ausreichend zu profitieren. Das führte dazu, dass einige Patienten die Testung während der Studie abbrechen und vorzeitig zur ursprünglichen Stimulationsfrequenz zurückkehrten

Aufgrund von Komplikationen mit dem Gerät oder unzufriedenstellenden Ergebnissen wurden vier von initial 25 Patienten das Gerät bereits vor Beginn der Testphase wieder explantiert. 10 von den verbliebenen 21 Probanden testeten im Endeffekt nicht alle Stimulationsfrequenzen. Zum Teil aus den oben genannten Gründen, zum Teil ist aber auch ein großer loss of Follow-up zu verzeichnen, da einige

der Patienten nach unserem Kenntnisstand zwar nicht explantiert wurden, jedoch auch nicht mehr zu den Kontrollterminen erschienen sind. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten zu Beginn ihrer Behandlung mit ONS noch aus ganz Deutschland nach Düsseldorf gereist sind, da die Universitätsklinik Düsseldorf eine der wenigen Kliniken war, die diesen Therapieansatz für die chronische therapierefraktäre Migräne anbieten konnte. Im Laufe der Zeit konnten diese Patienten vielleicht in einem ortsnahen Krankenhaus therapeutisch angebunden werden und stellten sich deshalb nicht mehr in unserer Sprechstunde vor. Die verbliebenen zehn Patienten von denen Angaben zu allen Frequenzbereichen vorliegen, zeigen einen sehr inhomogenen Datensatz. Nur 8 Patienten führten konsequent ein Kopfschmerztagebuch. Viele Migräneattacken wurden von Patienten nicht dokumentiert und nur subjektiv bewertet. Am schwierigsten gestaltete sich jedoch das Ausfüllen der Fragebögen. Viele Patienten gaben an, dass ihnen dies zu viel Aufwand sei und die Fragen zu ähnlich sind, sodass sie innerhalb der vier Wochen gar keinen richtigen Unterschied ausmachen könnten. Lediglich von einer Patientin lagen am Studienende alle Fragebögen vor. Diese zeigten eine deutliche Verschlechterung in Schmerzhäufigkeit- und -intensität in der letzten Testphase mit 1500 Hz, wobei genau diese Patientin zum Ende der Studie schwanger wurde und deshalb ihre gewohnte Medikation nicht weiter einnehmen konnte und damit aus der Studie exkludiert werden musste.

Da durch die sehr inhomogenen Datensätze eine konkrete Auswertung der Ergebnisse schwierig war, erfolgte nur die Auswertung der Parameter, von denen wir bei mindestens drei Probanden Angaben in allen Frequenzbereichen hatten. Dies traf für die Anzahl an Kopfschmerztagen und Migräneattacken im Monat, sowie für den VASmax zu. Um einen groben Überblick über die anderen Parameter zu bekommen, die von vielen Patienten sporadisch dokumentiert wurden, analysierten wir zusätzlich die Durchschnittswerte der Angaben zum Schmerzempfinden auf der VAS.

Im ersten Überblick war die Anzahl der Kopfschmerztage durchschnittlich bei einer Stimulation von 50 Hz am niedrigsten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass wir ebenfalls die meisten Angaben in diesem Frequenzbereich hatten, da diese Daten zu Beginn der Studie gesammelt wurden. Einige wenige Patienten gaben allerdings auch tägliche Kopfschmerzen bei einer Stimulation mit 50 Hz an. Die hochfrequente Stimulation mit 1500 Hz führte bei fast allen Patienten, die hierzu Angaben machten, zu täglichem Kopfschmerz. Die maximale Schmerzintensität war mit 7 Punkten auf der VAS bei 50 Hz am Geringsten. Auch bei den höher frequenten Stimulationen zeigte

sich nur ein geringer Unterschied zur Standardstimulation mit Werten von 8,5 (1500 Hz) und 8,8 (500 Hz). Untersuchte man das durchschnittliche Schmerzempfinden auf den Monat gerechnet, erzielte die hochfrequente Stimulation mit 500 Hz den besten Wert von 4,1. Auch hier zeigten sich nur minimale Abweichungen zwischen den Frequenzen und bei keiner getesteten Frequenz war das durchschnittliche Schmerzempfinden auf der VAS höher als 4,5. Wenn man all diese Aspekte zusammen betrachtet, liegt aufgrund der geringen Unterschiede in den Ergebnissen, der Verdacht nahe, dass die Änderung der Stimulationsfrequenz keinen Effekt auf das Outcome der Therapie hat.

Um diese Annahme zu bestätigen oder zu widerlegen, wurde nun im Anschluss, mit den in Tabelle 7 genannten Parametern, ein Friedman-Test durchgeführt. Hierzu wurden nach der Chi²-Formel die Teststatistiken berechnet und mit dem kritischen Wert von 5,99 verglichen. Für die Kopfschmerztage und den durchschnittlichen Wert auf der VASmax, zeigte sich, wie bereits vermutet, keine Signifikanz. Anders sieht es bei den Migräneattacken pro Monat aus. Nach der Berechnung ergab die Teststatistik einen Wert, der einen signifikanten Unterschied zwischen den Stimulationsfrequenzen zeigt. Da in die Berechnung der Anzahl an Migräneattacken pro Monat aber lediglich Daten von drei Probanden einfließen, ist auch dieser Wert eher zu vernachlässigen.

Die ONS in der Therapie der chronischen Migräne ist für einige Menschen eine letzte Option und es gibt durchaus Patienten, die sehr gut von der Implantation profitieren. Warum einige Patienten eine deutliche Schmerzbesserung erfahren und andere wiederum kaum oder gar nicht von einer ONS profitieren, lässt sich durch diese Studie leider nicht abschließend klären. Ein Ansatz zur Optimierung der Therapie war die Testung verschiedener Stimulationsfrequenzen. Durch unsere Arbeit konnten wir allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen feststellen. Weshalb die große Frage weiterhin bestehen bleibt, von welchen Faktoren der Erfolg oder Misserfolg der Therapie nun abhängig ist. Ein großes Problem der Therapie war in der Anfangszeit die hohe Komplikationsrate nach Implantation und die damit verbundene hohe Zahl an operativen Revisionen. Mittlerweile sind dezidierte Systeme für die ONS auf dem europäischen Markt zugelassen und das spezielle Design dieser Geräte für die ONS sowie die Anpassung des Operationsverfahrens hat in der letzten Zeit zu einer signifikanten Abnahme der Komplikationsraten geführt.

Retrospektiv ist vermutlich auch das Studiendesign zu aufwendig gewesen. Anstatt die Patienten mit mehreren Fragebögen, Tagebüchern zu Kopfschmerzen und Migräneattacken und zusätzlich noch mit Angaben auf der VAS zu beauftragen, sollte

man sich hier für eine übersichtliche und bessere Datenauswertung sicherlich auf das Wesentliche konzentrieren. Hierzu zählen vor allem die einfachen Messinstrumente wie z.B. Skalierung auf der VAS oder Anzahl der KST, die für die Patienten leicht und neben dem Alltag durchzuführen sind. Bei ohnehin schon hoher körperlicher und psychischer Belastung durch die chronische Erkrankung ist es durchaus nachvollziehbar, dass diese Patienten die Zeit für das Ausfüllen von langen Fragebögen unter Umständen nicht in ihren Alltag integrieren können. Um Menschen mit therapierefraktärer chronischer Migräne weiter zu unterstützen und an Therapieansätzen durch die ONS zu forschen, sollten auch andere Parameter wie die Pulsbreite, genaue Elektrodenpositionierung, und Senkung der intra- und postoperativen Komplikationsrate weiter untersucht werden.

5 Schlussfolgerung

Die Migräne ist eine primäre Kopfschmerzform, die hauptsächlich Frauen im reproduktionsfähigen Alter betrifft. Nach dem Schlaganfall ist sie die weltweit zweithäufigste neurologische Erkrankung mit einer ausgeprägten krankheitsbedingten Einschränkung im Alltag. Die chronische therapierefraktäre Form der Migräne betrifft ca. 4 % der Weltbevölkerung. Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um eine chronische Form der Migräne, die nicht ausreichend auf medikamentöse und verhaltensoptimierende Therapien anspricht oder die bei den Patienten zum Auftreten von ausgeprägten unerwünschten Nebenwirkungen und somit zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führt.

Seit einigen Jahren existiert die ONS als Therapieoption für Patienten mit therapierefraktärer chronischer Migräne. Die durchgeführte klinische, prospektive Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss der Stimulationsfrequenz auf das Outcome der ONS. Dies ist besonders wichtig, da der Erfolg der ONS in vorangegangenen klinischen Studien bisher stark schwankt, sodass nicht sicher gesagt werden kann ob und in welchen Fällen die Patienten von einer okzipitalen Nervenstimulation profitieren können. Umso wichtiger ist es also, die genauen Einstellungen der ONS zu untersuchen und Optimierungspotenzial festzulegen. Ein Beginn ist hierbei die Untersuchung der angewandten Stimulationsfrequenz, die bisher noch kein Inhalt in vorangegangenen Studien war.

Im Ergebnisteil wird dargestellt, dass es in keinem der untersuchten Bereiche einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Stimulationsfrequenzen gibt. Der Erfolg oder Misserfolg einer Therapie mittels ONS scheint also nicht direkt von der Wahl der Stimulationsfrequenz abzuhängen. Insgesamt traten in der Durchführung der Studie aber zahlreiche Probleme des Studiendesigns, der Anzahl der verfügbaren Patienten und der Compliance zu Tage, sodass die Anzahl der vollständigen Datensätze die Aussagekraft der Arbeit limitiert.

Insbesondere die hohe Rate an Komplikationen und Revisionen hat die Studiendurchführung sehr erschwert, da die wenigsten Patienten alle Frequenzen der Studie ohne Probleme testen konnten und häufig auch vor Studienende explantiert wurden, sodass der Datensatz am Ende deutlich geringer war als erhofft. Trotzdem ist auch diese Erkenntnis wichtig für die weitere Therapie von chronischen Migränepatienten, denn nur wenn man die Probleme in der Implantation kennt, kann man versuchen Fehler in Zukunft zu vermeiden und die operativen Schritte der Implantation soweit zu optimieren, dass die Revisionsrate in Zukunft deutlich kleiner ausfallen wird und die Migränepatienten durch eine zuverlässige ONS profitieren können.

Auch wenn sich in der Frequenz kein signifikanter Unterschied feststellen ließ, existieren neben der Frequenz noch viele weitere Einflussfaktoren die einen Effekt auf das Outcome der ONS bei therapierefraktärer chronischer Migräne haben und in größeren Studien untersucht werden müssen. Hierzu zählen vor allem die Pulsbreite, die Amplitude und ggf. auch noch eine Anpassung der Elektrodenposition mit Verbesserung der operativen Implantation und so Vermeidung einer Elektrodendislokation. Die Anpassung der Stimulationsfrequenz in den hochfrequenten Bereich scheint hingegen keinen signifikanten, positiven Einfluss auf das klinische Outcome zu haben, sodass weiter nach dem entscheidenden Parameter für eine erfolgreiche ONS geforscht werden muss.

6 Literaturverzeichnis

- Ambrosini, A., Magis, D., & Schoenen, J. (2010). Migraine--clinical neurophysiology. *Handb Clin Neurol*, *97*, 275-293. doi:10.1016/S0072-9752(10)97023-1
- Anthony, M. (1992). Headache and the greater occipital nerve. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *94*(4), 297-301. doi:10.1016/0303-8467(92)90177-5
- Bartsch, T., & Goadsby, P. J. (2002). Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*, *125*(Pt 7), 1496-1509. doi:10.1093/brain/awf166
- Bartsch, T., & Goadsby, P. J. (2003). The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*, *7*(5), 371-376. doi:10.1007/s11916-003-0036-y
- Bigal, M. E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W. F., & Lipton, R. B. (2008). Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*, *48*(8), 1157-1168. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
- Brewer, A. C., Trentman, T. L., Ivancic, M. G., Vargas, B. B., Rebecca, A. M., Zimmerman, R. S., . . . Dodick, D. W. (2013). Long-term outcome in occipital nerve stimulation patients with medically intractable primary headache disorders. *Neuromodulation*, *16*(6), 557-562; discussion 563-554. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00490.x
- Chen, Y. F., Bramley, G., Unwin, G., Hanu-Cernat, D., Dretzke, J., Moore, D., . . . Lilford, R. (2015). Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, *10*(3), e0116786. doi:10.1371/journal.pone.0116786
- De Andres, J., Monsalve-Dolz, V., Fabregat-Cid, G., Villanueva-Perez, V., Harutyunyan, A., Asensio-Samper, J. M., & Sanchis-Lopez, N. (2017). Prospective, Randomized Blind Effect-on-Outcome Study of Conventional vs High-Frequency Spinal Cord Stimulation in Patients with Pain and Disability Due to Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Medicine*, *18*(12), 2401-2421. doi:10.1093/pm/pnx241
- Diener H.-C., G. C., Kropp P. et al. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Retrieved from www.dgn.org/leitlinien
- Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Reed, K. L., Deer, T. R., Slavin, K. V., Huh, B., . . . Mekhail, N. (2015). Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*, *35*(4), 344-358. doi:10.1177/0333102414543331
- Dussor, G. (2019). New discoveries in migraine mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Physiol*, *11*, 116-124. doi:10.1016/j.cophys.2019.10.013
- Evers, S. (2014). Bevölkerungsmedizinische Relevanz von Kopfschmerzen. *Bundesgesundheitsblatt*(57), 946-951. doi:<https://doi.org/10.1007/s00103-014-1994-4>

- Garcia-Ortega, R., Edwards, T., Moir, L., Aziz, T. Z., Green, A. L., & FitzGerald, J. J. (2019). Burst Occipital Nerve Stimulation for Chronic Migraine and Chronic Cluster Headache. *Neuromodulation*, 22(5), 638-644. doi:10.1111/ner.12977
- Goldstein, D. J., Roon, K. I., Offen, W. W., Ramadan, N. M., Phebus, L. A., Johnson, K. W., . . . Ferrari, M. D. (2001). Selective serotonin 1F (5-HT(1F)) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *Lancet*, 358(9289), 1230-1234. doi:10.1016/s0140-6736(01)06347-4
- Göbel, H. (2012). Die Kopfschmerzen: Ursachen, Diagnostik, Mechanismen und Therapie in der Praxis *Springer Verlag*(3. Auflage), 159-172.
- Hauge, A. W., Kirchmann, M., & Olesen, J. (2010). Trigger factors in migraine with aura. *Cephalalgia*, 30(3), 346-353. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01930.x
- Hufschmidt A., L. C., Rauer S. et al. (2017). Neurologie compact. *Thieme Stuttgart*(7. Auflage), 656-667.
- Kapural, L., Yu, C., Doust, M. W., Gliner, B. E., Vallejo, R., Sitzman, B. T., . . . Burgher, A. H. (2015). Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, 123(4), 851-860. doi:10.1097/ALN.0000000000000774
- Kovacs, S., Peeters, R., De Ridder, D., Plazier, M., Menovsky, T., & Sunaert, S. (2011). Central effects of occipital nerve electrical stimulation studied by functional magnetic resonance imaging. *Neuromodulation*, 14(1), 46-55; discussion 56-47. doi:10.1111/j.1525-1403.2010.00312.x
- Lamburu, G., & Matharu, M. S. (2012). Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*, 5(1), 57-67. doi:10.1177/1756285611420903
- Lampl, C., Katsarava, Z., Diener, H. C., & Limmroth, V. (2005). Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(12), 1730-1732. doi:10.1136/jnnp.2005.063750
- Lanteri-Minet, M., Mick, G., & Allaf, B. (2012). Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia*, 32(3), 226-235. doi:10.1177/0333102411433042
- Lipton, R. B., & Bigal, M. E. (2008). Toward an epidemiology of refractory migraine: current knowledge and issues for future research. *Headache*, 48(6), 791-798. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01131.x
- Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Cady, R. K., Aurora, S. K., Grosberg, B. M., Freitag, F. G., . . . Jaax, K. N. (2009). PRISM study. *Echolalia* 2009;29-30
- Mashur K.F., M. F., Neumann M. et al. (2013). Duale Reihe Neurologie. *Thieme Stuttgart*(7. Auflage), 418-423.
- Matharu, M. S., Bartsch, T., Ward, N., Frackowiak, R. S., Weiner, R., & Goadsby, P. J. (2004). Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*, 127(Pt 1), 220-230. doi:10.1093/brain/awh022
- May, A., & Burstein, R. (2019). Hypothalamic regulation of headache and migraine. *Cephalalgia*, 39(13), 1710-1719. doi:10.1177/0333102419867280
- May, A., & Goadsby, P. J. (2001). Substance P receptor antagonists in the therapy of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*, 10(4), 673-678. doi:10.1517/13543784.10.4.673
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699), 971-979. doi:10.1126/science.150.3699.971
- Notaro, P., Buratti, E., Meroni, A., Montagna, M. C., Rubino, F. G., & Voltolini, A. (2014). The effects of peripheral occipital nerve stimulation for the treatment of

- patients suffering from chronic migraine: a single center experience. *Pain Physician*, 17(3), E369-374. PMID:24850118
- Oh, M. Y., Ortega, J., Bellotte, J. B., Whiting, D. M., & Alo, K. (2004). 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*, 7(2), 103-112. doi:10.1111/j.1094-7159.2004.04014.x
- Ophoff, R. A., Terwindt, G. M., Vergouwe, M. N., van Eijk, R., Oefner, P. J., Hoffman, S. M., . . . Frants, R. R. (1996). Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 87(3), 543-552. doi:10.1016/s0092-8674(00)81373-2
- Peng, K. P., & May, A. (2020). Redefining migraine phases - a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia*, 333102419898868. doi:10.1177/0333102419898868
- Popeney, C. A., & Alo, K. M. (2003). Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache*, 43(4), 369-375. doi:10.1046/j.1526-4610.2003.03072.x
- Proietti Cecchini, A., & Grazi, L. (2014). Emerging therapies for chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*, 18(4), 408. doi:10.1007/s11916-014-0408-5
- Roceanu, A., Antochi, F., & Bajenaru, O. (2014). Chronic migraine - new treatment options. *Maedica (Buchar)*, 9(4), 401-404. PMID: 25705314; PMCID: PMC4316889.
- Rodrigo, D., Acin, P., & Bermejo, P. (2017). Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study. *Pain Physician*, 20(1), E151-E159. PMID:28072807
- Saper, J. R., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., McCarville, S., Sun, M., Goadsby, P. J., & Investigators, O. (2011). Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*, 31(3), 271-285. doi:10.1177/0333102410381142
- Schu, S., Slotty, P. J., Bara, G., von Knop, M., Edgar, D., & Vesper, J. (2014). 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*, 17(5), 443-450. doi:10.1111/ner.12197
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2012). Prometheus LernAtlas der Anatomie Kopf, Hals und Neuroanatomie. *Georg Thieme Verlag*, 440-441.
- Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Saper, J., Huh, B., Slavin, K. V., Sharan, A., . . . Mekhail, N. (2012). Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*, 32(16), 1165-1179. doi:10.1177/0333102412462642
- Sitzer M., S. H. e. a. (2018). Neurologie hoch 2. *Elsevier München*(1. Auflage), 57-66.
- Slotty, P. J., Bara, G., Kowatz, L., Gendolla, A., Wille, C., Schu, S., & Vesper, J. (2015). Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial on subthreshold stimulation. *Cephalalgia*, 35(1), 73-78. doi:10.1177/0333102414534082
- Speckmann E.J., H. J., Köhling R. et al. (2019). Physiologie. Das Lehrbuch. *Elsevier München*(7. Auflage), 77-85.
- Thomson, S. J., Tavakkolizadeh, M., Love-Jones, S., Patel, N. K., Gu, J. W., Bains, A., . . . Moffitt, M. (2018). Effects of Rate on Analgesia in Kilohertz Frequency Spinal Cord Stimulation: Results of the PROCO Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation*, 21(1), 67-76. doi:10.1111/ner.12746

- Vgontzas, A., & Burch, R. (2018). Episodic Migraine With and Without Aura: Key Differences and Implications for Pathophysiology, Management, and Assessing Risks. *Curr Pain Headache Rep*, 22(12), 78. doi:10.1007/s11916-018-0735-z
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., . . . Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2163-2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Walling, I., Smith, H., Gee, L. E., Kaszuba, B., Chockalingam, A., Barborica, A., . . . Pilitsis, J. G. (2017). Occipital Nerve Stimulation Attenuates Neuronal Firing Response to Mechanical Stimuli in the Ventral Posteromedial Thalamus of a Rodent Model of Chronic Migraine. *Neurosurgery*, 81(4), 696-701. doi:10.1093/neuros/nyx135
- Weiner, R. L., & Reed, K. L. (1999). Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*, 2(3), 217-221. doi:10.1046/j.1525-1403.1999.00217.x
- Yang, Y., Song, M., Fan, Y., & Ma, K. (2016). Occipital Nerve Stimulation for Migraine: A Systematic Review. *Pain Pract*, 16(4), 509-517. doi:10.1111/papr.12303
- Young, W. B., & Silberstein, S. D. (2012). Occipital nerve stimulation for primary headaches. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 56(4), 307-312.

7 Anhang

7.1 Hit-6- Fragebogen

Hit- 6 Fragebogen (Evaluation zur Einschränkung bei der Alltagsbewältigung durch Kopfschmerzen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt um Ihnen dabei zu helfen, ihre Schmerzen zu kategorisieren und zu beschreiben ob und wie Sie die Kopfschmerzen im Alltag einschränken.

Anleitung: Zum Ausfüllen des Fragebogens, umkreisen Sie bitte für jede Frage die Antwort, die am ehesten zutrifft.

1. Wenn sie Kopfschmerzen haben, wie oft ist der Schmerz dann sehr stark?

Nie	Selten	Manchmal	Sehr oft	Immer
-----	--------	----------	----------	-------

2. Wie oft schränken Sie die Kopfschmerzen im Alltag ein (z.B. im Haushalt, bei der Arbeit, in der Schule, oder in Ihrer Freizeit bei sozialen Aktivitäten)?

Nie	Selten	Manchmal	Sehr oft	Immer
-----	--------	----------	----------	-------

3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten?

Nie	Selten	Manchmal	Sehr oft	Immer
-----	--------	----------	----------	-------

4. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen der Kopfschmerzen zu müde gefühlt um täglichen Aktivitäten oder Ihrer Arbeit nachzugehen?

Nie	Selten	Manchmal	Sehr oft	Immer
-----	--------	----------	----------	-------

5. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen der Kopfschmerzen gereizt gefühlt oder gedacht, dass es so nicht mehr weitergehen kann?

Nie	Selten	Manchmal	Sehr oft	Immer
-----	--------	----------	----------	-------

6. Wie oft haben die Kopfschmerzen Sie in den letzten vier Wochen bei der Konzentration auf die Arbeit oder Ihren normalen Tagesablauf eingeschränkt?

Nie	Selten	Manchmal	Sehr oft	Immer
-----	--------	----------	----------	-------

Spalte 1	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4	Spalte 5
6 Punkte	9 Punkte	10 Punkte	11 Punkte	13 Punkte
pro Antwort				
_____	_____	_____	_____	_____

Um Ihr Ergebnis zu erhalten addieren Sie bitte die gesammelten Punkte aus jeder Spalte.
Gesamtpunktzahl: _____

Klasse I: 30- 49, **Klasse II:** 50- 55, **Klasse III:** 56-59, **Klasse IV:** 60 und mehr

Bei einem Ergebnis von Klasse II oder höher, empfehlen wir Ihnen, das Gespräch mit Ihrem Arzt zu suchen.

7.2 McGill Pain Questionnaire

1

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

Neurochirurgische Klinik: Zentrum für Neuromodulation, Funktionelle NC und Stereotaxie

Leiter: Univ.-Prof. Dr. J. Vesper

Liebe Patientin, lieber Patient,

dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe eine Aussage heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2, oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen. Dies gilt auch für die Aussagengruppen 16 (Veränderung der Schlafgewohnheiten) und 18 (Veränderung des Appetits).

Ihre Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

1.) Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.

2.) Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst.
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird.
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.

3.) Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle.
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

4.) Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen.
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.

5.) Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6.) Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

7.) Selbstablehnung

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie immer.
- 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir enttäuscht.
- 3 Ich lehne mich völlig ab.

8.) Selbstvorwürfe

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst.
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst.
- 2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

11.) Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger als sonst.
- 1 Ich bin unruhiger als sonst.
- 2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, still zu sitzen.
- 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.

12.) Interessenverlust

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
- 1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst.
- 2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
- 3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren.

13.) Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 2 Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

14.) Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.
- 2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert.
- 3 Ich fühle mich völlig wertlos.

15.) Energieverlust

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1 Ich habe weniger Energie als sonst.
- 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.
- 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.

16.) Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst.
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst.
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag.
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann dann nicht mehr einschlafen.

9.) Selbstmordgedanken

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.

10.) Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass.
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht.

17.) Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin reizbarer als sonst.
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3 Ich fühle mich dauernd gereizt.

18.) Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.
- 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
- 2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
- 2b Mein Appetit ist viel größer als sonst.
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.
- 3b Ich habe ständig Heißhunger.

19.) Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
- 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.
- 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren.
- 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.

20.) Ermüdung oder Erschöpfung

- 0 Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst.
- 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst.
- 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft.
- 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.

21.) Verlust an sexuellem Interesse

- 0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie die den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Ausgezeichnet	1
Sehr gut	2
Gut	3
Weniger gut	4
Schlecht	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	2
Etwa so wie vor einem Jahr	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	5

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.)

TÄTIGKEIT	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a.) anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b.) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, golfen	1	2	3
c.) Einkaufstasche heben oder tragen	1	2	3
d.) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e.) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f.) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g.) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h.) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i.) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j.) sich baden/duschen oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a.) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
b.) Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.	1	2
c.) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	1	2
d.) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. musste ich mich besonders anstrengen).	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a.) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
b.) Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.	1	2
c.) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich sein.	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 2 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zu Bekanntenkreis beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

Überhaupt nicht	1
Ein bisschen	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

9. In dieser Frage geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist.

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht.)

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a.) ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b.) ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c.) ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte	1	2	3	4	5	6
d.) ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e.) ...voller Energie	1	2	3	4	5	6
f.) ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g.) ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h.) ...glücklich	1	2	3	4	5	6
i.) ...müde	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuch bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

11. Inwieweit treffen die folgenden Aussagen auf Sie zu?
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a.) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.	1	2	3	4	5
b.) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.	1	2	3	4	5
c.) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt.	1	2	3	4	5
d.) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.	1	2	3	4	5

12. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- Sehr gut
- Gut
- Mittelmäßig
- Schlecht
- Sehr schlecht

7.3 SF-36 Fragebogen

7

Short-Form McGill Schmerzfragebogen

Die folgenden Worte beschreiben durchschnittliche Schmerztypen. Kreuzen sie alle nachstehenden Schmerztypen an, die Ihrer gefühlten Schmerzstärke/Schmerzintensität entspricht:

	gar nicht	gering/leicht	mäßig	stark
klopfend	0	1	2	3
einschießend	0	1	2	3
stechend	0	1	2	3
scharf	0	1	2	3
klemmend	0	1	2	3
nagend	0	1	2	3
heiß/brennend	0	1	2	3
schmerzend	0	1	2	3
schwer	0	1	2	3
empfindlich	0	1	2	3
durchtrennend	0	1	2	3
ermüdend/erschöpfend	0	1	2	3
Übelkeit erregend	0	1	2	3
beängstigend	0	1	2	3
bestrafend/grausam	0	1	2	3

Momentane Schmerzintensität – Visuelle Analogskala (VAS)

Markieren Sie auf der folgenden Skala Ihre Schmerzintensität.



Beurteilung der Intensität der gesamten Schmerzerfahrung

Kreuzen Sie die auf Sie zutreffende Zeile an.

0	schmerzfrei	
1	gering/leicht	
2	unangenehm	
3	belastend	
4	fürchterlich	
5	qualvoll	