

Aus der Klinik für Neurochirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Sektion Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Zentrum für Neuromodulation
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Kliniksdirektorin: Prof. Dr. med. Katharina Faust

Die Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum zur Therapie des chronischen Clusterkopfschmerzes

Dissertation

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

Vorgelegt von
Rahel Rebecca Auguste Hoyer

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Jan Vesper

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Klenzner

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Vesper, Jan et al. "Sphenopalatine Ganglion Stimulation for Chronic Headache Syndromes." *Progress in neurological surgery* vol. 35 (2020): 105-115. doi:10.1159/000509619

Piedade, Guilherme S et al. "Accuracy of Electrode Position in Sphenopalatine Ganglion Stimulation in Correlation with Clinical Efficacy." *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society* vol. 24,8 (2021): 1429-1438. doi:10.1111/ner.13261

Vesper, Jan et al. „Stimulation des Ganglion sphenopalatinum zur Behandlung des chronischen Cluster-Kopfschmerzes“ *Internistische Praxis* 2019; 60: 310-318

Vesper, Jan et al. „Stimulation des Ganglion sphenopalatinum zur Behandlung des chronischen Cluster-Kopfschmerzes“ *Pädiatrische Praxis* 2019; 92: 21-29

Vesper, Jan et al. „Stimulation des Ganglion sphenopalatinum zur Behandlung des chronischen Cluster-Kopfschmerzes“ *Tägliche Praxis* 2019; 61: 681-689

I. Zusammenfassung Deutsch

Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation leidet etwa die Hälfte der Weltbevölkerung an einer Kopfschmerzzerkrankung [1]. Innerhalb dieser Kopfschmerzzerkrankungen zählen Clusterkopfschmerzen (CK) zu den schwerwiegendsten und schmerzhaftesten [2-5]. Die Schmerzattacken werden mitunter als „*glühend heißes Messer im Auge*“ oder wie ein „*brennender Dorn in der Schläfe*“ [3] beschrieben.

Die Behandlung des Clusterkopfschmerzes gliedert sich in die Akutbehandlung der Schmerzattacken und die prophylaktische Therapie. Für einen Teil der Patienten lässt sich so eine suffiziente Linderung ihrer Schmerzsymptomatik mit ausreichender Verbesserung der Lebensqualität erzielen. Kann die Symptomatik des Patienten trotz Ausreizung der zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapie nicht suffizient kontrolliert werden, gelten die betroffenen Patienten als therapierefraktär. Für diese Patientengruppe müssen alternative Behandlungsstrategien in Betracht gezogen werden. Dazu gehören neue neuromodulative Verfahren, wie die Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum (SPG) über einen Neurostimulator [2].

Der Neurostimulator wird dauerhaft so implantiert, dass die integrierte Elektrode das SPG erreicht und bei Aktivierung stimuliert. Der Patient kann nach erfolgreicher Implantation durch Auflegen eines Handgeräts auf die Wange die Stimulation selbst aktivieren und so in der Akutsituation eine Kupierung der Clusterattacke herbeiführen. Bei regelmäßiger Anwendung soll darüber hinaus eine prophylaktisch Linderung der Symptomatik bewirkt werden [6].

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2018 erfolgte durch die Sektion Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf bei insgesamt zwölf Patienten mit CK die Implantation eines solchen Neurostimulators sowie die Therapieinitiierung. Der Effekt der SPG-Stimulation soll anhand klinischer Parameter erfasst und ausgewertet werden.

II. Zusammenfassung Englisch

The World Health Organization estimates that about approximately half of the global population suffers from an headache disorders [1]. Among these headache disorders, cluster headache can be considered as one of the most painful and excruciating [2-5].

The treatment of cluster headache is subdivided into an acute treatment delivered during an acute pain attack on the one hand and a prophylactic treatment on the other hand. Using this combination, the symptoms of many patients can be relieved sufficiently. However, after exhausting the dosage and combination of conventional treatment some patients still suffer severe pain being unable to take part in the daily life. Those patients are categorized as therapy refractory. For those patients alternative therapy methods as stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) have to be considered [2].

To stimulate the SPG a neurostimulator is implanted permanently into the cheek of the patients. Its integrated electrodes reaching the SPG and stimulating it when activated by placing a corresponing hand

device on the neurostimulator, so that the acute cluster headache attack will be suppressed. By using the stimulation regularly a prophylactic effect can be seen [6].

Within the scope of the study from January 2015 to December 2018 twelve patients went under the implantation of a device for SPG stimulation with subsequent therapy initiation. The study was performed by the members of the Sektion Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie der Klinik für Neurochirurgie of Düsseldorf University Hospital. The effect of the SPG stimulation was be recorded and evaluated by considering clinical aspects.

III. Abkürzungsverzeichnis

American Headache Society	AHS
Autonomic Technologies Incorporated	ATI
Calcitonin Gene-Related Peptide	CGRP
Chronische Clusterkopfschmerzen	cCK
Clusterkopfschmerzattacken	CKA
Clusterkopfschmerzen	CK
Computertomographie	CT
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	DGN
Episodische Clusterkopfschmerzen	eCK
European Federation of Neurological Society	EFNS
Follow-up	FU
Ganglion sphenopalatinum	SPG
Greater occipital nerve block	GON-Block
International Headache Society	IHS
Intranasal	i.n.
Keine Angaben	k.a.
Konfidenzintervall	KI
Lithiumcarbonat	Lith
Magnetresonanztomographie	MRT
Monate	Mo
Nichtinvasive Vagusnervstimulation	nVNS
Numerische Rating Scale	NRS
Okzipitale Nervenstimulation	ONS
Patient	Pat.
Positronen-Emissions-Tomographie	PET
Primäre Clusterkopfschmerzen	pCK
Sauerstoff	O ₂
Sekundäre Clusterkopfschmerzen	sCK
Subkutan	s.c.
Sumatriptan	Smt
Third Edition of the International Classification of Headache Disorders	ICHD-3
Tiefenhirnstimulation (engl. Deep brain stimulation)	DBS

Trigeminozervikaler Komplex	TZK
Ventrales tegmentales Areal	VTa
Verapamil	Vpm
Zolmitriptan	Zlt
g-Aminobuttersäure	GABA

IV. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologie	1
1.3	Pathogenese	3
1.4	Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik	4
1.5	Therapie	6
1.5.1	Medikamentös	7
1.5.1.1	Akute medikamentöse Therapie	7
1.5.1.2	Prophylaktische medikamentöse Therapie	10
1.5.2	Nicht-Medikamentös	14
1.5.2.1	Alternative Therapieansätze	14
1.5.2.2	Invasive Therapieansätze	15
1.5.2.3	Therapieansätze der Neuromodulation	17
1.5.2.3.1	Okzipitale Nervenstimulation (ONS)	18
1.5.2.3.2	Stimulation des Ganglion sphenopalatinum	19
1.5.2.3.3	Sonstige Verfahren	20
1.5.2.3.3.1	Nichtinvasive Vagusnervstimulation	20
1.5.2.3.3.2	Tiefenhirnstimulation	20
2	Material und Methoden	22
3	Ergebnisse	25
3.1	Population	25
3.2	Intensität und Frequenz	27
3.3	Medikation	33
3.4	HIT-6 TM und Lebensqualität	39
3.5	Unerwünschte Ereignisse	41
4	Diskussion	42
4.1	Begründung der Themenwahl	42
4.2	Ergebnisse	50
4.2.1	Patientenpopulation	50
4.2.2	Frequenz und Intensität	51
4.2.3	Medikation	53
4.2.4	Unerwünschte Ereignisse	55
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	58
7	Widmung und Danksagung	67

1 Einleitung

1.1 Definition

Entsprechend der zuletzt 2018 aktualisierten Klassifikation der *International Headache Society* (IHS), 3rd Edition of the *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3), ordnet auch die *European Federation of Neurological Society* (EFNS) sowie die *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (DGN) Cluster-Kopfschmerzen (CK) den trigeminoautonomen Kopfschmerzerkrankungen zu. Definierend für diese Gruppe von Kopfschmerzerkrankungen ist das Auftreten von unilateralem Kopfschmerz, in der Regel gepaart mit kranialen autonom parasympathischen Symptomen, die analog zu den Kopfschmerzen als ipsilaterale Halbseitensymptomatik auftreten.

Laut der ICHD-3 gehören neben dem CK auch die episodische und chronische paroxysmale Hemikranie, die Hemicrania Continua, das SUNCT-Syndrom (*short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*) und das SUNA-Syndrom (*Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*) dazu [5].

Die Definition des CK erfolgt anhand klinischer Gesichtspunkte. Pathognomonisch ist das attackenartige Auftreten von streng unilateralen Kopfschmerzen mit retroorbitalem *Punctum maximum* mit gleichzeitig zu dem Schmerz auftretenden Symptomen des parasympathischen Nervensystems. Zu diesen obligaten autonomen Symptomen zählen unter anderem Lakrimation, Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Schwellung, Rubor und Hyperhidrose der betroffenen Gesichtshälfte. Weitere für die Klassifikation des CK notwendige klinische Faktoren werden im Abschnitt *Klinisches Erscheinungsbild* erläutert.

Nach Erstdiagnose des CK kann anhand der Ätiologie in einen primären oder sekundären CK unterschieden, und anhand des klinischen Bildes in eine episodische oder chronische Form eingeteilt werden [2, 3, 5, 7]. Je nach Ansprechen auf die konservative medikamentöse Therapie wird zwischen einer therapieresponsiblen und therapierefraktären Form differenziert [8].

1.2 Epidemiologie

CK wird mit einer 1-Jahresprävalenz von weniger als 1% zu den seltenen Kopfschmerzerkrankungen gezählt. Die Leitlinie *Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen* der (DGN) gibt für CK eine 1-Jahres-Prävalenz von 0,1% und 0,2% an, wobei Männer dreimal so häufig betroffen sind wie Frauen. [2] Die häufig zitierte norwegische *Vaga-study*, die verschiedene Kopfschmerzerkrankungen systematisch besonders in Hinblick auf ihre epidemiologischen Aspekte in einer schwedischen Population untersuchte, gibt die Prävalenz für CK für die Gesamtbevölkerung mit 326 Betroffenen pro 100.000 an, welches einer Prävalenz von etwa 0,3% entspricht (95% Konfidenzintervall (KI) 120-709 pro 100.000). Allerdings ergab die Studie eine deutlichere Abweichung in Bezug auf das geschlechterspezifische Vorkommen von CK. Das Verhältnis von betroffenen Männern zu Frauen wurde mit etwa 5:1 angegeben, mit 558 pro 100.000 Männer und 106 pro 100.000 Frauen. [9]

Zwar zeigen epidemiologische Beobachtungsstudien, dass in einigen Fällen die Symptome des CK bereits im Kindes- oder Jugendalter beziehungsweise erst im Senium auftreten [10, 11], die Mehrzahl der Studien postuliert jedoch einen durchschnittlichen Erkrankungsbeginn zwischen dem 28. und 30. Lebensjahr, sodass diese Angabe auch in den Leitlinien der zuständigen nationalen und internationalen Fachgesellschaften wiederzufinden ist [2, 5, 7, 12, 13].

Des Weiteren sprechen diese Leitlinien von einer klaren Mehrheit der an episodischem CK (eCK) gegenüber den an chronischem CK (cCK) erkrankten Patienten. Laut IHS beträgt der Anteil der an cCK leidenden Patienten gemessen an der Gesamtpopulation der CK Patienten 10-15% [5]. Dies entspricht in etwa den Angaben, die in der Leitlinie der DGN zu finden sind: In dieser wird der Anteil der Patienten mit eCK mit 80% angegeben [2], wobei bei etwa 12% ein Übergang in die chronische Form zu beobachten ist, in seltenen Fällen auch *vice versa* [2, 3, 5, 12, 13].

Die genaue Verteilung von Patienten mit eCK zu Patienten mit cCK in Zusammenhang mit weiteren epidemiologischen Faktoren wurde in einer Studie von 2001 der neurologischen Abteilung des Karolinska Instituts (Schweden) an 554 CK Patienten weitergehend untersucht. In dieser zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum von 34 Jahren eine signifikante Differenz bezogen auf das Alter des Ausbruchs des CK zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Wie auch andere Studien konnten Ekbom et al. gleichermaßen zeigen, dass die Altersverteilung zum Erkrankungsbeginn einen deutlichen Gipfel im dritten Dezennium erreicht. Allerdings ist die Varianz bezüglich der Altersverteilung innerhalb der weiblichen Patientenpopulation gegenüber der männlichen CK-Population deutlich höher. Zum einen wird unter den weiblichen Patienten mit eCK von einem zweiten *Peak* des Erkrankungsbeginns in der sechsten Lebensdekade berichtet. Zum anderen konnte in der Studie bei Frauen mit cCK eine ausgeprägte Streuung in Bezug auf das Alter bei erster Clusterkopfschmerzattacke (CKA) gezeigt werden, sodass die Gruppe um Ekbom in Zusammenschau der Ergebnisse eine signifikante Varianz der Geschlechterverteilung bezogen auf die einzelnen Dezennien beobachtete. Die stärkste Ausprägung fand sich im Alter zwischen 30 und 49 Jahren. Dort betrug das Verhältnis von an eCK erkrankten Männern zu Frauen 7,2:1 bzw. bei cCK 11,0:1. Nach Überschreiten des 50. Lebensjahr nähert sich das Verhältnis von erkrankten Männern zu erkrankten Frauen weiter an (eCH 2,3:1, CCH 0,6:1) [10].

In Betrachtung der Unterschiede zwischen den an ecK oder cCK erkrankten Patienten, fällt außerdem auf, dass diejenigen mit cCK deutlich häufiger therapierefraktär sind. Insgesamt wird der Anteil an therapierefraktären CK-Patienten je nach Quelle mit bis zu 20 % angegeben [3, 8, 14-16].

Im Rahmen von Studien, die pädiatrische Fälle von CK untersuchten sowie in Zwillingsstudien, fiel auf, dass zwar eine familiäre Prädisposition für CK bei betroffenen Familienangehörigen ersten oder zweiten Grades zu beobachten ist, allerdings konnte nur in einigen Fällen eine genetische Genese nachgewiesen werden, sodass hereditäre Faktoren nur teilweise eine Rolle in der Ätiologie des CK zu spielen scheinen [9, 17-20]. Laut ICHD-3 Beta besteht ein autosomal-dominanter Erbgang der Erkrankung in 5 % der Fälle [5].

In einer Befragung von 1134 amerikanischen CK-Patienten bejahten 18 % die Frage nach einer positiven Familienanamnese für CK. Bei 17 % war ein Elternanteil, in den meisten Fällen der Vater, betroffen [21].

1.3 Pathogenese

Die genaue Pathogenese des CK ist nicht vollständig geklärt, allerdings konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Pathophysiologie des CK multifaktoriell ist und die Dysregulation unterschiedlicher zerebralen Strukturen und funktioneller Leitungsbahnen beinhaltet.

Eine zentrale Rolle in der Entstehung von CK spielt der im Hirnstamm lokalisierte trigeminozervikale Komplex (TZK) mit dem Pars caudalis des Nucleus spinalis nervi trigemini. In ihm laufen unter anderem Neuronen des Ganglion trigeminale und der Hinterhörner des oberen Zervikalmarks zusammen, die somatosensible Afferenzen aus dem Innervationsgebiet des Nervus trigeminus führen. Des Weiteren steuert der TZK über einen trigemino-autonomen Reflexbogen parasympathische Fasern des oberen trigeminalen Kerngebiets an, welche im Ganglion sphenopalatinum (SPG) verschaltet werden. Er sorgt so für eine Vasodilatation intra- und extrakranialer Gefäße mit vermehrter Perfusion und daraus resultierendem Rubor bzw. Flush, Rhinorrhoe, Lakrimation und Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis [22-24]. Der Zusammenhang zwischen Vasodilatation zerebraler Gefäße und der damit verstärkten Durchblutung mit dem Auftreten von CKA wurde bereits sehr früh festgestellt und in verschiedenen Studien untersucht [25]. So konnte festgestellt werden, dass mittels intravenöser Applikation von vasodilatativ wirkenden Pharmaka eine CKA getriggert werden kann [26, 27]. Ausgehend von dieser Erkenntnis wurden metabolische Aspekte weitergehend untersucht. Es zeigte sich ein erhöhter Spiegel endogener vasodilatativer Metabolite und Neuropeptide, wie Nitroglycerin, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) oder Substanz P [28]. Diese werden aus Neuronen des trigeminalen Systems sezerniert [29]. So rückte das trigeminale System mit all seinen oben beschriebenen Verschaltungen und Effekten in den Fokus der Untersuchungen zur Ätiologie des CK.

Durch Methoden des Neuromonitorings sowie weiterer bildgebender Verfahren konnte bei Patienten mit CK eine pathologisch verstärkte Aktivität im Bereich des TZK mit veränderter Schmerzwahrnehmung und daraus resultierender vermehrter Aktivierung der parasympathischen Fasern des SPG registriert werden, die wiederum zu den pathognomonischen Symptomen des CK führt. Dieser Pathomechanismus wurde mittels interiktalen Untersuchungen des Blinkreflexes, als messbarer Parameter der Trigeminalaktivität, bei CK-Patienten untersucht. Im Rahmen des Versuchsaufbaus zeigten die Probanden mit CK in der Elektromyographie einen nach mehrfacher iatrogener elektrischer Stimulation des Nervus supraorbitalis signifikant verminderten Grad an Habituation des Blinkreflexes gegenüber der Kontrollgruppe, sodass eine erhöhte Sensitivität des trigeminalen Systems geschlossen wurde [30, 31].

Ein weiterer Ansatzpunkt der Forschung zur Aufdeckung der Pathogenese des CKA war das Auftreten von CKA in der Mehrzahl der Patientenfälle mit zirkadianem Rhythmus sowie zu bestimmten Jahreszeiten. Als

eine der wichtigsten Schrittmacher des zirkadianen Rhythmus und anderer periodischer Körperfunktionen gilt aus neurowissenschaftlicher Sicht der Hypothalamus. Daher konzentrierte sich ein großer Teil der Forschung nach der Ätiologie des CK auf mögliche Pathologien oder Dysfunktionen des Hypothalamus. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte bei Probanden mit bekanntem CK während der CKA in Bereichen des frontalen Kortex bilateral, der Inselrinde, des zur CKA kontralateralen Thalamus und des Gyrus cinguli und im Besonderen im Bereich der inferioren grauen Substanz der zur CKA ipsilateralen Seite des Hypothalamus eine vermehrte regionale zerebrale Perfusion dargestellt werden [32, 33].

Bereits während der 80er und 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CK und Veränderungen des Hypothalamus gesehen. Im Rahmen von Hormonuntersuchungen fanden sich bei Patienten mit eCK signifikante Veränderungen der Melatonin- und Cortisonsekretion während aktiver Episoden. So zeigte sich eine verringerte nächtliche Melatoninsekretion und eine erhöhte Cortisonausschüttung bzw. ein Peak der Cortisonausschüttung zu veränderten Nachtphasen gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Da die Regulation der Sekretion dieser Hormone im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus geschieht, wurde entsprechend dieser Versuchsergebnisse eine Veränderung der Hypothalamusfunktionen im Rahmen der Pathogenese des CK vermutet [34-36].

Ebenfalls ließ das Neuroimaging einen verringerten Schwellenwert der Schmerzwahrnehmung durch Pathologien innerhalb der endogenen nozizeptiven Modulation vermuten, sowie eine gesteigerte kortikale Erregbarkeit. Es wird geschlussfolgert, dass Patienten mit CK sensibler für das Empfinden von Schmerzen sind [37]. Mitverantwortlich für die verstärkte Schmerzwahrnehmung werden unter anderem strukturelle Veränderungen des Hypothalamus gemacht. Mittels Magnetresonanztomographie konnten bei CK-Patienten Pathologien der grauen Substanz des Hypothalamus mit veränderter zerebraler Vernetzung festgestellt werden [38-40].

So ergibt sich aus Studien die Hypothese der vermehrten Erregung hypothalamischer Neuronen durch eine veränderte Prozessierung sensorischer Afferenzen mit verminderter serotoninerger Efferenz aus den Raphe-Kernen des Hirnstamms. Dadurch ist die endogene opioiderge Schmerzreduktion vermindert und Reize werden als schmerzauslösender empfunden. Diese Hypothese wurde anhand der neuronalen Antwort auf auditorisch evozierte Potentiale aufgestellt [41, 42].

1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Essenziell für die Diagnosefindung des CK ist eine ausführliche Anamneseerhebung sowie eine körperliche Untersuchung mit neurologischem Fokus.

Entsprechend leiten sich die Diagnosekriterien des CK der IHS, die international Anerkennung und Anwendung finden und in der Mehrzahl der Publikationen und Leitlinien wiederzufinden sind, rein von anamnestisch und klinisch-neurologisch erhobenen Aspekten ab. Die Diagnose des CK kann sichergestellt werden, wenn alle Kriterien (A-E) erfüllt sind:

„A Mindestens 5 Attacken mit den Kriterien B-D

B Schwere oder sehr schwere unilaterale orbital, supraorbitale und /oder temporale Schmerzen von 15-180 Minuten Dauer

C Entweder eines oder beide der Folgenden:

1. Mindestens 1 Symptom ipsilateral zum Schmerz

a. Konjunktivale Injektion und/oder Lacrimation

b. Nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe

c. Ödeme des Augenlides

d. Stirn- oder Gesichtsschwitzen

e. Rötung von Stirn und Gesicht

f. Völlegefühl des Ohres

g. Miosis und/oder Ptosis

2. Das Gefühl von Ruhelosigkeit oder Agitation

D Die Attacken haben (in der aktiven Phase) eine Frequenz von 1 Attacke alle 2 Tage bis 8 Attacken pro Tag

E Symptome nicht besser durch eine andere Krankheitsdiagnose des ICHD-3 erklärbar“ [2, 3, 5, 7, 43]

Nach Erstdiagnose eines CK wird entsprechend weiterer Kriterien differenziert.

Ätiologisch wird zwischen primärem CK (pCK) und sekundärem CK (sCK) unterschieden, wobei bei sCK eine für den Kopfschmerz zugrunde liegende Pathologie besteht. Der sCK ist in diesem Fall nur ein Symptom der eigentlichen Funktionsstörung, sodass eine kausale Therapie häufig möglich ist. Auch kann ein sCK diagnostiziert werden, wenn es zu einer Intensivierung der Schmerzintensität oder Attackenfrequenz durch eine primäre Erkrankung kommt. Daher ist die Beachtung differentialdiagnostischer Kopfschmerzerkrankungen und der Ausschluss dieser sowie der Ausschluss anderer primärer Pathologien bei der Diagnostik des CK von hoher Relevanz. Ursächlich für einen sCK können unter anderem intrakranielle Vaskulopathien, wie eine arteriovenöse Malformation, Kavernome, zerebrale venöse Thrombose oder Dissektion zerebraler oder zervikaler Arterien sein. Weitere wichtige Differentialdiagnosen bei der Erstdiagnose eines CK, die zu einem sCK führen können, sind intrazerebrale Tumore. In einem Review von 2014 wurden 63 Fälle von sCK untersucht. In 44 % der Fälle beruhte der symptomatische CK auf vaskulärer Genese. Bei 40 % der Probanden konnten die CKA auf einen intrazerebralen Tumor zurückgeführt werden, wobei der Großteil dieser im Bereich der Hypophyse lokalisiert war. Etwa 10% der Probanden erlitten symptomatische CKA im Rahmen von entzündlichen Infektionen des Nervensystems [44].

Als Resultat dieser und weiterer ähnlicher Studien empfehlen sowohl internationale Leitlinien, als auch die nationale für den deutschen Raum geltende Leitlinie, im Rahmen der Diagnostik eines CK die Durchführung von nativen und kontrastmittelunterstützten Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels und des kraniozervikalen Übergangs bzw. der Halswirbelsäule zum Ausschluss eines sCK [2, 3, 7].

Auch können clusterähnliche Schmerzepisoden toxin- bzw. medikamenteninduziert auftreten. Ausgehend von Studien, die nachweisen konnten, dass Histamin durch die endogene Bildung von Stickstoffmonoxid CKA auslösen kann, wurde für die Medikamentengruppe, deren Wirkmechanismus auf der Bildung von Stickstoffmonoxid beruht, sogenannte Stickstoffmonoxiddonatoren, das Potential zur Triggerung von CKA festgestellt [26]. Klinisch relevanter Vertreter diese Gruppe ist Nitroglycerin, das in der Notfallmedizin bei hypertensiver Entgleisung oder akutem Koronarsyndrom zur Verbesserung der Koronarperfusion eingesetzt wird. In Studien konnte sowohl gezeigt werden, dass Nitroglycerin bei Kopfschmerzgesunden zu CK-ähnlichen Attacken führen kann, als auch, ein relevanter Trigger für CKA bzw. aktiver CK Episoden in Probanden mit bekanntem pCK sein kann [27-29]. Eine detaillierte Medikamentenanamnese ist daher sowohl bei der Erstdiagnose eines CKs als auch bei Patienten mit bereits diagnostiziertem CK relevant.

Im Rahmen des pCK wird weiter zwischen dem in der Mehrzahl der Fälle vorkommendem eCK und dem cCK klassifiziert. Beim eCK treten die CKA über einen Zeitraum von sieben Tagen bis ein Jahr auf und werden von attackenfreien Perioden, die mindestens drei Monate andauern, unterbrochen. Bei der chronischen Erscheinungsform existieren diese attackenfreien Episoden von mindestens drei Monaten definitionsgemäß nicht. Stattdessen bleibt eine Remission der CKA aus oder die Pausen halten für weniger als drei Monate an [5]. Zur genauen Einordnung ist auch in diesem Fall eine genaue Patientenanamnese erforderlich, um das Muster der CKA erkennen zu können.

Wie auch für andere primäre Kopfschmerzerkrankungen beschrieben, bestehen auch für den CK eine Reihe von möglichen Triggerfaktoren, die das Auftreten einer CKA individuell auslösen können. Der am weitesten verbreite Trigger ist Alkoholenuss. Als weitere mögliche Trigger zählen klimatische Veränderungen, olfaktische, visuelle Reize, wie helles oder flackerndes Licht, oder Nitroglycerin [5, 21].

1.5 Therapie

Die Therapie des CK lässt sich in zwei Grundsäulen einteilen. Sie fußt zum einen auf der akuten Therapie der CKA und zum anderen auf der Attackenprophylaxe. Während die Akuttherapie im Rahmen der akuten CKA eingesetzt wird, um diese in ihrer Intensität und Dauer positiv zu beeinflussen und sie im besten Fall zu beenden, hat die prophylaktische Therapie durch ihre tägliche Anwendung das Ziel, das Auftreten der CKA zu verhindern und sich damit reduzierend auf die Attackenfrequenz auszuwirken.

1.5.1 Medikamentös

1.5.1.1 Akute medikamentöse Therapie

Entsprechend der Forschung, die für zerebral vasodilatativ wirkende Substanzen eine Triggerung von CKA nachweisen konnte, haben Vasokonstriktiva das Potential eine Kupierung oder Abschwächung von CKA herbeizuführen. Daher gehören die Inhalation von Sauerstoff (O₂), sowie parenterale Applikation von Triptanen zu den Mitteln erster Wahl in der Akuttherapie von CKA. Daneben stehen weitere Pharmaka mit teilweise niedrigerem Evidenzgrad zur Akuttherapie zur Verfügung. Die verschiedenen medikamentösen, akut wirksamen Therapieoptionen sollen im Weiteren aufgeführt werden.

Sauerstoff

Der Wirkmechanismus von O₂ in der Therapie von CK ist nicht klar. Vermutet wird eine durch O₂-Inhalation ausgelöste Vasokonstriktion zerebraler bzw. kranialer Gefäße als Ursache des positiven Einfluss auf CKA [45]. Neuere Studien postulieren zusätzlich die Einflussnahme auf die Sekretion von Neurotransmittern durch Inhibierung parasymphatischer kranialer Nervenfasern. So hat O₂ neuromodulative Wirkung auf den trigeminoautonomen Reflexbogen und kann CKA lindern oder sogar kupieren [46, 47].

Leitliniengerecht liegt die therapeutische Dosierung von O₂ zur Therapie von CKA bei Inhalation von 100 %igem O₂ über 15 bis 20 Minuten mit einer Flussrate von acht bis 15 Litern pro Minute über eine Hochkonzentrationsmaske (*non-rebreather* Gesichtsmaske) [2, 7]. Dabei beruhen diese Empfehlungen der deutschen, europäischen und amerikanischen Kopfschmerzgesellschaft auf Studien wie die 2009 veröffentlichte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Cohen et al., die die Wirkung von Inhalation von zwölf Liter pro Minute 100 %igem O₂ über 15 Minuten untersuchte. Als Placebo diente die Inhalation von Raumluft. Primärer Endpunkt war die Attackenkupierung mit entsprechender Schmerzlosigkeit nach 15 Minuten Inhalation. Die Studie konnte mit einem Erreichen des primären Endpunkts in der Probandengruppe, die O₂ inhalierten, von 78 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 71 % bis 85% für 150 CKA gegenüber von 20 % in der Placeboprobandengruppe mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 14 % bis 26 % für 148 CKA einen signifikanten Effekt der O₂-Therapie gegenüber dem Placebo beweisen [48]. Eine ähnliche Studie konnte bereits 1985 eine signifikante Effektivität der O₂-Therapie gegenüber der Inhalation von Raumluft in einer kleinen Probandengruppe von CK-Patienten zeigen, nachdem erstmalig 1981 die reine Effektivität von O₂-Inhalation in der Therapie von CK zur Reduktion der Schmerzintensität bis hin zur Attackenkupierung nachgewiesen werden konnte [49, 50]. Aus einer niederländischen Studie, die die Wirkung von O₂-Inhalation flussratenspezifisch untersuchte, ging eine effektive Behandlung der CKA bereits bei einer Flussrate von sieben Litern O₂ pro Minute hervor, wobei die Mehrzahl der Patienten eine Inhalationstherapie mit zwölf Litern pro Minute bevorzugen würde [51].

Als eine der wenigen der im folgenden diskutierten Therapieoptionen ist 100 %iger O₂ zur Therapie von CKA durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen und kann daher für Patienten mit CK rezeptiert werden, sodass in Deutschland eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse gesichert ist. Entsprechende Formulare zur Rezeptierung werden durch die nationale Fachgesellschaft bereitgestellt [52].

Triptane

Triptane stellen die zweite wichtige Hauptgruppe der Pharmaka erster Wahl in der medikamentösen Akuttherapie von CKA dar. Sie wirken als Serotoninanaloga. Ähnlich wie bei O₂ kommt es durch Bindung an zerebrale Serotoninrezeptoren zur Vasokonstriktion von kranialen und zerebralen Gefäßen. Außerdem wird eine Inhibierung der Freisetzung von Neurotransmittern bewirkt, sodass der Neuroinflammation, ein wichtiger Pathomechanismus der CK, entgegengewirkt wird [53]. Angewandt wird besonders Sumatriptan subkutan (s.c.) und Zolmitriptan intranasal (i.n.).

Nachdem Triptane fester Bestandteil der Migränetherapie waren, wurde die Anwendung von Sumatriptan s.c. auch innerhalb der Therapie des CK weiter untersucht. Unter Rücksichtnahme auf das Nutzen-Risiko-Profil verschiedener Präparate und Dosierungen ist entsprechend aktueller Studienlage die Anwendung von Sumatriptan 6 mg s.c. etabliert [54-57].

Auch in der Migränetherapie etabliert ist die orale oder intranasale Applikation von Zolmitriptan, sodass die Wirksamkeit ebenfalls in der Gruppe der CK-Patienten untersucht wurde. Hier fand sich eine signifikante akute Schmerzlinderung mit geringerem Ausweichen auf Alternativmedikation nach Applikation von 5 mg oder 10 mg Zolmitriptan i.n. Die orale Applikation unterlag diesen Ergebnissen. Im Vergleich von Sumatriptan s.c. und Zolmitriptan i.n. zeigen beide einen signifikant höheren Effekt als das jeweilige Studienplacebo. Nach Applikation von Sumatriptan kommt es allerdings rascher zur Kupierung der CKA [58-61].

Aufgrund dieser hohen Evidenz für die Effektivität von Triptanen, sind diese in den Leitlinien verschiedener nationaler und internationaler Kopfschmerzgesellschaften als Mittel erster Wahl zu finden. Dabei besteht die Indikation für die intranasale Applikation von Zolmitriptan 5 bis 10 mg als Nasenspray sowie für die subkutane Injektion von Sumatriptan 6 mg [7, 62].

Lidocain

Zu den Mitteln der zweiten Wahl zur Attackenkupierung gehört die intranasalen Anwendungen von Lidocain, einem Vertreter der Gruppe der Lokalanästhetika. Die DGN sowie die EFNS empfehlen die intranasale Applikation von 1 ml 4 bis 10 %igem Lidocain in das ipsilaterale Nasenloch zur CKA. Dabei sollte der Kopf 45 Grad rekliniert und um 30 bis 40 Grad zur betroffenen Seite rotiert sein [2, 7]. Während Costa et al. 2000 Placebo kontrolliert eine Kupierung von Nitroglycerin-getriggerten CKA in CK-Probanden durch intranasal appliziertes Lidocain beobachten und daraus eine mögliche Relevanz für die

Akuttherapie von spontanen CKA folgerten, zeigten andere Studien keine signifikante Überlegenheit von intranasalem Lidocain gegenüber dem Placebo in der Fähigkeit CKA effektiv abzuschwächen bzw. zu beenden [63-67]. Ebenfalls Dagenais et al. kamen 2018 in einer Metaanalyse zur Wirkung von Lidocain i.n. auf primäre Kopfschmerzerkrankungen zu keinen klaren Ergebnissen, die den Gebrauch in der Akutphase von primären Kopfschmerzen evidenzbasiert unterstützen [68]. Trotzdem konnte in Einzelfällen eine schmerzlindernde Wirkung sowie das Nachlassen parasymphischer Symptome der CKA nach dem Gebrauch von Lidocain i.n. beobachtet werden, sodass die Anwendung nach Versagen der Erstlinientherapeutika oder bei Bestehen von Kontraindikationen für diese im Einzelfall zu erwägen ist [3, 69].

Ergotamintartrate und Analoga

Ähnlich wie Triptane führen auch Ergotamintartrate durch partiellen Agonismus an Serotoninrezeptoren, sowie Adreno- und Dopaminrezeptoren zu Vasokonstriktion und haben daher das Potential CKA sowie Migräneattacken akut entgegenzuwirken [53, 70]. Die Applikation kann oral, intranasal, intramuskulär, rektal als Suspensorium, inhalativ oder intravenös erfolgen und zeigt abhängig von der Applikationsform sowie interindividuell deutlich unterschiedliche Bioverfügbarkeit. Besonders nach parenteraler Einnahme von Ergotamintartrat oder Dihydroergotamin ließen sich mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie signifikante Plasmalevel erreichen mit raschem Peak nach inhalativer Applikation mittels Aerosol-Spray [70-72]. Leitliniengerecht kann daher die Akuttherapie mit zwei bis drei Aerosolstößen mit je 0,35 mg Ergotamin synchron zur Ateminhalation zu Beginn der CKA erfolgen [3].

Die intranasale Applikation von 1 mg Dihydroergotamin kann die Intensität von CKA reduzieren. Dauer und Frequenz bleiben unverändert [73]. Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse durch Magnoux et al. zeigte sich eine ebenfalls erfolgreiche Kupierung von CKA bei Patienten mit eCK und cCK durch Dihydroergotamin i.v., wobei die Therapie bei Patienten mit eCK effektiver war. Ähnliche Studien demonstrierten bei repetitiver i.v.-Applikation von Dihydroergotamin, teilweise in Kombination mit Kotherapeutika, eine über mehrere Monate anhaltenden Attackenfreiheit [74, 75].

Die orale Bioverfügbarkeit von Ergotamin hingegen ist zu vernachlässigen. Nach oraler Einnahme des Ergotamintartrats Cafergot zeigten sich die Plasmalevel an einem Kollektiv von neun CK-Patienten unterhalb der Nachweisgrenze unabhängig davon, ob Cafergot einmalig oder wiederholt über 24 Stunden eingenommen wurde [76].

Somatostatin und Analoga

Wie auch in der Therapie der Trigeminusneuralgie, die ebenfalls zu den primären, trigeminalen Kopfschmerzerkrankungen gehört, finden Somatostatin und Somatostatinanaloga Anwendung in der Akuttherapie des CK. Wie oben erwähnt, führt das Neuropeptid Substanz P, welches unter anderem von trigeminalen Neuronen sezerniert wird, zu lokaler Vasodilatation, die mit den für CK pathognomonischen

Symptomen verbunden ist, und fungiert als wichtiger Botenstoff der Schmerzweiterleitung. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei Patienten mit CK erhöhte Serumkonzentration von Substanz P während aktiver CKA gefunden werden konnten.

Somatostatin hemmt die Freisetzung der Substanz P und fungiert so als wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt [77-80]. Aufgrund des raschen Abbaus durch endogene Proteasen zeigt Somatostatin eine kurze Halbwertszeit und muss daher, um wirksame Plasmaspiegel zu erreichen, intravenös verabreicht werden. Die Akuttherapie mit Somatostatin ist damit auf die hospitalisierte oder vergleichbare Umgebung limitiert [53, 81]. Somatostatinanaloga, wie Octreotid, hingegen zeigen bei zwar geringerer Affinität zu Somatostatinrezeptoren eine längere Halbwertszeit und erreichen nach subkutaner oder intramuskulärer Administration ebenfalls wirksame Plasmakonzentrationen [53, 82, 83].

1.5.1.2 Prophylaktische medikamentöse Therapie

Der zweite wichtige Aspekt in der Behandlung des CK ist die medikamentöse Dauertherapie zur Attackenprophylaxe. Dafür stehen verschiedene Pharmaka zur Verfügung, die entsprechend der Studienlage verschiedenen Evidenzklassen zugeordnet werden.

Laut Leitlinie der deutschen sowie europäischen Fachgesellschaften sollte zur Prophylaxe von CK primär Verapamil eingesetzt werden. Aufgrund der Latenz des Wirkeintritts besteht die Empfehlung, zu Beginn der Therapie eine Komedikation mit Kortikosteroiden oder Methysergid zu erwägen.

Zu den Mitteln zweiter Wahl gehören Lithium, Topiramate, Melatonin und Ergotaminpräparate, die bei Versagen oder Bestehen von Kontraindikation gegenüber der Erstlinientherapie eingesetzt werden können.

Drittgradige Empfehlung besteht für den Einsatz von Valproinsäure und Baclofen [2, 3, 7].

Daneben existieren eine Reihe von weiteren Medikamenten, die in Einzelfällen zur Prophylaxe von CK Anwendung finden und Teil der aktuellen Forschung sind, wie zum Beispiel der Einsatz von Warfarin oder Biologicals.

Eine Reihe der am weitesten etablierten Wirkstoffe wird im Folgenden tiefergehend erläutert.

Verapamil

Verapamil ist zur Attackenprophylaxe mit einer Dosierung von initial 80 mg bis zu drei bis maximal viermal täglich, bzw. individuell höher, international Mittel der ersten Wahl [2, 4, 7]. Das Wirkprinzip von Verapamil beruht auf einer Antagonisierung von Calciumkanälen im Bereich des Hypothalamus und einer damit zusammenhängenden Modifikation der für die CKA zu Grunde liegenden Funktionen. Ebenfalls zeigte sich nach Verapamileinnahme eine geringere Plasmakonzentration von CGRP, was im Rahmen der vasodilatativen Wirkung von CGRP und der erhöhten Plasmakonzentration während aktiver CKA ebenfalls eine mögliche Erklärung für die Attackenreduktion unter langfristiger Verapamileinnahme sein kann [84, 85].

Ursprünglich ist Verapamil, wie die anderen Vertreter der Calciumkanalblocker zur Therapie von Hypertonie, der koronaren Herzkrankheit und anderen kardialen Erkrankungen zugelassen. Die Anwendung zur Prophylaxe von CKA erfolgt als *off-label use* [86]. Die entsprechenden, besonders kardiovaskulären, Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind daher zu beachten.

Kortikosteroide

Kortikosteroide werden besonders als Komedikation parallel während der Eindosierungsphase von Verapamil eingesetzt. Die Dosierungsempfehlung liegt dabei bei morgendlichen Einzeldosen Prednison 60 mg bis 100 mg über einen Zeitraum von fünf Tagen mit anschließendem *Tapering*. Darunter führt die orale Kortikosteroidtherapie zu einer signifikanten kurzfristigen Frequenzreduktion und überbrückt damit die Periode bis zum Wirkeintritt des Verapamils erfolgreich [3, 87]. Auch die intravenöse Gabe von hochdosiertem Methylprednisolon als Bolus je nach Studiendesign gefolgt von einer oralen Erhaltungstherapie mit Prednisolon über vier Wochen in ausschleichender Dosis zeigte eine Remissionseinleitung mit Abnahme der Attackenfrequenz, Schmerzintensität und Attackendauer [88, 89]. Laut Neeb et al. könnte dies auf eine Reduktion von CGRP und Erhöhung des nächtlichen Melatoninspiegels im Serum durch die Administration von Methylprednisolon und Prednisolon zurückzuführen sein. Beide Marker können mit der Ätiologie bzw. Pathophysiologie von CK-Attacken in Verbindung gebracht werden [90]. Zwar berichten laut May et al. einige Patienten auch unter der Monotherapie mit Kortikosteroiden von Beschwerdelinderung, allerdings soll die Anwendung von Prednisolon und Methylprednisolon in erster Linie kurzer bzw. mittelfristiger Therapiedauer vorbehalten sein, um teils schwere Nebenwirkungen im Rahmen langfristiger Anwendung zu vermeiden [3].

Serotoninantagonisten

Ergotamintartrat und seine Derivate werden als Mittel untergeordneter Klasse, wie oben beschrieben, sowohl in der Akutphase als auch zur Prophylaxe von CKA verwendet. Weitere Wirkstoffe, die ebenfalls antiserotonerg wirken und zur prophylaktischen Therapie von CK teilweise Anwendung finden, sind Methysergid und Pitozifen [7, 91, 92].

Methysergid ist wie Ergotamin ein Mutterkornalkaloid und wirkt inhibierend auf Serotoninrezeptoren der Klasse 5-HT_{2B}. Dies kann durch zerebraler und duraler Vasokonstriktion zu Reduktion von CK-Symptomen führen. In der aktuellen Empfehlung zur Therapie von CK der AHS ist Methysergid nicht erwähnt [4]. Die Leitlinie der EFNS und der DGN führen es als Mittel zweiter Wahl zur Prophylaxe von eCK bzw. Mittel dritter Wahl bei cCK auf. Eine Dosierung von initial 1mg pro Tag mit Dosissteigerung auf 8 bis 12 mg täglich wird empfohlen. Die Therapie soll dabei alle vier Wochen pausiert werden und die maximale Therapiedauer von sechs Monaten nicht überschritten werden, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden [2, 3, 7]. Aus Fallberichten gehen schwerwiegende Nebenwirkungen wie Retroperitoneal- und Herzklappenfibrose nach mehrjähriger Methysergideinnahme hervor [93]. Außerdem kann es, besonders

bei Einnahme weiterer vasokonstriktiv wirkender Medikamente wie Triptane oder Ergotamin, zu Organischämien kommen, besonders im Bereich des Myokard [2, 3, 7, 94-96].

Pitozifen wirkt ebenfalls als Antagonist zu Serotonin an Serotoninrezeptoren, sowie an Histamin- und geringfügiger an Acetylcholinrezeptoren. Die angewandte Dosis liegt bei 3 mg Pitozifen täglich [7]. Zu den häufig genannten Nebenwirkungen zählen Schläfrigkeit und Gewichtszunahme durch gesteigerten Appetit [7, 97]. In der amerikanischen sowie deutschen Therapieleitlinie für CK ist Pitozifen nicht aufgeführt [3, 4].

Lithium

Lithium gehört zu den Hauptvertretern der Mittel zweiter Wahl zur Prophylaxe von CK. Es entfaltet seine Wirkung wahrscheinlich als Modulator auf Ionenkanäle sowie Neurotransmitter-sezernierende Nervenzellen. So hemmt es unter anderem die Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin und beeinflusst die Aktivität der Glykogensynthasekinase-3, deren Aktivität wiederum Einfluss auf die Regulation des zirkadianen Rhythmus hat [53, 98].

Entsprechend der zuletzt geltenden deutschen Leitlinie sind für bestmögliche Effektivität Plasmaspiegel von 0,6 bis 0,8 mmol/l anzustreben, während zur Vermeidung von Nebenwirkungen Spiegel von 1,4 mmol/l nicht überschritten werden sollten. Eingesetzt dafür werden orale Präparate mit Lithiumcarbonat als Wirkstoff in Dosen von 600 mg bis 1500 mg täglich [2]. Lithiumacetat und -carbonat sind die einzigen Wirkstoffe, die zur Prophylaxe von CK vom *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* offiziell in Deutschland zugelassen sind [99].

Eine weitere Prüfung der Effektivität von Lithium in der Therapie von CK wird allgemein empfohlen [100-102].

Unabhängig von der Wirksamkeit von Lithium zur Remissionseinleitung bei CK ist das hohe Potential an unerwünschten Nebenwirkungen zu beachten. Dazu gehören unter anderem Übelkeit, Veränderung der Serumelektrolyte mit Elektrokardiogrammveränderungen, Polyurie und Polydipsie bei Diabetes insipidus renalis, Hypothyreose mit den daraus resultierenden Symptomen oder handbetonter Tremor. Vor Therapieeinleitung und im Verlauf sind daher Untersuchungen der Serumelektrolyte und der Nieren-, Leber- und Schilddrüsenfunktion indiziert. Bei Serumlithiumkonzentrationen von $\geq 1,5$ mmol/l kann es zur Lithiumintoxikation mit ausgeprägten neurologischen Symptomen bis zum Koma sowie Nierenversagen kommen [53, 100].

Antikonvulsiva

Antikonvulsive Medikamente machen eine weitere Wirkstoffgruppe aus, die Anwendung in der Prophylaxe von CK finden. Eingesetzt werden unter anderem Topiramat und Valproinsäure.

Topiramat beeinflusst die Aktivität von Nervenzellen, indem es die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters g-Aminobuttersäure (GABA) fördert und die des exzitatorischen Glutamats hemmt. Außerdem beeinflusst es Ionenkanäle an Nervenzellen und entfaltet so seine antiepileptogene Wirkung. Die

primäre Indikation besteht in der Therapie verschiedener epileptischer Anfallsformen sowie Epilepsie-Syndrome. Daneben wird Topiramat auch zur Prophylaxe primärer Kopfschmerz Erkrankungen, besonders Migräne, aber auch CK, eingesetzt. [53].

Die DGN empfiehlt zur prophylaktischen Therapie von CK eine anzustrebende Tagesdosis von 100 bis 200 mg, wobei auf eine Maximaldosis von 300 bis 400 mg täglich und langsames Eindosieren mit Dosissteigerung von 25 mg pro Woche zu achten ist [3].

Der Einsatz von Valproinsäure erfolgt besonders in Form von Natriumvalproat, das Salz der Valproinsäure, oder Divalproexnatrium, eine äquimolare Verbindung aus Valproinsäure und Natriumvalproat. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig entschlüsselt. Ähnlich wie Topiramat steigert Valproinsäure die Aktivität von GABA-Rezeptoren durch Induktion der Glutamatdecarboxylase, was in vermehrter GABA-Synthese resultiert, und in Inhibition des GABA-Abbaus durch GABA-Transaminase [53, 103, 104]. Studienergebnisse deuten außerdem auf eine Modulation neuronaler Inflammation durch Valproinsäure hin [103].

In einer Reihe von nicht-verblindeten Studien an kleinen Patientenpopulationen, sowie Fallberichten, konnte eine Linderung der Beschwerden des CK gefunden werden [105-110].

Wird Valproinsäure prophylaktisch eingesetzt liegt die leitliniengerechte Dosierungsempfehlung für erwachsene CK-Patienten bei etwa 1200 mg pro Tag in drei Einzeldosen bzw. 5 bis 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag [3, 7].

Weitere

Wie oben beschrieben, konnte in einer Zahl von Studien im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine verringerte Melatoninkonzentration im Serum bei Patienten mit eCK während aktiver CKA-Phasen gefunden werden [34, 35]. Zusätzlich zeigte sich eine attackenunabhängige Reduktion des Melatoninmetaboliten 6-sulfatoxymelatonin im Urin bei Patienten mit eCK im Vergleich zu Kontrollgruppen [90, 111]. Entsprechend dieser Ergebnisse wurde die Anwendung von Melatonin zur Therapie von CK untersucht. Leone et al. untersuchten doppelt verblindet 20 Patienten mit CK (18 mit eCK, zwei mit cCK). Zehn der Patienten wurden über 14 Tage mit 10 mg Melatonin als orale abendliche Einzeldosis therapiert, während die anderen zehn Patienten der Placebogruppe zugeordnet wurden. Die Hälfte der Patienten der Melatoningruppe zeigte eine Reduktion der Frequenz der CKA mit komplettem Sistieren der CKA bis zur Beendigung der Melatonineinnahme. Die anderen 50 % der Interventionsgruppe, darunter auch beide Patienten mit cCK, zeigten keinerlei Ansprechen auf Melatonin. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Laut Leone et al. bietet Melatonin aufgrund seiner in der Studie partiell hohen Effektivität besonders für Patienten, bei denen die etablierten Medikamenten zur Prophylaxe von CA aufgrund von Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können, eine geeignete Alternative [112]. Pringsheim et al. konnten im Rahmen einer placebokontrollierten, nicht-randomisierten, einfach verblindeten, *cross-over* Studie bei insgesamt neun untersuchten CK-Patienten (sechs Patienten mit cCK

und drei Patienten mit eCK) keinen signifikanten Effekt von Melatonin als *add-on* zur bei den Patienten bereits etablierten Akuttherapie und Prophylaxe feststellen. Im Vergleich zum Placebo zeigte sich unter oraler Einnahme von 2 mg Melatonin als tägliche Einfachdosis keine Veränderung von Frequenz, Intensität der CKA oder der Menge der eingesetzten Analgetika [113].

Auf der Basis der Studienergebnisse von Leone et al. stuft die AHS Melatonin als Therapeutikum mit ausreichender Evidenz und möglichem Effekt bei täglicher, oraler Einnahme von 10 mg Melatonin als abendliche Einzeldosis ein [4]. Auch die EFNS stuft Melatonin als „*möglicherweise effektiv*“ zur Prophylaxe von CK ein, weist aber auf die bestehenden gegensätzlichen Studienergebnisse hin [7].

Gegenüber der 2010 veröffentlichten Therapieempfehlungen für CK der *American Academy of Neurology*, ist in der aktualisierten Version der AHS von 2016 Warfarin zur prophylaktischen CK-Therapie aufgeführt [4, 62]. Ausgehend von Fallstudien, die zu Remission von CKA unter oraler Einnahme von Warfarin in einer Dosierung von 2,5 bis 10 mg pro Tag führte [114], wurde der prophylaktische Einsatz von Warfarin in einer *cross-over* Studie untersucht. Hakim stellte dabei an 34 Patienten mit therapierefraktärem CK eine signifikante Reduktion von Frequenz, Dauer und Intensität der CKA ($p < 0,01$) sowie eine vermehrte Induktion von Attackenremission unter Therapie mit Warfarin im Vergleich zum Placebopräparat fest. Die Anwendung von Warfarin wurde International Normalized Ratio-orientiert, mit einem Zielwert zwischen 1,5 und 1,9, dosiert. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht geklärt. An Nebenwirkungen werden leichte Blutungskomplikationen, wie Epistaxis und kutane Hämatome, genannt [115]. Die AHS bewertet Warfarin in der oben genannten Studiendosis als möglicherweise effektiv, sodass für die Patientengruppe mit therapierefraktärem CK eine Empfehlung besteht [4]. In der europäischen und deutschen Therapieleitlinie ist Warfarin wahrscheinlich aufgrund der zeitlichen Latenz der Veröffentlichung der Leitlinien zu Hakims Studie nicht aufgeführt [2, 3, 7].

1.5.2 Nicht-Medikamentös

Kann trotz Ausreizung der medikamentösen Therapieoptionen der akut sowie prophylaktisch wirkenden Pharmaka keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden, sind chirurgische, interventionelle oder neurostimulative Behandlungsstrategien zu erwägen. Zielstrukturen dieser Strategien sind verschiedene nervöse Strukturen, die an der Pathogenese von CKA beteiligt zu sein scheinen.

Je nach Quellenbezug ist eine suffiziente Linderung der CK-Symptomatik trotz Ausreizung der Dosierung und Kombinationsmöglichkeiten der etablierten medikamentösen Therapie in 1 bis 20 % der CK-Patienten nicht zu erreichen [116-118]. Diese Patientengruppe wird als therapierefraktär bezeichnet [3, 8, 14-16].

1.5.2.1 Alternative Therapieansätze

Alternative Therapieansätze sind in der Behandlung von Kopfschmerzerkrankungen weit verbreitet. So werden Methoden zur Intensivierung des Körper-Geist-Empfindens (Biofeedback, Meditation, Yoga,

Atemübungen), der alternativen Medizin (Ayurveda, Akupunktur, Homöopathie) und Körper- bzw. Bewegungstherapie (Physiotherapie, Chiropraktik) eingesetzt, um Kopfschmerzen zu lindern [119]. Eine schwedische Studie von 2014 zeigte, dass 40 % der untersuchten CK-Patienten alternative Behandlungsmethoden nutzten [120]. Aus Patientenbefragungen einer italienischen Studie ging eine Nutzung alternativer Methoden in 29 % der Fälle hervor, wobei von dieser Population 8 % diese Methoden als effektiv bzw. 28 % sie als teilweise effektiv bewerteten [121]. Auch in einer Übersichtsarbeit von 2004 unterlagen die herangezogenen Alternativen bzw. komplementären Therapiemethoden nicht nur in ihrer Effektivität den Vergleichsstudien der etablierten Therapeutika, sondern die die Komplementärmedizin behandelnden Studien wiesen außerdem eine geringere wissenschaftliche Qualität, gemessen am *Jadad-Score*, auf [122]. Am häufigsten Anwendung finden Akupunktur, Homöopathie, Massagen, Chiropraktik und Physiotherapie. Zur Wirkung von Akupunktur auf CK existieren lediglich Fallstudien oder Umfragen mit geringer wissenschaftlicher Wertigkeit. So beschreibt eine Fallstudie an vier Patienten mit eCK oder cCK den positiven Effekt von Akupunktur als prophylaktische Therapie, teilweise in Kombination mit Verapamil, und gibt in allen Fällen eine Reduktion der CKA-Frequenz an. Allerdings ist die Fallzahl dieser Studie gering und in allen Fällen war bereits eine effektive Akuttherapie mit Sumatriptan s.c. etabliert [123]. Ein allgemeines Votum oder Empfehlung kann aufgrund der mangelnden Studienlage für Patienten mit CK nicht ausgesprochen werden [122, 124]. Somit finden diese Therapiemöglichkeiten in den Handlungsleitlinien der DGN, EFNS und AHS keine Erwähnung [2, 4, 7].

1.5.2.2 Invasive Therapieansätze

Botulinumtoxin A, das von dem Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird, kann, ipsilateral zur betroffenen Seite intramuskulär injiziert, Anwendung zur Therapie von CK finden. Nach positiven Ergebnissen in der Therapie von chronischer Migräne wurde die Wirksamkeit ebenfalls bei Patienten mit CK untersucht. Botulinumtoxin A wirkt, indem es die enzymatische Destruktion des Exozytoseproteins SNAP-25 herbeiführt und so die Freisetzung von Acetylcholin an cholinergen Neuronen unterbindet. Auf diese Weise bewirkt es bei lokaler Injektion in die Skelettmuskulatur die Relaxation des entsprechenden Muskels [53]. Weitere Studien zur Anwendung von Botulinumtoxin A bei primären Kopfschmerzerkrankungen weisen außerdem auf eine schmerzmodulative, vasokonstriktive und entzündungshemmende Wirkung des Botulinumtoxin A durch, unter anderem, verminderte Ausschüttung von Glutamat, CGRP und Substanz P hin [125, 126]. Zur Therapie von CK kann Botulinumtoxin A ipsilateral in Muskeln des Gesichts und des Kopfes injiziert werden. Die Muskelrelaxation soll prophylaktisch die Kopfschmerzsymptomatik reduzieren. In Studien konnte durch die Injektion von Botulinumtoxin A in die Musculi frontalis, temporalis, splenium capitis und trapezius als *add-on* Maßnahme zu einer medikamentösen, prophylaktischen Therapie in einigen Patientenfälle die Frequenz der CKA reduziert werden [127, 128]. Zu den aufgeführten unerwünschten Nebenwirkungen zählen Schmerzen im

Bereich der Injektionsstelle, muskuläre Schwäche, Blepharoptosis und Diplopie [129]. Allerdings erfolgt die Anwendung zur Therapie von CK als *off-label*, da Botulinumtoxin A lediglich zur Therapie der chronischen Migräne zugelassen ist [130].

Eine weitere mögliche Therapieoption ist die chemische oder physikalische Blockade spezifischer Nerven oder Nervenganglien, die an der Pathogenese des CK beteiligt sind. Dazu werden Medikamente interventionell oder Radiofrequenzablation eingesetzt. Einige Verfahren sollen im Folgenden vorgestellt werden:

Weit verbreitet ist die Blockade des zur CK-Symptomatik ipsilateralen Nervus occipitalis major, auch bezeichnet als *greater occipital nerve block* (GON-Block). Ziel ist die langfristige Modulation von Nervenfasern des trigeminozervikalen Komplexes durch Aktivitätshemmung des GON. Auf diese Weise sollen CKA längerfristig reduziert werden. Eingesetzt werden können Glukokortikoide allein oder in Kombination mit Lokalanästhetika. Die Injektion kann sowohl einmalig als auch in Serie erfolgen [131-133]. In einigen, teilweise doppelt verblindeten, randomisierten, placebokontrollierten Studien, fanden sich vielversprechende Effekte auf unter CKA leidende Patienten mit *Response-Raten* von 50 bis 85 %. Unabhängig der voneinander abweichenden Ergebnisse nach suboccipitaler Steroidinjektion konkludieren die Studienautoren ihre Befunde, dass die Infiltration des Nervus occipitalis major zur raschen Attackenremission führen und daher, ähnlich wie die orale Therapie mit Glukokortikoiden, übergangsweise eingesetzt werden kann, bis sich die Wirkung anderer Prophylaktika entfaltet. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden unter Therapie nicht berichtet. Am häufigsten klagten die Probanden über Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle oder CK-unabhängige Kopfschmerzen [132, 134, 135]. Die Methode ist in den Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften teilweise mit aufgeführt.

Weitere anatomische Zielstruktur interventioneller Verfahren ist das Trigeminusgebiet. Ziel ist die möglichst spezifische Ablation schmerzleitender, afferenter Fasern durch chemische oder physikalische Reize. Von der reversiblen Methode des GON-Blocks sind dabei neurodestruktive Therapiestrategien im Bereich des Nervus trigeminus abzugrenzen, die der Behandlung der Trigeminusneuralgie entstammen. So kann sowohl durch die Injektion von Glycerin retroganglionär zum Ganglion gasseri als auch durch thermische Radiofrequenzablation des Ganglion gasseri eine Neurolyse ebenfalls mit dem Ziel einer neuronalen Blockade erfolgen.

Operative Methoden im Trigeminusbereich zur Therapie des CK umfassen unter anderem neurochirurgische Eingriffe zur mikrovaskulären Dekompression sowie stereotaktisch-radiochirurgische Eingriffe (Gamma-Knife), bei der Hirnstamm-nahe Strukturen des Nervus trigeminus gezielt bestrahlt werden [136, 137].

Aufgrund des irreversiblen Charakters und der teilweise hohen Invasivität dieser Techniken sind sie inzwischen nur noch wenig empfohlen und verbreitet [2, 7].

Neben den bisher genannten nervösen Strukturen gilt das Ganglion sphenopalatinum (SPG), oder auch Ganglion pterygopalatinum genannt, in dem parasympathische Fasern des Nervus facialis verschaltet werden, als eine der wichtigsten Schaltstellen der pathognomonischen Symptome des CK. Es nimmt dadurch eine wichtige Rolle in der Therapie des CK ein. Die Idee ist, das SPG zu blockieren oder die neuronale Reizleitung zu modulieren, um eine Kupierung der CKA herbeizuführen.

Wie oben beschrieben, wird nicht-invasiv versucht, die medikamentöse Blockade durch intranasale Applikation von Lidocain oder auch Kokain zu erreichen. *Case reports* bzw. vereinzelte Studien deuten auf eine mögliche Kupierung oder Abschwächung der CKA hin [63-65, 67-69, 138]. Laut Leitlinien besteht allerdings ein mäßiger Empfehlungsgrad zum Einsatz in der Akuttherapie von CK [3, 4, 7]. Invasiver, aber zielgerichteter kann die SPG-Blockade durch Nadelinfiltration erfolgen. Zur Infiltration eingesetzt werden können Lokalanästhetika oder Glukokortikoide, teilweise auch als Gemisch. Die Injektion von Alkohol führt zur Neurolyse und ist daher den destruktiven Verfahren zuzurechnen. Die Evidenz zur invasiven SPG-Blockade beruht auf einzelnen Fallbeschreibungen und Fallserien [139, 140]. Es profitierten etwa die Hälfte der Probanden, sodass schlussfolgernd die invasive SPG-Blockade eine mögliche Therapiestrategie für eine Teilpopulation der medikamentenrefraktären Patienten mit cCK sein kann, wie auch andere Einzelfallberichte beschreiben [141, 142]. Mögliche Komplikationen, die teilweise schwerwiegende Ausmaße annehmen können, sind besonders Blutungen der Arteria sphenopalatina, die teilweise interventionsbedürftig sein können [139, 140].

Auch durch Injektion von Onabotulinumtoxin A, einem Serotypen des Botulinumtoxins, in das SPG kann laut Studienlage eine signifikante Reduktion von Frequenz und Intensität der CKA sowie eine Erhöhung von Kopfschmerz-freien Tagen bei Patienten mit medikamentenrefraktärem CK erreicht werden. Aufgrund der Invasivität besteht auch hier das Risiko von intensiven arteriellen Blutungen [143, 144]. Eine Blockade des Ganglion oticums, in dem ebenfalls parasympathische Fasern verschaltet werden, die Verbindungen zu den Nervi facialis und trigeminus aufweisen, mit Onabotulinumtoxin A führte in einer kleinen Beobachtungsstudie zu keiner signifikanten Symptomreduktion [145].

Ähnlich zu der oben beschriebenen Radiofrequenzrhizotomie des Ganglion gasseris kann im Rahmen einer kontinuierlichen oder pulsatilen Radiofrequenzablation eine Blockade durch thermische Schädigung nervöser Strukturen auch im Bereich des SPGs erfolgen. Ergebnisse dieser Methodik stammen unter anderem aus den Niederlanden. Die Nebenwirkungen entsprachen in etwa denen der medikamentösen SPG-Blockade. Neben lokalen Blutungen und Hämatombildung kam es zu Hypästhesie und Hyperpathie des Gaumens [146].

1.5.2.3 Therapieansätze der Neuromodulation

Ebenso wie zur Therapie anderer Schmerzsyndrome finden auch in der Behandlung von refraktären CK neuromodulative Verfahren Anwendung. Zielstrukturen dabei sind entweder periphere Nerven oder nervöse

Strukturen, wie bei der okzipitalen Nervenstimulation (ONS) oder der Stimulation des SGP, oder es werden zentral hypothalamische Strukturen im Rahmen der Tiefenhirnstimulation (DBS) elektrisch stimuliert. Ziel dieser Methoden ist es, die nervöse Reizweiterleitung zu modulieren, um so eine Kupierung oder Reduktion der Symptome der CKA herbeizuführen.

Inzwischen nicht mehr oder kaum mehr angewandt werden die Stimulationen des Nervus vagus, rückenmarksnaher Fasern (Spinal Cord Stimulation) oder transkutane Stimulationssysteme (TENS) [2, 3, 7, 8, 16, 147].

1.5.2.3.1 Okzipitale Nervenstimulation (ONS)

Eine weitere Therapieoption für Patienten mit medikamentös refraktärem CK stellt die ONS dar. Dabei handelt es sich um ein neuromodulatives Verfahren, bei dem über subkutan implantierte Elektroden, die mit einem ebenfalls implantierbaren Neurostimulator betrieben werden, bi- oder unilateral die Nervi occipitales major und minor stimuliert werden. Dies soll die Regredienz der Schmerzen der CKA herbeiführen. Die Wirkungsweise beruht am ehesten auf einer neuronalen Konnexion trigeminaler, nozizeptiver Fasern und afferenten Fasern des Zervikalmarks, die als Okzipitalnervenkomplex ebenfalls Teile der Occipitalnerven bilden. Dieser Konvergenzmechanismus wird genutzt, um durch die ONS das trigeminale System, das im Pathomechanismus vieler primärer Kopfschmerzkrankungen, auch dem CK, eine wichtige Schlüsselposition einnimmt, zu beeinflussen [133, 148-150].

Aus Studien ging eine Reduktion der Schmerzintensität sowie der Frequenz der CKA in unterschiedlichem aber signifikantem Maße hervor. Die prospektive Pilotstudie von Magis et al. fand an acht Patienten mit therapierefraktärem cCK eine durchschnittliche Reduktion der Schmerzintensität um 44 % und der Frequenz der CKA um 50 % innerhalb von 22 Monaten Beobachtungszeit [151]. Eine Anschlussstudie vier Jahre später ergab, dass 60 % der Patienten weiterhin von der ONS profitierten [152]. Auch Fontaine et al. schlussfolgerten bei vergleichbaren Studienergebnissen ein valides therapeutisches Potential der ONS [153]. Zu den Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen der Therapie zählen in erster Linie implantat- bzw. operationsassoziierte Komplikationen wie lokale postoperative Schmerzen, lokale Infektionen der Implantate, Batterieerschöpfung oder Elektrodendislokation. Außerdem berichten einige Patienten über störende Parästhesien im Stimulationsgebiet. Trotzdem schätzen die Studienautoren diese Komplikationen geringfügiger ein als diejenigen, die im Rahmen einer DBS-Implantation und -Therapie auftreten können und schlagen daher eine Bevorzugung der ONS bei Wahl zwischen beiden Therapiemethoden für Patienten mit therapierefraktärem CK vor [14, 151, 152]. Die deutsche Leitlinie sowie die Leitlinie der EFNS beurteilen die Studienlage als vielversprechend und empfehlen den Einsatz der ONS für Patienten mit therapierefraktärem CK vorrangig gegenüber anderen invasiveren neuromodulativen Methoden, wie z.B. der DBS [3, 7]. Die deutsche Leitlinie, sowie die Leitlinie der EFNS geben sowohl für die DBS mit hypothalamischer Stimulation als auch für die ONS eine mögliche Wirkung von etwa 50 % an [2, 3].

1.5.2.3.2 Stimulation des Ganglion sphenopalatinum

Ähnlich wie die pharmakologische Blockade des Nervus occipitalis major der ONS vorausging, entwickelte sich im Rahmen der Suche nach alternativen Therapiemethoden für Patienten mit refraktärem CK die SPG-Stimulation aus der medikamentösen Blockade des SPG.

Das SPG ist ein beidseitig angelegtes extrakraniales Ganglion. Es befindet sich in direkter Nachbarschaft zur Arteria maxillaris und dem Nervus maxillaris, dem zweiten Ast des Nervus trigeminus, in der Fossa pterygopalatina. Diese wird knöchern von Teilen des Oberkiefers, des Processus pterygoideus und des Os sphenoidalis begrenzt. Im SPG laufen Neuronen verschiedener Faserqualitäten zusammen. Es erfolgt die neuronale Umschaltung des parasympathischen Anteils des Nervus canalis pterygoidi, der durch die Vereinigung der sympathischen Fasern des Nervus petrosus profundus aus dem Plexus caroticus und der parasympathischen, viszeroeffferenten Fasern des Nervus petrosus majus entsteht. Der parasympathische Anteil entspringt als Teil des Nervus facialis dem Nucleus salivatorius superior im Hirnstamm. Nach Umschaltung der parasympathischen Fasern des ersten präganglionären Neurons auf das zweite, dem SPG nachgeschalteten Neurons, ziehen sie zu ihren Innervationsgebieten, den Tränendrüsen, sowie den Drüsen der Mukosa der Nase und des Gaumens und sorgen so bei Aktivität für Drüsensekretion [23, 154, 155].

Wie oben beschrieben, werden im SPG parasympathische Fasern des trigemino-autonomen Reflexbogens verschaltet, die bei Aktivität zu Vasodilatation kranialer und meningealer Gefäße sowie zu Sekretion der Tränen- und Gaumendrüsen und den damit verbundenen pathognomonischen Symptomen des CK führen können [22, 23]. Die SPG-Stimulation zielt daher auf die Unterbrechung bzw. Inhibition dieser Aktivität durch elektrische Stimulation ab, um eine akute Attackenkupierung herbeizuführen [154]. Dadurch unterscheidet sich die SPG-Stimulation in ihrem Anwendungsbereich gravierend von dem der DBS und ONS. DBS und ONS sollen durch kontinuierliche Stimulation eine Modulation der nozizeptiven Systeme bewirken und dementsprechend langfristig und damit, vor allen Dingen prophylaktisch, die Symptome der CK lindern [151, 152, 156, 157]. Die SPG-Stimulation hingegen kann zum einem während der akuten CKA vom Patienten selbstständig aktiviert werden und ähnlich wie die medikamentöse Akuttherapie im besten Fall eine Unterbrechung der CKA herbeiführen, zum anderen soll durch die langfristige Anwendung, ähnlich der anderen stimulativen Therapieoptionen, eine neuronale Modulation erreicht werden [24].

Zur SPG-Stimulation wird der SPG-Neurostimulator unter Allgemeinanästhesie ipsilateral zur CK-Symptomatik implantiert, in den, anders als bei DBS, ONS oder anderen Therapieoptionen der Neuromodulation, die Stimulationselektrode direkt integriert ist. Die Stimulation wird durch Auflegen einer externen Fernbedienung auf den implantierten Bereich aktiviert. Mittels Induktion wird der Neurostimulator durch die Fernbedienung aufgeladen und stimuliert die Elektrode. Die Stimulationseinheit hat dadurch keine durch Batterieerschöpfung begrenzte Lebenszeit und kann lebenslang benutzt werden. Die zu induzierenden Stimulationsparameter werden von geschultem, medizinischem Personal festgelegt. Die Stimulationskontrolle liegt letztendlich als *on-demand* Therapiemethode beim Patienten [158].

1.5.2.3.3 Sonstige Verfahren

1.5.2.3.3.1 Nichtinvasive Vagusnervstimulation

Seit Mitte der 10er des aktuellen Jahrtausends findet ebenfalls die nichtinvasive Stimulation des Nervus vagus (nVNS) Anwendung in der Therapie des CK. Eingesetzt dafür wird ein Stimulationshandgerät, das auf den zervikalen Abschnitt des Nervus vagus im Bereich des Karotispuls durch den Patienten selbstständig aufgelegt wird. Über die Stimulationseinheit werden Niederspannungssignale mit einer Dauer von 1 Millisekunde und einer individuell anpassbaren Intensität, maximal 24 Volt und 60 Milliampere, appliziert, wobei die Stimulation mehrmals in Folge wiederholt werden kann. Eine Dauer von zwei Minuten pro Stimulationsvorgang wird empfohlen [159]. In Tier- sowie Probandenversuchen konnte eine Modulation des trigeminoautonomen Reflexbogens, der Freisetzung von Neurotransmittern, kortikaler Aktivität und der Nozizeption festgestellt werden, die den positiven Effekt der nVNS erklären soll [160, 161]. Initial zeigte die 2015 veröffentlichte multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte *PREVA*-Studie eine Reduktion der Attackenfrequenz, der eingesetzten Akutmedikation und eine Steigerung der Patientenzufriedenheit unter Kombination der zweimal täglichen prophylaktischen sowie akuten nVNS mit der bereits etablierten, patientenindividuellen medikamentösen Prophylaxe und Akuttherapie mit einer durchschnittlichen Reduktion um etwa vier Attacken pro Woche gegenüber der Kontrollgruppe. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Schwindel, Nasopharyngitis und Schmerzen des Nackens, der Mundhöhle und des Pharynx. Differenziert betrachtet, konnte eine weitere Studie eine effektive Attackenkupierung bei Patienten mit eCK erreichen. In der Gruppe der Patienten mit cCK zeigte sich keine signifikante Kupierung im Vergleich zur Placebostimulation [162].

Erwähnung findet die nVNS in der Gemeinschaftsleitlinie der österreichischen, schweizerischen und deutschen Fachgesellschaft und wird aufgrund der positiven Studienergebnisse als „vielversprechend“ bewertet ohne eine klare Empfehlung [3]. Auch die Handlungsempfehlung der AHS nennt die in der *PREVA*-Studie gezeigten Erfolge, sieht allerdings von einer Empfehlung aufgrund der bis zum Erscheinungszeitpunkt der Handlungsempfehlung mangelnden verblindeten Studien ab [4]. In der deutschen S1 Leitlinie sowie der Leitlinie der EFNS ist die Therapieoption der nVNS nicht zu finden [2, 7].

1.5.2.3.3.2 Tiefenhirnstimulation

Wie bereits erläutert, konnten mittels Positronen-Emissions-Tomographie-Untersuchungen an CK-Patienten während der CKA spezifische Veränderungen der neuronalen Aktivität in Bereich des zur CKA ipsilateralen Hypothalamus nachgewiesen werden, die außerhalb der CKA und vor allen Dingen auch bei anderen primären Kopfschmerzerkrankungen nicht zu finden sind. Dem Hypothalamus kommt so eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CKA zu, die ihn zur Zielstruktur der in der CK-Therapie angewandten DBS macht [32, 33]. Dazu erfolgt stereotaktisch die Implantation von DBS-Elektroden in den posterioren

Hypothalamus ipsilateral zur Seite der CKA. Die Elektroden induzieren Stromimpulse eines ebenfalls implantierbaren Neurostimulators am Ort ihrer Implantation, die die neuronale Aktivität des Hypothalamus aber auch die mit ihm in Verbindung stehenden neuronalen *Pathways* modulieren und so zur Kupierung der CKA führen können. Der Mechanismus ist noch nicht vollständig verstanden [163, 164]. Den ersten Patientenfall publizierten Leone et al. 2001. Unter posteriorinferiorer, hypothalamischer Elektrodenposition kam es nach Einschalten der kontinuierlichen, therapeutischen Stimulation innerhalb von 48 Stunden zum Verschwinden der CKA und Wiederauftreten nach erneutem Abschalten der Stimulation [165].

Neuere Untersuchungen wie von Ferraro et al. konnten mittels funktionell bildgebenden Verfahren weitere zentrale Strukturen detektieren, die in der Pathogenese von CKA relevant sind und damit als weitere mögliche Zielstrukturen der DBS-Therapie dienen. Dazu zählen das ventrale tegmentale Areal (VTA) des Mesencephalons, das direkt mittels implantierter DBS-Elektrode stimuliert werden kann oder weitere Kerngebiete und Areale, die aufgrund direkter Nachbarschaft mittels Elektrodenstimulation am Boden des dritten Ventrikels versucht werden zu erreichen [164, 166]. Die Stimulation des dritten Ventrikels erfolgt mittels intraventrikulär eingebrachten DBS-Elektroden, sogenannten *floating electrodes*. Einige Studien untersuchten die Relevanz dieser Stimulationsorte zur Therapie des therapierefraktären CK. So wurde die Auswirkung auf die Frequenz und Intensität der CKA, auf die Medikamenteneinnahme und die neuropsychiatrischen Auswirkungen untersucht. Die gemeinsamen Schlussfolgerungen aus diesen Studien sind, dass die Stimulation des VTA mittels DBS eine mögliche Therapieoption für Patienten mit bis dato therapierefraktären CK ist und die positiven Studienergebnisse auf eine wichtige Rolle der neuronalen Verschaltungen des Hypothalamus, darunter das VTA, in der Pathogenese des CK hindeuten [33, 164, 167-169].

2 Material und Methoden

Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, die Wirksamkeit und Sicherheit des bisher auf dem Markt einzig verfügbaren und CE-zugelassenen SPG-Stimulationssystems Pulsante™ SPG Microstimulator System von Autonomic Technologies Incorporated (ATI, Redwood City, CA, USA) zu evaluieren. Dazu wurden retrospektiv die Daten und Ergebnisse von Patienten gesammelt und analysiert, die sich von Januar 2015 bis Dezember 2018 der Implantation der SPG-Stimulation aufgrund ihrer therapierefraktären CK-Erkrankung in der Sektion Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde unterzogen und die bis Februar 2019 in gleicher Abteilung nachbehandelt wurden. Die eingeschlossenen Patienten hatten bereits im Vorhinein der pseudoanonymisierten Datenerfassung und -analyse im Rahmen der Registerstudie *Pathway CK S & E Registry; Data Collection on the ATI Neurostimulation System: SPG Stimulation for Cluster Headache* zugestimmt, sodass das Dissertations-gebundene Vorhaben als Erweiterung dieser Studie aufzufassen ist. Erneute Patientenaufklärungen und -einwilligungen waren nicht nötig. Ein entsprechendes Ethikvotum liegt vor (Studiennummer des Ethikvotums 2019-430-RetroDEuA). Nach Indikationsstellung sowie Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in das operative Vorhaben erfolgte die präoperative Planung. Dazu wurde mittels Computertomographie das Mittelgesicht der Patienten dargestellt und durch ATI mithilfe der Computersoftware *Mimics* (Materialise, Leuven, Belgium) analysiert. Ziel war die präoperative Planung der bestmöglichen Elektrodenposition sowie die Wahl der korrekten Materialgröße. Die Implantation erfolgte in Allgemeinnarkose minimalinvasiv über einen oralen Zugangsweg. Nach Inzision von maximal 1,5 cm oberhalb der Mukogingivalgrenze im Bereich des ersten oder zweiten Molars der Maxilla, erfolgte die knöcherne Freipräparation auf den zygomaticomaxillären Pfeiler. Im Folgenden wurde Tunnelierungswerkzeug eingeführt, um den Implantationsweg im Weichgewebe vorzuformen. Im Anschluss konnte die Elektrode mit Hilfe eines spezifischen Implantationswerkzeugs von ATI (Pulsante Shielded Tip Surgical Introducer) fluoroskopisch gestützt in die Fossa pterygopalatina eingeführt und der Elektrodenanteil des Stimulators vorgeschoben werden, sodass die Elektrode in die Fossa pterygopalatina hineinragt und ihre Kontakte das dort befindliche SPG erreichen. Der Stimulator kam so auf der lateral-posterioren Seite der Maxilla zu liegen. Die korrekte Position der Elektrode wurde durch Messung der Impedanzen der Elektrodenkontakte sowie durch ein intraoperatives CT verifiziert. War die Elektrode korrekt platziert, wurde der Neurostimulator mit Hilfe der integrierten Mikroplatte auf dem Processus zygomaticus maxillae befestigt und der Zugangsschnitt verschlossen [6, 24, 170].

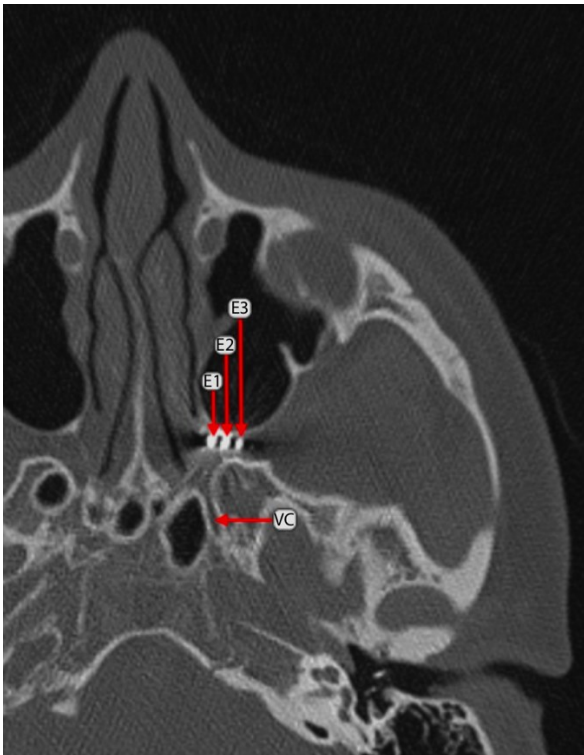


Abbildung 1: Implantierte Elektrode in der Fossa pterygopalatina; gekennzeichnet sind die ersten drei Kontakte der Stimulationsselektrode (E1-3) und Canalis pterygoideus.
Quelle: Vesper, Jan et al. „Sphenopalatine Ganglion Stimulation for Chronic Headache Syndromes.“ Progress in neurological surgery vol. 35 (2020): 105-115. doi: 10.1159/000509619

Die Stimulation wurde zur Gewährleistung einer regelrechten Wundheilung erstmalig vier Wochen nach Implantation gestartet. Dazu stellten sich die Patienten ambulant vor. Es wurde eine Programmierung der Stimulationsparameter durch geschultes Fachpersonal von ATI vorgenommen.

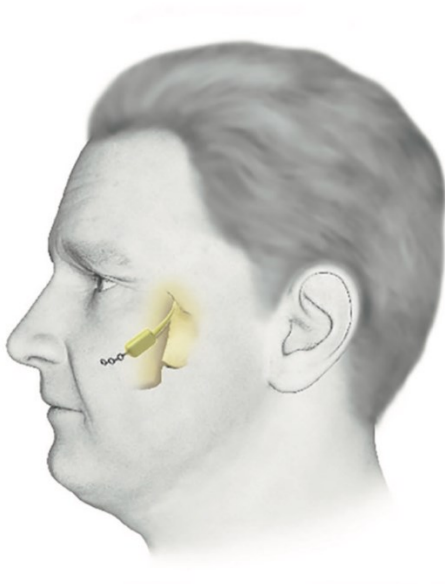


Abbildung 2: Schematische Darstellung der implantierten Stimulationseinheit.
Quelle: internistische praxis 2019;60: 310-318.

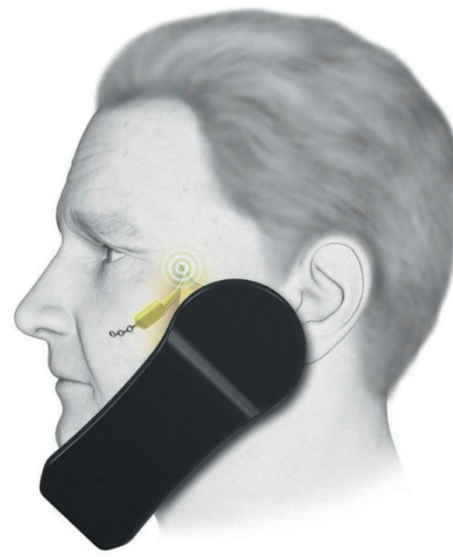


Abbildung 3: Schematische Darstellung des auf die Stimulationsseinheit aufgelegten Handgeräts zur Aktivierung der Stimualtion.
Quelle: internistische praxis 2019;60: 310-31

Die Datenabfrage erfolgte präoperativ (*Baseline*) sowie drei, sechs, neun, zwölf, 18, 24 und 30 Monate nach Implantationsdatum. Erfasst wurden zum Zeitpunkt der Baselineabfrage die bisherige Erkrankungsdauer, die Seitendominanz der CKA-Symptomatik, assoziierte autonome Symptome, die Intensität der CKA gemessen anhand einer fünfstufigen, numerischen Schmerzskala (NRS) (4 sehr schwer, 3 schwer, 2 moderat, 1 mild, 0 kein Schmerz), die Anzahl an CKA pro Monat, die eingenommenen Medikamente und zurückliegende Therapien.

Zusätzliche wurde der Einfluss der Kopfschmerzen auf das alltägliche Leben mit seinen psychosozialen und kognitiven Anforderungen mit Hilfe des Headache Impact Test (HIT-6™) gemessen. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen, der insgesamt sechs Fragen umfasst, die jeweils auf die kopfschmerzbedingte Intensität der Lebensbeeinträchtigung des Patienten im vergangenen Monat abzielen. Als Antwortmöglichkeit dient eine Likert-Skala, sodass jede Antwort einer Punktzahl (6, 8, 10, 11 oder 13 Punkte) entspricht und zum Testende eine Gesamtpunktzahl ermittelt werden kann. Maximal können 78 Punkte und minimal 36 Punkte erreicht werden. Eine hohe Punktzahl entspricht einer hohen Beeinträchtigung bzw. Belastung des täglichen Lebens durch die Kopfschmerzerkrankung.

Bei den postoperativen Folgeuntersuchungen wurden im Rahmen der allgemeinen klinischen Kontrolle erneut die Intensität und monatliche Frequenz der CKA sowie die Seitendominanz und Medikamenteneinnahme abgefragt. Der HIT-6™ wurde 6, 12 und 24 Monate postoperativ erneut durchgeführt. Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Implantation oder Stimulationstherapie auftraten, gesammelt. Die Veränderung dieser einzelnen Aspekte wurde im Anschluss statistisch mit Hilfe einer Reihenanalyse untersucht und auf ihre Signifikanz mit Signifikanzniveau $p < 0,001$ geprüft. Primär war der Effekt der SPG-Stimulationstherapie auf Schmerzintensität und Attackenfrequenz von Interesse. Die Auswirkung auf das Medikamenteneinnahmeverhalten sowie die Lebensqualität, die eng mit der Schmerzintensität und Attackenfrequenz zusammenhängen und sich vielfach daraus ergeben, wurden ebenfalls geprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Population

Die untersuchte Patientenpopulation ist in Tabelle 1 detailliert dargestellt.

Insgesamt wurden zwölf Patienten mit therapierefraktärem CK eingeschlossen, darunter neun Männer und drei Frauen. Die Diagnosekriterien der IHS wurden in allen Fällen erfüllt. Patient 12 war mit 15 Jahren bei Diagnosestellung am jüngsten, Patient 9 mit 52 Jahren am ältesten. Im Mittel erfolgte die Diagnosestellung im Alter von 34,9 Jahren (SD 13,3). Das mittlere Alter bei Implantation betrug 47,25 Jahr (SD 9,3). Patient 2 war mit einem Alter von 60 Jahren der bei der SPG-Implantation älteste Patient, Patient 10 mit 32 Jahren hingegen der Jüngste. Die Erkrankungsdauer vor Implantation lag im Mittel bei 12,37 Jahren (SD 7,5) mit einem Maximum von 22,4 Jahren (Patient 12) und einem Minimum von 1,2 Jahren (Patient 3). Alle Patienten litten an einer unilateralen CK-Symptomatik, wobei vier Patienten rechtsseitige und acht Patienten linksseitige Beschwerden zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung angaben. Alle Patienten gaben zum Studienstart das Auftreten von vegetativen, autonomen Symptomen parallel zur CKA in individuellem Ausmaß an.

Elf der zwölf Patienten waren an cCK erkrankt, wobei zwei Patienten eine saisonale Zunahme der CKA angaben. Die Patienten wurden entsprechend Studienprotokoll für maximal 30 Monate postoperativ beobachtet. Der mittlere *Follow-up* Zeitraum betrug 19 Monate (SD 8,4). Für Patient 3, 6 und 7 liegen Studienergebnisse über den Maximalzeitraum von 30 Monaten vor. Der kürzeste Beobachtungszeitraum lag bei sechs Monaten und gilt für Patient 11.

In der Vorgeschichte hatte sich keiner der Patienten einer Therapie im Bereich des SPG unterzogen. Zwei Patienten (Patient 1 und Patient 4) waren mit einer ONS erfolglos vorthesapiert. In beiden Fällen lagen zwischen ONS-Implantation und SPG-Implantation mindestens 24 Monate, im Falle von Patient 4 sogar 34 Monate. Zum Zeitpunkt des Studienstarts waren beide ONS-Stimulationssysteme aufgrund mangelnder Symptomlinderung ausgeschaltet.

	Geschlecht	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Alter bei Implantation SPG (Jahre)	Erkrankungsdauer bei Implantation (Jahre)	CK-Charakter	Seitendominanz	Assoziierte parasympatische Symptome
Pat. 1	Männlich	37	47	10,4	cCK	Rechts	Keine Angaben
Pat. 2	Männlich	49	60	11,1	cCK	Links	1, 2
Pat. 3	Männlich	51	53	1,2	cCK	Links	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10
Pat. 4	Weiblich	23	43	20,3	cCK	Rechts	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8
Pat. 5	Weiblich	50	54	3,5	cCK	Rechts	1, 2, 3, 5
Pat. 6	Weiblich	31	49	18,8	cCK	Links	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9
Pat. 7	Männlich	38	56	17,8	cCK	Links	1, 2, 3, 5, 9, 10, 11
Pat. 8	Männlich	28	34	5,1	cCK	Rechts	1, 2, 3, 4, 8
Pat. 9	Männlich	52	56	4,3	eCK	Links	1, 8, 9
Pat. 10	Männlich	18	32	13,2	cCK	Links	1, 3, 6, 8, 12
Pat. 11	Männlich	27	47	20,3	cCK	Links	1, 2, 3
Pat. 12	Männlich	15	36	22,4	cCK mit episodischer Zunahme der CA-Frequenz	Links	Keine Angaben

Tabelle 1: Patientenspezifische Auflistung der Details ihrer CK-Erkrankung. Zu Assoziierte parasympatische Symptome: 1 Lakrimation, 2 nasale Kongestion, 3 Rhinorrhoe, 4 fazialer Rubor, 5 faziale Hyperhydrose, 6 Augenlidödem, 7 Druckschmerz Ohr, 8 Ptosis, 9 Miosis, 10 Übelkeit, 11 Erbrechen, 12 Restlessness/Agitation

3.2 Intensität und Frequenz

Die absolute Intensität und Frequenz der CKA vor Therapiebeginn sowie zu jedem Untersuchungszeitpunkt sind in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Vor Beginn der SPG-Therapie litten die Patienten an durchschnittlich 155,5 (SD 188,9) CKA pro 30 Tage mit einer Intensität von 3,9 von maximal 4 Punkten auf der angepassten NRS (SD 0,3). Die hohe Standardabweichung der mittleren CA-Frequenz pro 30 Tagen macht das individuelle Spektrum der einzelnen Patienten deutlich. Patient 11 und 12 gaben initial eine Frequenz von mehr als 400 CKA (Pat. 11 480 CKA pro 30 Tage, Pat. 12 570 CKA pro 30 Tage) innerhalb von 30 Tagen an. Patient 6 berichtete von 206 CKA pro 30 Tage vor Therapiebeginn. Eine initiale Frequenz von 100 bis 200 CKA pro 30 Tage lag für die Patienten 7, 8 und 9 vor. Der größte Teil der Patienten, nämlich Patient 1, 2, 3, 4, 5 und 10 hatten zu Beginn der Studie eine Attackenfrequenz von < 100 CKA pro 30 Tagen.

Weniger divers zeigte sich die von den Patienten berichtete Schmerzintensität der CKA. Lediglich Patient 5 gab eine Intensität von NRS 3 von maximal 4 Punkten an. Der Rest der Patientenpopulation litt unter maximaler Schmerzintensität (NRS 4/4). Retrospektiv konnte für Patient 1 keine Aussage zur initialen Schmerzsymptomatik gefunden werden.

	CA prä OP/30d	CA 3 Mo FU	CA 6 Mo FU	CA 9 Mo FU	CA 12 Mo FU	CA 18 Mo FU	CA 24 Mo FU	CA 30 Mo FU
Pat. 1	25	7	1	2	4	0	11	k.a.
Pat. 2	60	k.a.	4	0	0	4	5	k.a.
Pat. 3	36	50	28	26	38	30	7	0
Pat. 4	30	0	0	0	60	0	k.a.	k.a.
Pat. 5	30	6	16	30	12	9	k.a.	k.a.
Pat. 6	206	39	112	84	84	68	68	83
Pat. 7	150	0	0	0	0	0	0	13
Pat. 8	107	k.a.	15	k.a.	22	90	k.a.	k.a.
Pat. 9	150	0	0	0	0	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 10	22	11	8	0	2	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 11	480	9	60	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 12	570	19	90	227	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.

Tabelle 2: Patientenspezifische Frequenz der CA pro 30 Tage gemessen zu spezifischen Beobachtungszeitpunkten. Keine Angaben (k.a.)

	NRS x/4 pre OP	NRS x/4 3 Mo FU	NRS x/4 6 FU	NRS x/4 9 Mo FU	NRS x/4 12 Mo FU	NRS x/4 18 Mo FU	NRS x/4 24 Mo FU	NRS x/4 30 Mo FU
Pat. 1	k.a.	2	2	2	3	0	k.a.	k.a.
Pat. 2	4	k.a.	k.a.	0	0	2	2	k.a.
Pat. 3	4	4	3	2	3	3	2	0
Pat. 4	4	0	0	0	3	0	k.a.	k.a.
Pat. 5	3	2	2	2	3	2	k.a.	k.a.
Pat. 6	4	3	3	3	3	3	3	4
Pat. 7	4	0	0	0	0	0	0	1
Pat. 8	4	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	3	k.a.	k.a.
Pat. 9	4	0	0	0	0	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 10	4	3	1	0	2	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 11	4	1	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 12	4	3	k.a.	4	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.

Tabelle 3: Patientenspezifische Intensität der CA gemessen auf der vierstufigen NRS-Skala 0-4/4 zu spezifischen Beobachtungszeitpunkten.

Die Veränderung der durchschnittlichen Frequenz und Intensität der CKA durch die SPG-Stimulation ist patientenspezifisch in den Grafik 1 und 3 aufgeführt.

Der durch die SPG-Stimulation erreichte Effekt auf die Frequenz der CKA wurde anhand zweier Gesichtspunkte untersucht. Zum einen wurde die von den Patienten zu den *Follow-up*-Zeitpunkten berichteten CKA pro 30 Tage mit der präoperativ ermittelten Frequenz verglichen, zum einen geschah dies für jeden *Follow-up*-Zeitpunkt einzeln sowie über den gesamten *Follow-up*-Zeitraum von maximal 30 Monaten im Vergleich zur *Baseline*-Frequenz hinweg.

Zusätzlich wurde die prozentuale Veränderung der Attackenfrequenz gegenüber dem vorangegangenen Zeitraum bestimmt.

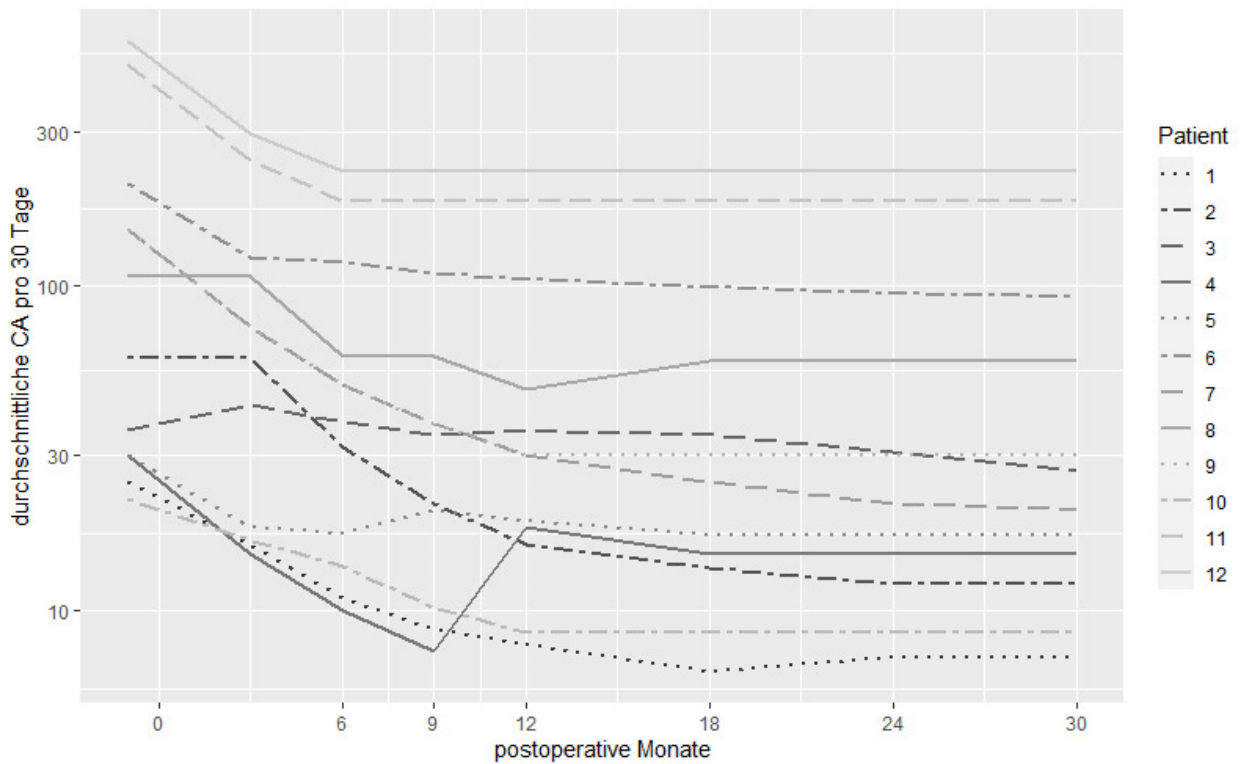
Beide Ansätze wurden dann auf ihre Signifikanz geprüft. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ wurde als signifikant festgelegt. Die Korrelation zwischen Initiierung der SPG-Stimulation und der Veränderung der Attackenfrequenz wurde mittels Bestimmung des Korrelationskoeffizientens r getestet.

In der untersuchten Patientenpopulation zeigte sich über den Studienzeitraum hinweg eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Attackenfrequenz pro 30 Tage zu jedem der untersuchten *Follow-up*-Zeitpunkte. Über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nahm die Attackenfrequenz durchschnittlich um 130,43 CKA pro 30 Tage mit einer Standardabweichung von 26,2 ab ($p < 0,001$). Die stärkste Reduktion fand sich drei Monate nach Therapiebeginn. Hier berichteten die Patienten von durchschnittlich 141,4 CKA pro 30 Tage weniger (SD 58,6; $p=0,0255$) als zum Zeitpunkt der *Baseline*. Ähnlich verhält es sich zu den anderen untersuchten Zeitpunkten. Die durchschnittliche Attackenreduktion nimmt von 141 CKA pro 30 Tagen ab und nähert sich der über den gesamten Zeitraum ermittelten durchschnittlichen Reduktion von 130 CKA pro 30 Tagen an, die Signifikanz hingegen nimmt zu. Bei $r = 0,256$ ist die Reduktion der monatlichen CKA aufgrund der begonnenen SPG-Stimulation anzunehmen.

Die patientenspezifische Reduktion der Attackenfrequenz ist in Grafik 1 dargestellt.

Aufgrund der mangelnden Datenlage zum *Follow-up*-Zeitpunkt 30 Monate wurden die Ergebnisse aus statistischen Gründen aus der Untersuchung ausgeschlossen.

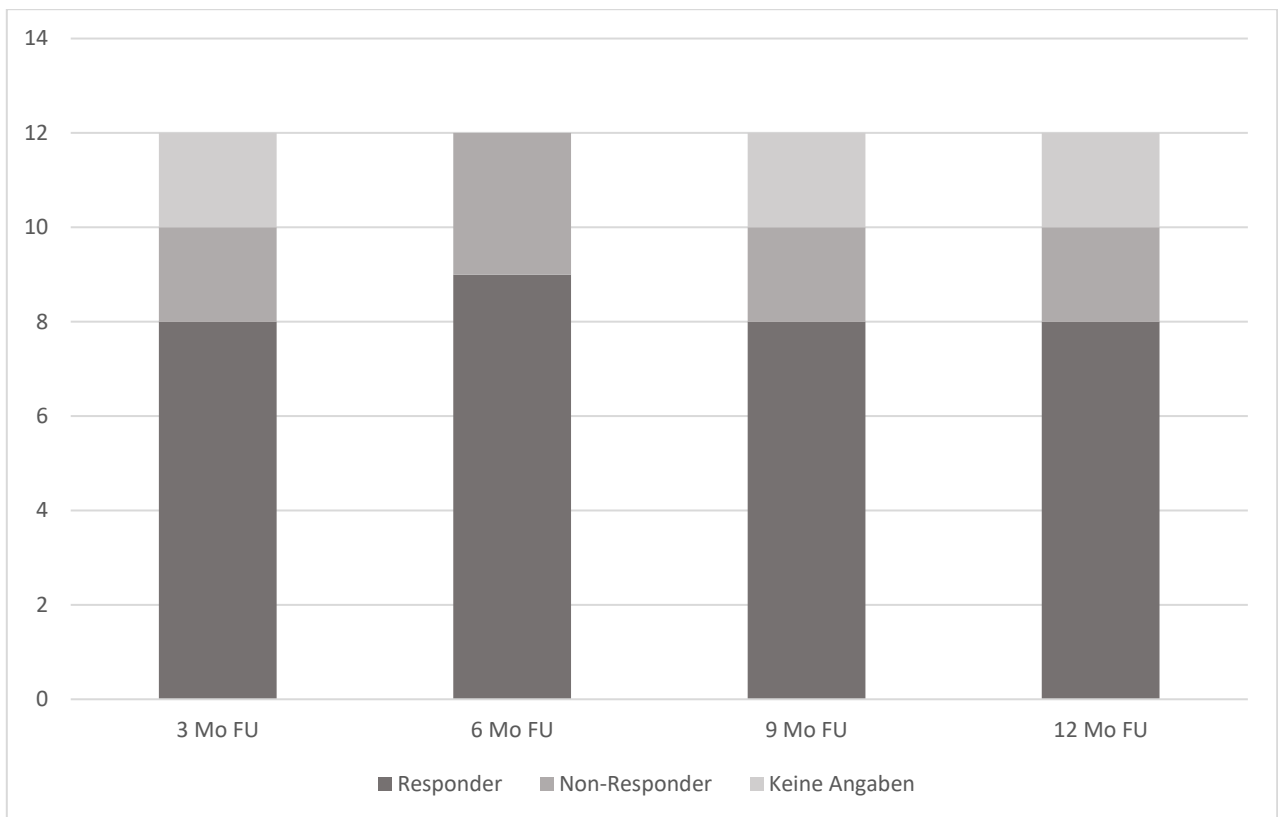
Prozentual betrachtet konnte durch die SPG-Stimulation zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz um durchschnittlich 46,51 % im Vergleich zum Durchschnitt des vorangegangenen Untersuchungszeitraums erreicht werden (95 %-KI 31,3 - 61,7 %; $p < 0,001$).



Grafik 1: Verlauf durchschnittliche Anzahl Clusterattacken pro 30 Tage patientenspezifisch

Ebenfalls wurde der Effekt der SPG-Stimulation über das gesamte Patientenkollektiv und den *Follow-up* Zeitraum hinweg untersucht. Dafür wurde eine Reduktion der CA pro 30 Tage um mindestens 50 % unter SPG-Stimulation als effektiv festgelegt und die entsprechenden Patienten als *Responder* eingestuft. Hier konnte zum Beobachtungszeitpunkt des sechs Monats *Follow-ups* mehr als die Hälfte der Patienten zur Gruppe der *Responder* gezählt und nach weiteren sechs Monaten zudem ein weiterer Anstieg der *Responder*-Rate festgestellt werden. Bei mindestens acht der zwölf Patienten konnte eine Reduktion der CA pro 30 Tage um 50 % oder mehr erreicht werden. Die Beobachtungszeitpunkte des drei, sechs, neun und zwölf Monats *Follow-ups* wurden exemplarisch ausgewählt, da zu diesen Zeitpunkten die meisten Daten vorlagen und um eine bessere Vergleichbarkeit gegenüber der Effekte der SPG-Stimulation auf die Intensität der CKA erzielen zu können.

Grafik 2 zeigt die Verteilung sowie den Anstieg der Anzahl an *Respondern* zu den Zeitpunkten drei, sechs, neun Monate und zwölf Monate nach Beginn der SPG-Stimulationstherapie.



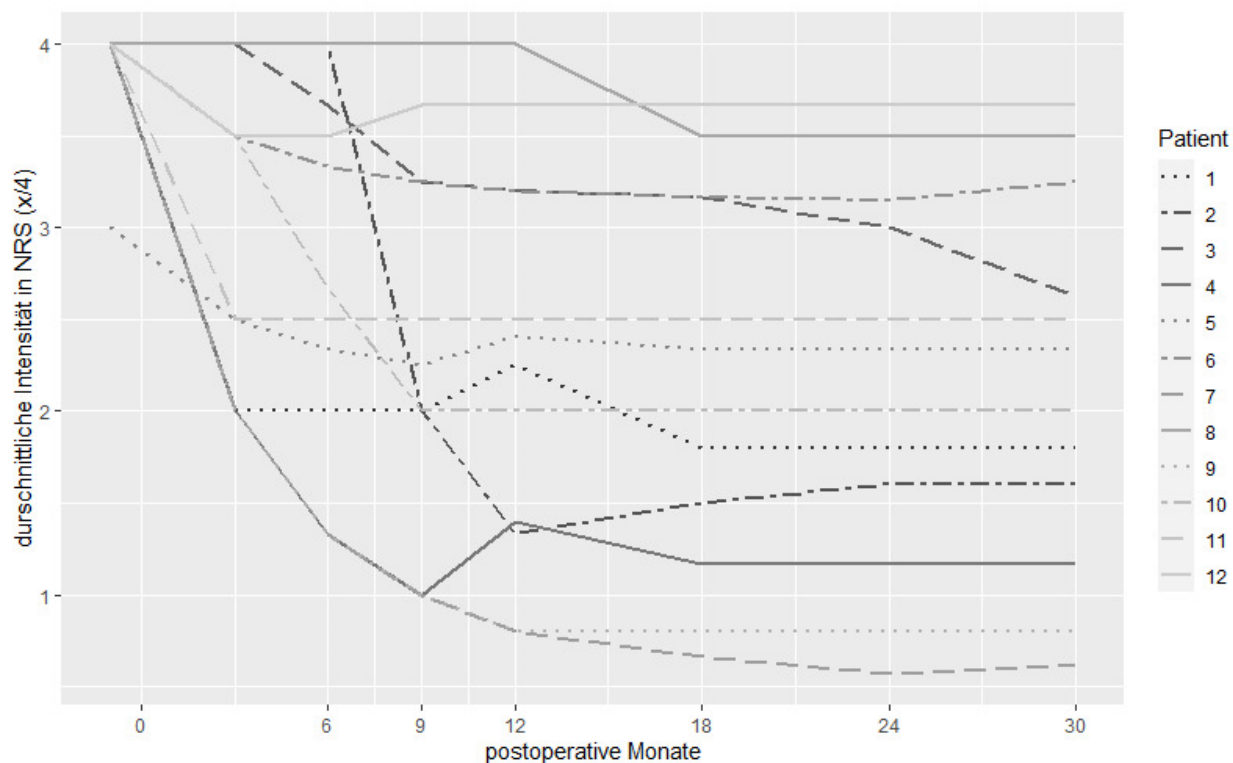
Grafik 2: Vergleich *Responder* versus *Non-Responder* CA-Frequenz drei, sechs, neun und zwölf Monate nach Initiierung der SPG-Therapie

Auch die Intensität konnte durch die SPG-Stimulation signifikant beeinflusst werden. Bezogen auf die einzelnen *Follow-up*-Zeitpunkte wurde die größte Intensitätsveränderung neun Monate nach Therapiebeginn berichtet. Für diesen Zeitpunkt ließ sich eine Intensitätsreduktion um durchschnittlich 2,41 Punkten auf der NRS-Skala ermitteln (SD 0,43 Punkte, $p < 0,001$). Im Gegensatz zur Betrachtung des Einflusses der SPG-Stimulation auf die CA-Frequenz, ergab sich die geringste Intensitätsveränderung 3 Monate nach Therapiebeginn. Zum 3-Monats-*Follow-up* fand sich eine NRS-Reduktion um 2,11 Punkten (SD 0,45 Punkte, $p < 0,001$). Auch 24 Monate nach Beginn der SPG-Stimulation konnte eine mit dem ersten *Follow-up*-Zeitpunkt vergleichbare Reduktion der Attackenintensität erreicht werden. Es ergab sich ein Abfall der durchschnittlichen Attackenintensität um 2,3 Punkte auf der NRS-Skala (SD 0,42 Punkte, $p < 0,001$).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg war eine Reduktion um durchschnittlich 2,29 Punkte mit einer SD von 0,42 ($p < 0,001$) auf der fünfstufigen NRS-Skala festzustellen. Dementsprechend liegt die Intensitätsreduktion ständig über einem Niveau von 2 Punkten auf der NRS-Skala. Dies entspricht bei einer maximalen Schmerzintensität der CKA von NRS 4/4 mehr als einer Halbierung der Intensität über die Patientenpopulation und den Studienzeitraum hinweg.

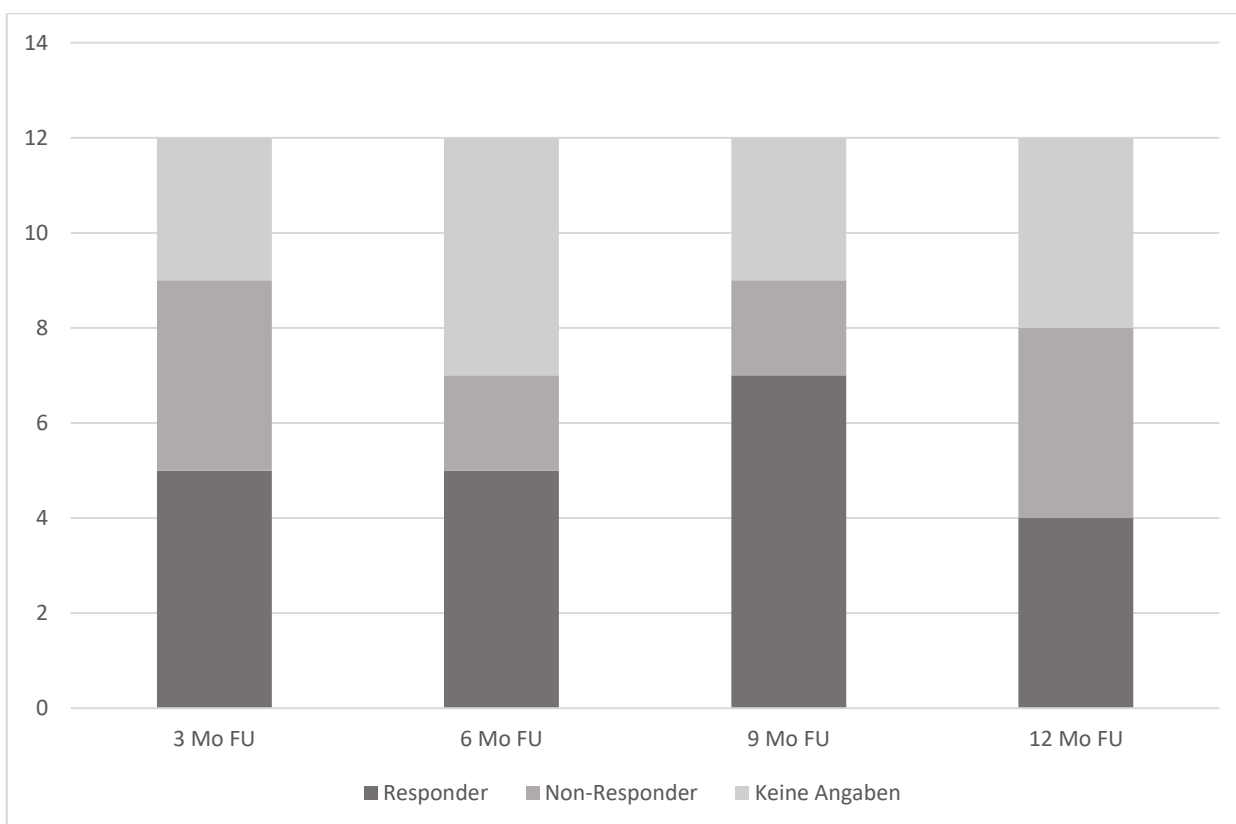
Es ergibt sich somit bei einem Korrelationsindex von $r = 0.314$ und $p < 0,01$ eine über den Studienzeitraum stabile und signifikante Intensitätsreduktion durch die SPG-Stimulation.

Über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten hinweg konnte, eine im Vergleich zum vorangegangenen Beobachtungszeitraum Intensitätsreduktion von 62,4 % (95 %-KI 0,47 und 0,77, $p < 0,001$) durch die SPG-Stimulation erreicht werden. Auch dieses Ergebnis spiegelt eine Halbierung des Schmerzniveaus durch die initiierte Stimulationstherapie wider. Der patientenspezifische Verlauf der Entwicklung der Intensität unter SPG-Stimulation über den Studienzeitraum hinweg wird in Grafik 3 aufgezeigt.



Grafik 3: Verlauf durchschnittliche Intensität der Clusterattacken gemessen mittels numerischer Ratingskala patientenspezifisch

Vergleichend zum Vorgehen der Entwicklung der Frequenz der CKA wurden die Patienten auch bezüglich der Entwicklung der durchschnittlichen Schmerzintensität ihrer CKA über den Beobachtungszeitraum hinweg als *Responder* oder *Non-Responder* klassifiziert. Als *Response* wurde eine Reduktion der Schmerzintensität unter SPG-Stimulation auf NRS 2/4 oder weniger gewertet. Zur Vereinheitlichung wurden ebenfalls die Daten zum *Follow-up* nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten ausgewertet. In die Auswertung eingeschlossen wurden die Patienten 3, 4, 5, 6, 7, 9 und 10, da für diese zu beiden Zeitpunkten Daten vorlagen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Im Vergleich findet man einen Rückgang der *Responder* von fünf von sieben Patienten auf drei von sieben Patienten. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse derselben Patienten nach drei und neun Monaten, dem Zeitpunkt, zu dem die statistisch größte Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität festgestellt werden konnte, zeigt auch diese Datenauswertung einen deutlichen Peak der *Responder*-Rate.



Grafik 4: Vergleich *Responder* versus *Non-Responder* CA-Intensität drei, sechs, neun und zwölf Monate nach Initiierung der SPG-Therapie

3.3 Medikation

Die von den Patienten akut und prophylaktisch eingenommene Medikation ist in Tabelle 4 und 5 dargestellt. Bei der Analyse der durch die Studienpatienten eingenommenen Medikamente zur Therapie ihrer CK wurde zwischen Akutmedikation und Prophylaxe unterschieden.

Akute medikamentöse Therapie

Alle eingeschlossenen Patienten griffen zur Kupierung ihrer CKA auf ein individuelles Spektrum an Akutmedikation zurück, siehe Tabelle 4.

Zehn Patienten griffen während einer akuten CKA auf Triptane zurück. Die Hälfte dieser Patienten nutzen Sumatriptan 6 mg s.c., 30 % Zolmitriptan 5 mg i.n. und 20 % gaben an, als Akutmedikation entweder Zolmitriptan 5 mg i.n. oder Sumatriptan 6 mg s.c. zu verwenden.

Bei sieben der zwölf Patienten erfolgte die Akutmedikation mit O₂-Inhalation. Genau die Hälfte der Patientenpopulation nutze sowohl Triptane als auch O₂-Inhalation zur Linderung ihrer akuten CKA.

Patient 9 und 3 gaben außerdem an, zur Kupierung einer akuten CKA ein Glukokortikoidpräparat oral einzunehmen.

Eine Sonderstellung nimmt Patient 10 ein. Für diesen liegt zum *Baseline*-Zeitpunkt keine Information zur angewandten Akuttherapie vor. Erst zum Zeitpunkt des 3-Monats-*Follow-up* berichtet er von der Einnahme von Naproxen sowie Flupirtin zur Akuttherapie seiner CKA.

Nach Therapiebeginn gaben sechs der zwölf Patienten zu einem oder zu mehreren *Follow-up* Zeitpunkte an, keine akute medikamentöse Therapie einzunehmen. Dies entspricht 50 % der Studienpopulation, die unter der SPG-Stimulation auf eine medikamentöse Akuttherapie verzichten konnten. Bei einem Drittel dieser Patienten hielt die Abstinenz von einer Akuttherapie bis zum letzten individuellen *Follow-up* Zeitpunkt an.

In zwei weiteren Patientenfällen konnte eine Reduktion bzw. Teilreduktion der eingenommenen Akutmedikation unter SPG-Stimulation ermittelt werden. Patienten 3 und 5 griffen zum *Baseline*-Zeitpunkt auf eine Kombination von je drei Pharmaka zur Kupierung ihrer CKA zurück. Unter SPG-Therapie setzt Patient 3 Prednisolon und später auch O₂-Inhalation ab. Patient 5 gab initial Sumatriptan, Zolmitriptan und Sauerstoffinhalation zur Akuttherapie an. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt, dem 18-Monats-*Follow-up*, berichtet er lediglich von der Verwendung von Zolmitriptan 5 mg i.n. zur akuten Behandlung einer CKA. Für Patient 12 ergab sich unter der SPG-Stimulation keine Änderung der Akutmedikation.

Eine intermittierende Zunahme der akut eingesetzten Medikation war für Patient 6 zu sehen. Dieser wand zum Zeitpunkt der *Baseline* O₂-Inhalation im Akutmoment einer CKA an. Nach Beginn der SPG-Stimulation nahm die Akutmedikation zu und wurde erweitert bzw. zeitweise umgestellt auf Zolmitriptan und/oder Sumatriptan.

Die Patienten 10 und 11 dokumentierten lediglich zu einem isolierten Beobachtungszeitpunkt ihre eingenommene Akutmedikation.

	Akute Medikation pre OP	3 Mo FU	6 Mo FU	9 Mo FU	12 Mo FU	18 Mo FU	24 Mo FU	30 Mo FU
Pat. 1	Smt 6mg s.c.	Smt 6 mg s.c.	keine	Smt 6mg s.c.	Smt 6mg s.c.	keine	Smt 6mg s.c.	k.a.
Pat. 2	Smt s.c. O2	k.a.	k.a.	k.a.	keine	O2 4 mal/30d	Smt 6mg s.c.: 8 mal/30 d	k.a.
Pat. 3	Zlt 5 mg i.n. O2 Pred	Zlt 5 mg i.n. O2	Zlt 5 mg i.n. Tilidin	Zlt 5 mg i.n.	Zlt 5 mg i.n. O2	Zlt 5 mg i.n. O2	Zlt 5 mg i.n.	k.a.
Pat. 4	Zlt 5 mg i.n. Smt 6 mg s.c.	keine	keine	keine	Smt 6mg s.c.	keine	k.a.	k.a.
Pat. 5	Zlt 5mg i.n. Smt O2	Zlt 5 mg i.n. O2	Zlt 5 mg i.n. O2	Zlt 5mg i.n. Smt	Zlt 5 mg i.n. O2	Zlt 5 mg i.n.	k.a.	k.a.
Pat. 6	O2	Zlt 5 mg i.n. O2	O2	Zlt 5 mg i.n. Smt 6 mg s.c.	Zlt 5 mg i.n. Smt 6 mg s.c.	Smt 6 mg s.c.	k.a.	k.a.
Pat. 7	Smt 6mg s.c. O2	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Smt 6 mg s.c. Smt p.o.
Pat. 8	Zlt 5 mg i.n.	k.a.	keine	k.a.	Zlt 5 mg i.n.	Zlt 5 mg i.n.	k.a.	k.a.
Pat. 9	Smt 6 mg s.c. O2 Pred	keine	keine	keine	keine	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 10	k.a.	Naproxen 500 mg p.o. Flupirtin 400 mg p.o.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 11	Smt 6mg s.c.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 12	Zlt 5 mg i.n. O2	Zlt 5 mg i.n. O2	Smt 6 mg s.c. O2	Smt 6 mg s.c. O2	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.

Tabelle 4: Patientenspezifische akut eingenommene CK-Medikation zu spezifischen Beobachtungszeitpunkten. Sumatriptan (Smt), Zolmitriptan (Zlt), Sauerstoff (O2), Prednisolon (Pred)

Prophylaktische Therapie

Zehn der zwölf eingeschlossenen Patienten gaben zum *Baseline*-Zeitpunkt an, eine prophylaktische Therapie einzunehmen. 80 % wandten Verapamil in individuellen Dosierungen an. Dabei nahm Patient 7 die geringste Dosierung mit 300 mg täglich und Patient 12 die höchste Dosierung mit 1080 mg täglich ein. Im Mittel wurden 600 mg Verapamil täglich eingenommen.

Bei drei der zehn Patienten erfolgte die Prophylaxe mit Lithiumcarbonat. Auch hier schwankte die individuelle Dosierung deutlich zwischen 675 mg täglich im Falle von Patient 1 und 1350 mg täglich bei Patient 10.

Zwei Patienten nutzen außerdem Topiramat zur täglichen Prophylaxe mit einer Dosierung von 50 mg und 75 mg pro Tag. Patient 7 und 12 nahmen Triptane nicht nur zur Akuttherapie sondern auch täglich zur Vermeidung von CKA oral ein.

Bei einzelnen Patienten wurden die oben genannten Wirkstoffe mit Magnesium, Phenytoin, Valproat oder Antidepressiva, Fluoxetin bzw. Trimipramin, kombiniert. Patient 3 nahm Prednisolon als isolierte prophylaktische Therapie ein.

Lediglich zwei der zehn Patienten, die mit einer täglichen medikamentösen Prophylaxe eingestellt waren, griffen auf ein einziges Pharmakon zurück. 80 % wandten eine Kombination aus verschiedenen Wirkstoffgruppen an.

Nach Beginn der SPG-Stimulation gaben sechs der zehn Patienten zu einem oder zu mehreren *Follow-up* Zeitpunkten an, ihre prophylaktische Therapie abgesetzt zu haben. Außer bei Patient 5 hielt die Abstinenz von einer Prophylaxe bis zum letzten individuellen *Follow-up* Zeitpunkt an.

Von den vier verbleibenden Patienten ließ sich in einem Fall eine Reduktion bzw. Teilreduktion der prophylaktischen Medikation feststellen. Patient 2 nahm initial eine Kombination aus Verapamil und Topiramat täglich ein. Unter der SPG-Stimulation wurde Topiramat abgesetzt, sodass die Prophylaxe lediglich mit Verapamil erfolgte, dieses allerdings in einer gegenüber der *Baseline* höheren Dosierung (540 mg versus 600 mg täglich).

Patient 10 gab nach Beginn der SPG-Stimulation keine Veränderung seiner Prophylaxe an.

Eine Zunahme der medikamentösen Prophylaxe war in zwei Patientenfällen zu beobachten. Patient 8 nahm zum Zeitpunkt der *Baseline* keine Medikamente prophylaktisch ein. Zum Zeitpunkt des 6-Monats-*Follow-ups* wurde die Einnahme von 600 mg Lithiumcarbonat täglich dokumentiert. Dieses konnte bereits zum folgenden Beobachtungszeitpunkt wieder abgesetzt werden. Auch an den darauffolgenden Beobachtungszeitpunkten verneint Patient 8 die Einnahme prophylaktisch wirkender Dauermedikamente.

Patient 12 stellt in der Analyse der CK-Prophylaxe eine Sonderposition innerhalb der Studienpopulation dar: Zu Beginn der Untersuchung nahm er Verapamil, Sumatriptan und Valproat ein. Unter SPG-Stimulation zeigte sich eine Reduktion der Verapamildosis sowie ein Absetzen des Valproats. Die tägliche Einnahme von Sumatriptan wurde auf Naratriptan umgestellt. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums

unterzog sich Patient 12 zunächst einer Glukokortikoidstoßtherapie sowie der medikamentösen Blockade der Nervi occipitales. Außerdem wurde eine Therapie mit Erenumab, einem monoklonalen Antikörper gegen CGRP, begonnen.

Auch Patient 3 unterzog sich während des Beobachtungszeitraums zweimalig einem GON-Block. Für Patient 11 liegen lediglich Informationen bezüglich der eingenommenen prophylaktischen Medikation zum Zeitpunkt der *Baseline* vor. Patient 9 nahm über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg keine Prophylaxe ein.

Die patienteninterindividuelle Entwicklung der angewandten prophylaktisch wirksamen Medikamente vor und nach Imitierung der SPG-Stimulationstherapie ist in Tabelle 5 dargestellt.

	Prophylaktische Medikation pre OP	3 Mo FU	6 Mo FU	9 Mo FU	12 Mo FU	18 Mo FU	24 Mo FU	30 Mo FU
Pat. 1	Vpm 480 mg/d Lith 675 mg/d	Vpm 480 mg/d Lith 675 mg/d	Vpm 480 mg/d	Vpm 480 mg/d	Vpm 480 mg/d	Vpm 480 mg/d	keine	k.a.
Pat. 2	Vpm 540 mg/d Tpm 50mg/d	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	Vpm 600 mg/d	k.a.	k.a.
Pat. 3	Pred	keine	keine	keine	keine	keine	keine	k.a.
Pat. 4	Vpm	keine	keine	keine	keine	keine	k.a.	k.a.
Pat. 5	Vpm 600 mg/d Magnesium 250 mg/d	keine	Vpm 480 mg/d	Vpm 480 mg/d	keine	Vpm 480 mg/d	k.a.	k.a.
Pat. 6	Vpm 480 mg/d Lith 800 mg/d Tpm 75 mg/d	Vpm 480 mg/d Lith 800 mg/d Tpm 75mg/d	Vpm 480 mg/d Lith 800 mg/d Tpm 75 mg/d	Vpm 480 mg/d	Vpm 480 mg/d	keine	k.a.	keine
Pat. 7	Vpm 300 mg/d Smt 200 mg/d Fluoxetin 40 mg/d	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine
Pat. 8	keine	k.a.	Lith 600 mg/d	k.a.	keine	keine	k.a.	k.a.
Pat. 9	keine	k.a.	keine	keine	keine	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 10	Lith 1350 mg/d Targin 60 mg/d Trimipramin 100 mg/d	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 11	Vpm 720 mg/d Phenitoin 200 mg/d	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 12	Vpm 1080 mg/d Smt 300 mg/d Valproat 1500 mg/d	k.a.	Vpm 960 mg/d Nrt 5mg/d Valproat 1500 mg/d 11/2018 Cortisonstoß über 13 d	Vpm 720 mg/d Nrt 5 mg/d	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.

Tabelle 5: Patientenspezifische prophylaktisch eingenommene CK-Medikation gemessen zu spezifischen Beobachtungszeitpunkten. Verapamil (Vpm), Lithiumcarbonat (Lith), Topiramat (Tpm), Sumatriptan (Smt), Naratriptan (Nrt)

3.4 HIT-6™ und Lebensqualität

Zur Beurteilung, ob durch die SPG die Beeinträchtigung des Alltags durch die CK und die Anteilnahme am täglichen Leben beeinflusst werden kann, wurden die Patienten sowohl vor Beginn der Therapie sowie sechs, zwölf und 24 Monate nach Therapiebeginn dazu aufgefordert den aus sechs Fragen bestehenden HIT-6™ zu beantworten. Die dabei maximal zu erreichende Gesamtpunktzahl von 78 Punkten entspricht einer hohen Beeinträchtigung mit konsekutiv geringer Anteilnahme am täglichen Leben inklusive Arbeit, soziale Kontakte, Hausarbeit et cetera durch CK. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Zum Zeitpunkt der *Baseline* betrug die mittlere Gesamtpunktzahl 63 Punkte (SD 7,6), was einer schweren Beeinträchtigung entspricht.

Aus den vorliegenden Daten geht eine Reduktion des HIT-6™-Scores in vier von fünf Fällen hervor. Aus den Antworten von Patient 7 ergab sich zum Zeitpunkt der *Baseline* eine Gesamtpunktzahl von 67 Punkten. Nach sechs Monaten unter Benutzung der SPG zeigte sich eine Reduktion der Gesamtpunktzahl auf 55 Punkte und nach weiteren sechs Monaten zum Zeitpunkt des 12-Monats-*Follow-up* auf 52 Punkten. Dies entspricht einer Gesamtreduktion um 22 % innerhalb eines Jahres unter SPG-Stimulation. Patient 6 berichtete nach sechs Monaten SPG-Stimulationstherapie eine Punktereduktion um fünf Punkte - von 74 Punkten initial auf 69 Punkte. Im weiteren Verlauf folgte eine neuerliche Reduktion auf 68 Punkte zum Zeitpunkt des 12-Monats-*Follow-ups*. Dieser Punktestand blieb bis zum 24-Monats-*Follow-up* stabil. Insgesamt ergab sich eine Reduktion des HIT-6™-Scores um 8 % unter laufender SPG-Stimulation. Auch aus den Fragebögen von Patient 4 und 5 ging eine geringere Gesamtpunktzahl nach Initiierung der SPG als noch vor Therapiebeginn aus. Bei Patient 5 zeigte sich eine Reduktion um ebenfalls 8 % von initial 60 Punkten auf später 55 Punkte zum Zeitpunkt des 12-Monats-*Follow-ups*. Für Patient 4 ließ sich eine Reduktion um 2 % feststellen.

Lediglich die Fragebögen von Patient 3 fielen zum Zeitpunkt des 12-Monats-*Follow-ups* durch eine höhere Gesamtpunktzahl als zum *Baseline*-Zeitpunkt auf. Initial und zum 6-Monats-*Follow-up* erreichte Patient 3 62 Punkte. Zum 12-Monats-*Follow-up* ergab der beantwortete HIT-6™ einen Score von 65 Punkten.

Patienten 8, 9, 11 und 12 beantworteten initial den HIT-6™, im Anschluss daran lassen sich keine Ergebnisse finden. Für die Patienten 1,2 und 10 liegen in Bezug auf die Ergebnisse des HIT-6™ keine Daten vor.

	HIT-6 pre OP	HIT-6 6 Mo FU	HIT-6 12 Mo FU	HIT-6 24 Mo FU
Pat. 1	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 2	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 3	62	62	65	k.a.
Pat. 4	48	47	k.a.	k.a.
Pat. 5	60	60	55	k.a.
Pat. 6	74	69	68	68
Pat. 7	67	55	52	k.a.
Pat. 8	67	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 9	70	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 10	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 11	58	k.a.	k.a.	k.a.
Pat. 12	61	k.a.	k.a.	k.a.

Tabelle 6: Patientenspezifische Ergebnisse des Headache Impact Test-6™ gemessen zu spezifischen Beobachtungszeitpunkten

3.5 Unerwünschte Ereignisse

Nach Implantation und Stimulationsaktivierung berichteten zwei Patienten über unerwünschte Ereignisse (AE). Patient 10 berichtete direkt postoperativ sowie zu mehreren *Follow-up*-Zeitpunkten von Dysästhesie mit Kribbelparästhesie und Taubheitsgefühl im Bereich der zu Implantationsstelle ipsilateralen Maxilla, Mandibula und des Gaumens sowie von einer Einschränkung der gustatorischen Wahrnehmung. Im weiteren Verlauf gab er schmerzhaftes Parästhesien im Bereich der Zähne an, die Zerkauen von Nahrung einschränkte. Patient 6 berichtete zu einem *Follow-up*-Zeitpunkt von palatinem Taubheitsgefühl. In beiden Fällen waren die AEs nach Anpassung der Stimulationsparameter teilweise reversibel.

Intraoperativ fand sich bei drei Patienten eine insuffiziente Elektrodenposition, sodass noch im selben Eingriff eine Repositionierung der Elektroden vorgenommen wurde. In zwei der drei Fälle war diese erfolgreich. Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen traten nicht auf.

4 Diskussion

4.1 Begründung der Themenwahl

Laut Schätzung der Weltgesundheitsorganisation leidet etwa die Hälfte der Weltbevölkerung an einer Kopfschmerzkrankung [1]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des Robert Koch Instituts aus dem Jahr 2020. In Telefonbefragungen gaben 57,5 % der befragten Frauen und 44,4% der Männer an, in den letzten zwölf Monaten an Kopfschmerzen erkrankt gewesen zu sein [171]. So ist es nicht verwunderlich, dass das Gesundheitssystem durch Kopfschmerzen als Behandlungsanlass durch eine Reihe von direkten Behandlungskosten aber auch indirekten Kosten durch Arbeitsausfall oder Frühberentung belastet wird. Der Gesundheitsbericht der Bundesrepublik Deutschland aus dem Jahr 2002 gibt die geschätzten Gesamtkosten zur Versorgung von Kopfschmerzen mit fünf Milliarden Deutsche Mark jährlich an [172]. Die adäquate Therapie von Kopfschmerzen ist daher nicht nur für die Patienten persönlich, sondern auch aus sozialökonomischer Sicht von hoher Relevanz.

Unter den verschiedenen Kopfschmerzkrankungen gilt der CK, der durch wiederkehrende, attackenartige, unilaterale Kopfschmerzen mit autonomer Begleitsymptomatik charakterisiert ist, als eines der schwerwiegendsten Schmerzsyndrome [5, 117]. CK ist der häufigste Vertreter der trigeminoautonomen Kopfschmerzkrankungen und damit nach Migräne und Spannungskopfschmerzen die dritthäufigste primäre Kopfschmerzkrankung [5]. Die Patienten sind aufgrund der Erkrankung in sozialen, persönlichen und beruflichen Aspekten des Lebens massiv eingeschränkt [21, 173]. In einer Befragung amerikanischer CK Patienten gaben 55 % der Befragten an, in der Vergangenheit Suizidgedanken aufgrund ihrer Erkrankung gehabt zu haben. In 50 % resultierte die Intensität der Schmerzen während ihrer CKA in selbstverletzendem Verhalten als Copingstrategie [21]. Die Relevanz einer adäquaten Therapie liegt auf der Hand. Allerdings kann bei etwa jedem fünften bis zehnten CK-Patienten, trotz Ausreizung verschiedener Behandlungsstrategien, keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden [3, 8, 14-16]. Für diese als therapierefraktär geltende Gruppe muss dementsprechend nach neuen Therapiestrategien gesucht werden.

Außerdem ergeben sich bei genauer Auseinandersetzung mit den einzelnen Therapeutika einige Einschränkungen.

Angefangen bei der medikamentösen Therapie sind die einzelnen Kontraindikationen, Anwendungseinschränkungen, Verfügbarkeit und Leitlinienempfehlungen zu beachten.

Der Grund für den hohen Stellenwert der O₂-Inhaltation innerhalb der Akuttherapie stellt neben der hohen evidenzbasierten Wirksamkeit, die relative Nebenwirkungsfreiheit und die damit zusammenhängende geringe Zahl an Kontraindikationen dar. Allerdings wird die Applikation von O₂ häufig als umständlich empfunden, da für die Inhalation entsprechende Apparaturen zur Verfügung stehen müssen. Nennenswerte Einschränkungen in der Anwendung von Sauerstoff bestehen eigentlich nur für Raucher und den damit verbunden Risiken im Gebrauch und der Lagerung des explosiven Sauerstoffs [2, 66].

Eine signifikant höhere Effektivität besteht entsprechend der aktuellen Studienlage für Patienten mit eCK und für Patienten, die im Rahmen ihrer CKA keine Photophobie beklagen. Daraus ergibt sich, dass ein Teil der Patienten mit CK von O₂-Inhalation nicht profitieren [174].

Ebenfalls zu den *First line* Therapeutika gehört die Anwendung von Triptanen in der Akutphase einer CKA; entweder als Sumatriptan 6 mg s.c. oder Zolmitriptan 5 mg oder 10 mg i.n.. Zwar wird die Anwendung von Triptanen als sicher eingestuft, wird aber durch mögliche, teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen und damit festgelegte Kontraindikationen eingeschränkt. Kontraindikation für die Anwendung von Triptanen besteht für Patienten mit vorbestehendem kardiovaskulärem Risiko, z.B. mit Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese sowie bei koronarer Herzkrankheit und schwerer Hypertonie, sodass dieser Patientengruppe diese Therapieoption verwehrt ist [7, 175, 176]. Aufgrund des besagten Risikoprofils und der Notwendigkeit von teilweise mehrmals täglicher Anwendung von Triptanen wird die Nutzung von Zolmitriptan 5 mg i.n. trotz eigentlich geringerer Effektivität gegenüber der doppelten Dosierung bevorzugt empfohlen. Ähnlich wie in der differenzierten Betrachtung der Wirksamkeit von O₂-Inhalation schnitten Patienten mit cCK gegenüber der Gegengruppe mit eCK in Studien schlechter ab [61].

Einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Triptane zeigen Ergotamintartrate und ihre Analoga, sodass diese Präparate besonders in den letzten Jahrzehnten des vergangenen Jahrtausends angewandt wurden. Inzwischen kommen Ergotamin und seinen Derivaten nur noch eine untergeordnete Rolle in der Akuttherapie und Prophylaxe von CK zu. Während die Präparate zur inhalativen und intranasalen Applikation in Deutschland teilweise nicht mehr zugelassen oder erhältlich sind [3, 177], stuft die AHS die Studienlage in Bezug auf die Anwendung von intranasalem Dihydroergotamin als unzureichend ein und spricht daher keine Empfehlung zur Therapie von CK aus [4]. Des Weiteren sind für Ergotamintartrat eine Reihe von Nebenwirkungen bekannt, die den Einsatz beschränken. Dazu gehören neben Übelkeit, Erbrechen und neurologische Symptome wie Parästhesie, besonders arterielle Vasokonstriktion, die zu Angina pectoris mit Myokardischämie, anderen Organischämien und Extremitätenischämie führen können [53, 70, 75]. Wirksam zeigte sich besonders die i.v. Applikation von Dihydroergotamin. Aufgrund der hohen Invasivität bleibt diese Therapiestrategie Patienten, die unter Erstlinientherapie keine ausreichende Beschwerdelinderung berichten, sowie der hospitalen oder vergleichbaren Umgebung vorbehalten [178]. Auch für Ergotamin konnte eine höhere Effektivität für Patienten mit eCK nachgewiesen werden [74].

Ähnlich wie Ergotamin hat auch Somatostatin eine kurze Halbwertszeit und muss, um wirksame Plasmalevel zu erreichen intravenös verabreicht werden. Die Akuttherapie mit Somatostatin ist damit ebenfalls auf die hospitalen oder vergleichbare Umgebung limitiert [53, 81]. Alternativ kann laut Mathew et al. 100µg Octreotid s.c. besonders für Patienten mit Kontraindikation gegen Triptane eingesetzt werden. Allerdings unterlag Octreotid in einer Vergleichsstudie Sumatriptan 6 mg s.c. und stellt dadurch nur einen unzureichenden Ersatz dar [81]. Bezugnehmend auf diese Untersuchung spricht die AHS eine eingeschränkte Empfehlung (Empfehlungsgrad C, „possibly effective“) zum Einsatz von 100 µg Octeotrid

s.c. in der Akuttherapie von CK aus [4]. In der deutschen Leitlinie der DGN wird Octreotid als „*alternatives Verfahren*“ aufgeführt [3].

Im Sektor der prophylaktisch wirkenden Pharmaka ergaben sich aus Studien ebenfalls zahlreiche Einschränkungen.

So ist Verapamil zur Therapie von Herzrhythmusstörungen, der koronaren Herzkrankheit und Hypertonie etabliert. Zur effektiven Prophylaxe von CKA bedarf es allerdings häufig weitaus höherer Dosierungen (teilweise > 720 mg/d) als für kardiovaskuläre Indikationen, sodass insbesondere auf entsprechende Nebenwirkungen, wie Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und Hypotonie zu achten ist [179-181]. Daher ist laut DGN sowohl bei Therapieinitiierung, sowie bei Dosissteigerung und ggf. auch im Verlauf ohne Dosisänderung ein kardiologisches Monitoring mit Elektrokardiogramm und ggf. Echokardiografie indiziert [2, 181]. Außerdem erfolgt die Therapie als *off-label use*, was zu Schwierigkeiten bei Verschreibung durch den behandelnden Arzt und Kostenübernahme durch die Krankenkasse führen kann [99]. Ebenfalls zu beachten ist, dass Verapamil, das in der Leber metabolisiert wird und dort als Cytochrom P450 3A4-Inhibitor wirkt, ein hohes Interaktionspotential mit anderen Medikamenten besitzt, die auf gleichem Weg verstoffwechselt werden [85]. Eine signifikante Attackenreduktion konnte aufgrund der für die Wirkung benötigten hohen Dosen laut Studienlage erst nach zwei bis drei Wochen täglicher Einnahme erreicht werden, sodass teilweise eine Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden als *Bridging* empfohlen wird [2, 7, 182]. Obwohl Verapamil als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe der CKA eingesetzt wird, zeigen Studien bei nur knapp der Hälfte der Patienten ein suffizientes Ansprechen, wobei auch eine Steigerung der Dosierung nicht zum gewünschten Effekt führt. Allerdings ist eine Vorhersage über die Wirksamkeit von Verapamil aufgrund zahlreicher intraindividuellen Patienten Aspekte schwierig [183].

Wie bereits beschrieben, gibt es einige prophylaktisch eingesetzte Pharmaka, darunter Verapamil, die erst nach einer gewissen Therapiedauer ihre Wirkung entfalten. Für diese Medikamente ist daher der Einsatz eines Kotherapeutikums für die Phase bis zum Wirkeintritt relevant. Eingesetzt dafür werden zum Beispiel Glukokortikoide. Diese konnten in Studien eine kurzfristige Linderung von CKA bis zum Eintritt der Wirkung von Verapamil erbringen [3, 87-89]. Diese Studien beziehen sich in erster Linie auf die kurzfristige Therapie mit Kortikosteroiden als Komedikation. Laut May et al. beobachten einige Patienten allerdings auch unter alleiniger Einnahme von Kortikosteroiden einen signifikanten Rückgang der Attackenfrequenz. Qualitative, kontrollierte Studien für die prophylaktische CK-Therapie mit Kortikosteroiden als alleinige Dauermediation gibt es nicht [3]. Eine deutsche Studie musste aufgrund mangelnder Probandenrekrutierung und Finanzierung frühzeitig beendet werden, wobei auch diese sich primär auf die Kombinationstherapie mit Verapamil bezog [87]. Erst der hochdosierte Einsatz von Kortikosteroiden als Monotherapie konnte in Studien (z.B. 100 mg Prednison p.o., 250 mg Methylprednisolon i.v. oder 30 mg/kg KG Methylprednisolon i.v.) therapeutische Relevanz für Patientin mit CK erzielen. Konsekutiv daraus ergibt sich die Begrenzung einer solchen Therapie für den kurzfristigen Einsatz, da eine langfristige

Hochdosiskortikosteroidtherapie aufgrund allseits bekannter unerwünschter Nebenwirkungen, unter anderem endokrinologischer, osteogenetischer und ophthalmologischer Genese, nicht zu vertreten ist [3]. Auch fanden sich bei der Suche nach Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden in der CK-Therapie in erster Linie Studien an Patienten mit eCK, sodass für Patienten mit cCK zwar von einem ähnlich kurzfristig effektivem Ansprechen auszugehen ist, der wissenschaftliche Beleg jedoch fehlt.

Einziges in Deutschland zur Prophylaxe von CKA zugelassenes Medikament ist Lithiumcarbonat und -acetat. Trotz des häufigen Gebrauchs ist die Studienlage zur Anwendung von Lithium in der prophylaktischen Therapie des CK eher schwach. So zeigten Bussone et al. eine Überlegenheit Verapamils gegenüber Lithium in der Kupierung von CKA bei sogar geringerem Nebenwirkungsprofil [101]. Von einer subjektive Beschwerdeverbesserung unter Einnahme von Lithium gegenüber der Placebogruppe jedoch ohne statistische Signifikanz berichteten Steiner et al.. Bei Bewertung der objektiven Wirksamkeit konnte keinerlei Überlegenheit gegenüber dem Placebo festgestellt werden, sodass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde [184]. Einen kurzfristigen Effekt mit Unterbindung von CKA fanden Ekbom et al.. Ein langfristiger Effekt nach Einnahme über zwei Jahren konnte allerdings nur bei einem von drei Patienten nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich ein ausgeprägter *Rebound*-Effekt mit verstärkter Symptomatik nach Absetzen der Medikation [102]. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird die Evidenzlage in der aktualisierten Leitlinie zur Therapie von CK der AHS als drittklassig („Level C, *possibly effective*“) eingestuft [4]. Weiter eingeschränkt wird die Anwendung durch die oben genannten möglichen und teilweise lebensbedrohlichen, neurologischen Nebenwirkungen.

Gleiches gilt für die langfristige Anwendung von Serotoninagonisten zur Prophylaxe von CKA. Sowohl für Methysergid als auch Pizotifen sind eine Reihe von schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Einnahme über einen längeren Zeitraum bekannt [2, 3, 7, 93-97]. Auch ist die Studienlage unzureichend. So liegen lediglich *open-label* Studien an kleinen Patientenpopulationen, sowie Fallberichte vor, die eine positive Einflussnahme durch Methysergid auf CK suggerieren [3, 7, 185, 186]. In den Handlungsleitlinien der Fachgesellschaften kommen Serotoninagonisten zur prophylaktischen Therapie eine untergeordnete Rolle zu oder sie werden nicht erwähnt [3, 4, 7].

Ebenfalls für die Gruppe der Antikonvulsiva liegen für den prophylaktischen Einsatz bei Patienten mit CK keine großzahligen, placebokontrollierten, randomisierten Studien vor. Für Topiramat fanden Fallstudien zum Teil positive Auswirkung auf Intensität, Dauer und Frequenz von CKA. Ein Großteil der Patienten berichtete allerdings von neurologischen Nebenwirkungen wie Parästhesien, Schwindel und Sprachstörungen, die teilweise auch zum Studienabbruch führten [187-192]. Das Nebenwirkungsprofil ist somit der wichtigste Ausschlussfaktor in der prophylaktischen Therapie mit Topiramat. Eine weitaus schlechtere Studienlage liegt für den prophylaktischen Einsatz für Valproinsäure und seine Abkömmlinge vor. Gallagher et al. und Hering et al. konnten zwar einen positiven Effekt auf die Frequenz von CKA unter täglicher Einnahme feststellen, dem gegenüber stehen jedoch Studienergebnisse von El Amrani et al., die keine signifikante Überlegenheit von Valproinsäure gegenüber dem Placebo aufwiesen. Außerdem kam es

vermehrt zum Auftreten von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzstörungen und Tremor [106, 107, 193]. Gleiche Nebenwirkungen nannten auch Hering et al.. In 14 % der Studienpopulation führten diese zum Abbruch der Einnahme. Sich auf diese Ergebnisse berufend, bewertet die AHS Valproinsäure als „*ehrer unwirksam*“ zur prophylaktischen Therapie von CK und auch die DGN stuft Valproinsäure als Mittel dritter Wahl zur Prophylaxe von CK ein [3, 4].

Sind die medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft, ohne dass eine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden kann, oder überwiegen die unerwünschten Wirkungen, sind interventionelle Methoden in Betracht zu ziehen. Aber auch unter diesen gibt es eine Reihe von Ausschlussfaktoren. So kommen vor allen irreversiblen bzw. teilreversiblen, destruktiven Verfahren eine nur untergeordnete Rolle zu oder es wird von diesen Methoden abgeraten [2, 4, 7]. Aufgrund der Invasivität und den damit verbundenen möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen sind darin die chemische oder physikalische Manipulation der trigeminalen Strukturen im Sinne der Glycerin-Rhizolyse oder der Radiofrequenzablation des Ganglion gasseri sowie Gamma-Knife-Verfahren inkludiert.

Obwohl Pieper und Hassenbusch eine solide Schmerzlinderung nach erfolgter Glycerin-Rhizolyse erreichen konnten, kam es bei mehr als der Hälfte der Patienten, die vom Eingriff profitierten nach durchschnittlich vier Monaten postinterventionell zur unveränderten Rückkehr der CKA-Symptomatik. Mehr als 80 % litten unter kornealen oder fazialen Hypästhesien, die nur teilweise reversibel waren [194, 195]. Die darüber hinaus gefürchtete Nebenwirkung ist die korneale Anästhesie, die zum Visusverlust führen kann. Diese tritt laut Rozen et al. nach Glycerin-Rhizolyse im Vergleich zur Radiofrequenzrhizotomie seltener auf, die schmerzlindernde Wirkung ist aber häufiger reversibel, sodass die Glycerin-Rhizolyse lediglich als Alternative zur Radiofrequenzrhizotomie zu erwägen ist [136, 140]. Weitere mögliche Komplikationen einer Radiofrequenzrhizotomie sind neuralgische Schmerzen und lokale Infektion von Haut, Kornea oder Talgdrüsen des Augenlids [196]. Rozen et al. fassten die Möglichkeiten und Risiken der Thermoablation des Ganglion gasseri treffend zusammen und bewerten das Verfahren als effektiv, sehen seine Grenzen aber besonders in den damit einhergehenden Nebenwirkungen, der Wirtschaftlichkeit und der begrenzten Zugänglichkeit [138, 144, 145].

Während Ford et al. 1998 in einer Zusammenfassung von sechs Fallstudien die Gamma-Knife Methode als höchst wirksam und bei vernachlässigbaren Nebenwirkungen als sicher bewerten [146], äußert sich das *North American Gamma Knife Consortium* um Kano 2011 zurückhaltender. Es wurden 17 Patienten mit refraktärem cCK oder eCK in die Studie aufgenommen. Sieben dieser Patienten waren bereits mit anderen invasiven Methoden, wie die mikrovaskuläre Dekompression, mit Tiefenhirnstimulation oder Rhizolyse ohne Erfolg therapiert worden. Zielstrukturen waren die ipsilaterale Nervenwurzel des Nervus trigeminus, das ipsilaterale SPG oder beide Strukturen in Kombination. Der Erfolg der Intervention wurde anhand der von den Patienten beschriebenen Schmerzreduktion und den postinterventionell zur Schmerzkontrolle benötigten Medikamente entsprechend dem *Barrow Neurological Institute Score* erfasst. Zwölf der 17

Patienten (71 %) gaben eine deutliche Schmerzreduktion und damit verbundene verringerte Medikamenteneinnahme postinterventionell an, die bei zehn Patienten (59 %) für durchschnittlich 34 Monate anhielten. Von den acht Patienten, bei denen lediglich die Wurzelregion des Nervus trigeminus bestrahlt wurde, profitierten sechs Patienten deutlich. Trotz des positiven *Outcomes* sehen Kano et al. die Methodik besonders durch ihre möglichen Nebenwirkungen beschränkt. Abgesehen von dem Patienten, der sich als einziger eine alleinigen Bestrahlung des SPG unterzog, litten die verbleibenden 16 Patienten unter trigeminalen Störungen, wie Hypästhesie oder auch neuralgische Schmerzen, unabhängig von der primären Schmerzreduktion durch die Intervention [147].

Ähnlich verhält es sich mit der Blockade des SPGs durch medikamentöse Infiltration. Hier fand sich eine kurzfristige Erfolgsrate von etwa 50 %. Unter Berücksichtigung der möglichen Komplikationen einer Blutung der Arteria sphenopalatina ist auch in diesem Fall die Indikation kritisch zu stellen [139-142]. Für die Radiofrequenzablation des SPG zeigte sich eine geringere Erfolgsquote von 40 % in der Patientengruppe mit eCK. In der Patientengruppe mit cCK profitierte nur etwa ein Drittel der Probanden von der Intervention [146, 197]. Zusammenfassend empfehlen van Kleef et al. unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und der möglichen Nebenwirkungen die Anwendung der Radiofrequenztherapie am SPG als erste invasive Therapieoption für Patienten mit medikamentös-refraktärem CK [198]. Die Leitlinien nennen die Radiofrequenzablation zwar als mögliche Therapieoption, sprechen aber keine klare Empfehlung aus [3, 7]. Eine relativ hohe Evidenzlage besteht für die GON-Blockade. Hier fand sich in placebokontrollierten, randomisierten Studien eine Attackenremission nach Infiltration des zur CKA ipsilateralen GON mit Glukokortikoiden teilweise in Kombination mit Lokalanästhetika. Peres et al., Ambrosini et al. und Leroux et al. berichteten unabhängig voneinander von einer signifikanten Reduktion der CKA oder sogar vollständige Remission nach GON-Blockade [132, 134, 135]. Unabhängig der voneinander abweichenden Ergebnisse nach suboccipitaler Steroidinjektion konkludieren alle ihre Befunde damit, dass die Infiltration des Nervus occipitalis major zur raschen Attackenremission führt und daher, ähnlich wie die orale Therapie mit Glukokortikoiden, übergangsweise eingesetzt werden kann, bis sich die Wirkung anderer Prophylaktika entfaltet. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden unter Therapie nicht rückgemeldet. Am häufigsten klagten die Probanden über Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle oder nicht CK-bedingte Kopfschmerzen [132, 134, 135]. Im Vergleich beider Verabreichungsformen stellten Wei et al. ein höheres Ansprechen auf perorale Steroideinnahme gegenüber der Blockade des Nervus occipitalis major durch suboccipitale Steroidinjektion fest (82,7 % versus 64,4 %) [199].

Aufgrund dieser positiven Studienergebnisse empfehlen die deutsche und die europäische Leitlinie, die Blockade des Nervus occipitalis major bei Versagen der konventionellen medikamentösen Therapie zu erwägen und sie anderen, besonderen chirurgischen Verfahren, die ein höheres Potential der Neurodestruktion mit sich führen, vorzuziehen [3, 7]. Die AHS stuft die Evidenzlage als hoch ein und schätzt die suboccipitale Steroidinjektion als wirksam ein, sodass eine Empfehlung für Patienten mit eCK und cCK aus der Therapieleitlinie hervorgeht [4].

Wie oben beschrieben, umfassen die neuromodulativen Ansätze zur Therapie des CK neben der SPG-Stimulation die ONS, verschiedene Formen der DBS und die Vagusnervstimulation.

Ausgehend von dem von Leone et al. publizierten ersten erfolgreich mit DBS behandelten CK-Patienten zeigte sich auch bei sieben von acht weitere Patienten mit medikamentös nicht-kontrollierbarem cCK über eine maximalen Beobachtungsdauer von 33 Monaten nach Implantation eine komplette Schmerzfremheit ohne jegliche CKA oder die Notwendigkeit von Medikamenten unter laufender Stimulation [165, 200]. Schoenen et al. konnten diese Erfolge bei gleicher Position der DBS-Elektroden eingeschränkt reproduzieren. Lediglich zwei der fünf implantierten Patienten gaben ein komplettes Verschwinden der CKA an. Bei zwei weiteren Patienten kam es nach initialer Schmerzlinderung unter unverändert laufender Stimulation zu erneut vermehrten CKA, die nach Veränderung der Stimulationsparameter teilweise wieder reduziert werden konnten. Ein Patient verstarb postoperativ an einer intrazerebralen Blutung im Implantationsverlauf der Elektrode. Alle erfolgreich implantierten Patienten klagten über Schwindel und Diplopie bei intensiver Stimulation [201]. Die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Fontaine et al. konnte an elf Patienten mit chronischem, medikamentenrefraktären CK unter studiendefinierten Stimulationseinstellungen keine Überlegenheit der DBS gegenüber einer hypothalamischen Placebostimulation feststellen [202]. Ausgehend von den Ergebnissen von Fontaine et al. bewertet die AHS die DBS mit hypothalamischer Stimulation als „wahrscheinlich ineffektiv“ und rät von der Anwendung für CK-Patienten ab [4]. Deutsche und europäische Fachgesellschaften nennen die Methode zwar in ihren Therapieleitlinien, sprechen aber keine Empfehlung dafür oder dagegen aus, weisen allerdings auf die Invasivität des Verfahrens hin [3]. Von Sehstörungen, im Sinne einer Diplopie, sowie Schwindel und Übelkeit, die nach Anpassung der Stimulationsparameter teilweise reversibel waren, berichteten auch Patienten unter VTA-Stimulation [167, 168]. Neben Auswirkungen auf Frequenz und Intensität der CKA unter VTA-Stimulation hielten Cappon et al. auch neuropsychiatrische Effekte fest. Über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14 Monaten verbesserte sich die Attackenfrequenz der 18 Patienten mit cCK um 52 % ($p < 0,001$) und die Intensität um 30 % ($p < 0,001$). Die schmerzlindernde Wirkung der DBS führte zu einer allgemeinen Verringerung von Angst bzw. Anspannung (*engl. „anxiety“*) und damit zu einem reduzierten Hilfesuchverhalten. Andere Aspekte, wie Kognition, Erinnerung, Depression oder Lebensqualität veränderten sich nicht signifikant [169].

Zusammenfassend bietet die DBS einen möglichen Therapieansatz für Patienten mit unter etablierter Therapie refraktärem CK. Allerdings stützen sich die Empfehlungen besonders auf Beobachtungsstudien mit geringen Fallzahlen. Die wenigen existierenden Studien mit hohem Evidenzgrad sprechen keine klaren Handlungsempfehlungen aus. Aufgrund der Invasivität des Verfahrens und der damit verbundenen Nebenwirkungen ist die Patientenauswahl sorgfältig zu treffen. So kann sich beispielsweise auf die Auswahlkriterien von Leone et al. berufen werden [203].

Aufgrund der Invasivität und der möglichen, teilweise letalen Komplikationen ist laut internationalen Leitlinien die Implantation einer ONS der DBS zunächst vorzuziehen. Aibar-Durán et al. stellten beide

Therapiemethoden gegenüber und untersuchten die kurz- und langfristige Effekte der ONS und der hypothalamischen DBS. Beim Vergleich zweier Patientengruppen mit chronischem, refraktärem CK zeigten sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums von durchschnittlich 48 Monaten für die ONS-Gruppe (n = 17 Patienten) und 36 Monaten für die DBS-Gruppe (n = 7 Patienten) eine vergleichbare Reduktion der Attackenfrequenz und Schmerzintensität. Bis zum letzten Kontrolltermin entwickelte sich bei einem Teil der ONS-Gruppe ein Gewöhnungseffekt und fast 30 % sprachen nicht mehr auf die Therapie an. 70,6 % (n = 12 Patienten) waren, häufig wegen der zuvor genannten okzipitalen Parästhesie, unzufrieden mit der Therapie, auch wenn sie gegebenenfalls statistisch gesehen auf die Therapie ansprachen. Dies führte zur Explantation des ONS-Systems bei elf dieser Patienten. In der DBS-Gruppe waren nach Ablauf des Beobachtungszeitraums 15 % subjektiv nicht mehr mit der Therapie zufrieden. Nach Auswertung der Studiendaten räumt das Team um Aibar-Durán daher der DBS für Patienten mit medikamentös refraktärem CK den Vortritt gegenüber der ONS ein. Vorherzusagen, welcher Patient letztendlich von einer Therapie mit ONS oder DBS am ehesten profitieren würde, ist weiterhin schwierig und die einfließenden Faktoren müssen weiter geprüft werden [156].

Unabhängig von diesen Studienergebnissen wurde die ONS zur Therapie von CK aufgrund ihrer implantat- und operationsassoziierten Komplikationen in der Vergangenheit eingestellt. Für die ONS wurden Elektroden für die *Spinal Cord Stimulation*, die primär zur Therapie chronischer Rückenschmerzen entwickelt wurden und entsprechend für die Belastungen und den Bewegungsradius der Wirbelsäule, im Besonderen der lumbalen Wirbelsäule ausgelegt sind, occipital implantiert. Aufgrund der großen Beweglichkeit des kraniozervikalen Übergangs und den damit verbundenen Belastungen kam es zu einer Vielzahl von Elektrodendislokationen, -migrationen, -brüchen und somit konsekutiver Dysfunktionen des Stimulationssystems mit Notwendigkeit der operativen Revision. Außerdem waren Batteriewechsel aufgrund der in den Stimulator integrierten Batterie unumgänglich. In der Zusammenschau überwogen die Komplikationen die positiven Therapieeffekte. Als Konsequenz wurde 2014 die CE-Marktzulassung für das damals einzige ONS-Produkt, dass zur Anwendung bei Patienten mit CK auf dem europäischen Markt zugelassen war, entzogen, sodass die ONS für die Therapie des therapierefraktären CK nicht mehr zur Verfügung stand [204]. Aus diesem Mangel an neuromodulativen Therapieoptionen und dem Wunsch nach möglichst minimalinvasiver Implantationstechnik sowie einem geringen implantat- und operationsassoziierten Komplikationsprofil heraus wurde die SPG-Stimulation entwickelt. Diese bietet, wie oben beschrieben, sowohl in der Akutsituation als auch langfristig die Möglichkeit die Schmerzintensität sowie die Frequenz der CKA zu reduzieren. Während die ONS lediglich prophylaktisch wirkt, bietet die SPG-Stimulation sowohl das Spektrum der Akuthilfe während einer CKA als auch prophylaktische Wirkung bei regelmäßiger Anwendung. Aufgrund der Funktionsweise wird die Stimulation erst durch das Auflegen der externen Fernbedienung, als *on demand* Therapie aktiviert, die dem Patienten ein hohes Maß an Kontrolle verspricht, welche ihm in der Verwendung anderer neuromodulativer Therapieformen, wie der ONS, nicht zugesprochen wird. Außerdem erfolgt nicht nur die Aktivierung der

Stimulation, sondern auch die elektrische Betreibung des Neurostimulators mittels Induktion durch die Fernbedienung, was einen operativen Batteriewechsel, wie bei der ONS oder DBS üblich, obsolet macht. Dadurch verringert sich die Zahl möglicher *Device*-assoziierter Komplikationen. Durch das Fehlen einer Batterie, sind die SPG-Stimulatoren außerdem MRT-tauglich, was bei Systemen für ONS und anderen Stimulationstherapien nur für spezielle Modelle gewährleistet ist. Besonders für Patienten mit neurologischen Erkrankungen, wie primäre Kopfschmerzen, sind MRT-Untersuchungen häufig allerdings unumgänglich.

Zum Zeitpunkt der hier durchgeführten Studie war die eingesetzte SPG-Stimulation die einzige neuromodulative Option, die speziell zur Therapie des therapierefraktären CK vorgesehen und zugelassen war. Für die Untersuchung des Effekts der SPG-Stimulation, besonders mit dem Hintergrund der sozioökonomischen Auswirkung von CK, dem Mangel alternativer Therapiemethoden und den ersten positiven Ergebnissen aus anderen Studien, ergab sich daher ein ausgesprochenes Interesse sowie eine sehr hohe Relevanz.

Die AHS spricht in ihren Handlungsempfehlungen von 2016 eine zweitgradige Empfehlung für die Anwendung der SPG-Stimulation bei Patienten aus, die der Studienpopulation der *Pathway CH-1*-Studie entsprechen [4]. Auch die *European Headache Federation* greift die positiven Ergebnisse der ursprünglichen *Pathway CH-1*-Studie auf und bewertet die Wirkung als signifikant. Sie empfiehlt die Anwendung der SPG-Stimulation, ebenso wie die ONS, vor Beginn einer DBS-Therapie. Aufgrund dessen, dass bisher allerdings wenige Ergebnisse mit hohem Evidenzgrad vorliegen würden und die unerwünschten Ereignisse nicht unerheblich sind, betiteln sie die SPG-Stimulation als experimentelle Therapiemethodik und postulieren eine reflektierte Patientenauswahl [8]. In der Handlungsleitlinie der DGN, ÖKSG und SKG wird die SPG-Stimulation wörtlich als „*vielversprechende*“ Stimulationstherapie zusammengefasst [3]. Aus den Bewertungen der internationalen Leitlinien erwächst daher ebenfalls die Relevanz weiterer Evaluationen der SPG-Stimulation zur Therapie von CK.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Patientenpopulation

Mit zwölf in die Studie eingeschlossenen Patienten lag für die Untersuchung eine relativ kleine Patientenpopulation vor. Dies ist darin begründet, dass CK per se zu den seltenen Kopfschmerzerkrankungen zählt und cCK, unter denen der Großteil der untersuchten Patientenpopulation leidet (elf von zwölf Patienten), zusätzlich nur 10 bis 15 % aller CK-Patienten betrifft [5]. Außerdem zählt die SPG-Stimulation nicht zur *first line* Therapie des CK. Daher kamen lediglich Patienten mit unter konservativer Therapie refraktären CK für die Studie infrage. Des Weiteren ist die begrenzte Patientenpopulation ebenfalls durch die Schließung der Firma ATI Ende des Jahres 2019 zu begründen. Die Neuimplantation eines Pulsante™ SPG Microstimulator System zur SPG-Stimulation ist seitdem nicht mehr

möglich, sodass weitere Patienten seit diesem Zeitpunkt nicht mehr generiert beziehungsweise in die Studie hätten eingeschlossen werden können [205].

Eingeschlossen wurden neun Männer und drei Frauen, sodass das in der Patientengruppe vorkommende Geschlechterverhältnis in Bezug auf den weiblichen Patientenanteil höher ausfiel, als bei der international anerkannten durchschnittlichen Population der CK-Patienten (Männer zu Frauen entspricht 5:1), allerdings der in der Leitlinie der DGN genannten Geschlechterverteilung entspricht [2, 9].

Ebenfalls im Vergleich zur Gesamtpopulation der CK-Patienten lag der Anteil der an cCK erkrankten Patienten in der eingeschlossenen Patientengruppe deutlich höher. Dieser liegt, wie oben beschrieben, bei durchschnittlich 10 bis 15 % aller an CK erkrankten Patienten. Allerdings zeigen sich Patienten mit cCK gegenüber Patienten mit eCK, wie ebenfalls oben beschrieben, häufiger therapierefraktär unter konventioneller Therapie und müssen *second line* Therapien, wie der SPG-Stimulation, zugeführt werden. Das mittlere Alter von 34,9 Jahren bei Diagnosestellung entspricht den in der Literatur genannten Daten [5].

4.2.2 Frequenz und Intensität

Die Patienten des untersuchten Kollektivs berichteten vor Beginn der SPG-Stimulationen von durchschnittlich 155,5 CKA pro 30 Tage (SD 188,9), also im Mittel fünf CKA täglich. Dies entspricht den aus den Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften hervorgehenden Diagnosekriterien bzw. Charakteristika des CK. Gleiches gilt für die Intensität der CKA von fast 4 von 4 (4/4) auf der angepassten NRS. Während die Leitlinie der deutschen, österreichischen und schweizerischen Fachgesellschaft explizit eine durchschnittliche Attackenfrequenz von einer bis acht CKA pro Tag, die sich auch in der Diagnoseleitlinie der IHS wiederfindet, mit einer Intensität von NRS 10/10, entsprechend 4/4 auf der angepassten NRS angeben, finden sich in anderen Leitlinien die Aussage von „maximalen“ oder „entsetzlichen“ Schmerzen im Rahmen von CKA wieder [2, 3, 5, 7]. Zusammenfassend zeigte sich in der untersuchten Patientengruppe vor Beginn der SPG-Stimulationstherapie ein, bezogen auf die Frequenz und Intensität der CKA, repräsentativer Gesundheitszustand für Patienten mit CK.

Die Analyse der durch die SPG-Stimulation ausgelösten Veränderung auf Frequenz und Intensität der CKA zeigte zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Reduktion beider Faktoren. Über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten, für den die meisten Daten vorliegen, fand sich eine durchschnittliche Reduktion um 130,43 CKA pro 30 Tage (SD 26,2), was einer prozentualen Reduktion im Vergleich zum vorangegangenen Beobachtungszeitraum um durchschnittlich 46,51 % (95 %-KI 31,3-61,7 %; $p < 0,001$) entspricht.

Auch die Intensität der CKA konnte durch die SPG-Stimulation signifikant gelindert werden. Bei einer über alle Patienten gemittelten Reduktion der Schmerzintensität um 2,29 Punkte (SD 0,42, $p < 0,001$) unter SPG-

Stimulation bzw. eine durchschnittliche Reduktion um 62,4 % (95 %-KI 0,47 und 0,77, $p < 0,001$) zum vorangegangenen Beobachtungszeitraum, kann der Effekt als Halbierung unter Anwendung der SPG-Stimulation zusammengefasst werden.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen daher die Schlussfolgerung zu, dass die SPG-Stimulation zur Linderung von Intensität und Frequenz von CKA bei Patienten mit therapierefraktärem CK geeignet ist und die Patienten aus dem Einsatz der Therapie profitieren können. Dies ist mit Ergebnissen externer Studien zu vergleichen.

Die erste beschriebene erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit CK durch elektrische Stimulation des SPG wurde von Dr. Eduardo Ibarra in Puerto Rico durchgeführt [206]. Nach einigen weiteren *Case reports* und Beobachtungsstudien an kleinen Patientenpopulationen, die bereits positive Ergebnisse für die Anwendung der SPG-Stimulation bei Patienten mit therapierefraktärem CK berichteten [207, 208], wurde die Effizienz der SPG-Stimulation randomisiert und placebokontrolliert von Schoenen et al. im Rahmen der *Pathway CH-I* untersucht. 28 Patienten mit refraktärem cCK durchliefen die Studie. Nach einer präoperativen Beobachtungsphase von vier Wochen zur Etablierung von *Baseline*-Parametern und einer postoperativen Rekuperation von mindestens drei Wochen wurden zunächst über sechs Wochen die individuell bestwirksamen Stimulationsparameter (entspricht *full stimulation*) bestimmt. Daran schloss sich die eigentliche experimentelle Phase an, in der die Patienten mit allen drei Stimulationsarten (*full* vs. Nicht-wahrnehmbar vs. Placebostimulation) in randomisierter Reihenfolge für drei bis acht Wochen oder bis mindestens 30 CKA behandelt waren, therapiert wurden. Im Anschluss wurden über weitere zwölf Monate postoperativ weiterhin die Daten mit der individuellen Stimulation gesammelt. In der experimentellen Phase konnte durch die *full stimulation* eine signifikante Schmerzreduktion in 67,1 % der Fälle gegenüber 7,4 % der Fälle im Rahmen der Placebostimulation erreicht werden ($p < 0,0001$). Schmerzfreiheit nach 15 Minuten stellte sich unter *full stimulation* in 34,1 % ($p < 0,0001$) ein, nach 30 Minuten in 55,5 % ($p < 0,0001$). Bei zwölf der 28 Patienten konnte ebenfalls eine Reduktion der Attackenfrequenz um 88 % beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich bei 19 der 28 Patienten unter *full stimulation* eine Reduktion der Schmerzintensität, der Attackenfrequenz oder beides, was ebenfalls zur Steigerung der Lebensqualität und Minderung der durch Kopfschmerzen ausgelösten Lebenseinschränkung führte. Unter Berücksichtigung der Studienergebnisse und der aufgefallenen unerwünschten Wirkungen, postulieren Schoenen et al. die SPG-Stimulation als effektives Therapeutikum für Patienten mit bis dato therapierefraktärem cCK [209]. Nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren und insgesamt 33 rekrutierten Patienten sprachen 45 % (entspricht $n = 15$ Patienten) der Patientenpopulation weiterhin auf die Stimulation an und gaben eine Reduktion der Schmerzintensität um mehr als 50 % in mehr als 50 % der behandelten CKA an. Bezogen auf diese 15 Patienten konnten 78 % der mit SPG-behandelten CKA allein durch die Stimulation erfolgreich behandelt werden, sodass ein Rückgang der eingesetzten Akutmedikation zu beobachten war. Gegenüber in circa 42 % in der ursprünglichen *Pathway CH-I*-Studie war nun in 33 % der Fälle ein Rückgang der Frequenz der CKA zu verzeichnen, sodass insgesamt 61 % der Patientenpopulation entweder im Sinne der

Intensitäts- oder Frequenzlinderung oder beides von der SPG-Stimulationstherapie profitierten. Die Forschergruppe unter der Führung von Jürgens bewertet die SPG-Stimulation in Hinblick auf die Ergebnisse der Anschlussstudie auch langfristig gesehen als wirksame Methode für Patienten mit unter konservativer Therapie refraktären CK und als mögliches Therapeutikum für Patienten mit bestehenden Kontraindikationen oder schwerwiegenden Nebenwirkungen der konservativen Therapie [210].

Barloese et al. beobachteten im Rahmen einer prospektiven open-label Studie über zwölf Monate ein größeres Kollektiv von 97 Patienten, 88 mit cCK und neun mit eCK, und dokumentierten und analysierten unter anderem die Auswirkung der SPG-Stimulation auf die Attackenfrequenz. Es fand sich nach zwölf Monaten SPG-Stimulation eine Reduktion um mehr als 50 % im Vergleich zur *Baseline*-Attackenfrequenz bei 68 % der untersuchten Patienten. Diese Patienten wurden als *Responder* betitelt [211]. Barloeses Untersuchungs- und Bewertungskriterien angewandt, findet sich in der hier untersuchten Patientenpopulation eine vergleichbare bzw. sogar leicht höhere Rate an *Responders*. Zum Zeitpunkt des 12-Monats-*Follow-up* fand sich eine Reduktion der Frequenz der CKA um mindestens 50% im Vergleich zur *Baseline* bei acht von zwölf Patienten. Der Beobachtungszeitraum von Patient 11 und 12 betrug allerdings weniger als 12 Monate. Bezogen auf die zehn Patienten, für die zum 12-Monats-*Follow-up* Daten vorlagen, fand sich eine *Responder* Rate von 80 %.

4.2.3 Medikation

Zum Zeitpunkt der *Baseline*-Erhebung gab die Mehrheit der untersuchten Studienpopulation an, prophylaktische oder akute Medikation einzunehmen. Während alle Patienten Pharmaka zur Akuttherapie einnahmen, bestätigten zehn der zwölf eingeschlossenen Patienten die Anwendung von medikamentöser Prophylaxe.

Am häufigsten wurde zur Akuttherapie Zolmi- oder Sumatriptan i.n. oder s.c. eingenommen. Die zweite Stelle nahm die Inhalation von 100 %-igem O₂ ein. Zwei Patienten gaben außerdem an, Glukokortikoide einzunehmen. Dies entspricht den Empfehlungen der internationalen Leitlinien mit Triptanen und O₂-Inhalation als Mittel der ersten und Glukokortikoide der zweiten Wahl zur Akuttherapie des CK.

Auch die aufgeführten, prophylaktisch eingesetzten Präparate entsprachen den geltenden Handlungsempfehlungen. So wandten acht Patienten Verapamil in einer individuellen Dosierung zwischen 300 mg und 1080 mg bzw. durchschnittlich 600 mg täglich an. Dies entspricht dem oberem maximalen Dosierungsbereich der von der deutschen Handlungsempfehlung festgelegten Dosierung, die bei 720 mg täglich liegt. Etwa zu gleichen Teilen wurde Topiramat oder Lithiumcarboant zur Prophylaxe eingesetzt. Auch hier nahmen die Patienten vor Beginn der SPG-Stimulation mit einer Topiramatdosierung zwischen 50 mg und 75 mg und 675 mg und 1350 mg Lithiumcarbonat täglich leitlinienentsprechende Dosierungen ein. In geringerem Maße wurden Antidepressiva, Antikonvulsiva und Glukokortikoide eingenommen. Nicht dem geltenden Standard entsprechend nahmen zwei Patienten täglich Triptane zur Prophylaxe ein.

Im Vorfeld der Studie wurden weitere Pharmaka eingesetzt. Jedoch konnte keine ausreichende Symptomlinderung herbeigeführt werden, sodass das untersuchte Patientenkollektiv die Kriterien der Therapierefraktärität erfüllt und sich für den Einsatz neuromodulativer Ansätze qualifiziert.

Nach Initiierung der SPG-Stimulation ließ sich bei mehr als 50 % der Patientenpopulation eine Reduktion oder sogar ein Absetzen der Akut- oder prophylaktischen Medikation erwirken. So konnten sechs Patienten zu einem oder zu mehreren *Follow-up* Zeitpunkte auf ihre prophylaktische Medikation verzichten. Dies entspricht einem Anteil von mehr als 50 % der Studienpopulation, die bei Studienbeginn medikamentöse Prophylaxe einnahmen. Außer bei Patient 5 hielt die Abstinenz von einer medikamentösen Prophylaxe bis zum letzten individuellen *Follow-up*-Zeitpunkt an.

Ähnlich verhielt es sich für die Akutmedikation. Die Hälfte der Studienpopulation konnte zu einem oder mehreren *Follow-up*-Zeitpunkten auf die Einnahme von Akutmedikation verzichten und erwirkte durch die Verwendung der SPG-Stimulation eine ausreichende Reduktion der akuten CKA. Zwei Drittel der untersuchten Patienten konnten unter der Therapie mit SPG-Stimulation ihre Akutmedikation zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt sogar absetzen oder zumindest reduzieren.

Die hier präsentierten Ergebnisse sind mit der Studienlage vergleichbar. So fanden Barloese et al. 2016 unter SPG-Stimulation eine Reduktion der prophylaktisch eingenommenen CK-Medikation in 60 % von der von SPG-Stimulation profitierenden Patienten [212]. 2018 veröffentlichten Barloese et al. außerdem die Ergebnisse einer multizentrischen, *open-label*, prospektiven Studie. 97 Patienten, darunter 88 Patienten mit cCK und neun mit eCK, wurden über neun Monate nach Implantation und Initiierung einer SPG-Stimulationstherapie beobachtet. Insgesamt wurden fast 70 % als *Responder* gewertet. Bei 67 % war aufgrund des Effekts der SPG-Stimulation eine Reduktion der Akutmedikation um mehr als 50 % möglich. Fast drei Viertel der Patienten mit cCK konnten ihre individuelle medikamentösen Prophylaxe beenden oder reduzieren [211].

Auch Pietzsch et al. untersuchten die Veränderung der eingenommenen medikamentösen Akuttherapie und Prophylaxe nach Initiierung der SPG-Stimulation an 71 Patienten mit cCK. Als Messgrößen wurden die Ausgaben in Euro für die akute und prophylaktische Medikation über zwölf Monate getrennt beurteilt. Unter SPG-Stimulationstherapie zeigte sich eine Reduktion der Ausgaben über zwölf Monate für Akutmedikation um 51 % und für prophylaktisch eingesetzte Medikamente um 41 %. Im übertragenden Sinne bedeutet dies eine deutliche Reduktion der von den Patienten eingesetzten medikamentösen Therapie aufgrund des Effekts der SPG-Stimulation, wie sie auch in der hier vorliegenden Studie zu sehen ist. Pietzsch et al. folgern aus dem Einsatz der SPG-Stimulation das Potential zur Reduktion sozioökonomischen Belastung des Gesundheitssystems [213].

4.2.4 Unerwünschte Ereignisse

Bei 81 % der Patienten der *Pathway CH-I*-Studie kam es postoperativ zu teilweise reversiblen lokalen Sensibilitätsstörungen mit am häufigsten auftretender Hypästhesie im Innervationsgebiet des Nervus maxillaris. Weitere unerwünschte Ereignisse waren lokale Infektionen im Bereich der oralen Inzision oder die Notwendigkeit von Elektroden- bzw. Neurostimulatorrevisionen oder -explantationen durch Elektrodenmigration oder fehlerhaften Implantatpositionierungen im Rahmen der ursprünglichen Implantation [209]. Auch Barloese et al. dokumentierten das Auftreten von Dysästhesie, postoperativem Schmerz oder Schwellungen. Während Elektrodenmigration oder -frakturen ausblieben, wurde die Elektrodenposition nach insuffizienter Positionierung im Rahmen der primären Implantation sekundär operativ revidiert [211]. Assaf et al. reevaluierten die AEs der *Pathway CH-I*- und der *Pathway R-I*-Studie. Es fand sich in fast 100 % der Patienten das Auftreten von perioperativen AEs, im Sinne von Sensibilitätsstörungen, lokalen Schmerzen oder Schwellungen. Ebenfalls kam es in etwas weniger als 5 % der Fälle zum Auftreten von Hämatomen, Infektionen oder Auswirkungen auf die faziale Motorik mit schlaffer oder spastischer Parese. Bei 13 der 99 Patienten erfolgte eine sekundäre, operative Elektrodenrevision zur Verbesserung des Stimulationslokus und des damit verbundenen Therapieoutcomes, wobei in der Mehrzahl der Fälle bereits die Elektrodenpositionierung in der primären Implantation insuffizient gewesen sei. Bei 2 Patienten wurden sekundär zusätzlich kontralaterale Elektroden eingebracht, da sie unter SPG-Stimulation die Wanderung ihrer CKA auf die kontralaterale Gesichtshälfte berichteten [154, 158].

In der Zusammenschau sind die in der hier untersuchten Patientenpopulation aufgetretenen AEs mit der Studienlage vergleichbar. Auch das hier untersuchte Patientenkollektiv berichtete von Sensibilitätsstörungen und Parästhesien ipsilateral zur SPG-Implantation. Eine sekundäre, operative Elektrodenrevision konnte intraoperativ, durch frühzeitiges Erkennen und in zwei der drei Fälle sofortiger Behebung der insuffizienten Implantatpositionierung vermieden werden.

5 Zusammenfassung

Je nach Quelle kann bei jedem fünften Patienten mit Clusterkopfschmerz unter Anwendung konventioneller, medikamentöser Therapiemethoden keine suffiziente Symptomkontrolle erreicht werden [3, 8, 14-16]. Für diese Gruppe mit therapierefraktären, meist chronischen, CK beinhaltet ihre Erkrankung eine maximale, meist tägliche Schmerzbelastung, massive Einschränkung ihres Alltags und den Verlust von Lebensqualität [21, 173].

Die elektrische Stimulation des SPGs mittels implantierten Neurostimulator und Elektrode stellt eine der wenigen spezifisch für dieses Patientenkontext zugelassenen Therapieoption dar. Es wurde der Effekt dieser Therapie auf die Schmerzintensität, die Frequenz der CKA, die additiv angewandte akute und prophylaktische Medikation, die Lebensqualität sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen anhand von zwölf Patienten mit therapierefraktärem CK über maximal 30 Monate nach Therapieinitiierung untersucht.

Sowohl die Frequenz als auch die Intensität, mit der die CKA auftraten, konnte unter SPG-Stimulation nahezu halbiert werden, durchschnittliche Reduktion um 130,43 CKA pro 30 Tage (SD 26,2) mit prozentualer Reduktion im Vergleich zum vorangegangenen Beobachtungszeitraum um durchschnittlich 46,51 % (95 %-KI 31,3 - 61,7 %; $p < 0,001$) bzw. über alle Patienten gemittelten Reduktion der Schmerzintensität um 2,29 Punkte (SD 0,42, $p < 0,001$) mit einer durchschnittlichen Reduktion um 62,4 % (95 %-KI 0,47 und 0,77, $p < 0,001$) zum vorangegangenen Beobachtungszeitraum. Es konnte eine maximale *Response-Rate* von 80 % bezogen auf die Reduktion der CKA Anzahl nach zwölf Monaten sowie 85 % bezogen auf die Reduktion der Intensität der CKA nach neun Monaten erreicht werden.

Weiterhin bestätigte sich eine Reduktion der additiv zu der SPG-Stimulation eingenommenen prophylaktischen sowie akut wirksamen Pharmaka.

Aus der über den Beobachtungszeitraum rückläufigen Gesamtpunktzahl des in der Studie abgefragten HIT-6TM-Scores ergibt sich eine unter SPG-Stimulation steigende Anteilnahme am Alltag mit weniger Einschränkungen in den Bereichen wie Beruf, soziale Kontakte, Hausarbeit et cetera.

Die wenigen berichteten, unerwünschten Ereignisse oder Effekte waren weitestgehend nach Anpassung der Stimulationsparameter reversibel. Schwerwiegende oder gar lebensbedrohliche unerwünschte Effekte traten nicht auf.

Zur Bestätigung der hier ermittelten Ergebnisse wäre die Inklusion einer größeren Patientenpopulation sinnvoll, jedoch ergibt sich aus der Rarität der Erkrankung, der spezifischen Indikationsstellung zur Implantation sowie der Firmenaufgabe von ATI die Limitierung der möglich einzuschließenden Patienten. Zusammenfassend zeigte sich an zwölf Patienten mit therapierefraktärem cCK eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität sowie der Frequenz der Clusterattacken pro 30 Tage über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von maximal 30 Monate. Darüber hinaus konnte eine Reduktion der akut und prophylaktisch eingenommenen Medikation sowie der psychosozialen durch die Kopfschmerzen induzierte

Beeinträchtigung unter Inkaufnahme geringfügiger unerwünschter und größtenteils reversibler Effekte beobachtet werden.

Daraus ergibt sich, dass die SPG-Stimulation eine sichere und valide Option zur Therapie therapierefraktärer cCK darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. Organization, W.H. *Headache Disorders*. 2016; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
2. May, A., *S1 Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen*. 2015.
3. May, A., et al., *Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigeminoautonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen*. Nervenheilkunde, 2018. **35**(03): p. 137-151.
4. Robbins, M.S., et al., *Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines*. Headache, 2016. **56**(7): p. 1093-106.
5. (IHS), H.C.C.o.t.I.H.S., *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia, 2018. **38**(1): p. 1-211.
6. Vesper, J., et al., *Sphenopalatine Ganglion Stimulation for Chronic Headache Syndromes*. Prog Neurol Surg, 2020. **35**: p. 105-115.
7. May, A., et al., *EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias*. Eur J Neurol, 2006. **13**(10): p. 1066-77.
8. Martelletti, P., et al., *Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation*. J Headache Pain, 2013. **14**(1): p. 86.
9. Sjaastad, O. and L.S. Bakkeiteig, *Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology*. Cephalalgia, 2003. **23**(7): p. 528-33.
10. Ekblom, K., et al., *Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades*. Cephalalgia, 2002. **22**(2): p. 94-100.
11. Manzoni, G.C., et al., *Cluster headache in relation to different age groups*. Neurol Sci, 2019. **40**(Suppl 1): p. 9-13.
12. Kudrow, L., *Cluster Headache A Review*. The Clinical Journal of Pain, 1989. **5**(1): p. 29-38.
13. Manzoni, G.C., et al., *Cluster headache--clinical findings in 180 patients*. Cephalalgia, 1983. **3**(1): p. 21-30.
14. Fontaine, D., et al., *Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation*. Cephalalgia, 2011. **31**(10): p. 1101-5.
15. Jürgens, T.P., et al., *Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: expert consensus on patient selection and standards of care*. Cephalalgia, 2014. **34**(13): p. 1100-10.
16. Mitsikostas, D.D., et al., *Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation*. J Headache Pain, 2014. **15**(1): p. 79.
17. Maytal, J., et al., *Childhood Onset Cluster Headaches*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1992. **32**(6): p. 275-279.
18. Montagna, P., et al., *Heritability of cluster headache*. European Journal of Neurology, 1998. **5**(4): p. 343-345.
19. Russell, M.B., *Epidemiology and genetics of cluster headache*. Lancet Neurol, 2004. **3**(5): p. 279-83.
20. Waung, M.W., et al., *Family History of Cluster Headache: A Systematic Review*. JAMA Neurol, 2020.
21. Rozen, T.D. and R.S. Fishman, *Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden*. Headache, 2012. **52**(1): p. 99-113.
22. Vila-Pueyo, M., et al., *Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache*. Cephalalgia, 2019. **39**(13): p. 1635-1660.
23. Robbins, M.S., et al., *The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache*. Headache, 2016. **56**(2): p. 240-58.
24. Schoenen, J., *Sphenopalatine Ganglion Stimulation in Neurovascular Headaches*. Prog Neurol Surg, 2015. **29**: p. 106-16.

25. Waldenlind, E., K. Ekbom, and J. Torhall, *MR-angiography during spontaneous attacks of cluster headache: a case report*. Headache, 1993. **33**(6): p. 291-5.
26. Krabbe, A.A. and J. Olesen, *Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine. Clinical results and receptor mechanisms*. Pain, 1980. **8**(2): p. 253-9.
27. Ekbom, K., *Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache*. Arch Neurol, 1968. **19**(5): p. 487-93.
28. Fanciullacci, M., et al., *Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack*. Pain, 1995. **60**(2): p. 119-23.
29. Fanciullacci, M., et al., *Responsiveness of the trigeminovascular system to nitroglycerine in cluster headache patients*. Brain, 1997. **120 (Pt 2)**: p. 283-8.
30. Coppola, G., et al., *Habituation and sensitization in primary headaches*. J Headache Pain, 2013. **14**(1): p. 65.
31. Perrotta, A., et al., *Reduced habituation of trigeminal reflexes in patients with episodic cluster headache during cluster period*. Cephalalgia, 2008. **28**(9): p. 950-9.
32. May, A., et al., *Hypothalamic activation in cluster headache attacks*. Lancet, 1998. **352**(9124): p. 275-8.
33. May, A., *The contribution of functional neuroimaging to primary headaches*. Neurol Sci, 2004. **25 Suppl 3**: p. S85-8.
34. Chazot, G., et al., *A chronobiological study of melatonin, cortisol growth hormone and prolactin secretion in cluster headache*. Cephalalgia, 1984. **4**(4): p. 213-220.
35. Leone, M., et al., *Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache*. Cephalalgia, 1995. **15**(3): p. 224-9.
36. Waldenlind, E., et al., *Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987. **50**(2): p. 207-13.
37. Cosentino, G., et al., *Transcranial magnetic stimulation reveals cortical hyperexcitability in episodic cluster headache*. J Pain, 2015. **16**(1): p. 53-9.
38. Faragó, P., et al., *Ipsilateral Alteration of Resting State Activity Suggests That Cortical Dysfunction Contributes to the Pathogenesis of Cluster Headache*. Brain Topogr, 2017. **30**(2): p. 281-289.
39. Absinta, M., et al., *Selective decreased grey matter volume of the pain-matrix network in cluster headache*. Cephalalgia, 2012. **32**(2): p. 109-15.
40. Rocca, M.A., et al., *Central nervous system dysregulation extends beyond the pain-matrix network in cluster headache*. Cephalalgia, 2010. **30**(11): p. 1383-91.
41. Afra, J., et al., *Cluster headache patients show marked intensity dependence of cortical auditory evoked potentials during and outside the bout*. Cephalalgia, 2005. **25**(1): p. 36-40.
42. Casale, M.S., et al., *Auditory evoked potential abnormalities in cluster headache*. Neuroreport, 2008. **19**(16): p. 1633-6.
43. Hoffmann, J. and A. May, *Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache*. Lancet Neurol, 2018. **17**(1): p. 75-83.
44. Edvardsson, B., *Symptomatic cluster headache: a review of 63 cases*. Springerplus, 2014. **3**: p. 64.
45. Kawamura, J., et al., *Cerebral hyperemia during spontaneous cluster headaches with excessive cerebral vasoconstriction to hyperoxia*. Headache, 1991. **31**(4): p. 222-7.
46. Akerman, S., et al., *Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents*. Headache, 2009. **49**(8): p. 1131-43.
47. Petersen, A.S., M.C. Barloese, and R.H. Jensen, *Oxygen treatment of cluster headache: a review*. Cephalalgia, 2014. **34**(13): p. 1079-87.
48. Cohen, A.S., B. Burns, and P.J. Goadsby, *High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial*. Jama, 2009. **302**(22): p. 2451-7.
49. Fogan, L., *Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation*. Arch Neurol, 1985. **42**(4): p. 362-3.
50. Kudrow, L., *Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation*. Headache, 1981. **21**(1): p. 1-4.

51. Dirkx, T.H.T., D.Y.P. Haane, and P.J. Koehler, *Oxygen treatment for cluster headache attacks at different flow rates: a double-blind, randomized, crossover study*. J Headache Pain, 2018. **19**(1): p. 94.
52. Kopfschmerzgesellschaft, D.M.-u. *Sauerstoffbehandlung bei Cluster-Kopfschmerzen*. 13.02.2022]; Available from: https://www.dmkg.de/files/dmkg.de/patienten/Download/ck_sauerstoff.pdf.
53. Graefe, K.H., W. Lutz, and H. Bönisch, *Pharmakologie und Toxikologie*. Duale Reihe. 2011: Thieme. 841.
54. Ekbom, K., et al., *Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study*. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Acta Neurol Scand, 1993. **88**(1): p. 63-9.
55. Ekbom, K., et al., *Sumatriptan in chronic cluster headache: results of continuous treatment for eleven months*. Cephalalgia, 1992. **12**(4): p. 254-6.
56. Group, T.S.C.H., *Treatment of acute cluster headache with sumatriptan*. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. N Engl J Med, 1991. **325**(5): p. 322-6.
57. van Vliet, J.A., et al., *Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study*. Neurology, 2003. **60**(4): p. 630-3.
58. Law, S., S. Derry, and R.A. Moore, *Triptans for acute cluster headache*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(4): p. Cd008042.
59. Law, S., S. Derry, and R.A. Moore, *Triptans for acute cluster headache*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(7): p. Cd008042.
60. Bahra, A., et al., *Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache*. Neurology, 2000. **54**(9): p. 1832-9.
61. Cittadini, E., et al., *Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study*. Arch Neurol, 2006. **63**(11): p. 1537-42.
62. Francis, G.J., W.J. Becker, and T.M. Pringsheim, *Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache*. Neurology, 2010. **75**(5): p. 463-473.
63. Costa, A., et al., *The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache*. Cephalalgia, 2000. **20**(2): p. 85-91.
64. Kudrow, L. and D.B. Kudrow, *Intranasal lidocaine*. Headache, 1995. **35**(9): p. 565-6.
65. Mills, T.M. and J.A. Scoggin, *Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches*. Ann Pharmacother, 1997. **31**(7-8): p. 914-5.
66. Pearson, S.M., et al., *Effectiveness of Oxygen and Other Acute Treatments for Cluster Headache: Results From the Cluster Headache Questionnaire, an International Survey*. Headache, 2019. **59**(2): p. 235-249.
67. Robbins, L., *Intranasal lidocaine for cluster headache*. Headache, 1995. **35**(2): p. 83-4.
68. Dagenais, R. and P.J. Zed, *Intranasal Lidocaine for Acute Management of Primary Headaches: A Systematic Review*. Pharmacotherapy, 2018. **38**(10): p. 1038-1050.
69. Bakbak, B., et al., *Cluster headache with ptosis responsive to intranasal lidocaine application: a case report*. J Med Case Rep, 2012. **6**: p. 64.
70. Perrin, V.L., *Clinical pharmacokinetics of ergotamine in migraine and cluster headache*. Clin Pharmacokinet, 1985. **10**(4): p. 334-52.
71. Ekbom, K., et al., *Optimal routes of administration of ergotamine tartrate in cluster headache patients. A pharmacokinetic study*. Cephalalgia, 1983. **3**(1): p. 15-20.
72. Mathew, N.T., *Dosing and administration of ergotamine tartrate and dihydroergotamine*. Headache, 1997. **37 Suppl 1**: p. S26-32.
73. Andersson, P.G. and L.T. Jespersen, *Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo*. Cephalalgia, 1986. **6**(1): p. 51-4.
74. Mather, P.J., et al., *The treatment of cluster headache with repetitive intravenous dihydroergotamine*. Headache, 1991. **31**(8): p. 525-32.
75. Silberstein, S.D., E.A. Schulman, and M.M. Hopkins, *Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache*. Headache, 1990. **30**(6): p. 334-9.

76. Ekbom, K., L. Paalzow, and E. Waldenlind, *Low biological availability of ergotamine tartrate after oral dosing in cluster headache*. Cephalalgia, 1981. **1**(4): p. 203-7.
77. Sicuteri, F., et al., *Substance P mechanism in cluster headache: evaluation in plasma and cerebrospinal fluid*. Cephalalgia, 1985. **5**(3): p. 143-9.
78. Caleri, D., et al., *A pharmacological approach to the analgesizing mechanism of somatostatin in cluster headache*. Ric Clin Lab, 1987. **17**(2): p. 155-62.
79. Sicuteri, F., et al., *Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache*. Pain, 1984. **18**(4): p. 359-365.
80. Sicuteri, F., L. Rainò, and P. Geppetti, *Substance P and endogenous opioids: how and where they could play a role in cluster headache*. Cephalalgia, 1983. **3 Suppl 1**: p. 143-5.
81. Matharu, M.S., et al., *Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study*. Ann Neurol, 2004. **56**(4): p. 488-94.
82. Geppetti, P., et al. *Somatostatin for Cluster Headache Attack*. 1985. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
83. Harris, A.G., *Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects*. Gut, 1994. **35**(3 Suppl): p. S1-4.
84. Petersen, A.S., et al., *Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives*. Headache, 2019. **59**(8): p. 1198-1211.
85. Tfelt-Hansen, P. and J. Tfelt-Hansen, *Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action*. Headache, 2009. **49**(1): p. 117-25.
86. Medizinprodukte, B.f.A.u., *Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes*. 2010.
87. Obermann, M., et al., *Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Neurol, 2021. **20**(1): p. 29-37.
88. Antonaci, F., et al., *Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache*. Cephalalgia, 2005. **25**(4): p. 290-5.
89. Mir, P., et al., *Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone*. Neurol Sci, 2003. **24**(5): p. 318-21.
90. Neeb, L., et al., *Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes*. Cephalalgia, 2015. **35**(4): p. 317-26.
91. Lambru, G. and M. Matharu, *Serotonergic agents in the management of cluster headache*. Curr Pain Headache Rep, 2011. **15**(2): p. 108-17.
92. Ekbom, K. and J.E. Hardebo, *Cluster headache: aetiology, diagnosis and management*. Drugs, 2002. **62**(1): p. 61-9.
93. Andréjak, M., et al., *Valvular heart disease associated with long-term treatment by methysergide: a case report*. Therapie, 2014. **69**(3): p. 255-7.
94. Galer, B.S., et al., *Myocardial ischemia related to ergot alkaloids: a case report and literature review*. Headache, 1991. **31**(7): p. 446-50.
95. Graham, J.R., et al., *Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache*. N Engl J Med, 1966. **274**(7): p. 359-68.
96. MacGregor, E.A. and S. Evers, *The role of methysergide in migraine and cluster headache treatment worldwide - A survey in members of the International Headache Society*. Cephalalgia, 2017. **37**(11): p. 1106-1108.
97. Speight, T.M. and G.S. Avery, *Pizotifen (BC-105): a review of its pharmacological properties and its therapeutic efficacy in vascular headaches*. Drugs, 1972. **3**(3): p. 159-203.
98. Costa, M., et al., *Preliminary Transcriptome Analysis in Lymphoblasts from Cluster Headache and Bipolar Disorder Patients Implicates Dysregulation of Circadian and Serotonergic Genes*. J Mol Neurosci, 2015. **56**(3): p. 688-95.
99. Medizinprodukte, B.f.A.u., *Bewertung der Expertengruppe Off-label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 3 SGB V zur Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes*. 2011.
100. Brandt, R.B., et al., *Pharmacotherapy for Cluster Headache*. CNS Drugs, 2020. **34**(2): p. 171-184.

101. Bussone, G., et al., *Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis*. Headache, 1990. **30**(7): p. 411-7.
102. Ekbom, K., *Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment*. Headache, 1981. **21**(4): p. 132-9.
103. Lee, W.S., et al., *Peripheral GABAA receptor-mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation*. Br J Pharmacol, 1995. **116**(1): p. 1661-7.
104. Pascual, J., et al., *Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review*. Headache, 2007. **47**(1): p. 81-9.
105. Freitag, F., et al., *Divalproex sodium in the preventative treatment of cluster headache*. HEADACHE QUARTERLY-CURRENT TREATMENT AND RESEARCH, 2001. **12**(2): p. 113-116.
106. Gallagher, R.M., L.L. Mueller, and F.G. Freitag, *Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches*. J Am Osteopath Assoc, 2002. **102**(2): p. 92-4.
107. Hering, R. and A. Kuritzky, *Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial*. Cephalalgia, 1989. **9**(3): p. 195-8.
108. Lovell, B.V. and M.J. Marmura, *Valproate semisodium ER for migraine and cluster headache prophylaxis*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2010. **6**(4): p. 495-504.
109. Stillman, M.J., D. Zajac, and L.A. Rybicki, *Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience*. Headache, 2004. **44**(1): p. 65-9.
110. Wheeler, S.D., *Significance of migrainous features in cluster headache: divalproex responsiveness*. Headache, 1998. **38**(7): p. 547-51.
111. Leone, M., et al., *Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache*. Cephalalgia, 1998. **18**(10): p. 664-7.
112. Leone, M., et al., *Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups*. Cephalalgia, 1996. **16**(7): p. 494-6.
113. Pringsheim, T., et al., *Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study*. Headache, 2002. **42**(8): p. 787-92.
114. Kowacs, P.A., et al., *Warfarin as a therapeutic option in the control of chronic cluster headache: a report of three cases*. J Headache Pain, 2005. **6**(5): p. 417-9.
115. Hakim, S.M., *Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study*. Headache, 2011. **51**(5): p. 713-25.
116. Ambrosini, A. and J. Schoenen, *Commentary on Fontaine et al.: "Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension"*. J Headache Pain, 2010. **11**(1): p. 21-2.
117. May, A., *Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management*. Lancet, 2005. **366**(9488): p. 843-55.
118. Pedersen, J.L., M. Barloese, and R.H. Jensen, *Neurostimulation in cluster headache: a review of current progress*. Cephalalgia, 2013. **33**(14): p. 1179-93.
119. Wells, R.E., et al., *Complementary and alternative medicine use among adults with migraines/severe headaches*. Headache, 2011. **51**(7): p. 1087-97.
120. Bekkelund, S.I., H.K. Ofte, and K.B. Alstadhaug, *Patient satisfaction with conventional, complementary, and alternative treatment for cluster headache in a Norwegian cohort*. Scand J Prim Health Care, 2014. **32**(3): p. 111-6.
121. Rossi, P., et al., *Use of complementary and alternative medicine by patients with cluster headache: results of a multi-centre headache clinic survey*. Complement Ther Med, 2008. **16**(4): p. 220-7.
122. Crawford, C.C., et al., *Systematic assessment of the quality of research studies of conventional and alternative treatment(s) of primary headache*. Pain Physician, 2009. **12**(2): p. 461-70.
123. Fofi, L., et al., *Acupuncture in cluster headache: four cases and review of the literature*. Neurol Sci, 2014. **35** Suppl 1: p. 195-8.
124. Millstine, D., C.Y. Chen, and B. Bauer, *Complementary and integrative medicine in the management of headache*. Bmj, 2017. **357**: p. j1805.

125. Göbel, H., et al., *Evidence-based medicine: botulinum toxin A in migraine and tension-type headache*. J Neurol, 2001. **248 Suppl 1**: p. 34-8.
126. Kępczyńska, K. and I. Domitrz, *Botulinum Toxin-A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches*. Toxins (Basel), 2022. **14**(9).
127. Lampl, C., M. Rudolph, and E. Bräutigam, *OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache*. J Headache Pain, 2018. **19**(1): p. 45.
128. Sostak, P., et al., *Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study*. J Headache Pain, 2007. **8**(4): p. 236-41.
129. Dodick, D.W., *Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside*. Headache, 2003. **43 Suppl 1**: p. S25-33.
130. Talbet, J.H. and A.G. Elnahry, *OnabotulinumtoxinA for the treatment of headache: an updated review*. J Integr Neurosci, 2022. **21**(1): p. 37.
131. Chowdhury, D., D. Datta, and A. Mundra, *Role of Greater Occipital Nerve Block in Headache Disorders: A Narrative Review*. Neurol India, 2021. **69**(Supplement): p. S228-s256.
132. Peres, M.F., et al., *Greater occipital nerve blockade for cluster headache*. Cephalalgia, 2002. **22**(7): p. 520-2.
133. Piovesan, E.J., P.A. Kowacs, and M.L. Oshinsky, *Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents*. Current Pain and Headache Reports, 2003. **7**(5): p. 377-383.
134. Ambrosini, A., et al., *Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study*. Pain, 2005. **118**(1-2): p. 92-6.
135. Leroux, E., et al., *Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 2011. **10**(10): p. 891-7.
136. Rozen, T.D., *Interventional treatment for cluster headache: a review of the options*. Curr Pain Headache Rep, 2002. **6**(1): p. 57-64.
137. Winkelmüller, W., *Destruierende Verfahren am N. trigeminus*, in *Neurodestruktive Verfahren in der Schmerztherapie*, U.B. Hankemeier and J. Hildebrandt, Editors. 2002, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 125-135.
138. Kittrelle, J.P., D.S. Grouse, and M.E. Seybold, *Cluster headache. Local anesthetic abortive agents*. Arch Neurol, 1985. **42**(5): p. 496-8.
139. Felisati, G., et al., *Sphenopalatine endoscopic ganglion block: a revision of a traditional technique for cluster headache*. Laryngoscope, 2006. **116**(8): p. 1447-50.
140. Pipolo, C., et al., *Sphenopalatine endoscopic ganglion block in cluster headache: a reevaluation of the procedure after 5 years*. Neurological Sciences, 2010. **31**(1): p. 197-199.
141. Yang I, Y. and S. Oraee, *A novel approach to transnasal sphenopalatine ganglion injection*. Pain Physician, 2006. **9**(2): p. 131-4.
142. Zarembinski, C. and S. Graff-Radford, *An unusual challenge in performing sphenopalatine ganglion block with enlarged coronoid process: Jacob's disease*. Pain Med, 2014. **15**(2): p. 329-32.
143. Aschehoug, I., D.F. Bratbak, and E.A. Tronvik, *Long-Term Outcome of Patients With Intractable Chronic Cluster Headache Treated With Injection of Onabotulinum Toxin A Toward the Sphenopalatine Ganglion - An Observational Study*. Headache, 2018. **58**(10): p. 1519-1529.
144. Bratbak, D.F., et al., *Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic cluster headache*. Cephalalgia, 2016. **36**(6): p. 503-9.
145. Crespi, J., et al., *Open-Label, Multi-Dose, Pilot Safety Study of Injection of OnabotulinumtoxinA Toward the Otic Ganglion for the Treatment of Intractable Chronic Cluster Headache*. Headache, 2020. **60**(8): p. 1632-1643.
146. Sanders, M. and W.W. Zuurmond, *Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation*. J Neurosurg, 1997. **87**(6): p. 876-80.
147. May, A. and T.P. Jürgens, *[Therapeutic neuromodulation in primary headaches]*. Nervenarzt, 2011. **82**(6): p. 743-52.
148. Franzini, A., et al., *Occipital nerve stimulation (ONS). Surgical technique and prevention of late electrode migration*. Acta Neurochirurgica, 2009. **151**(7): p. 861-865.

149. Kehr, P., Kim J. Burchiel: *Surgical management of pain*. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 2015. **25**(7): p. 1227-1227.
150. Piovesan, E.J., et al., *Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei*. Cephalalgia, 2001. **21**(2): p. 107-9.
151. Magis, D., et al., *Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study*. Lancet Neurol, 2007. **6**(4): p. 314-21.
152. Magis, D., et al., *Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache*. Headache, 2011. **51**(8): p. 1191-201.
153. Fontaine, D., et al., *Occipital nerve stimulation improves the quality of life in medically-intractable chronic cluster headache: Results of an observational prospective study*. Cephalalgia, 2017. **37**(12): p. 1173-1179.
154. Tepper, S.J. and A. Caparso, *Sphenopalatine Ganglion (SPG): Stimulation Mechanism, Safety, and Efficacy*. Headache, 2017. **57 Suppl 1**: p. 14-28.
155. Schünke, M.S., E.; Schumacher, U., *Kopf und Neuroanatomie*. Prometheus Lernatlas der Anatomie. Vol. 1. 2006, Stuttgart: Thieme.
156. Aibar-Durán, J., et al., *Occipital nerve stimulation and deep brain stimulation for refractory cluster headache: a prospective analysis of efficacy over time*. J Neurosurg, 2020: p. 1-8.
157. Magis, D., et al., *Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study*. BMC Neurol, 2011. **11**: p. 25.
158. Assaf, A.T., et al., *Technical and surgical aspects of the sphenopalatine ganglion (SPG) microstimulator insertion procedure*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2016. **45**(2): p. 245-54.
159. 03.01.2022]; Available from: <https://gammacore.co.uk/de/>.
160. Gaul, C., et al., *Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study*. Cephalalgia, 2016. **36**(6): p. 534-46.
161. Silberstein, S.D., et al., *Non-invasive vagus nerve stimulation for primary headache: A clinical update*. Cephalalgia, 2020. **40**(12): p. 1370-1384.
162. Silberstein, S.D., et al., *Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study*. Headache, 2016. **56**(8): p. 1317-32.
163. May, A., *Hypothalamic deep-brain stimulation: target and potential mechanism for the treatment of cluster headache*. Cephalalgia, 2008. **28**(7): p. 799-803.
164. Vyas, D.B., et al., *Deep Brain Stimulation for Chronic Cluster Headache: A Review*. Neuromodulation, 2019. **22**(4): p. 388-397.
165. Leone, M., A. Franzini, and G. Bussone, *Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1428-9.
166. Ferraro, S., et al., *Defective functional connectivity between posterior hypothalamus and regions of the diencephalic-mesencephalic junction in chronic cluster headache*. Cephalalgia, 2018. **38**(13): p. 1910-1918.
167. Akram, H., et al., *Optimal deep brain stimulation site and target connectivity for chronic cluster headache*. Neurology, 2017. **89**(20): p. 2083-2091.
168. Akram, H., et al., *Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache*. Neurology, 2016. **86**(18): p. 1676-1682.
169. Cappon, D., et al., *Ventral tegmental area deep brain stimulation for chronic cluster headache: Effects on cognition, mood, pain report behaviour and quality of life*. Cephalalgia, 2019. **39**(9): p. 1099-1110.
170. Piedade, G.S., et al., *Accuracy of Electrode Position in Sphenopalatine Ganglion Stimulation in Correlation With Clinical Efficacy*. Neuromodulation, 2020.
171. Porst, M., et al., *Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020*. Journal of Health Monitoring, 2020(S6): p. 1--26.

172. Diemer, W.B., Heiko Alessandro, R. *Chronische Schmerzen - Kopf- und Rückenschmerzen, Tumorschmerzen*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2002 08.08.2021]; Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_aid=29703165&p_uid=gast&p_sprache=D&p_kn_oten=FID&p_suchstring=7724#fid7713.
173. Choi, Y.J., et al., *Impact of cluster headache on employment status and job burden: a prospective cross-sectional multicenter study*. J Headache Pain, 2018. **19**(1): p. 78.
174. Haane, D.Y., et al., *Cluster headache and oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved? A prospective cross-sectional correlation study*. J Neurol, 2013. **260**(10): p. 2596-605.
175. Dahlöf, C., K. Ekbom, and L. Persson, *Clinical experiences from Sweden on the use of subcutaneously administered sumatriptan in migraine and cluster headache*. Arch Neurol, 1994. **51**(12): p. 1256-61.
176. Roberto, G., et al., *Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies*. Cephalalgia, 2015. **35**(2): p. 118-31.
177. Medizinprodukte, B.f.A.u. *Dihydroergotamin und Dihydroergotoxin: Ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis*. 2020 13.01.2020 27.05.2021]; Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/dihydroergotamin.html.
178. Magnoux, E. and G. Zlotnik, *Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache*. Headache, 2004. **44**(3): p. 249-55.
179. Blau, J.N. and H.O. Engel, *Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients*. Headache, 2004. **44**(10): p. 1013-8.
180. Cohen, A.S., M.S. Matharu, and P.J. Goadsby, *Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy*. Neurology, 2007. **69**(7): p. 668-75.
181. Lanteri-Minet, M., et al., *Cardiac safety in cluster headache patients using the very high dose of verapamil (≥ 720 mg/day)*. J Headache Pain, 2011. **12**(2): p. 173-6.
182. Leone, M., et al., *Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo*. Neurology, 2000. **54**(6): p. 1382-5.
183. Tso, A.R., et al., *Machine phenotyping of cluster headache and its response to verapamil*. Brain, 2020.
184. Steiner, T.J., et al., *Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache*. Cephalalgia, 1997. **17**(6): p. 673-5.
185. Alberca, R., et al., *[Prophylactic treatment of episodic cluster headaches with methysergide and prednisone]*. Arch Neurobiol (Madr), 1989. **52**(4): p. 183-7.
186. Graham, J.R., *METHYSERGIDE FOR PREVENTION OF HEADACHE; EXPERIENCE IN FIVE HUNDRED PATIENTS OVER THREE YEARS*. N Engl J Med, 1964. **270**: p. 67-72.
187. Förderreuther, S., M. Mayer, and A. Straube, *Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients*. Cephalalgia, 2002. **22**(3): p. 186-9.
188. Huang, W.Y., et al., *Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese*. Neurol India, 2010. **58**(2): p. 284-7.
189. Láinez, M.J., et al., *Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache*. Headache, 2003. **43**(7): p. 784-9.
190. Leone, M., et al., *Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial*. Cephalalgia, 2003. **23**(10): p. 1001-2.
191. Mathew, N.T., J. Kailasam, and L. Meadors, *Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate*. Headache, 2002. **42**(8): p. 796-803.
192. Wheeler, S.D. and E.J. Carrazana, *Topiramate-treated cluster headache*. Neurology, 1999. **53**(1): p. 234-6.
193. El Amrani, M., H. Massiou, and M.G. Bousser, *A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues*. Cephalalgia, 2002. **22**(3): p. 205-8.
194. Hassenbusch, S.J., et al., *Trigeminal cisternal injection of glycerol for treatment of chronic intractable cluster headaches*. Neurosurgery, 1991. **29**(4): p. 504-8.

195. Pieper, D.R., J. Dickerson, and S.J. Hassenbusch, *Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis for treatment of chronic intractable cluster headaches: long-term results*. Neurosurgery, 2000. **46**(2): p. 363-8; discussion 368-70.
196. Mathew, N.T. and W. Hurt, *Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache*. Headache, 1988. **28**(5): p. 328-31.
197. Belvis, R., et al., *Efficacy and safety of surgical treatment of cluster headache*. Med Clin (Barc), 2020. **154**(3): p. 75-79.
198. van Kleef, M., et al., *Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 2. Cluster headache*. Pain Pract, 2009. **9**(6): p. 435-42.
199. Wei, J. and M.S. Robbins, *Greater Occipital Nerve Injection versus Oral Steroids for Short Term Prophylaxis of Cluster Headache: A Retrospective Comparative Study*. Headache, 2018. **58**(6): p. 852-858.
200. Leone, M., et al., *Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up*. Neurol Sci, 2003. **24 Suppl 2**: p. S143-5.
201. Schoenen, J., et al., *Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action*. Brain, 2005. **128**(Pt 4): p. 940-7.
202. Fontaine, D., et al., *Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension*. J Headache Pain, 2010. **11**(1): p. 23-31.
203. Leone, M., et al., *Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection*. Cephalalgia, 2004. **24**(11): p. 934-7.
204. Miller, S., L. Watkins, and M. Matharu, *Long-term outcomes of occipital nerve stimulation for chronic migraine: a cohort of 53 patients*. J Headache Pain, 2016. **17**(1): p. 68.
205. Drew, L. *Abandoned, The human cost of neurotechnology failure*. 2022 [cited 2023 02.10.2023]; Available from: <https://www.nature.com/immersive/d41586-022-03810-5/index.html>.
206. Ibarra, E., *Neuromodulation del ganglio esfenopalatino para aliviar los sintomas de la cefalea en racimos: reporte de un caso*. Dolor, 2007: p. 12-18.
207. Ansarinia, M., et al., *Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches*. Headache, 2010. **50**(7): p. 1164-74.
208. Meng, D.W., et al., *Chronic Bilateral Sphenopalatine Ganglion Stimulation for Intractable Bilateral Chronic Cluster Headache: A Case Report*. Pain Physician, 2016. **19**(4): p. E637-42.
209. Schoenen, J., et al., *Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study*. Cephalalgia, 2013. **33**(10): p. 816-30.
210. Jürgens, T.P., et al., *Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache*. Cephalalgia, 2017. **37**(5): p. 423-434.
211. Barloese, M., et al., *Sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache, results from a large, open-label European registry*. J Headache Pain, 2018. **19**(1): p. 6.
212. Barloese, M.C., et al., *Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months*. J Headache Pain, 2016. **17**(1): p. 67.
213. Pietzsch, J.B., et al., *Changes in medication cost observed in chronic cluster headache patients treated with sphenopalatine ganglion (SPG) stimulation: Analysis based on 1-year data from the Pathway R-1 Registry*. Cephalalgia, 2018. **38**(8): p. 1455-1462.

7 Widmung und Danksagung

Meine Dissertation habe ich der von mir sehr geliebten Heike Littges gewidmet. Ihre Liebe und Freude überstrahlen jede Dunkelheit.

Mein besonderer Dank im Rahmen dieser Arbeit gilt Herrn Prof. Dr. med. Jan Vesper, dem Betreuer meiner Dissertation. Prof. Vesper setzt als mein Mentor ein großes Beispiel von unermüdlichem Tatendrang, Geduld, Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit. Ich bin ihm zu großem Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt gleichermaßen meinen Eltern, Gabi und Arno Hoyer, die mir das Interesse an der Welt beibrachten und mir meinen Lebensweg ermöglicht haben. Ihre Unterstützung und ihr Beispiel möchte ich in die Welt hinaustragen.

Außerdem danke ich all denen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet haben.