

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Prof. Dr. med. Daniela Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Wirkmechanismen der Okzipitalis-Nervenstimulation (ONS)
auf die zentrale und periphere Schmerzverarbeitung
bei chronischer Migräne**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde einer Doktorin der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Svenja Clasen
aus Flensburg

Kiel 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hartmut Göbel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Siniatchkin

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2018

Zum Druck genehmigt: Kiel, den

Gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	5
1.1	Klassifikation von Kopfschmerzen	5
1.2	Migräne und ihre Formen	5
1.3	Pathophysiologie der Migräne	7
1.4	Chronische Migräne und Therapieresistenz	8
1.5	Die okzipitale Nervenstimulation (ONS)	9
1.6	Aktuelle Studienlage zur klinischen Wirksamkeit	14
1.7	Fragestellung	17
2	Material und Methoden	19
2.1	Studiendesign	19
2.2	Zeitrahmen und Patienten	19
2.3	Untersuchungsablauf	20
2.4	Abhängige Variablen	21
2.5	Kontrollvariablen	26
2.6	Auswertung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Beschreibung der Gesamtstichprobe	27
3.2	Beschreibung der Analysestichprobe	27
3.3	Effekt der ONS auf die exterozeptive Suppression der Aktivität des M. temporalis	28
3.4	Effekt der ONS auf den quantitativen Blinzelreflex	30
3.5	Effekt der ONS auf die Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Finger	32
3.6	Effekt der ONS auf die Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Kopf	35

4	Diskussion.....	37
4.1	Exterozeptive Suppression der Aktivität des M. temporalis.....	37
4.2	Blinzelreflex.....	38
4.3	Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Finger.....	39
4.4	Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Kopf.....	40
4.5	Schlussfolgerung.....	40
4.6	Limitationen.....	41
5	Zusammenfassung.....	42
6	Literatur.....	44
7	Anhang.....	47
7.1	Patienteninformation.....	47
7.2	Einwilligungserklärung.....	49
7.3	Ethik-Votum.....	50
8	Danksagung.....	51
9	Lebenslauf.....	52

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Klassifikation von Kopfschmerzen

In Deutschland leiden ca. 54 Millionen Menschen an anfallsweise auftretenden oder chronischen Kopfschmerzen [1]. Dabei ist die Migräne nur eine von 367 bekannten Kopfschmerzarten, mit denen Patienten¹ sich belastet sehen. 1988 wurde von der International Headache Society (IHS) erstmals eine Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen zur Vereinheitlichung von Namensgebung und Diagnostik veröffentlicht [2], die inzwischen als Betaversion in einer dritten Auflage, der „International Classification for Headache Diseases III beta“ (ICHD III beta), vorliegt [3]. Darin werden primäre und sekundäre Kopfschmerzerkrankungen sowie kraniale Neuralgien unterschieden. In der Gruppe der primären Kopfschmerzarten finden sich in Untergruppen neben der Migräne der Kopfschmerz vom Spannungstyp, Clusterkopfschmerzen und andere primäre Kopfschmerzen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Hauptgruppen der primären Kopfschmerzformen (ICHD III-beta)

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

1.2 Migräne und ihre Formen

Migräne ist eine anfallsartig auftretende Kopfschmerzerkrankung, die nicht durch andere Erkrankungen bedingt wird. Dabei liegen Kopfschmerzen vor, die zwischen vier und 72 Stunden andauern und die zwei der folgenden vier Kriterien erfüllen: einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mittlere oder starke Schmerz-

¹Die Termini „Patient“ bzw. „Patienten“, „Proband“ bzw. „Probanden“ stehen im Folgenden sowohl für das männliche als auch für das weibliche Geschlecht.

Intensität und Verstärkung durch körperliche Aktivität. Begleitsymptome sind Übelkeit und/ oder Erbrechen und/ oder Photo- und Phonophobie [1].

Für die Diagnose der Migräne müssen sich mindestens fünf solcher Attacken manifestiert haben. Die diagnostischen Kriterien sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der Migräne ohne Aura

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

Bei der Migräne mit Aura folgt die Kopfschmerzphase, die den oben genannten Kriterien entspricht, auf ein reversibles fokales neurologisches Defizit, das sich über fünf bis 20 Minuten entwickelt und weniger als 60 Minuten anhält. Die Symptome können jedes fokale neurologische Symptom einschließen. Insbesondere sind das visuelle System, die Sensibilität, die Motorik und/ oder die Sprache betroffen [1].

In der Gruppe der Migräne gibt es weitere Unterformen. Diese werden in Tabelle 3 unterschieden.

Tabelle 3: Klassifikation der Migräne in der ICHD III-beta

ICHD-III Code	Diagnose
1.	Migräne
1.1	Migräne ohne Aura
1.2	Migräne mit Aura
1.3	Chronische Migräne
1.4	Migränekomplikationen
1.5	Wahrscheinliche Migräne
1.6	Periodische Syndrome, die im Allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind

1.3 Pathophysiologie der Migräne

Für die Entstehung der Migräne gibt es verschiedene Erklärungsansätze. In den letzten Jahren standen sich die Theorien der vaskulären Genese und der neuronalen Genese gegenüber. Bei ersterer Hypothese sollen Gefäßspasmen zu der während der Auraphase nachgewiesenen kortikalen Hypoperfusion führen und Auslöser des nachfolgenden Migräne-Kopfschmerzes sein [4]. Die neuronale Theorie, welche die wahrscheinlichere von beiden zu sein scheint, sieht die Hypoperfusion eher als Begleitsymptom und vermutet die Ursache in einer vorübergehenden Depolarisation von kortikalen Neuronen. Die veränderten neuronalen Prozesse führen dann zu den fokalen neurologischen Symptomen und dem Schmerz [4]. Beide Theorien leiten zu dem Konzept der neurogenen Entzündung über, bei der es durch übermäßige Neurotransmitterausschüttung zur Freisetzung inflammatorischer Botenstoffe kommt, die eine Schwellung der Blutgefäßwände der Hirnhaut und im Folgenden den pulsierenden, pochenden Schmerz der Migräne bedingen [5, 6]. Durch die sensorische Überreizung soll auch die Licht- und Lärmempfindlichkeit zu erklären sein.

Seit langem ist bekannt, dass Migräne-Patienten sowohl während als auch zwischen den Attacken eine erhöhte neuronale Aktivierung aufweisen. Schoenen et al. [7] haben 1986 beschrieben, dass sich im Zeitintervall zwischen Reiz und auszuführender Reaktion (zum Beispiel Warten auf eine grüne Ampel) im Elektroenzephalogramm (EEG) eine negative EEG-Welle als Zeichen der erhöhten

Bereitschaft finden lässt. Dieses Phänomen wird kontingente negative Variation (CNV) genannt. Bei Migräne-Patienten zeigt sich dabei stets eine erhöhte Amplitude der CNV. Zudem bleiben die Spannungsverschiebungen auf demselben Niveau, während bei gesunden Probanden eine Gewöhnung oder Habituation stattfindet.

Man nimmt an, dass dieses erhöhte Bereitschaftspotential durch äußere Umstände und Triggerfaktoren zu einer Kaskade von Reaktionen führt, die letztendlich Ausdruck im Migräne-Kopfschmerz finden. Triggerfaktoren können schon kleinste Änderungen im normalen Alltagsablauf und Schlaf-Wach-Rhythmus sein, aber auch unregelmäßige Nahrungsaufnahme, Stresssituationen, schwankende Wetter-Bedingungen und Genuss bestimmter Lebensmittel, wie zum Beispiel Käse oder Schokolade, und Alkoholgenuss [8, 9].

Die Ursachen der Migräne sind noch nicht endgültig geklärt und daher noch immer Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten. So konnten zuletzt in einer multinationalen, über 370.000 Probanden umfassenden Studie 44 Genvariationen auf 38 Genen gefunden werden, die das Risiko für eine Migräne-Erkrankung signifikant erhöhen. Auffällig war, dass die meisten der Gene zum ersten Mal mit Migräne in Verbindung gebracht wurden und dass viele dieser Genorte an der Regulation von Gefäßwänden beteiligt sind [10]. Diese Erkenntnisse betonen die Bedeutung der vaskulären Genese der Migräne.

1.4 Chronische Migräne und Therapieresistenz

Als chronische Migräne werden von der IHS Kopfschmerzen klassifiziert, die an mindestens 15 Tagen im Monat über einen Zeitraum von drei oder mehr Monaten auftreten, und die an mindestens acht Tagen im Monat die für Migräne genannten Kriterien erfüllen [3]. Im Vergleich zu episodischer Migräne führt das chronische Krankheitsbild zu erhöhter täglicher Beeinträchtigung und Arbeitsunfähigkeit, zu erhöhter Belastung der Betroffenen und ihrer Familien, zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu einer erhöhten finanziellen Belastung des Gesundheitssystems [11-14].

Die Therapieoptionen bei chronischer Migräne umfassen verschiedene akut (Analgetika, Triptane) und prophylaktisch wirksame Medikamente (Betablocker,

Flunarizin, Amitriptylin), außerdem Botulinumtoxin A-Injektionen in Schläfe, Stirn, Nacken und Schultern [1], physikalische Therapien (Kältetherapie, Nackenmassagen, transkutane Elektrostimulation, Akupunktur) [15] und chirurgische Ansätze [16]. Zu den operativen Verfahren gehörten destruktive Eingriffe wie die Läsion der Spinalfasern beim Eintritt ins Hinterhorn des Rückenmarks, des Weiteren Ganglionektomie von Spinalganglien, periphere Neurolyse und die Durchtrennung von Nerven, zum Beispiel des Nervus occipitalis major. Die chirurgischen Therapien zeichnen sich durch variierende Effizienz und vor allem durch hohe Risiken aus. Die N. occipitalis major-Neurektomie zeigte nur eine kurzzeitige Schmerzlinderung von ca. zwei Jahren [17].

Einer Vielzahl von Patienten kann durch diese breit gefächerten Maßnahmen geholfen werden. Dennoch verbleibt eine Gruppe von Betroffenen, denen durch die genannten Strategien nicht geholfen werden kann: Man spricht von Therapieresistenz oder „treatment-refractory migraine“. Folglich wurde nach neuen Behandlungsoptionen gesucht; eine davon ist die okzipitale Nervenstimulation (ONS) [16].

1.5 Die okzipitale Nervenstimulation (ONS)

Die Okzipitalis-Nervenstimulation ist eine Form der peripheren Neuromodulation. Letztere findet schon seit mehreren Jahrzehnten Anwendung in der Therapie chronischer Schmerzen [18]. Bei der ONS wird durch elektrische Reizung des N. occipitalis major Einfluss auf die zentrale Schmerzverarbeitung genommen.

Operations-Verfahren

Die Implantations-Operation erfolgt unter lokaler oder allgemeiner Anästhesie. Zunächst wird ein senkrechter, ca. 2cm langer Schnitt im Nacken des Patienten auf der Höhe des C1-Levels durchgeführt. Durch diesen Zugang wird die subkutane Platzierung der bilateralen Elektrodenstränge mittels der Tuohy-Nadel vorgenommen. Die Elektroden kommen transversal innerhalb der zervikalen Muskulatur zu liegen. Nach erfolgreicher Austestung (kein Muskelzug, keine brennenden Missempfindungen) werden die Elektroden mit der Faszie vernäht, um ein Verrutschen zu vermeiden. Der Stimulationsgenerator wird anschließend unter

Vollnarkose im unteren Rückenbereich untergebracht. Dies erfolgt durch Tunnelierung von der zervikalen Inzision ausgehend [19].

Entwicklung

Die Idee der Okzipitalis-Nervenstimulation zur Behandlung von Kopfschmerzen kam 1977 zum ersten Mal auf [20]. Weiner und Reed publizierten 1999 den Durchbruch der ONS-Praktik bei zwölf Patienten, die an okzipitaler Neuralgie litten [19]. Diese Studie gilt als Ausgangspunkt einer Vielzahl weiterer Untersuchungen auf dem Gebiet der Okzipitalis-Stimulation. 2004 wurde durch Matharu et al. herausgefunden, dass ein Großteil der Probanden aus der Weiner-/ Reed-Studie an chronischer Migräne litt [21].

Neurostimulation zielt darauf ab, die Funktion der anatomischen Strukturen und Leitungsbahnen, die bei Kopfschmerzentstehung eine Rolle spielen, zu verändern. Durch äußere elektrische Reize sollen intrinsische elektrische Signale moduliert werden [22]. Der genaue Wirkmechanismus der ONS ist zurzeit noch nicht geklärt, es existieren aber mehrere Theorien.

Gate-Control Theorie

Eine mögliche Wirkweise der ONS könnte die Gate-Control Theorie des Schmerzes sein. Sie besagt, dass, bei gleichzeitigem afferenten Input aus zwei verschiedenen peripheren Bereichen auf dasselbe zweite Neuron (ein „wide range“-Neuron) im Hinterhorn des Rückenmarks, die Fasern mit dem größeren Durchmesser die Informationsweiterleitung aus den kleineren Fasern inhibieren. Folglich wird nur die Information aus den dickeren Nervenfasern weiter nach zentral geleitet [23].

Die Funktionsweise dieser Theorie kann aber nicht als alleinige Erklärung für die Effekte der ONS herangezogen werden [24, 25].

Neuromodulation des trigemino-zervikalen Komplexes

Dem gegenüber steht die Modulation des trigemino-zervikalen Komplexes (TCC) in der rostralen Medulla des Rückenmarks [17]. Grundlage dieses Konzepts ist die Verschaltung des trigemino-zervikalen Komplexes (TCC), die im Wesentlichen von Goadsby et al. 2008 erforscht wurde [26]. Bei Reizung duraler Schmerzfasern infolge einer Stimulation des Sinus sagittalis superior kommt es zur metabolischen Aktivierung des kaudalen Teils des Nucleus spinalis n. trigemini, die sich auch in die

Hinterhorn-Bereiche von C1 und C2 fortsetzt [27]. Zusätzlich wird auch die metabolische Aktivität der trigeminalen Neurone erhöht, wenn der N. occipitalis major und in der Folge Neurone aus C2 stimuliert werden [28]. Beide Afferenzen projizieren folglich auf dieselbe Zellgruppe – Neurone des trigemino-zervikalen Komplexes. Damit wurde eine Vergesellschaftung von somatischen und viszerale Afferenzen nachgewiesen.

Neurone des TCC leiten ihre Aktivierung ins zentrale Höhlengrau weiter [29], eine Struktur, die bei Stimulation modulierend auf die Schmerzverarbeitung auf Höhe des zweiten Neurons einwirkt. Das periaquäduktale Grau ist Teil des deszendierenden Schmerzhemmsystems, und Stimulation dieser und anderer Regionen, wie zum Beispiel des Nucleus raphe magnus und der rostroventralen Medulla, führen zu einer umfassenden Antinozizeption [26]. Der N. occipitalis major und diese zentralen Verschaltungen sind also sowohl anatomisch als auch funktionell miteinander verbunden, wodurch ein peripherer Ansatzpunkt zur Modulation zentraler Prozesse geboten wird [22].

Während zuerst angenommen wurde, dass durch die ONS die Erregbarkeit der Neurone im TCC vermindert wird [30], vermutet man inzwischen, dass die ONS über langsam einsetzende neuromodulatorische Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung ihre Wirkung vermittelt [31].

Diese Annahme beruht vor allem auf einer Positronen-Emissions-Tomographie-Studie aus dem Jahre 2004 [21]. An acht Patienten mit chronischer Migräne und ONS-Stimulation konnte gezeigt werden, dass die regionale Durchblutung sich in Abhängigkeit von Schmerzzustand oder Parästhesie-Empfindung verändert. So steigt die Durchblutung bei Schmerzen im vorderen Gyrus cinguli, während sie bei Parästhesie im Cuneus und linkem Pulvinar steigt. Die Durchblutung in der dorsalen rostralen Pons korreliert jedoch sowohl mit dem Schmerzempfinden als auch mit den stimulationsbedingten Parästhesien. Folglich kommt der dorsalen Pons eine besondere Rolle in der Pathophysiologie der Migräne zu, die auch schon in einer vorherigen Bildgebungsstudie an einem Patienten mit chronischer Migräne gezeigt werden konnte [32]. Die Okzipitalis-Nervenstimulation führt somit zu einer Veränderung thalamischer Prozesse, ohne dabei die zugrundeliegenden Aktivitäten im Hirnstamm zu beeinflussen.

Dass nicht die erzeugten Parästhesien beziehungsweise der anhaltende Schmerz sondern die Neurostimulation selbst für die veränderte Hirnaktivität verantwortlich ist, konnte an einem gesunden Probanden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie gezeigt werden. Dieser Proband bekam die Elektroden eines Okzipitalis-Nervenstimulators implantiert und wurde sowohl mit überschwelliger Stimulation als auch mit nicht wahrzunehmender Stimulation gescannt. Bei beiden Verfahren konnte eine Aktivierung unter anderem im Thalamus aufgezeichnet werden [33, 34].

Die andauernde Hyperaktivität der dorsalen Pons erklärt zum einen, warum sich innerhalb von 20 Minuten nach Ausstellen der Stimulation die Kopfschmerzen wieder einstellen [16, 21]. Zum anderen ist die ONS damit nur eine symptomatische Therapie [31], die nicht spezifisch in die Kreisläufe der Migräne eingreift, dafür aber auch bei anderen Kopfschmerzarten eingesetzt werden kann, wie zum Beispiel bei chronischen Clusterkopfschmerzen und Hemicrania continua [21]. Für chronische Clusterkopfschmerzen wurde herausgefunden, dass der Hypothalamus die Rolle innehat, die die dorsale Pons bei der chronischen Migräne spielt. Hier zeigte sich in einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) -Studie aus 2011 von Magis et al., dass sowohl bei Stimulation als auch bei ausgeschalteter ONS ein Hypermetabolismus vorliegt, sodass angenommen werden kann, dass bei Clusterkopfschmerzen der Hypothalamus in die Pathophysiologie dieser Kopfschmerzart eingebunden ist [31]. Die okzipitale Neurostimulation moduliert somit vermutlich Prozesse im zentralen Nervensystem über Veränderung der Aktivität von kortikalen und subkortikalen Strukturen.

Parästhesien

Bei Aktivierung der Stimulation kommt es zu spürbaren Empfindungen am Hinterkopf in der Umgebung der implantierten Elektroden. Göbel et al. (2015) haben ein neues computergesteuertes bildgebendes psychophysikalisches Verfahren entwickelt, das die Patienten zur Dokumentation ihrer stimulationsabhängigen Parästhesien nutzen können [35]. Die Angaben umfassen sowohl Quantität als auch Qualität der Empfindungen. Ziel dieses sogenannten ONS-Mappings war es, einen Zusammenhang zwischen klinischem Effekt der ONS und den beschriebenen Parästhesien bei unterschiedlichen Reizmustern zu finden.

Es zeigte sich bei der Auswertung der Datensätze, dass Empfindungen, die als „kribbelnd“, „summend“ oder „vibrierend“ wahrgenommen werden, einen signifikant höheren Einfluss auf die Effektivität der ONS hatten, als wenn Empfindungen als „zwickend“, „pulsierend“ oder „klopfend“ eingeordnet wurden. Des Weiteren konnte belegt werden, dass sich bei Patienten, die die Parästhesien als unangenehm empfanden, eine höhere Migränereduktion zeigte, als bei Patienten, die es als angenehm empfanden [36].

Außerdem ließen sich Rückschlüsse ziehen auf Zusammenhänge zwischen Lokalisation der Parästhesien und Effekt der ONS, da sich zeigte, dass Empfindungen unterhalb der Linie zwischen Protuberantia occipitalis externa und den Meati acustici externi (Linea nuchalis superior [37]) keinen Einfluss auf die Migräne-Kopfschmerzen hatten [38]. Es wurden insgesamt 808 Datensätze analysiert, die von 31 Patienten im Zeitraum zwischen November 2011 und Januar 2015 gesammelt wurden [36, 38].

Komplikationen

Bei der Anwendung der ONS können eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten. Als häufigste Komplikation wird das Verrutschen der Elektrodenstränge (sog. lead migration) aufgeführt, dessen Auftreten eine chirurgische Revision erfordert. Bereits 1999 in der Studie von Weiner und Reed wurde dieses unerwünschte Ereignis dokumentiert [19]. Die ONSTIM (Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache) -Studie berichtete 2011 von einem Verrutschen bei 24% der Teilnehmer. Außerdem traten durch das Stimulationsgerät beziehungsweise dessen Implantation insgesamt 56 Fälle von Nebenwirkungen auf, die 36 von 51 Patienten betrafen. Meistgenannte Komplikationen waren Infektion im Gebiet der Elektrodenstränge (14%) sowie im Bereich des Generators (4%), Komplikation bei Platzierung der Elektroden (8%), und brennende Missempfindungen im Nackenbereich (2%). Zudem wurde in dieser Studie die Ineffizienz der Programmwahl ebenfalls als unerwünschte Wirkung eingestuft und bei 12% der Patienten dokumentiert [39].

Silberstein et al. (2015) haben in einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie 157 ONS-Patienten über ein Jahr lang untersucht und von 209 unerwünschten Ereignissen berichtet, die insgesamt 70% der Patienten betrafen. Die Komplikationen wurden in übergeordnete Gruppen eingeteilt. So bezogen sich 27%

(n=56) der Fälle auf Aspekte der Gerätetechnik (Batteriedefekt, Gerätefehlfunktion, Trennung der Verbindung etc.), 39% (n=82) der Ereignisse waren biologisch bedingt (Infektion, Hauterosion, Schmerz, Taubheitsgefühl, Schwellung, allergische Hautreaktion, Hämatom etc.) und 22% (n=45) traten in Abhängigkeit der Stimulation auf (unbeabsichtigte Veränderung der Kopfschmerzschwere oder Stimulation, Mangel an Effektivität, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen etc.). Die verbleibenden 12% (n=26) wurden als nicht Therapie-bezogen eingestuft. 18 (9%) unerwünschte Ereignisse resultierten in einem Klinikaufenthalt, bei 85 (41%) Fällen wurde ein weiterer operativer Eingriff notwendig [40].

1.6 Aktuelle Studienlage zur klinischen Wirksamkeit

Weiner und Reed untersuchten 1999 13 Patienten (fünf männlich, acht weiblich) mit okzipitaler Neuralgie. Nach einer ca. einwöchigen Test-Stimulationsphase wurden der ONS-Stimulator und die Elektroden permanent implantiert. Aufgrund von Nebenwirkungen umfasste die Nachsorge zwölf Patienten mit einer Dauer von einem Jahr bis zu maximal sechs Jahren. Zwei Drittel der Patienten berichtete von ausgezeichneter Schmerzlinderung (Schmerzreduktion um mehr als 75%), das andere Drittel der Probanden äußerte eine über 50% liegende Reduktion des Schmerzes [19]. Matharu et al. (2004) fanden in einer PET-Studie heraus, dass ein Großteil dieser Patienten an chronischer Migräne litt [21].

In einer Fallstudie von 2003 wurden 25 Patienten mit chronischer Migräne und ONS-Therapie untersucht [41]. Nach 18-monatiger Beobachtungsphase zeigte sich eine 88%ige Verbesserung der Migräne-abhängigen Beeinträchtigung gemäß der MIDAS-Skala (Migraine Disability Assessment [42]). Von den 25 Patienten, die alle als Ausgangswert eine Beeinträchtigung Grad IV angaben, reduzierte sich die Behinderung bei 15 Teilnehmern von Grad IV auf Grad I, bei einem Probanden von Grad IV auf Grad II, eine Reduktion von Grad IV auf Grad III ergab sich bei vier Patienten und nur bei fünf Teilnehmern konnte keine Verbesserung des MIDAS-Grades verzeichnet werden. Insgesamt ergab sich bei 100% der implantierten Patienten eine über 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage (von 75,56 auf 37,45 Tage innerhalb von drei Monaten) und eine deutliche Abnahme der

durchschnittlichen Schmerzintensität (von 9,32 auf 5,72 auf der 11-stufigen visuellen Analogskala (VAS)).

Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mussten die Elektroden aufgrund von Dislokation zunächst ex- und dann reimplantiert werden. Während des Intervalls kehrten die Schmerzen zurück und verschwanden, nachdem der Stimulator wieder funktionstüchtig war.

Besondere Bedeutung erlangte die sogenannte ONSTIM (Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache) -Studie aus dem Jahr 2011. Dies war die erste randomisierte kontrollierte und verblindete Studie, die bis dato publiziert wurde. Untersucht wurden Patienten mit chronischer Migräne, die in drei Gruppen eingeteilt wurden: angepasste ONS-Stimulation (adjustable stimulation, AS; n=28), voreingestellte ONS-Stimulation (preset stimulation, PS; n=16) und medikamentöse Therapie (medical management, MM; n=17). Als Responder wurde ein Patient eingestuft, wenn er eine 50%ige oder größere Verminderung der Kopfschmerztag im Monat oder eine drei- oder mehrstufige Reduktion der Kopfschmerzintensität auf der VAS im Vergleich zu den Ausgangsdaten erlebte. In der AS-Gruppe wurde dies bei 39% der Patienten erreicht, in der PS-Gruppe nur bei 6% der Probanden, bei der medikamentös therapierten Gruppe lag die Responder-Rate bei 0%. Obwohl sich nach dreimonatiger Beobachtungszeit bei vielen erhobenen Parametern eine Verbesserung in der Gruppe der variierbaren Stimulation abzeichnete, waren diese Unterschiede zur Baseline im Vergleich mit den anderen Gruppen nicht statistisch signifikant (Veränderung der Kopfschmerztag, Reduktion der Schmerzintensität, Veränderung der Beeinträchtigung nach MIDAS) [39].

Silberstein und Kollegen führten 2012 eine multizentrische, randomisierte und verblindete Studie an Patienten mit chronischer Migräne durch, die im Rahmen der Untersuchung mit okzipitaler Nervenstimulation behandelt wurden [43]. Mit einer Studienteilnehmerzahl von 157 ist dies die bis dato größte ONS-Studie. Die Patienten wurden zu Beginn in eine aktive und eine Kontroll-Gruppe eingeteilt (randomisiert 2:1). Erstere erhielt sofort nach der Implantations-OP eine Stimulation, während bei der Kontroll-Gruppe erst nach zwölf Wochen die Stimulation gestartet wurde. Patienten der aktiven Gruppe berichteten von einer 28%igen Verminderung

der Kopfschmerztage (sieben Tage weniger im Monat) gegenüber einer 4%igen Reduktion in der Kontroll-Gruppe. Des Weiteren reduzierte sich die Gesamtbeeinträchtigung gemäß des MIDAS-Fragebogens bei den aktiven Teilnehmern um 41%, die Placebo-Gruppe konnte nur eine Verminderung um 13% verzeichnen. Nach zwölf Wochen bewerteten 53% der Probanden der aktiven Gruppe ihre Schmerzlinderung als ausgezeichnet oder gut (Auswahl: ausgezeichnet/ gut/ mittelmäßig/ schwach/ unsicher), hingegen taten dies nur 17% der Kontroll-Patienten. Auch wenn viele der genannten Parameter sich statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschieden, konnte das primäre Ziel der Studie, nämlich eine signifikante Differenz zwischen Patienten der beiden Gruppen, die von einer 50%igen Abnahme ihrer Schmerzen berichteten, nicht erreicht werden [43].

Die Probanden wurden insgesamt ein Jahr lang überwacht. Nach zwölf Wochen erhielt auch die Placebo-Gruppe eine Stimulation. Die Abnahme der Kopfschmerztage pro Monat betrug 7.7 (\pm 8.7) Tage nach einem Jahr und war damit nahezu konstant zur Analyse nach drei Monaten. 59,5% der Probanden teilten eine 30%ige Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit und/ oder -Intensität mit, bei 48,7% konnte sogar eine Halbierung (50%ige Verminderung) verzeichnet werden. 66% der Teilnehmer bewerteten ihre Schmerzlinderung nach 52 Wochen als ausgezeichnet oder gut [40].

Eine weitere Fallstudie umfasste 43 Patienten, die aufgrund der Therapieresistenz ihrer Migräne einer ONS-Behandlung zugeführt wurden [44]. Die Nachbeobachtungszeit betrug insgesamt 24 Monate. Die Patienten litten im Mittel seit bereits $28,47 \pm 11,5$ Jahren an chronischer Migräne. Nach einem Jahr war die Gesamtbeeinträchtigung gemäß des MIDAS-Scores von $129,14 \pm 58,73$ auf $87,44 \pm 45,69$ Punkte gefallen. Regelmäßig sollte bewertet werden, ob die Patienten sich erneut der ONS-Therapie unterziehen würden (Antwortmöglichkeiten: ja/ unentschlossen/ nein). Nach zwei Jahren hätten 60% das Prozedere wiederholt, 20% waren unentschlossen, und 0% der Patienten würde die Therapie kein zweites Mal auswählen.

Reviews

Jasper und Hayek verfassten 2008 ein Review, um die damalige Studienlage zusammen zu fassen. Berücksichtigt wurden zehn observierende Studien und Fall-

Reports, die sich nicht nur mit chronischer Migräne, sondern auch mit anderen primären Kopfschmerzerkrankungen und deren ONS-Therapie befassten. Alle Studien berichteten von positiven Effekten der Neurostimulation auf Kopfschmerzfrequenz und -Intensität sowie Medikamentengebrauch. Das Review kam zu dem Ergebnis, dass die ONS bei 70 bis 100% der Patienten erfolgreich war. Schwächen des Artikels lagen zum einem im Fehlen von randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Zeitpunkt und zum anderen in der relativ niedrig bewerteten Evidenz für die vorliegenden Studien von Level III bis Level V [45].

Im Jahr 2015 erschien ein weiteres Review, das die Studienlage der ONS bei Patienten mit chronischer Migräne neu bewertete, da inzwischen auch randomisierte kontrollierte Untersuchungen (RCT) verfügbar waren [46]. Insgesamt wurden fünf solcher RCT-Studien (n=402) und sieben Fall-Studien (n=115) in die Analyse einbezogen. Es zeigte sich, dass die ONS in der Lage ist, die Kopfschmerzhäufigkeit um 2,59 Tage zur Baseline im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu verringern, aber auch, dass die Placebo-Gruppe an sich schon eine Reduktion der Schmerztage um 2-4 Tage zu verzeichnen hatte. Fazit war, dass die ONS eine effektive Therapie sein kann, jedoch die vorher definierte Erfolgsrate von mindestens 50% Reduktion der Kopfschmerzfrequenz und/ oder -Intensität nicht statistisch signifikant erreicht werden konnte. Limitationen des Reviews lagen in der Schwierigkeit, überhaupt eine Verblindung zu erreichen, da Stimulation stets mit Parästhesie-Empfindungen einhergeht. Zudem ließen sich die Studien eingeschränkt untereinander vergleichen, da verschiedenste Parameter erhoben wurden, die keine umfassende Analyse ermöglichten [46].

1.7 Fragestellung

Bisher konzentrierten sich die ONS-Studien vor allem auf die Reduktion der Kopfschmerzen als primäres Ziel der Therapie. Die ONS soll auf Ebene der zentralen Schmerzverarbeitung wirken. Offen geblieben ist bis dato, ob auch andere zentral vermittelte Schmerzmechanismen moduliert werden. Des Weiteren ist unklar, ob auch periphere Schmerzprozesse, die nicht im Zusammenhang mit dem trigeminovervikalen Komplex stehen, durch die Stimulation moduliert werden.

Ziel dieser Studie war die Beantwortung der Frage, ob und inwiefern die okzipitale Stimulation schmerzverarbeitende Mechanismen im trigemino-zervikalen Bereich und im peripheren Bereich verändern kann. Es sollte untersucht werden, ob die ONS die Empfindlichkeit des nozizeptiven Systems modulieren kann.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Der vorliegenden Studie liegt ein einfaktorieller zweistufiger Versuchsplan mit dem Faktor Stimulation zugrunde. Die Durchführung erfolgte in einem Messwiederholungsdesign. Mit und ohne Stimulation wurden verschiedene Parameter der trigemino-zervikalen Schmerzempfindlichkeit erhoben und als abhängige Variable miteinander verglichen. Zur Vermeidung möglicher Reihenfolgeeffekte fand eine vollständige Ausbalancierung statt.

Im Vorfeld der Untersuchung wurde ein Antrag bei der Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gestellt, der am 24.02.2014 genehmigt wurde (Aktenzeichen D426/14).

2.2 Zeitrahmen und Patienten

Die Patientenuntersuchung begann am 16.03.2014 und wurde am 18.10.2014 beendet. Zu den Einschlusskriterien zählten die Diagnose der chronischen Migräne als zugrundeliegende Erkrankung und die Therapie durch die Okzipitalis-Nervenstimulation. Ausschlusskriterien waren Verletzungen der Kopfhaut, psychische Komorbidität, Schwangerschaft sowie fehlende Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Chronische Migräne- ONS-Therapie	<ul style="list-style-type: none">- Verletzungen der Kopfhaut- schwerwiegende psychische Komorbidität- Schwangerschaft- fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme

2.3 Untersuchungsablauf

In dieser Studie wurden zehn Migräne-Patienten, die zuvor einen Okzipitalis-Nervenstimulations-Impulsgeber implantiert bekommen haben, bezüglich ihrer Schmerzverarbeitung untersucht. Gemessen wurde dies anhand von vier verschiedenen experimentellen Modellen, wovon drei auf die zentrale und eines auf die periphere Schmerzwahrnehmung abzielten.

Die Untersuchung war in zwei Abschnitte gegliedert, den ON-Abschnitt und den OFF-Abschnitt. In ersterem wurde jedes der vier unten beschriebenen Verfahren mit angeschalteter Stimulation durchgeführt. Der OFF-Durchgang beinhaltete folglich die Wiederholung aller Versuche mit deaktiviertem ONS-Gerät. Zwischen beiden Versuchsdurchläufen lag eine Stunde Pause. Um einen Reihenfolgeeffekt auszuschließen, wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe (A) durchlief erst die ON-Messung und nach einer Stunde Pause schließlich die OFF-Messung. Bei der anderen Gruppe (B) wurde mit der OFF-Messung begonnen und erst eine Stunde später die ON-Messung durchgeführt.

Gruppe A (n=6; 5w, 1m; 52,83 Jahre im Mittel) kam mit aktivierter Stimulation zum Untersuchungstermin und es erfolgte zunächst der ON-Durchgang. Nach Beendigung dieser ersten Runde wurde der Patient gebeten, das ONS-Gerät auszuschalten. Es wurde nun eine Stunde gewartet, bis die OFF-Messung erhoben wurde. Nach Abschluss der Messung war der Patient entlassen und seine Teilnahme im Rahmen der Studie war beendet.

Die Patienten der Gruppe B (n=4, 3w, 1m; 41,75 Jahre im Mittel) dagegen wurden in einem zuvor geführten Telefongespräch darum gebeten, das ONS-Gerät am Vorabend der Untersuchung auszuschalten, und zwar so, dass es zu Beginn des Termins zwölf Stunden deaktiviert war. Bei diesen Teilnehmern wurde als erstes der OFF-Abschnitt durchgeführt, an dessen Ende der Patient seine Stimulation wieder aktivieren sollte. Nach einer Stunde wurden dann die Messungsverfahren mit angeschalteter Stimulation wiederholt (ON-Abschnitt). Wie auch bei Patientengruppe A war nach erfolgtem zweitem Durchgang die Partizipation an der Studie beendet.

Für beide Patientengruppen betrug die individuelle Gesamtdauer der Untersuchung ca. zweieinhalb Stunden.

2.4 Abhängige Variablen

Exterozeptive Suppression der Aktivität des M. temporalis

Ein Untersuchungsansatz zur Bestimmung antinozizeptiver Mechanismen auf Hirnstammebene ist die exterozeptive Suppression des Musculus temporalis. Diese Unterdrückung der Muskelaktivität gehört zum sogenannten Kieferöffnungsreflex, ein antinozizeptiver Reflex im Trigeminiusbereich. Er besteht aus zwei Suppressionsphasen, die durch eine Fazilitationsperiode mit Muskelaktivität getrennt sind. Für die Studie war besonders die Dauer der zweiten Phase der Suppression (ES 2) von Interesse. Es wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein und der Ausprägung der ES 2 und Kopfschmerzerkrankungen gibt [47].

An der lateralen Lippenkommissur wurde mittels eines Rechteckstimulus ein elektrischer Reiz appliziert. Der Patient wurde angewiesen, die Zähne maximal aufeinander zu pressen, da sich die Suppressionsphasen nur bei einem Minimum von 30% aktiver Vorinnervierung aufzeichnen lassen [15]. Durch Reizung mit einer Intensität von 20mA für 0,2ms entstand ein leichter Schmerz, durch den der Kieferschluss gehemmt wurde. Die Reizantwort wurde über acht Messungen gemittelt, die mit einer Frequenz von 0,6Hz erfolgten. Bestimmt wurde die Dauer der ES 1 und der ES 2. Über Oberflächenelektroden an der Schläfe wurde der Reflex abgeleitet. Die aktive Elektrode wurde oberhalb und die Referenzelektrode unterhalb des Arcus zygomaticus platziert, die Erdelektrode wurde an der Wange angebracht.

Bei diesem Versuch laufen zentrale neurophysiologische Mechanismen ab. Der afferente Reflexweg besteht aus zwei Synapsen. Die pseudounipolaren Neurone im Ganglion trigeminale leiten ihre Aktionspotenziale in den Hirnstamm zu den trigeminalen Nuclei spinalis und principalis. Die ES 1 wird anschließend durch serotonerge Interneurone im Bereich des spinalen Trigeminskerns und des periaquäduktalen Graus induziert. Direkte hemmende Verbindungen zwischen dem medullären Inhibitionszentrum, bestehend aus den Nuclei reticulares gigantocellularis, ventralis und lateralis, und dem motorischen Trigeminskern führen zur Suppression der motorischen Aktivitätspotenziale.

Bei der ES 2 wird nach der Umschaltung der Reiz in den Thalamus zum Nucleus ventralis posteromedialis geleitet und von dort erfolgt nach erneuter Umschaltung die Übertragung in den Gyrus postcentralis des Cortex cerebri. Der thalamische Kern

leitet die eingehenden Informationen auch an die Area 43 (Gyrus orbitalis). Dieser Region wird unter anderem die Suppression der willkürlichen Kontrolle zugeschrieben. Über Efferenzen und deszendierende Hemmsysteme kommt es zur Unterdrückung der Aktivität der Kaumuskulatur. Die Komplexität des Reflexwegs aufgrund der zahlreichen Stationen ist verantwortlich für die lange Latenz der ES 2 (ca. 50ms) [15].

Abbildung 1 zeigt das Elektromyogramm sowie die Positionierung der Elektroden und des Rechteckstimulus bei einer Versuchsperson.

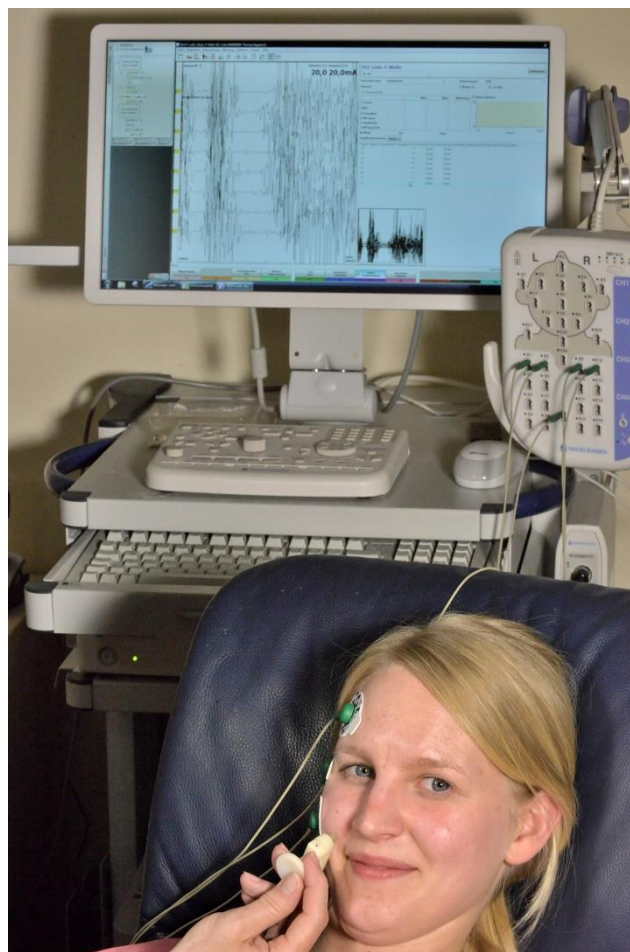


Abbildung 1: Elektromyogramm und Anordnung der Elektroden und des reizenden Stimulus zur Messung der exterozeptiven Suppression der Aktivität des M. temporalis

Blinzelreflex

Das zweite Verfahren, mit dem die zentrale Schmerz Wahrnehmung erfasst werden sollte, war der Blinzelreflex. Dazu wurde ein neues Verfahren zur quantitativen Analyse entwickelt. Der Patient bekam eine Schutzbrille aufgesetzt, die auf der linken Seite eine kreisrunde, ca. 0,7cm breite Öffnung aufwies. Mit einer Smartphone-Kamera wurde aufgezeichnet, wie oft der Proband spontan ohne Reizung der Cornea in einer Minute geblinzelt hat. Das Verfahren wurde mit Cornea-Reizung durch standardisierten Luftstrom wiederholt. Dabei wurde in die seitliche Öffnung der Brille ein Luftschlauch eingebracht. Dieser war mit einer Sauerstoffflasche verbunden, aus der der Sauerstoff mit 7l/ min konstant strömte. Erneut wurde der Patient für eine Minute gefilmt, um die Zahl seiner Blinzelbewegungen bei standardisierter Reizung der Cornea mit Luftstrom zu erfassen. Die Probanden hatten keine Information dazu, dass es sich um die Aufzeichnung des Blinzelreflexes handelt, damit sie die Messung nicht bewusst beeinflussen konnten. Beide Messungen wurden jeweils mit ein- und mit ausgeschalteter ONS-Stimulation durchgeführt.

Der Blinzelreflex als antinozizeptiver Schutzreflex beruht auf der Reizung der Cornea, er wird daher auch Cornealreflex genannt. Sie wird sensorisch durch die Fasern der Nervi ciliares longi innerviert, die dem Nervus nasociliaris entstammen. Dieser Nerv ist ein Unterast des N. ophthalmicus und gehört damit zum N. trigeminus. Die Cornea ist extrem reiz- und schmerzempfindlich [48]. Die Neurone des N. ophthalmicus sind im Ganglion trigeminale gelegen. Von dort erfolgt die Weiterleitung in den Hirnstamm zum Nucleus spinalis n. trigemini, wo die zweiten Neurone der somatosensiblen Afferenz gelegen sind. Nach Umschaltung laufen die Fasern als Tractus trigeminothalamicus lateralis gebündelt zur dritten Schaltstelle im Thalamus, den Nucleus ventralis posteromedialis. Anschließend erfolgt die Projektion in den Gyrus postcentralis des Cortex [37].

Abbildung 2 verdeutlicht den Aufbau der Versuchsanordnung für den quantitativen Blinzelreflex.



Abbildung 2: Aufbau der Versuchsanordnung zur quantitativen Messung des Blinzelreflexes

Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Finger

Mithilfe eines dritten experimentellen Ansatzes wurde die Schmerzempfindlichkeit an den Fingern ermittelt. Ein Druckalgesimeter (Göbel, 1986 [49]) wurde mit einer definierten Kraft nacheinander auf jeden Finger mit Ausnahme der Daumen gesetzt. Der Patient wurde angewiesen, die Hand flach auf den Tisch zu legen und der Stempel wurde durch manuelle Betätigung eines Motors heruntergefahren. Dabei wurde jeweils immer die Mitte der zweiten Phalanx unter dem Stempel positioniert. Ab dem Zeitpunkt, wo der Stempel sich an seinem tiefsten Punkt befand, wurde der Motor angehalten und die Zeit wurde gestoppt. Der Patient sollte den empfundenen Schmerz gemäß einer ihm zuvor erläuterten Skala benennen. Diese Skala enthielt sieben definierte Stufen (1= gerade spürbarer Schmerz, 2= sehr schwacher Schmerz, 3= schwacher Schmerz, 4= mittlerer Schmerz, 5= starker Schmerz, 6= sehr starker Schmerz, 7= unerträglicher Schmerz). Stufe 7 bedeutete, dass der höchste tolerierbare Schmerz erreicht beziehungsweise überschritten wurde. Die Probanden wurden angeleitet, ab dem Startzeitpunkt das Erreichen der definierten Schmerzintensität zu nennen und schließlich durch Nennung der „7“ mitzuteilen, dass der Schmerz nicht mehr tolerabel war. Für jede Schmerzstufe wurde eine Zwischenzeit genommen und die Uhr nach Erreichen der Stufe 7 gestoppt. Anschließend wurde der Stempel des Druckalgesimeters wieder hochgefahren. Diese Versuchsanordnung zielt auf die Reizung des peripheren Nervensystems ab. Tabelle 5 listet die Schmerzlevel von 1 bis 7 samt ihrer Definition auf.

Tabelle 5: Definierte Stufen der Schmerzskala

1	Gerade spürbarer Schmerz
2	Sehr schwacher Schmerz
3	Schwacher Schmerz
4	Mittlerer Schmerz
5	Starker Schmerz
6	Sehr starker Schmerz
7	Unerträglicher Schmerz

Die durch den Druckstempel ausgelöste progrediente Ischämie erzeugt einen zunehmenden Schmerzreiz. Er wird durch die freien Nervenendigungen im Gewebe an höhere Stationen weitergeleitet. Die ersten Neurone dieser Afferenz liegen in den thorakalen Spinalganglien, die den registrierten Reiz zum Rückenmark weiterleiten, wo die Umschaltung im Hinterhorn (Zellen der Substantia gelatinosa) auf das zweite Neuron erfolgt. Durch Kreuzung in der Commissura anterior ziehen die Fasern kontralateral im Tractus spinothalamicus lateralis nach kranial in den Thalamus. Die dritte Umschaltstation ist im Nucleus ventralis posterolateralis gelegen und die Axone projizieren von dort in den somatosensorischen Cortex [37].

Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Kopf

Der vierte experimentelle Ansatz beinhaltete die Aufzeichnung der Schmerzempfindlichkeit auf einen Druckschmerz am Kopf. Ein Metallgewicht wurde durch Anbringung dreier Schrauben an seiner Basis zu einem Druckstempel umfunktioniert, die Schrauben wurden in gleichmäßigem Abstand zueinander und zum Rand wie die Ecken eines Dreiecks positioniert. Sein Gewicht betrug 1kg. Er wurde dorsal des mittleren Punktes der Schädeldecke aufgesetzt. Dabei musste der Patient gerade sitzen. Auch hier wurde, sobald sich das volle Gewicht auf dem Kopf befand, eine Stoppuhr aktiviert und die sechs Schmerzstufen sowie das Ende der akzeptablen Schmerzempfindung gemäß den Angaben des Patienten festgehalten. Wurden aufgrund einer großen Schmerztoleranz die höheren Skalenwerte nicht erreicht, wurde der Versuch nach zehn Minuten beendet und die fehlenden Werte wurden gleich 600 Sekunden gesetzt.

Wenig und nicht myelinisierte Schmerzfasern in der Haut der Schädeldecke registrieren den Reiz, der anschließend über den ersten Trigeminusast, den N.

ophthalmicus, weitergeleitet wird. Analog zur Verschaltung der cornealen Schmerzempfindung liegen die pseudounipolaren Neurone im Ganglion trigeminale. Das erste Neuron der Afferenz leitet die Schmerzsignale zum Nucleus spinalis n. trigemini (zweites Neuron) weiter, die nachfolgend in den Nucleus ventralis posteromedialis des Thalamus projizieren. Von dem dort gelegenen dritten Neuron wird die Information in den Gyrus postcentralis des somatosensorischen Cortex geleitet [37].

2.5 Kontrollvariablen

Als Kontrollvariablen wurden soziodemographische Variablen bestimmt sowie die bereits erfolgte Dauer der ONS-Therapie erhoben.

Die soziodemographischen Angaben schließen

- Alter
- Geschlecht
- Händigkeit

ein. Letztere Variable wurde hinsichtlich einer möglicherweise auftretenden Differenz in der Schmerzwahrnehmung zwischen dominanter und nicht dominanter Hand erhoben.

2.6 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der IBM SPSS Statistik Software 22 für Windows.

Für jeden Messparameter wurden zum Vergleich von Mittelwerten die Stichproben gepaart. Dabei wurde $p \leq 0,05$ als signifikant erachtet.

Zur Gewinnung der Messwerte der exterozeptiven Suppression der Temporalis-Aktivität wurden die aufgezeichneten EMG-Kurven graphisch ausgemessen.

Die Daten für den Blinzelreflex wurden durch Auswertung des Videomaterials gewonnen, die Angaben für die mechanischen Schmerzmessungen lieferte die digitale Stoppuhr.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

Zu Beginn der Studie kamen 25 Patienten (chronische Migräne und implantiertes ONS-Gerät) für die Studie in Frage (n=25). Diese wurden per E-Mail über die geplante Untersuchung in Kenntnis gesetzt und gebeten, sich bei Interesse zurückzumelden. Dadurch reduzierte sich die verfügbare Patientenzahl auf n=15.

Nach Rückmeldung erfolgte die telefonische Aufklärung über den Versuchsablauf sowie die Instruktionen für die Handhabung des ONS-Geräts. Nach Abschluss dieser Phase betrug die Patientenzahl n=10, welches auch die definitive Studienteilnehmerzahl darstellt. Gründe für das weitere Ausscheiden waren schlechter subjektiver Zustand nach ONS-Revisions-OP (n=1), die Notwendigkeit einer weiteren ONS-OP vor Studienteilnahme (n=1), ein zu weit entfernter Wohnort (n=1), das Nichtbeantworten der versuchten telefonischen Kontaktaufnahme (n=1) und die Rücknahme der mündlichen Einwilligung nach telefonischer Aufklärung (n=1).

3.2 Beschreibung der Analytestichprobe

In Folge der telefonischen Aufklärung wurde mit den Patienten (n=10) ein Untersuchungstermin vereinbart. Unter den Patienten befanden sich acht Frauen und zwei Männer, deren mittleres Alter 48,2 Jahre betrug. Die Altersspanne reichte von 25 bis 70 Jahren. Alle Patienten waren Rechtshänder.

Von zehn Patienten nahmen sechs innerhalb von 24 Stunden vor der Untersuchung schmerzhemmende Medikamente ein, darunter Acetylsalicylsäure (n=2), verschiedene Triptane (n=3) und ein Antidepressivum (n=1). Nur einer von sechs Patienten gehörte der OFF-Gruppe (B) an, die restlichen fünf Patienten waren Teil der ON-Gruppe (A). Die Medikation war bei allen Versuchsbedingungen konstant.

Über eine vollständige Unfähigkeit der Berufsausübung infolge ihrer chronischen Migräne berichteten drei von zehn Patienten.

Die Dauer der bereits mit dem ONS-Gerät versorgten Zeit betrug im Durchschnitt 15,5 Monate. Die Spanne reichte von acht bis zu 20 Monaten.

Die Patienten wurden außerdem angehalten, ihre Zufriedenheit und Einschätzung über den bisherigen Therapieerfolg anzugeben. Vier von zehn Probanden berichteten von einer 0-30%igen Linderung der chronischen Migräne. Einer dieser Patienten schilderte eine 60%ige Reduktion der Spannungskopfschmerzen. Die übrigen sechs Patienten berichteten initial von einer mindestens 50%igen bis teilweise 75%igen Migräneverminderung. Von dieser Gruppe gaben vier Personen an, dass sich die ONS-Wirkung mit der Zeit auf ca. 30% Linderung absenkte. Drei von zehn Patienten äußerten Unzufriedenheit oder Probleme mit dem Stimulator, die übrigen sieben waren zufrieden.

3.3 Effekt der ONS auf die exterozeptive Suppression der Aktivität des M. temporalis

Durch Reizung an der lateralen Lippenkommissur bei maximaler Interkuspitation wurde der Kieferöffnungsreflex ausgelöst. Dabei wurden die Suppressionsphasen der Muskelaktivität zuerst mit eingeschalteter Neurostimulation (ONS ON) und anschließend ohne Stimulation (ONS OFF) erhoben. Eine Vermeidung des Reihenfolgeeffekts geschah durch Ausbalancierung.

Bei eingeschalteter Stimulation zeigte sich eine Dauer der ES 1 von durchschnittlich 22,42ms. Wenn die Stimulation ausgeschaltet wurde, verkürzte sich die Dauer der ES 1 auf 20,02ms. Bei Paarung dieser Werte ergab sich eine Differenz von 2,4ms, welche sich als signifikant erwies ($p=0,04$).

Für die Dauer der ES 2 lag der Mittelwert bei eingeschalteter Stimulation bei 30,53ms. Wurde die Messung bei deaktivierter Stimulation durchgeführt, ergab sich eine Dauer von 22,64ms. Der t-test für gepaarte Stichproben ergab bei einer Differenz von 7,89ms zwar eine Verkürzung der zweiten Suppressionsphase bei Stimulation OFF, der Unterschied war aber nicht signifikant ($p=0,09$).

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der exterozeptiven Suppression der Aktivität des M. temporalis. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Dauer der Suppressionsphasen ohne und mit ONS-Stimulation.

Tabelle 6: Ergebnisse der exterozeptiven Suppression des Temporalismuskels

Variable	M (SD) ONS ON (ms)	M (SD) ONS OFF (ms)	M (SD) Gepaarte Differenzen (ms)	p-Wert
ES 1	22,42 (2,70)	20,02 (3,38)	2,40 (3,16)	0,04
ES 2	30,53 (12,17)	22,64 (11,97)	7,89 (12,93)	0,09

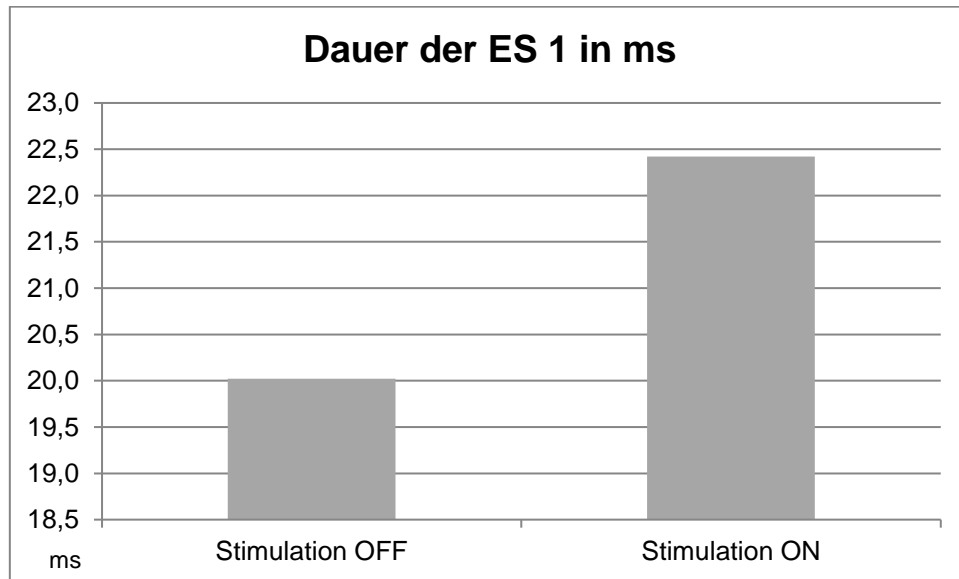


Abbildung 3: Dauer der exterozeptiven Suppression 1 der Aktivität des M. temporalis in ms

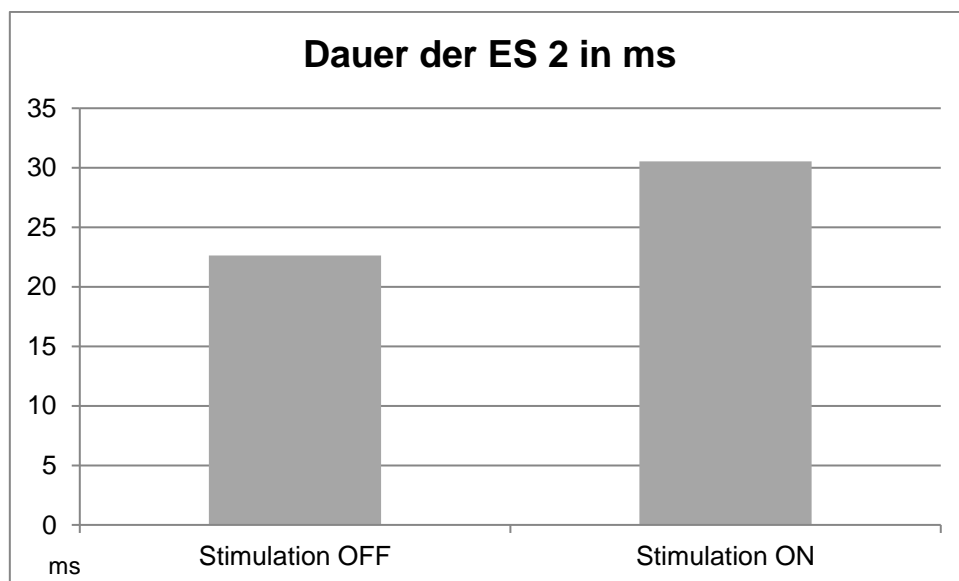


Abbildung 4: Dauer der exterozeptiven Suppression 2 der Aktivität des M. temporalis in ms

3.4 Effekt der ONS auf den quantitativen Blinzelreflex

Der quantitative Blinzelreflex wurde pro Patient vier Mal dokumentiert, wobei jeweils die Stimulation oder die corneale Reizung durch Sauerstofffluss variiert wurden. So ergaben sich die folgenden Durchläufe: Stimulation OFF ohne Sauerstoff, Stimulation OFF mit Sauerstoff, Stimulation ON ohne Sauerstoff sowie Stimulation ON mit Sauerstoff.

Zwei der zehn Patienten nahmen an diesem Versuch nicht teil, da sie mit der Videodokumentation des Versuchs nicht einverstanden waren. Durch dieses Vorkommnis reduzierte sich die Patientenzahl bei dieser Untersuchung auf n=8.

Im Mittel blinzelten die Patienten bei ausgeschalteter Stimulation und ohne Sauerstoffzufuhr 20,63 Mal pro Minute, mit Sauerstoff betrug die Anzahl pro Minute 39,38. Aus diesen Werten ergab sich eine Differenz von 18,75 Lidschlägen pro Minute.

Bei aktivierter ONS-Stimulation wurde im Durchschnitt 22,63 Mal ohne Sauerstoffreizung in der Minute geblinzelt, gegenüber 30/min bei Sauerstofffluss. Die Werte differierten voneinander mit einer Anzahl von 7,37/min.

Der t-Test der Differenz der Lidschläge bei aus- und eingeschalteter Stimulation ergab einen p-Wert von $p=0,01$. Auch der Unterschied zwischen den Mittelwerten mit und ohne Stimulation bei Sauerstoffreizung war signifikant, der p-Wert betrug $p=0,04$. Die Ergebnisse des Blinzelreflexes werden in Tabelle 7 dargestellt. Die Abbildungen 5 und 6 veranschaulichen die Blinzelanzahl in einer Minute mit und ohne Irritation der Cornea (Abbildung 5) sowie die Differenz aus beiden bei ein- und ausgeschalteter Stimulation (Abbildung 6).

Tabelle 7: Ergebnisse des Blinzelreflexes

Variable	M (SD) ONS ON (x/min)	M (SD) ONS OFF (x/min)	M (SD) Gepaarte Differenzen (x/min)	p-Wert
ohne Sauerstoff	22,63 (15,96)	20,63 (17,56)	2,00 (13,95)	0,70
mit Sauerstoff	30,00 (17,22)	39,38 (21,86)	-9,38 (10,85)	0,04
Differenz aus mit - ohne Sauerstoff	7,37 (20,15)	18,75 (14,30)	-11,38 (9,81)	0,01

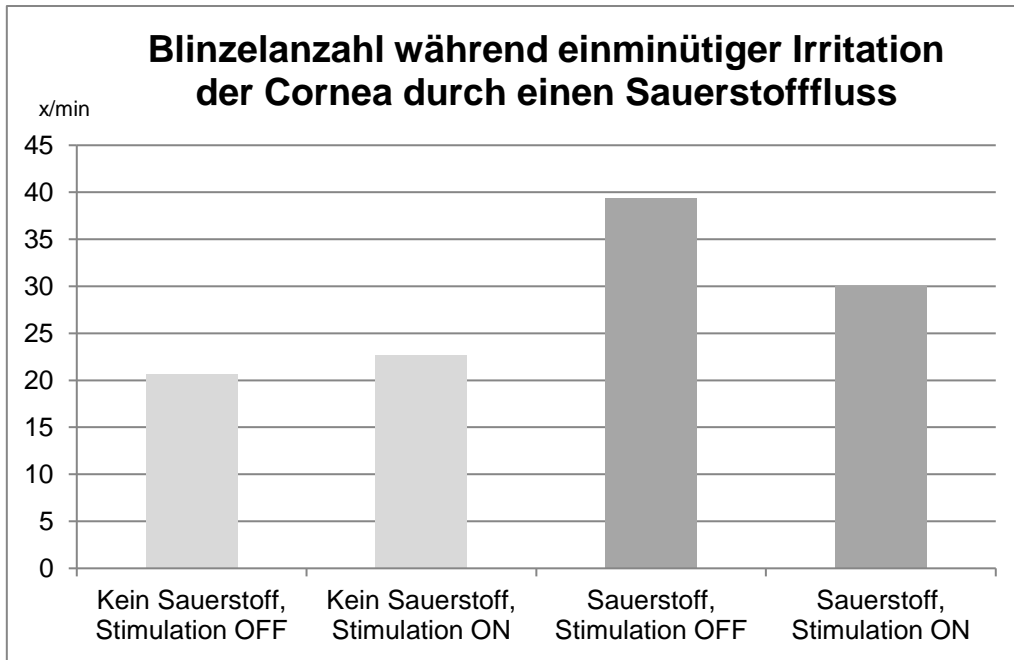


Abbildung 5: Blinzelanzahl während einminütiger Irritation der Cornea durch einen Sauerstofffluss

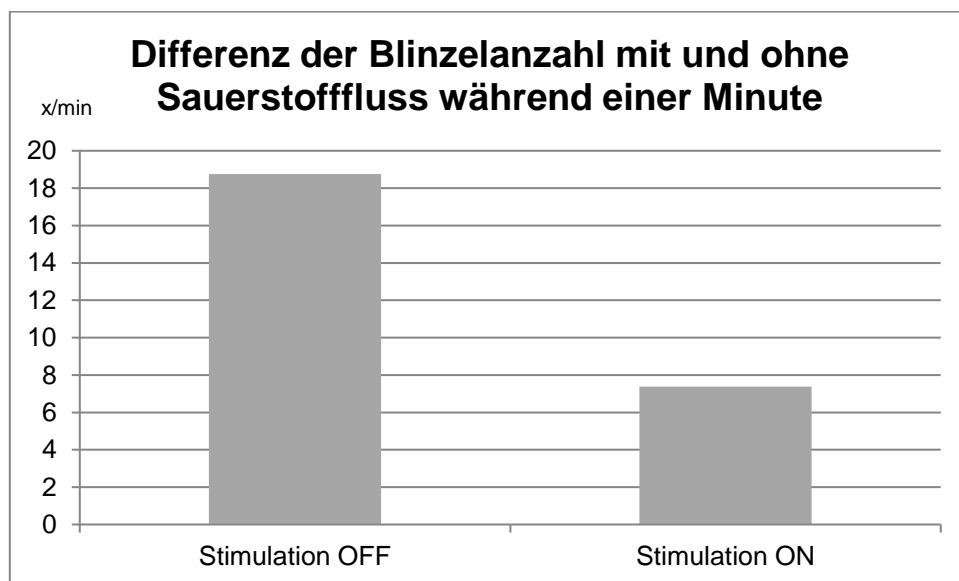


Abbildung 6: Differenz der Blinzelanzahl mit und ohne Sauerstofffluss während einer Minute

3.5 Effekt der ONS auf die Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Finger

Mit einem Druckalgesimeter wurde ein Schmerz am Finger durch mechanische Reizung ausgelöst. Pro Proband wurden jeweils die vier Finger jeder Hand mit Ausnahme des Daumens getestet. Bei Mitteilung der Zahlen, die für definierte Schmerzintensitäten standen, wurde die Zeit gemessen, nach der die jeweilige Stufe erreicht wurde. Die Messungen wurden sowohl mit aktivierter als auch mit deaktivierter ONS-Stimulation durchgeführt und deren Werte anschließend verglichen.

Für alle Schmerzstufen jedes Fingers ergab der t-Test keine signifikanten Unterschiede der Stichproben.

Es kam vor, dass während der Messung die Schmerzintensität für den Patienten nicht weiter stieg, unabhängig davon, welches Schmerzlevel bereits erreicht wurde. Folglich reduzierte sich die Zahl n für die folgenden Stufen.

Für die Erhebung der Schmerzempfindlichkeit am linken kleinen Finger liegen nur neun Ausgangs-Datensätze vor, da ein Proband berichtete, von metallischen Gegenständen an diesem Finger einen Phantomschmerz zu bekommen. Eine andere Ausnahme ergab sich für die Datensammlung des rechten Zeigefingers. Zwar wurden hier alle zehn Probanden miteinbezogen, aber ein Proband gab fast direkt nach Absenkung des Druckstempels an, dass Stufe 7 erreicht war (Ende der Schmerztoleranz).

Die Tabellen 8.1 bis 8.8 zeigen die Ergebnisse der getesteten Finger für ein- und ausgeschaltete Stimulation und die jeweiligen Differenzen und nicht signifikanten p -Werte für mechanischen Druck am Finger.

Tabelle 8.1: Mechanischer Druckschmerz am linken kleinen Finger

Variable (n)	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1 (9)	2,67 (1,92)	2,68 (2,33)	-0,01 (2,68)	0,99
Stufe 2 (8)	6,04 (5,07)	7,51 (8,62)	-1,47 (7,63)	0,60
Stufe 3 (8)	9,43 (9,04)	12,26 (15,43)	-2,83 (13,66)	0,58
Stufe 4 (8)	13,28 (13,07)	17,40 (24,70)	-4,12 (23,07)	0,63
Stufe 5 (8)	16,80 (15,58)	58,34 (88,69)	-41,54 (77,90)	0,18
Stufe 6 (7)	25,21 (22,63)	55,94 (88,31)	-30,73 (83,74)	0,37
Stufe 7 (5)	31,00 (37,47)	23,79 (26,42)	7,21 (11,55)	0,24

Tabelle 8.2: Mechanischer Druckschmerz am linken Ringfinger

Variable (n)	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1 (10)	1,57 (1,30)	1,57 (1,65)	0,00 (1,70)	1
Stufe 2 (10)	5,91 (6,27)	4,66 (3,79)	1,25 (3,47)	0,28
Stufe 3 (10)	10,72 (12,88)	7,56 (7,77)	3,16 (5,61)	0,11
Stufe 4 (10)	18,28 (24,33)	15,33 (21,00)	2,95 (6,22)	0,17
Stufe 5 (10)	31,62 (43,84)	26,70 (33,43)	4,92 (19,56)	0,45
Stufe 6 (9)	36,72 (53,90)	29,97 (43,56)	6,75 (17,95)	0,29
Stufe 7 (8)	23,69 (19,42)	24,51 (36,05)	-0,82 (20,84)	0,92

Tabelle 8.3: Mechanischer Druckschmerz am linken Mittelfinger

Variable (n)	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1 (10)	1,32 (1,09)	3,00 (3,03)	-1,68 (2,78)	0,09
Stufe 2 (10)	7,25 (9,57)	8,53 (9,30)	-1,28 (3,66)	0,30
Stufe 3 (10)	14,58 (20,79)	13,50 (15,87)	1,08 (7,45)	0,66
Stufe 4 (10)	23,47 (36,68)	19,97 (24,61)	3,50 (16,56)	0,52
Stufe 5 (10)	39,60 (71,87)	35,77 (52,85)	3,83 (57,41)	0,84
Stufe 6 (8)	13,79 (7,38)	16,65 (11,46)	-2,86 (6,06)	0,22
Stufe 7 (8)	17,17 (10,26)	21,26 (14,31)	-4,09 (6,93)	0,14

Tabelle 8.4: Mechanischer Druckschmerz am linken Zeigefinger

Variable (n)	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1 (10)	1,74 (1,24)	2,04 (1,73)	-0,30 (1,39)	0,51
Stufe 2 (9)	5,28 (4,69)	6,23 (7,59)	-0,95 (4,31)	0,53
Stufe 3 (9)	11,42 (12,83)	9,84 (11,96)	1,58 (4,71)	0,34
Stufe 4 (9)	16,79 (21,31)	15,01 (19,52)	1,78 (4,31)	0,25
Stufe 5 (9)	26,85 (36,52)	19,71 (23,23)	7,14 (14,25)	0,17
Stufe 6 (8)	25,99 (29,95)	21,16 (21,83)	4,83 (9,98)	0,21
Stufe 7 (7)	20,84 (16,19)	23,74 (22,52)	-2,90 (9,25)	0,44

Tabelle 8.5: Mechanischer Druckschmerz am rechten Zeigefinger

Variable (n)	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1 (9)	2,26 (1,81)	1,64 (0,77)	0,62 (1,91)	0,36
Stufe 2 (9)	9,31 (10,34)	7,73 (7,55)	1,58 (7,82)	0,56
Stufe 3 (9)	19,96 (29,32)	17,38 (23,23)	2,58 (7,16)	0,31
Stufe 4 (9)	30,14 (42,46)	26,74 (37,61)	3,40 (9,73)	0,33
Stufe 5 (8)	27,58 (36,50)	20,94 (16,28)	6,64 (22,20)	0,43
Stufe 6 (7)	52,13 (81,32)	29,51 (18,52)	22,62 (66,08)	0,40
Stufe 7 (7)	22,32 (13,75)	26,79 (18,99)	-4,47 (12,57)	0,38

Tabelle 8.6: Mechanischer Druckschmerz am rechten Mittelfinger

Variable (n)	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1 (10)	1,43 (0,97)	3,90 (7,30)	-2,47 (7,63)	0,33
Stufe 2 (10)	7,94 (7,58)	10,05 (12,90)	-2,11 (7,98)	0,43
Stufe 3 (10)	13,67 (14,88)	17,30 (22,19)	-3,63 (12,25)	0,37
Stufe 4 (10)	22,01 (27,26)	23,26 (31,57)	-1,25 (10,98)	0,73
Stufe 5 (9)	28,25 (40,52)	21,45 (23,84)	6,80 (18,48)	0,30
Stufe 6 (7)	21,23 (13,07)	18,96 (12,78)	2,27 (4,77)	0,25
Stufe 7 (7)	29,99 (25,10)	24,42 (18,89)	5,57 (7,71)	0,11

Tabelle 8.7: Mechanischer Druckschmerz am rechten Ringfinger

Variable (n)	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1 (10)	1,51 (1,32)	2,95 (4,56)	-1,44 (4,34)	0,32
Stufe 2 (10)	8,36 (9,37)	9,73 (11,23)	-1,37 (5,32)	0,44
Stufe 3 (10)	26,52 (50,57)	13,48 (14,98)	13,04 (40,23)	0,32
Stufe 4 (10)	32,87 (59,31)	19,85 (21,31)	13,02 (42,66)	0,36
Stufe 5 (10)	53,97 (86,25)	27,95 (26,26)	26,02 (67,35)	0,25
Stufe 6 (7)	16,58 (11,39)	18,90 (10,39)	-2,32 (9,25)	0,53
Stufe 7 (7)	19,29 (11,99)	23,21 (14,67)	-3,92 (12,26)	0,43

Tabelle 8.8: Mechanischer Druckschmerz am rechten kleinen Finger

Variable (n)	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1 (10)	1,53 (1,26)	1,41 (0,84)	0,12 (1,38)	0,79
Stufe 2 (10)	7,20 (8,46)	5,38 (5,01)	1,82 (5,47)	0,32
Stufe 3 (10)	12,42 (11,97)	10,71 (12,26)	1,71 (3,36)	0,14
Stufe 4 (10)	19,94 (22,22)	16,29 (18,94)	3,65 (11,64)	0,35
Stufe 5 (9)	21,77 (20,96)	24,47 (34,59)	-2,70 (20,04)	0,70
Stufe 6 (8)	24,46 (21,86)	38,06 (50,63)	-13,60 (30,90)	0,25
Stufe 7 (6)	19,85 (14,62)	24,75 (20,28)	-4,90 (8,53)	0,22

3.6 Effekt der ONS auf die Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Kopf

Ein Gewicht von einem Kilogramm, an dem drei Druckstempel als Aufsatzpunkte angebracht waren, wurde auf dem Kopf etwas dorsal des mittleren Schädeldeckenpunktes platziert und der Patient wurde angewiesen, analog zum vorangegangenen Versuch, durch Nennung der Zahlen 1 bis 7 die einzelnen Schmerzstufen mitzuteilen.

Stufe 1 („gerade spürbarer Schmerz“) wurde bei eingeschalteter Neurostimulation nach 5,73s erreicht, bei deaktivierter Stimulation bereits nach 3,51s. Dass ein „mittlerer Schmerz“ (Stufe 4) vorliegt, wurde bei Stimulation ON nach 43,13s mitgeteilt, ohne Neurostimulation wurde diese Stufe schon nach 19,21s erreicht. Der nicht mehr zu tolerierende Schmerz („unerträglicher Schmerz“), der als Stufe 7 das

Ende der Skala repräsentiert, wurde bei eingeschalteter Stimulation nach 241,34s erreicht. Bei ausgeschaltetem ONS-Gerät kommunizierten die Patienten im Mittel nach 208,7s das Erreichen der Stufe 7.

Tabelle 9 listet die Ergebnisse des mechanischen Druckschmerzes am Kopf auf.

Tabelle 9: Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Kopf

Variable	M (SD) ONS ON (s)	M (SD) ONS OFF (s)	M (SD) Gepaarte Differenzen (s)	p-Wert
Stufe 1	5,73 (5,34)	3,51 (3,61)	2,22 (5,69)	0,25
Stufe 2	8,70 (4,67)	5,44 (4,16)	3,26 (4,80)	0,06
Stufe 3	21,09 (24,48)	10,13 (7,25)	10,96 (18,81)	0,10
Stufe 4	43,13 (48,83)	19,21 (21,56)	23,92 (34,58)	0,06
Stufe 5	216,81 (272,42)	112,12 (188,51)	104,69 (172,28)	0,09
Stufe 6	234,55 (269,22)	180,94 (246,37)	53,61 (88,80)	0,09
Stufe 7	241,34 (268,50)	208,70 (273,00)	32,64 (69,67)	0,17

Bei Paarung der Stichproben ergibt sich für Stufe 4 eine Differenz der Mittelwerte von 23,92s. Der t-Test dieser Schmerzhöhe führt zu einem p-Wert von $p=0,06$, was als nahezu signifikant zu erachten ist.

4 Diskussion

Diese Untersuchung sollte erstmals experimentell die Frage beantworten, ob und in welchem Ausmaß die Okzipitalis-Nervenstimulation Einfluss auf die Schmerzverarbeitung der mit ONS therapierten Probanden nimmt. Es wird vermutet, dass die ONS die zentral vermittelte Nozizeption in eine schmerzreduzierende Richtung moduliert. Des Weiteren sollte herausgefunden werden, ob die ONS auch Schmerzen, die über das periphere Nervensystem verschaltet werden, verändern kann.

4.1 Exterozeptive Suppression der Aktivität des M. temporalis

Die exterozeptive Suppression der Kaumuskelaktivität auf einen elektrischen Reiz an der lateralen Lippenkommissur ist als antinozizeptiver Schutzmechanismus zu verstehen. Wenn während des Kauvorgangs ein Schmerz durch zum Beispiel einen unwillkürlichen Biss in die Wangeninnenseite auftritt, wird der Kieferöffnungsreflex ausgelöst, um vor Verletzungen körpereigener Strukturen zu schützen. Die Reflexantwort besteht aus zwei Suppressionsphasen.

Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass die Dauer der Suppressionsperioden abhängig ist von der Stärke des Schmerzreizes [15]. Die Verlängerung der Suppressionsperioden bei eingeschalteter Stimulation lässt also die Vermutung zu, dass eine Schmerzmodulation vorliegt, die dazu führt, dass ein größerer Schmerz toleriert werden kann. Folglich liegen somit längere Muskelhemmphasen vor. Diese Verlängerung ist im Bereich der ES 1 mit einer Differenz von 2,4ms im signifikanten Bereich gelegen ($p=0,04$), für die ES 2 konnte ebenfalls eine Verlängerung (7,89ms) aufgezeichnet werden, deren Differenz zu der Dauer bei ausgeschalteter Stimulation allerdings nicht signifikant wurde ($p=0,09$).

Das Vorliegen von Migräne-Kopfschmerzen bei manchen Probanden am Untersuchungstag kann nicht als Erklärung für die veränderten Zeiten der ES 1 und 2 herangezogen werden, da Studien gezeigt haben, dass bei Migräne-Patienten in der Schmerzphase kein verändertes Verhalten bei Auslösung des Kaumuskelreflexes im

Vergleich zu Migräne-Patienten im schmerzfreien Intervall vorliegt [15]. Des Weiteren existiert ebenso wenig eine Differenz der Suppressionsdauer zwischen Migräne-Patienten im Intervall und gesunden Kontrollprobanden [15]. Es ist daher anzunehmen, dass durch die ONS eine Modulation der über den Nucleus spinalis und principalis trigemini verschalteten afferenten Reflexwege bedingt wird.

Die ONS zeigt damit ähnliche Effekte auf Schmerzmechanismen wie in der Migränetherapie wirksame Akutmedikamente [50, 51]. Die Gabe von Sumatriptan 6mg s.c. führte bei 18 Migräne-Patienten zu einer Verlängerung der ES 2, wenn gleichzeitig eine Migräne-Attacke verzeichnet wurde. Weder bei Placebo-Gabe noch bei Gabe von Sumatriptan im Migräne-Intervall zeigte sich dieser Effekt [51]. Gleiches gilt für die Einnahme von ASS. Auch für dieses Pharmakon wurde beschrieben, dass es zur Verlängerung der ES 2 führt. Dies konnte im Vergleich zu Sumatriptan aber sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Migräne-Patienten unabhängig von deren Schmerzkondition dokumentiert werden [50]. Die hohe Variabilität und der begrenzte Umfang der Stichprobe sind limitierende Faktoren, die die statistische Signifikanz der in unserer Untersuchung beschriebenen Befunde reduzieren.

4.2 Blinzelreflex

Mit der Ausrichtung eines Sauerstoffflusses auf ein Auge der Probanden wurde eine corneale Irritation herbeigeführt. Die Reizung der Hornhaut führt zu einer unangenehmen Empfindung, die als Schmerzreiz wahrgenommen wird und einen Abwehrreflex provoziert. Ohne Sauerstofffluss betrug die Blinzelfrequenz bei eingeschalteter Stimulation im Mittel 22,63/min, bei ausgeschalteter Stimulation wurde durchschnittlich 20,63/min geblinzelt. Die Differenz zwischen beiden Werten liegt bei zwei Lidschlägen, was aufgrund der kleinen Anzahl als quasi nicht unterschiedlich eingestuft werden kann ($p=0,7$). Wenn die Sauerstoffzufuhr eingeschaltet war, wurden bei ONS ON 30 Lidschläge pro Minute aufgezeichnet, während bei ausgeschalteter Stimulation 39,38/min dokumentiert wurden. Die Differenz liegt hierbei also bei 9,38 Lidschlägen ($p=0,04$). Des Weiteren ergibt auch

die Paarung der Blinzelfrequenzen zwischen ein- (7,37/min) und ausgestellter (18,75/min) Neuromodulation einen statistisch signifikanten Wert ($p=0,01$).

Es kann daraus gefolgert werden, dass die Okzipitalis-Nervenstimulation dazu führt, dass der Sauerstofffluss als weniger schmerzhaft empfunden wird, da im Vergleich zur ONS OFF-Messung der Abwehrreflex reduziert wurde. Durch die Erhebung der Baseline (Aufzeichnung der Blinzelfrequenz ohne Sauerstoff) kann ausgeschlossen werden, dass die Stimulation allein auch ohne Schmerzreiz zu einer reduzierten Blinzelfrequenz führt. Die Differenz von zwei Lidschlägen in einer Minute ist so gering, dass sie vernachlässigt werden kann. Auch hier wird durch die ONS eine Veränderung in Richtung einer höheren Schmerztoleranz erreicht. Wie auch bei der exterozeptiven Suppression der Kaumuskelaktivität ist auf eine aktive veränderte antinozizeptive Verarbeitung mit Reduktion der Empfindlichkeit für aversive Stimulation zu schließen.

4.3 Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Finger

Jeder Proband wurde durch das Druckalgesimeter auf die Schmerzempfindlichkeit an den Fingern beider Hände untersucht. Es wurden die Zeiten dokumentiert, nach denen die jeweilige Schmerzstufe erreicht wurde (1= gerade spürbarer Schmerz, 2= sehr schwacher Schmerz, 3= schwacher Schmerz, 4= mittlerer Schmerz, 5= starker Schmerz, 6= sehr starker Schmerz, 7= unerträglicher Schmerz), und die Messungen jeweils mit und ohne Stimulation durchgeführt.

Die Versuchsdurchführung zeigte, dass es zu keinem veränderten Schmerzempfinden an den Händen durch die Neurostimulation gekommen ist. Bei einzelnen Patienten zeigte sich während der Untersuchung eine leichte Tendenz in die Richtung, dass Schmerz länger toleriert werden konnte, wenn die Stimulation angeschaltet war. Dies waren jedoch einzelne Vorkommnisse und die Beobachtung lässt sich nicht auf die gesamte Gruppe übertragen. Insgesamt sind die Ergebnisse dieses Experiments sehr heterogen, was noch durch das Ausscheiden mancher Patienten in höheren Schmerzbereichen unterstützt wurde. Des Öfteren wurde von Patienten während der Durchführung keine weitere Schmerzzunahme angegeben, wodurch Zahlenwerte für höhere Schmerzlevel fehlen. Dies geschah bei 160 Einzelmessungen insgesamt 31 Mal, wobei 18 dieser Fälle sich bei eingeschalteter

und 13 bei ausgeschalteter Stimulation ereigneten. Das Fehlen der Werte schränkt die Aussagekraft des Versuches ein.

Der Effekt der ONS auf die periphere Schmerzverarbeitung ist unseres Wissens nach bislang noch nicht untersucht worden, daher ist ein Vergleich unserer Ergebnisse zu vorhandener Literatur nicht möglich.

4.4 Schmerzempfindlichkeit für mechanischen Druck am Kopf

Ähnlich der Messung an den Fingern wurden auch hierbei durch Aufsetzen eines Gewichtes auf den Kopf die Zeiten des Erreichens der Schmerzstufen 1 bis 7 erfasst. Die Dokumentation ergab, dass bei allen Schmerzintensitätsstufen der Schmerz jeweils bei eingeschalteter Stimulation länger ausgehalten werden konnte beziehungsweise geringer war als ohne Stimulation, jedoch wurde dies für keines der jeweiligen Level statistisch signifikant. Es zeichnete sich jedoch eine Tendenz in die Richtung ab, dass die ONS in der Lage ist, die Schmerzempfindlichkeit herabzusenken oder die Schmerztoleranz heraufzusetzen.

4.5 Schlussfolgerung

Die vier experimentellen Analysen ergaben, dass die Okzipitalis-Nervenstimulation trigeminal vermittelte Schmerzreize modulieren kann. Für die ES 1 und den Blinzelreflex konnten statistisch signifikante Ergebnisse verzeichnet werden. Bei der ES 2 und dem Druckschmerz am Kopf waren Tendenzen in Richtung einer Schmerzmodulation zu erkennen, die sich jedoch statistisch nicht als ausreichend erwiesen. Eine Modulation von Schmerzempfindungen, die außerhalb des trigeminovervikalen Komplexes (TCC) vermittelt werden, kann für die ONS nach unseren Ergebnissen nicht belegt werden.

Unsere Daten unterstützen damit die in der Literatur vermutete Schmerzmodulation im Bereich des TCC. Die elektrischen Reize des Stimulators führen über den N. occipitalis major und die Projektion in die C2-Hinterhorn-Neurone, die mit dem Nucleus spinalis n. trigemini anatomisch vergesellschaftet sind, zu einer funktionellen

Modulation dieser Neurone und nachgeschalteter Strukturen des Thalamus. Es zeigt sich, dass mit der Neurostimulation stärkere Schmerzen toleriert werden können. Folglich werden Reize zentral weniger schmerzhaft empfunden. Dadurch erklärt sich auch, dass Kopfschmerzen, die im selben Bereich, nämlich im TCC, moduliert werden, weniger häufig und/ oder weniger stark empfunden werden.

Entsprechend dieser Interpretation zeigt sich keine Änderung der Schmerzwahrnehmung im peripheren Bereich. Wenn die Modulation nur im Bereich des TCC stattfindet, ist es verständlich, dass andernorts verarbeitete Schmerzsignale nicht reduziert werden können.

4.6 Limitationen

Diese Studie weist eine Reihe von limitierenden Faktoren auf.

Die kleine Patientenzahl ist dem Zustand geschuldet, dass die Okzipitalis-Nervenstimulation ein Therapieverfahren ist, das aufgrund der Invasivität als eines der letzten Möglichkeiten bei chronischer Migräne und anderen primären Kopfschmerzerkrankungen angewandt wird. Das bedeutet auch, dass vorausgesetzt wird, dass andere Therapieoptionen den Betroffenen keine oder nur eine sehr ungenügende Schmerzlinderung boten. Aufgrund dieser Bedingungen ist bereits die Verfügbarkeit an Patienten mit implantiertem Stimulator begrenzt. Folglich müssen die gewonnenen Erkenntnisse über die Wirkung der ONS vorsichtig interpretiert werden und bedürfen weiterer Analysen in diesem Bereich.

Unberücksichtigt blieb in unserer Untersuchung, ob die ONS-Therapie bei den Patienten zu einer ausreichenden klinischen Schmerzreduktion geführt hat. In der Literatur wird häufig eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerzfrequenz und/ oder -Intensität als Schwelle für den Erfolg dieser Behandlungsmaßnahme angesehen [39, 43]. Es ging in dieser Studie ausschließlich um die Analyse der Wirkmechanismen auf die akute Schmerzmodulation.

5 Zusammenfassung

Fragestellung. Die Okzipitalis-Nervenstimulation (ONS) ist ein Therapieverfahren für Patienten mit chronischer Migräne, die nicht auf andere Behandlungsmethoden ansprechen. Ziel der Implantation des Stimulators ist es, die Kopfschmerzhäufigkeit und -Intensität zu senken. Es wird vermutet, dass die ONS zur Modulation der zentralen Schmerzverarbeitung führt. Es wurde untersucht, ob die ONS die periphere oder zentrale Schmerzempfindlichkeit im algesimetrischen Experiment verändern kann.

Methodik. In unserer Studie wurden zehn Patienten mit einer ONS-Behandlung im Zeitraum von März 2014 bis Oktober 2014 untersucht. Die Versuchsanordnung beinhaltete experimentelle Modelle zur zentralen und zur peripheren Schmerzverarbeitung. Diese wurden jeweils mit ein- und mit ausgeschalteter ONS durchgeführt. Zur Vermeidung eines Reihenfolgeeffekts startete eine Gruppe mit der ON-Messung, die andere mit der OFF-Messung. Als Maß für die Empfindlichkeit des nozizeptiven Systems wurden Parameter der exterozeptiven Suppression der Aktivität des M. temporalis (ES 1 und ES 2), der standardisierte Blinzelreflex mit einer neu entwickelten quantitativen Analyse, sowie die Schmerzempfindlichkeit auf mechanischen Druck jeweils am Finger und am Kopf erhoben.

Ergebnis. Die ES 1 war bei eingeschalteter Stimulation im Vergleich zur Baseline im Mittel um 2,4ms ($p=0,04$) signifikant verlängert. Die ES 2 dauerte im ON-Zustand im Schnitt 7,89ms länger ($p=0,09$) als im OFF-Modus. Die Anzahl der Lidschläge bei Sauerstoffreizung reduzierte sich mit aktivierter ONS um 9,38 pro Minute signifikant im Vergleich zur Anzahl bei deaktivierter Stimulation ($p=0,04$), die Differenz mit und ohne Sauerstoff bei ONS ON und ONS OFF betrug -11,38 ($p=0,01$). Die Schmerzempfindlichkeit am Finger ergab mit beziehungsweise ohne aktive ONS keine signifikant veränderten Werte. Gleiches gilt auch für die Schmerzempfindlichkeit am Kopf, wobei sich hier eine Tendenz zur Reduktion der Schmerzempfindlichkeit bei aktivierter Stimulation abzeichnete (4= mittlerer Schmerz, Differenz (ONS ON) - (ONS OFF) 23,92s, $p=0,06$).

Schlussfolgerung. Die Okzipitalis-Nervenstimulation aktiviert signifikant zentrale antinozizeptive Reflexaktivitäten im trigeminalen System. Dadurch können stärkere Schmerzen toleriert werden. Unsere Daten untermauern die in der Literatur vermutete Einwirkung der ONS auf antinozizeptive Aktivitäten des trigeminozervikalen Komplexes über den N. occipitalis major. Einen Effekt auf periphere Schmerzmechanismen kann unsere Studie nicht belegen.

6 Literatur

1. Göbel, H., *Migräne: Diagnostik, Therapie, Prävention*. 1st ed. 2012, Kiel: Springer.
2. *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain*. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia, 1988. 8 Suppl 7: p. 1-96.
3. Headache Classification Committee of the International Headache, S., *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia, 2013. 33(9): p. 629-808.
4. Lauritzen, M., *Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression*. Acta Neurol Scand Suppl, 1987. 113: p. 1-40.
5. Malhotra, R., *Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation*. Ann Indian Acad Neurol, 2016. 19(2): p. 175-82.
6. Moskowitz, M.A., *Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine*. Neurology, 1993. 43(6 Suppl 3): p. S16-20.
7. Maertens de Noordhout, A., Timsit-Berthier, M., Timsit, M., and Schoenen, J., *Contingent negative variation in headache*. Ann Neurol, 1986. 19(1): p. 78-80.
8. Park, J.W., Chu, M.K., Kim, J.M., Park, S.G., and Cho, S.J., *Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications*. PLoS One, 2016. 11(2): p. e0149577.
9. Zaeem, Z., Zhou, L., and Dilli, E., *Headaches: a Review of the Role of Dietary Factors*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. 16(11): p. 101.
10. Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B.S., Palta, P., Esko, T., Pers, T.H., Farh, K.H., Cuenca-Leon, E., Muona, M., Furlotte, N.A., Kurth, T., Ingason, A., McMahon, G., Ligthart, L., Terwindt, G.M., Kallela, M., Freilinger, T.M., Ran, C., Gordon, S.G., Stam, A.H., Steinberg, S., Borck, G., Koiranen, M., Quaye, L., Adams, H.H., Lehtimäki, T., Sarin, A.P., Wedenoja, J., Hinds, D.A., Buring, J.E., Schurks, M., Ridker, P.M., Hrafnisdóttir, M.G., Stefansson, H., Ring, S.M., Hottenga, J.J., Penninx, B.W., Farkkila, M., Arto, V., Kaunisto, M., Vepsäläinen, S., Malik, R., Heath, A.C., Madden, P.A., Martin, N.G., Montgomery, G.W., Kurki, M.I., Kals, M., Magi, R., Parn, K., Hamalainen, E., Huang, H., Byrnes, A.E., Franke, L., Huang, J., Stergiakouli, E., Lee, P.H., Sandor, C., Webber, C., Cader, Z., Muller-Myhsok, B., Schreiber, S., Meitinger, T., Eriksson, J.G., Salomaa, V., Heikkilä, K., Loehrer, E., Uitterlinden, A.G., Hofman, A., van Duijn, C.M., Cherkas, L., Pedersen, L.M., Stubhaug, A., Nielsen, C.S., Mannikko, M., Mihailov, E., Milani, L., Gobel, H., Esserlind, A.L., Christensen, A.F., Hansen, T.F., Werge, T., Consortium, I.H.G., Kaprio, J., Aromaa, A.J., Raitakari, O., Ikram, M.A., Spector, T., Jarvelin, M.R., Metspalu, A., Kubisch, C., Strachan, D.P., Ferrari, M.D., Belin, A.C., Dichgans, M., Wessman, M., van den Maagdenberg, A.M., Zwart, J.A., Boomsma, D.I., Smith, G.D., Stefansson, K., Eriksson, N., Daly, M.J., Neale, B.M., Olesen, J., Chasman, D.I., Nyholt, D.R. and Palotie, A., *Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine*. 2016. 48(8): p. 856-66.
11. Meletiche, D.M., Lofland, J.H., and Young, W.B., *Quality-of-life differences between patients with episodic and transformed migraine*. Headache, 2001. 41(6): p. 573-8.
12. Bigal, M.E., Rapoport, A.M., Lipton, R.B., Tepper, S.J., and Sheftell, F.D., *Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine*. Headache, 2003. 43(4): p. 336-42.
13. Munakata, J., Hazard, E., Serrano, D., Klingman, D., Rupnow, M.F., Tierce, J., Reed, M., and Lipton, R.B., *Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study*. Headache, 2009. 49(4): p. 498-508.

14. Blumenfeld, A.M., Varon, S.F., Wilcox, T.K., Buse, D.C., Kawata, A.K., Manack, A., Goadsby, P.J., and Lipton, R.B., *Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS)*. *Cephalalgia*, 2011. 31(3): p. 301-15.
15. Göbel, H., *Die Kopfschmerzen: Ursachen, Mechanismen, Diagnostik, Therapie*. 2nd ed. 2004, Berlin: Springer.
16. Webster, L., *Occipital Nerve Stimulation for Migraine*. *US Neurological Disease* 2007, 2007: p. 33,34.
17. Tavanaiepour, D. and Levy, R.M., *Peripheral neuromodulation for treatment of chronic migraine headache*. *Neurosurg Clin N Am*, 2014. 25(1): p. 11-4.
18. Landau, B. and Levy, R.M., *Neuromodulation techniques for medically refractory chronic pain*. *Annu Rev Med*, 1993. 44: p. 279-87.
19. Weiner, R.L. and Reed, K.L., *Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia*. *Neuromodulation*, 1999. 2(3): p. 217-21.
20. Picaza, J.A., Hunter, S.E., and Cannon, B.W., *Pain suppression by peripheral nerve stimulation. Chronic effects of implanted devices*. *Appl Neurophysiol*, 1977. 40(2-4): p. 223-34.
21. Matharu, M.S., Bartsch, T., Ward, N., Frackowiak, R.S., Weiner, R., and Goadsby, P.J., *Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study*. *Brain*, 2004. 127(Pt 1): p. 220-30.
22. Jenkins, B. and Tepper, S.J., *Neurostimulation for primary headache disorders, part 1: pathophysiology and anatomy, history of neuromodulation in headache treatment, and review of peripheral neuromodulation in primary headaches*. *Headache*, 2011. 51(8): p. 1254-66.
23. Melzack, R. and Wall, P.D., *Pain mechanisms: a new theory*. *Science*, 1965. 150(3699): p. 971-9.
24. Wall, P.D., *The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement*. *Brain*, 1978. 101(1): p. 1-18.
25. Young, W.B. and Silberstein, S.D., *Occipital nerve stimulation for primary headaches*. *J Neurosurg Sci*, 2012. 56(4): p. 307-12.
26. Goadsby, P.J., Bartsch, T., and Dodick, D.W., *Occipital nerve stimulation for headache: mechanisms and efficacy*. *Headache*, 2008. 48(2): p. 313-8.
27. Goadsby, P.J. and Zagami, A.S., *Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat*. *Brain*, 1991. 114 (Pt 2): p. 1001-11.
28. Goadsby, P.J., Knight, Y.E., and Hoskin, K.L., *Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat*. *Pain*, 1997. 73(1): p. 23-8.
29. Hoskin, K.L., Bulmer, D.C., Lasalandra, M., Jonkman, A., and Goadsby, P.J., *Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation*. *J Anat*, 2001. 198(Pt 1): p. 29-35.
30. Bartsch, T. and Goadsby, P.J., *Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater*. *Brain*, 2003. 126(Pt 8): p. 1801-13.
31. Magis, D., Bruno, M.A., Fumal, A., Gerardy, P.Y., Hustinx, R., Laureys, S., and Schoenen, J., *Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study*. *BMC Neurol*, 2011. 11: p. 25.
32. Bahra, A., Matharu, M.S., Buchel, C., Frackowiak, R.S., and Goadsby, P.J., *Brainstem activation specific to migraine headache*. *Lancet*, 2001. 357(9261): p. 1016-7.
33. Kovacs, S., Peeters, R., De Ridder, D., Plazier, M., Menovsky, T., and Sunaert, S., *Central effects of occipital nerve electrical stimulation studied by functional magnetic resonance imaging*. *Neuromodulation*, 2011. 14(1): p. 46-55; discussion 56-7.
34. Plazier, M., Vanneste, S., Dekelver, I., Thimineur, M., and De Ridder, D., *Peripheral nerve stimulation for fibromyalgia*. *Prog Neurol Surg*, 2011. 24: p. 133-46.

35. Göbel, A., Göbel, C., Heinze, A., Heinze-Kuhn, K., Petersen, I., Meinecke, C., Clasen, S., Niederberger, U., Rasche, D., Mehdorn, H.M., and Göbel, H., *Imaging sensory effects of occipital nerve stimulation: a new computer-based method in neuromodulation*. *Brain Stimul*, 2015. 8(2): p. 295-8.
36. Göbel, A., Göbel, C., Heinze, A., Heinze-Kuhn, K., Petersen, I., Meinecke, C., Clasen, S., Niederberger, U., Rasche, D., Mehdorn, H.M., and Göbel, H., *Relationship between induced cognitive and affective qualities of sensation and clinical effects of occipital nerve stimulation in the treatment of chronic migraine*. *Cephalalgia*, 2015. 35(6 Suppl): p. 58-59.
37. Schünke, M., Schulte, E., and Schumacher, U., *Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2nd ed. 2009, Stuttgart: Thieme.
38. Göbel, A., Göbel, C., Heinze, A., Heinze-Kuhn, K., Petersen, I., Meinecke, C., Clasen, S., Niederberger, U., Rasche, D., Mehdorn, H.M., and Göbel, H., *Optimizing treatment effects of occipital nerve stimulation by adjusting stimulation parameters in the treatment of chronic migraine*. *Cephalalgia*, 2015. 35(6 Suppl): p. 64.
39. Saper, J.R., Dodick, D.W., Silberstein, S.D., McCarville, S., Sun, M., and Goadsby, P.J., *Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study*. *Cephalalgia*, 2011. 31(3): p. 271-85.
40. Dodick, D.W., Silberstein, S.D., Reed, K.L., Deer, T.R., Slavin, K.V., Huh, B., Sharan, A.D., Narouze, S., Mogilner, A.Y., Trentman, T.L., Ordia, J., Vaisman, J., Goldstein, J., and Mekhail, N., *Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study*. *Cephalalgia*, 2015. 35(4): p. 344-58.
41. Popeney, C.A. and Alo, K.M., *Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine*. *Headache*, 2003. 43(4): p. 369-75.
42. Stewart, W.F., Lipton, R.B., Dowson, A.J., and Sawyer, J., *Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability*. *Neurology*, 2001. 56(6 Suppl 1): p. S20-8.
43. Silberstein, S.D., Dodick, D.W., Saper, J., Huh, B., Slavin, K.V., Sharan, A., Reed, K., Narouze, S., Mogilner, A., Goldstein, J., Trentman, T., Vaisman, J., Ordia, J., Weber, P., Deer, T., Levy, R., Diaz, R.L., Washburn, S.N., and Mekhail, N., *Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study*. *Cephalalgia*, 2012. 32(16): p. 1165-79.
44. Göbel, A., Göbel, C., Heinze, A., Heinze-Kuhn, K., Petersen, I., Meinecke, C., Clasen, S., Niederberger, U., Rasche, D., Mehdorn, H.M., and Göbel, H., *Occipital nerve stimulation in the treatment of chronic migraine: experiences of two years*. *J Headache Pain*, 2014. 15 Suppl 1: p. M5.
45. Jasper, J.F. and Hayek, S.M., *Implanted occipital nerve stimulators*. *Pain Physician*, 2008. 11(2): p. 187-200.
46. Chen, Y.F., Bramley, G., Unwin, G., Hanu-Cernat, D., Dretzke, J., Moore, D., Bayliss, S., Cummins, C., and Lilford, R., *Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2015. 10(3): p. e0116786.
47. Schoenen, J., Jamart, B., Gerard, P., Lenarduzzi, P., and Delwaide, P.J., *Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache*. *Neurology*, 1987. 37(12): p. 1834-6.
48. Schiebler, T.H. and Korf, H.-W., *Anatomie*. 10th ed. 2007: Steinkopff Verlag.
49. Göbel, H., *Schmerzmessung: Theorie - Methodik - Anwendung bei Kopfschmerz*. 1992, Stuttgart, Jena, New York: Fischer. 304.
50. Göbel, H., Ernst, M., Jeschke, J., Keil, R., and Weigle, L., *Acetylsalicylic acid activates antinociceptive brain-stem reflex activity in headache patients and in healthy subjects*. *Pain*, 1992. 48(2): p. 187-95.
51. Göbel, H., Krapat, S., Dworschak, M., Heuss, D., Ensink, F.B., and Soyka, D., *Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity during migraine attack and migraine interval before and after treatment with sumatriptan*. *Cephalalgia*, 1994. 14(2): p. 143-8.

7 Anhang

7.1 Patienteninformation

Titel der Studie

Wirkmechanismen der Okzipitalis-Nervenstimulation (ONS) auf die zentrale und periphere Schmerzverarbeitung bei chronischer Migräne

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,
aufgrund einer bislang therapieresistenten chronischen Migräne hatten Sie sich zu einer Neuromodulationstherapie in Form der Okzipitalis-Nervenstimulation (ONS) entschieden.

Zweck der Studie

Der Zweck dieser Studie ist es herauszufinden, ob und in welchem Ausmaß die Schmerzwahrnehmung durch die ONS herabgesetzt ist.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung in unserem Behandlungszentrum entstehen.

Ablauf der Studie

Die vorgesehenen Untersuchungen sollen im Anschluss an einen regulären Nachsorgetermin in unserem Behandlungszentrum durchgeführt werden. Der Zeitaufwand wird sich auf ca. zwei Stunden belaufen. Die Untersuchung beinhaltet eine Versuchsreihe, die zweimal durchgeführt werden soll. Dazwischen liegt eine Pause von ca. einer Stunde, in der Sie Ihr ONS-Gerät ausschalten sollen. Nach der zweiten Untersuchungsrunde kann das Gerät wieder angeschaltet werden. Die Untersuchung ist damit beendet und es ist im Rahmen der Studie keine weitere Sitzung erforderlich.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Im Rahmen der Untersuchung werden bei Ihnen zur Messung der Schmerzempfindlichkeit in einem standardisierten Versuchsaufbau mit einem Druckstempel Schmerzen am Finger und am Kopf erzeugt. Sie selbst bestimmen durch Angabe der Schmerzschwelle (Beginn der Schmerzempfindung) und der Schmerztoleranzgrenze (maximal noch tolerierbarer Schmerz) die Dauer und das Ausmaß des erzeugten Schmerzes. Die Schmerzen werden sofort nach Entfernung des auslösenden Reizes nachlassen, es kommt zu keiner Schädigung des Gewebes. In einem weiteren Versuchsaufbau erfolgt mehrfach eine kurze, als schmerzhaft wahrgenommene elektrische Reizung an der Lippenkommissur zur Auslösung des Kieferöffnungsreflexes. Der erzeugte Schmerz liegt nur wenig über der Schmerzwahrnehmungsgrenze. Im letzten Versuch wird Luft gegen Ihre Hornhaut geblasen und die Reaktion der Augen innerhalb eines definierten Zeitfensters ermittelt.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie

Durch Teilnahme an der Studie tragen Sie möglicherweise zur weiteren Aufklärung der Funktionsweise der ONS-Therapie bei.

Vorzeitige Beendigung der Studie

Ihre Teilnahme ist freiwillig und Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Studie vorzeitig beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre ärztliche Versorgung in unserem Behandlungszentrum entstehen.

Ansprechpartner

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Prof. Dr. Hartmut Göbel
Schmerzklinik Kiel
Heikendorfer Weg 9-27
24149 Kiel
Tel. 0431-20099150

7.2 Einwilligungserklärung

Titel der Studie

Wirkmechanismen der Okzipitalis-Nervenstimulation (ONS) auf die zentrale und periphere Schmerzverarbeitung bei chronischer Migräne

Vorname und Name der Probandin / des Probanden in

Druckbuchstaben:

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin vonausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und ausreichend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.

Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für wissenschaftliche Veröffentlichungen einverstanden.

Eine Kopie der Probandeninformation und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

Datum u. Unterschrift der Probandin / des Probanden

Datum u. Unterschrift des Studienarztes

7.3 Ethik-Votum

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwaneberg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Hartmut Göbel
Schmerzlinik Kiel
Heikendorfer Weg 9-27
24149 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 0431 / 597-1809
Telefax 0431 / 597-5333
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 24. Februar 2014

AZ.: D 426/14 (bitte stets angeben)
Studienplan: Effekt der Neuromodulation durch Occipitalis-Nervenstimulation (ONS) auf die zentrale und periphere Schmerzverarbeitung bei chronischen Migränepatienten – Studienplan, Probandeninformation und Einwilligungserklärung
Studienleiter: Prof. Dr. med. Hartmut Göbel, Schmerzlinik Kiel
Antrag vom: 17. Februar 2014 (Eingang: 18. Februar 2014 per Email)
Doktorarbeit cand. med. Svenja Clasen

Sehr geehrter Herr Kollege Göbel,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Wir bitten um Beachtung folgender Hinweise:

1. Die Ethik-Kommission geht davon aus, dass die Daten der Studienteilnehmer den Vorgaben des Datenschutzes entsprechend pseudonymisiert bzw. anonymisiert werden. Dies sollte in der Probeninformation und Einverständniserklärung laienverständlich erklärt werden.
2. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
3. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei dem Projektleiter und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.
4. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.
5. Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre ohne tatkräftige Unterstützung einiger Menschen nicht zu realisieren gewesen, bei denen ich mich ganz herzlich bedanken möchte.

Ein besonders großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Hartmut Göbel für die Möglichkeit, diese Studie durchzuführen sowie für die intensive Betreuung, die Hilfe bei auftauchenden Fragen und die Förderung. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Des Weiteren danke ich den Patienten, die sich zur Teilnahme bereit erklärt haben. Ohne ihre Einwilligung wäre die Untersuchung nicht möglich gewesen.

Ich danke außerdem Dr. Axel Heinze, der mir sowohl bei Untersuchungsdesign als auch bei Patientenauswahl beratend zur Seite stand.

Mein Dank gilt auch Andrea Fromm, Kirsten Mielke und Viola Richter, die mich bei der terminlichen Organisation und der Patientenrekrutierung unterstützt haben.

Meiner Schwester Dr. Katrin Clasen danke ich dafür, dass sie meine Arbeit Korrektur gelesen hat und sich stets Zeit genommen hat, meine Fragen zu beantworten.

Ich danke meiner Familie für die Geduld, die bedingungslose Liebe und die Unterstützung, die ich während des Studiums und der Promotionszeit erfahren durfte. Ihr habt mir Kraft gegeben und nicht aufgehört, mich zu motivieren und zu bestärken. Ich danke Euch von ganzem Herzen, denn ich hätte es ohne Euch nicht geschafft!

9 Lebenslauf

Svenja Clasen

12.10.1991 in Flensburg



Berufliche Tätigkeit

Seit 01/2016

Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. Abend, Bordesholm

Hochschulausbildung

10/2010 - 11/2015

Studium der Zahnmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

09/2011

Naturwissenschaftliche Vorprüfung

03/2013

Zahnärztliche Vorprüfung

11/2015

Zahnärztliche Prüfung und Erhalt der Approbation

Promotion

11/2013 - 07/2017

Anfertigung der Dissertation

Schulbildung

08/1997 - 07/2001

Grundschule Tarp

09/2001 - 06/2010

Bernstorff-Gymnasium Satrup

06/2010

Allgemeine Hochschulreife

Nebentätigkeiten

01-03/2012

Tutorin im Präparierkurs, Institut für Anatomie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Abstracts/ Vorträge

09/2014

Göbel A., Göbel C., Heinze A., Heinze-Kuhn K., Petersen I., Meinecke C., **Clasen S.**, Niederberger U., Rasche D., Mehdorn H. M., Göbel H.

Occipital nerve stimulation in the treatment of chronic migraine: experiences of two years

Journal of Headache and Pain 15: M5

03/2015

Göbel A., Göbel C., Heinze A., Heinze-Kuhn K., Petersen I., Meinecke C., **Clasen S.**, Niederberger U., Rasche D., Mehdorn H. M., Göbel H.

Imaging sensory effects of occipital nerve stimulation: a new computer-based method in neuromodulation

Brain Stimulation 8: 295-298

- 05/2015 Göbel C., **Clasen S.**, Göbel A. , Heinze A., Heinze-Kuhn K., Petersen I., Meinecke C., Niederberger U., Rasche D., Mehdorn H. M., Göbel H.
Effect of occipital nerve stimulation on central pain processing in patients with chronic migraine
Poster-Präsentation, 17. Kongress der International Headache Society, Valencia
- 05/2015 Göbel A., Göbel C., Heinze A., Heinze-Kuhn K., Petersen I., Meinecke C., **Clasen S.**, Niederberger U., Rasche D., Mehdorn H. M., Göbel H.
Relationship between induced cognitive and affective qualities of sensation and clinical effects of occipital nerve stimulation in the treatment of chronic migraine
Cephalalgia 35: 58-59
- 05/2015 Göbel A., Göbel C., Heinze A., Heinze-Kuhn K., Petersen I., Meinecke C., **Clasen S.**, Niederberger U., Rasche D., Mehdorn H. M., Göbel H.
Optimizing treatment effects of occipital nerve stimulation by adjusting stimulation parameters in the treatment of chronic migraine
Cephalalgia 35: 64