

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroI Neurochir Psychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Chronische Migräne: Therapie

Therapieresistenz und

Neuromodulation – Ein

Konsensus-Statement

Wöber Ch

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (3), 163-170

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroI Neurochir Psychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausclick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Chronische Migräne: Therapie, Therapieresistenz und Neuromodulation – Ein Konsensus-Statement

Prim. Dr. Gernot **Luthringshausen** (Vorsitz)

Universitätsklinikum für Neurologie, Salzburg; Präsident der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft

Univ.-Prof. Dr. Francois **Alesch**

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gregor **Brössner**

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck; Leiter der Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerzen, Mitglied im Vorstand der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft

Univ.-Prof. Dr. Sabine **Sator-Katzenschlager**

Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Medizinische Universität Wien; Stellvertretende Leiterin der Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie

Univ.-Prof. Dr. Jan **Vesper**

Abteilung Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Univ.-Prof. Dr. Peter **Wessely**

Facharzt für Neurologie; Mitglied im Vorstand der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft

Univ.-Prof. Dr. Christian **Wöber**

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien; Leiter des Spezialbereiches Kopfschmerz

■ Einleitung

In der Global Burden of Disease Study der Weltgesundheitsorganisation nimmt Migräne unter 289 Erkrankungen die 7. Stelle ein [1, 2]. Die Einjahresprävalenz der Migräne liegt im Mittel bei 11 % [3]. 3–4 % der Erwachsenen haben einen chronischen Kopfschmerz, das heißt, es bestehen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten mehr Tage mit als ohne Kopfschmerzen [3, 4]. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz der chronischen Migräne (CM) bei 1,4–2,2 % [4]. Unter Patienten mit episodischer Migräne entwickelten jährlich 2,5 % eine CM [5]. Bei Patienten mit CM blieb diese Diagnose bei > 50 % für mindestens 1 Jahr und bei einem Drittel für mindestens 3 Jahre bestehen, während lediglich ein Viertel einen Rückgang der Kopfschmerzhäufigkeit auf < 10 Tage pro Monat zeigte [4].

Patienten mit CM leiden unter einer schlechteren Lebensqualität als Patienten mit episodischer Migräne. Sie sind in ihrem Alltagsleben deutlich stärker eingeschränkt und weisen vermehrt Angst- und Depressionserkrankungen auf [6]. Vor diesem Hintergrund nehmen diese Patienten mehr Ressourcen des Gesundheitssystems in Anspruch [6].

Eine spezielle Subgruppe sind jene Patienten mit CM, die auf adäquate Therapieversuche nicht ansprechen und unter streng definierten Kriterien Kandidaten für den Einsatz eines neuromodulierenden Verfahrens sind [7].

Ziel dieser Publikation ist es, die Diagnose der CM, aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Migräne im Allgemeinen und der CM im Besonderen, Kriterien der Therapieresistenz sowie Indikation und Wirksamkeit der Stimulation der Nn. occipitales („occipital nerve stimulation“ [ONS]), deren praktische Durchführung und Komplikationen darzustellen. Zu die-

sem Zweck haben Kopfschmerzspezialisten sowie Anästhesisten und Neurochirurgen mit Expertise in der Neuromodulation im Rahmen einer ausführlichen Diskussion das nachstehende Konsensus-Statement für Österreich erstellt.

■ Diagnose

Laut aktueller Definition der „International Classification of Headache Disorders (ICHD-3-beta)“ liegt eine CM dann vor, wenn seit mindestens 3 Monaten an mindestens 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen auftreten, die sich an mindestens 8 Tagen als Migräne manifestieren [8]. Die genauen Kriterien der CM sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei vielen Patienten mit CM besteht zudem übermäßiger Medikamentengebrauch („medication overuse headache“ [MOH]). Zur Diagnose siehe Tabelle 2.

■ Behandlung von Migräne und chronischer Migräne

Die medikamentöse Therapie der Migräne lässt sich in 2 unterschiedliche Ansätze unterteilen: Therapie der Migräneattacke und Intervalltherapie bzw. Prophylaxe. Für beide Bereiche stehen medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Verfügung [9]. Ziel der Therapie ist es, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und bei Patienten mit häufigen Attacken der Entwicklung einer CM und eines MOH vorzubeugen.

Akuttherapie der Migräne

Das Behandlungsziel der medikamentösen Therapie ist eine Rückkehr zur üblichen Aktivität innerhalb von 2 Stunden. Die Therapie sollte zum optimalen Zeitpunkt erfolgen, üblicherweise sobald der Patient erkennt, dass sich eine Migräneatta-

Tabelle 1: Diagnosekriterien der CM (ICHD-3-beta). Nach [8].

- Anamnese einer Migräne ohne/mit Aura entsprechend den ICHD-3-beta-Kriterien (1.1, 1.2).
- Für mindestens 3 Monate mindestens 15 Kopfschmerztag pro Monat, darunter mindestens 8 Tage mit Migräne.
- Der Kopfschmerz wird als Migräne gewertet, wenn die Kriterien der Migräne ohne/mit Aura erfüllt sind oder der Kopfschmerz mit einem Triptan- oder Ergotaminpräparat erfolgreich behandelt war.
- Der Kopfschmerz ist durch keine andere ICHD-3-beta-Diagnose besser erklärbar.

Tabelle 2: Diagnosekriterien des Kopfschmerzes bei übermäßigem Medikamentengebrauch („medication overuse headache“ [MOH], ICHD-3-beta). Nach [8].

- Kopfschmerz an ≥ 15 Tagen pro Monat
- Regelmäßige Einnahme (über ≥ 3 Monate) von
 - Analgetika oder NSAR an ≥ 15 Tagen/Monat
 - Mischanalgetika, Ergotaminen, Triptanen, Opioiden oder Kombinationen verschiedener Substanzen an ≥ 10 Tagen/Monat
- Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser begründet

cke entwickelt. Angesichts des Risikos eines medikamentenbedingten Kopfschmerzes muss die Zahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation auf < 10 pro Monat begrenzt werden.

Leicht- bis mittelgradige Kopfschmerzattacken werden primär mit Nichtopioid-Analgetika oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in geeigneter Dosierung behandelt. Medikamente der ersten Wahl sind Acetylsalicylsäure und Ibuprofen, Mittel der weiteren Wahl sind Diclofenac, Naproxen, Metamizol und Paracetamol sowie bedarfsweise Antiemetika (auch im Hinblick auf eine bessere Resorption der Analgetika).

Bei mittelschweren bis schweren Attacken sowie auch bei fehlender Wirksamkeit der oben angeführten Maßnahmen werden migränespezifische Medikamente, in erster Linie Triptane, eingesetzt, die im Bedarfsfall mit NSAR kombiniert werden können.

Ergotamintartrat hat seine Bedeutung als Migränetherapeutikum mittlerweile eingebüßt. Dihydroergotamin ist als Nasenspray im Einzelfall einsetzbar.

Migräneprophylaxe

Eine prophylaktische Therapie wird bei höherer Anfallsfrequenz, besonders lange anhaltenden oder intensiven Attacken sowie bei unzureichender Wirkung oder Unverträglich-

keit von Akutmedikamenten bzw. deren Kontraindikationen eingeleitet [9].

Pharmakoprophylaxe

Bei der Therapieentscheidung sollten Komorbiditäten und das Nebenwirkungsprofil der Medikation berücksichtigt werden.

Therapiemittel der ersten Wahl sind die Betablocker Metoprolol und Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin und die Antikonvulsiva Topiramamat und Valproinsäure (Tab. 3). Mittel der zweiten Wahl sind unter anderem das Trizyklikum Amitriptylin (bis 75 mg/d), der Betablocker Bisoprolol (5–10 mg/d), aber auch andere Antihypertensiva, wie Lisinopril (20 mg/d) und Candesartan (16 mg/d).

Nichtmedikamentöse Prophylaxe

Das Erkennen und der richtige Umgang mit Triggerfaktoren stehen an erster Stelle der vorbeugenden Maßnahmen. Die Strategien, die im Umgang mit Triggerfaktoren zur Verfügung stehen, umfassen Lebensstilmodifikation, Entspannungstechniken, gezielte Vermeidung von Triggern, gegebenenfalls aber auch bewusste Exposition und pharmakologische Maßnahmen. Besonderes Augenmerk sollte dem Zusammenhang zwischen Migräne und Menstruation geschenkt werden [10].

Unter den nichtmedikamentösen prophylaktischen Maßnahmen haben Entspannungstraining, z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Biofeedback und Verhaltenstherapie die größte Bedeutung. Ausdauersport und Akupunktur können ebenfalls eingesetzt werden.

Spezifische Therapie der chronischen Migräne

Die Zahl der prospektiv randomisierten Studien zur CM ist gering, da einerseits die heute gültige Definition seit < 10 Jahren verwendet wird und andererseits Patienten, welche die Kriterien für eine CM erfüllen, aus früheren Studien häufig ausgeschlossen wurden [4].

Die Therapie des akuten Migräneanfalls ist bei CM grundsätzlich nicht anders als bei episodischer Migräne. Angesichts des hohen MOH-Risikos sollten Akutmedikamente restriktiv eingesetzt und auf < 3 Tage pro Woche beschränkt werden.

Risikofaktoren der CM sind in Tabelle 4 und Empfehlungen zur multimodalen Therapie in Tabelle 5 zusammengefasst.

Zur pharmakologischen Behandlung der CM liegen randomisierte kontrollierte Studien für Topiramamat [11–13] und Onabotulinumtoxin A [14–16] vor. Begrenzte Hinweise auf Basis ein-

Tabelle 3: Medikamentöse Migräneprophylaxe

| | Initialdosis (mg/d) | Zieldosis (mg/d) | Einsatz bevorzugt bei | Einsatz vermeiden bei |
|-------------|---------------------|------------------|--|---|
| Propranolol | 20 | 80–160 | Hypertonie, Tachykardie, essenziellem Tremor | Asthma, COPD, AV-Block, Bradykardie, Hypotonie, Psoriasis, Leistungssport |
| Metoprolol | 25 | 100–200 | Wie Propranolol | Wie Propranolol |
| Flunarizin | 5 | 5–10 | KI gg. Betablocker | Depression, Übergewicht, Parkinson |
| Topiramamat | 25 | 75–100 | Übergewicht | Nephrolithiasis, Untergewicht |
| Valproat | 150–300 | 600–1500 | Depression, Epilepsie, Schlafstörung | Lebererkrankungen |

Tabelle 4: Risikofaktoren, die die Entwicklung einer chronischen Migräne begünstigen können. Nach [4].

- Alter
- Geringe Bildung
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Gehirnverletzung
- Adipositas
- Hohe Attackenfrequenz
- Übermäßiger Medikamentenkonsum
- Übermäßiger Koffeinkonsum
- Schnarchen
- Andere Schmerzerkrankungen

Tabelle 5: Multimodale Therapie der chronischen Migräne. Nach [5, 9].

- Nichtpharmakologisch
 - Aufklärung
 - Triggerfaktoren
 - Lebensstil
 - Entspannungstraining
 - Verhaltenstherapie
 - Ausdauersport
- Pharmakologisch
 - Topiramate
 - Valproinsäure, Gabapentin, Tizanidin, Amitriptylin
 - Andere Prophylaktika
- Behandlung von Komorbiditäten
- Botulinumtoxin
- Neuromodulation

zerner randomisierter kontrollierter Studien gibt es für Tizanidin [17], Gabapentin [18], Valproinsäure [19] und Amitriptylin [20].

Die Pharmakoprophylaxe ist jedenfalls in ausreichend hoher Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten durchzuführen.

Es herrscht Expertenkonsens, dass nichtpharmakologische Maßnahmen einen wesentlichen Bestandteil der Therapie der CM darstellen, auch wenn die wissenschaftliche Evidenz aus kontrollierten Studien begrenzt ist.

Topiramate

Für Topiramate liegen 3 prospektive, randomisierte kontrollierte Studien bei CM vor [11–13], in welche Patienten mit oder ohne übermäßigen Medikamentengebrauch eingeschlossen wurden. In allen 3 Studien fand sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Topiramate über Placebo.

Botulinumtoxin

Onabotulinumtoxin A ist in der Therapie der chronischen, nicht aber der episodischen Migräne wirksam [14–16, 21].

Seit Ende 2012 ist diese Therapie auch in Österreich zugelassen. Basis für deren Zulassung waren die PREEMPT-Studien, in denen je 5 Einheiten Onabotulinumtoxin A an 31 vordefinierte Stellen, also insgesamt 155 Einheiten, verabreicht wurden und die Möglichkeit bestand, zusätzliche Injektions-

punkte zu wählen und die Dosis auf 195 Einheiten zu erhöhen [14–16].

In der Analyse der gepoolten Ergebnisse [16] zeigte sich sowohl für den primären Endpunkt (die Zahl der Kopfschmerz-tage) als auch für alle sekundären Endpunkte, ausgenommen die Einnahme von Akutmedikation, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Onabotulinumtoxin A. Die mittlere Zahl der Kopfschmerztage sank zwischen Baseline und Woche 24 unter Onabotulinumtoxin A um 8,4, unter Placebo um 6,6 ($p < 0,001$). Die Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A war unabhängig vom Vorliegen eines MOH.

Onabotulinumtoxin A soll bei CM nur von Neurologen eingesetzt werden, die in der Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen erfahren sind [9]. Die Applikation soll nach dem PREEMPT-Schema erfolgen und gegebenenfalls alle 12 Wochen wiederholt werden. Nach 1 Jahr sollte durch eine Therapiepause evaluiert werden, ob ein Weiterführen der Therapie erforderlich ist.

Die Tatsache, dass die Therapie mit Onabotulinumtoxin A bei therapierefraktärer CM derzeit nicht im Erstattungskatalog der Krankenversicherungen enthalten ist, schränkt die Verwendung dieses Verfahrens in der Praxis ein.

Chronische Migräne und übermäßiger Medikamentengebrauch

Ein übermäßiger Gebrauch von Akutmedikation ist bei CM häufig und findet sich bei 50 % der Patienten mit CM in Kopfschmerzkliniken [5].

Bei allen Patienten mit CM ist eine Aufklärung über das Risiko des medikamentenbedingten Kopfschmerzes unabdingbar. Bei Patienten, bei denen ein übermäßiger Medikamentengebrauch besteht, ist die Entzugsbehandlung mit Absetzen der kopfschmerzauslösenden Medikation die Therapie der Wahl [22].

Neuromodulation

Die Wirksamkeit der Neuromodulation wird gegenwärtig in einer Reihe von Studien zu nichtinvasiven und invasiven Verfahren untersucht. Große randomisierte kontrollierte Studien liegen derzeit ausschließlich für die Stimulation der Nn. occipitales vor. Die ONS („occipital nerve stimulation“) wurde bei therapierefraktärer CM von Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz als experimentelles Verfahren eingestuft, von der European Headache Federation unter Hinweis auf eine begrenzte Evidenz als akzeptabel und vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Großbritannien) als wirksam, wenn auch bei fehlenden Langzeitergebnissen [7, 23, 24].

Als pathophysiologische Grundlagen der ONS wird eine Reihe von Mechanismen diskutiert [25]. Die Stimulation eines peripheren Nerven, z. B. durch eine frequenzabhängige Modulation der Nervenleitgeschwindigkeit, wirkt sich auf den Nerv selbst aus. Weiters werden segmentale Effekte im Sinne der „Gate-control“-Theorie angenommen. Dabei modulieren nichtnozizeptive, afferente A- β -Fasern segmental den nozizeptiven Input aus A- δ - und C-Fasern. Eine Besonderheit ist die Konvergenz nozizeptiver Afferenzen des N. trigeminus

Tabelle 6: Kriterien für therapierefraktäre CM. Mod. nach [30–32].

- Der Kopfschmerz erfüllt die ICHD-3-beta-Kriterien der CM und besteht seit mindestens 24 Monaten.
- Der Kopfschmerz führt zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und/oder der sozioökonomischen Situation des Patienten.
- Die Beachtung von Triggerfaktoren und Lebensstilmodifikation erbrachte keine maßgebliche Besserung der Kopfschmerzen.
- Mindestens 3 adäquate Therapieversuche mit prophylaktischer Medikation waren nicht erfolgreich.
- „Nicht erfolgreich“ ist definiert als:
 - Nicht oder ungenügend wirksam (Angaben des Patienten, Eintragungen in Kopfschmerzkalender)
 - Wegen Nebenwirkungen nicht toleriert
 - Kontraindiziert
- Als adäquater Therapieversuch gilt die Einnahme von definierten Medikamenten:
 - Bestimmter Präparateklassen
 - In wirksamer Dosierung (siehe Migräneprophylaxe)
 - Über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten
- Präparateklassen
 - a) Betablocker
 - b) Antikonvulsiva
 - c) Trizyklika
 - d) Flunarizin
 - e) Andere Substanzen mit mindestens einer positiven randomisierten und kontrollierten Studie
- Anwendung von Medikamenten aus mindestens 3 der Präparateklassen a–d

und des N. occipitalis an den Interneuronen des trigeminozervikalen Komplexes. Diese Konvergenz erklärt auch die häufige Schmerzausstrahlung von frontal nach okzipital (und umgekehrt) bei primären Kopfschmerzen. Zudem wird diskutiert, dass die Aktivierung aufsteigender Neurone die Aktivität im periaquäduktalen Grau und in der Folge jene von absteigenden antinozizeptiven Bahnen erhöhen könnte [25].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der ONS bei therapierefraktärer CM wurde in 3 randomisierten kontrollierten Studien untersucht [26–28]. In der lediglich als Abstract publizierten PRISM-Studie [26] fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ONS und Scheinbehandlung. Nach Ausschluss von Patienten mit übermäßigem Medikamentengebrauch zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten der ONS.

In einer weiteren Studie [27] wurden 110 Teilnehmer in 3 Behandlungsgruppen randomisiert. Die Ansprechrate (hier definiert als eine Verbesserung der Kopfschmerzen um mindestens 50 % nach 3 Monaten) betrug für Patienten mit einstellbarer ONS 39 % und für beide Kontrollgruppen mit voreingestellter ONS und medizinischem Management 6 % bzw. 0 %.

An der dritten, 2012 publizierten Studie [28] nahmen 157 Patienten mit therapierefraktärer CM teil. Der primäre Endpunkt (die Reduktion der mittleren täglichen Schmerzintensität um ≥ 50 %) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen ONS und Scheinbehandlung. Hinsichtlich einer Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 30 %, einer Reduktion der Kopfschmerztage und einer Besserung der migränebedingten Beeinträchtigung fand sich allerdings eine signifikante Überlegenheit der ONS.

Zur Frage des Zusammenhangs zwischen Stimulationsintensität und Wirksamkeit der ONS wurde kürzlich eine kontrollierte Studie veröffentlicht, in die 8 Patienten mit CM und ei-

ner Schmerzlinderung von > 30 % unter ONS eingeschlossen worden waren. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert und erhielten jeweils für 7 Tage überschwellige Stimulation, unterchwellige Stimulation und keine Stimulation. Dabei zeigte sich, dass auch eine unterchwellige, also keine Parästhesien auslösende Stimulation zu einer gewissen Schmerzlinderung führt. Der Effekt war jedoch geringer als bei überschwelliger Stimulation [29].

Okzipitalisstimulation – Praktisches Vorgehen

Die ONS ist ein minimalinvasives, reversibles Verfahren, bei dem dünne Stab- bzw. Plattenelektroden subkutan im Nackenbereich eingebracht werden. Die Positionierung der Elektroden erfolgt meist beidseitig oberhalb der Okzipitalnerven. Die Elektroden werden anschließend an einen implantierbaren Impulsgeber angeschlossen. Dieser implantierbare Pulsgeber (IPG) kann individuell programmiert werden, wobei Frequenzen, die Pulsweiten und die Amplitude reguliert werden. Über die Elektroden kann nun das gesamte Nervenareal in der Elektrodenumgebung stimuliert werden, somit sollte korrekterweise von einer Nervenfeldstimulation gesprochen werden.

Patientenselektion

Voraussetzung für die ONS ist eine nach strikten Kriterien definierte, therapierefraktäre CM (Tab. 6). An notwendigen Voruntersuchungen sind eine ausführliche Anamnese und ein klinisch-neurologischer Status zu nennen. Auch sollte der Patient unbedingt über einige Monate einen Kopfschmerzkalender geführt haben, um die Zahl der Kopfschmerztage, die Art der Kopfschmerzen, deren Intensität anhand einer numerischen Skala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) und die Einnahme von Akutmedikation beurteilen zu können.

In Tabelle 7 sind die Patientenselektion und die detaillierten Voraussetzungen für eine ONS-Implantation zusammengefasst.

Tabelle 7: Patientenselektion und präoperatives Vorgehen für ONS. Nach [32].

- Therapieresistente CM laut Tabelle 6
- Diagnose untermauert durch Kopfschmerzkalender:
 - Über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten
 - Tägliche Dokumentation der für die ICHD-3-beta-Diagnosen „chronische Migräne“ und „Kopfschmerz durch übermäßigen Medikamentengebrauch“ erforderlichen Punkte
 - Bewertung der Schmerzintensität auf einer numerischen Skala (0–10)
- Ärztliche Dokumentation der Therapieresistenz laut Tabelle 6
- Primäre Kontraindikationen:
 - Implantierte Stimulatoren
 - Destruktiver Eingriff im Bereich der Nn. occipitales einseitig oder beidseitig
- Weitere Kontraindikationen:
 - Schwangerschaft
 - Laufendes Pensionsverfahren
- Information des Patienten über die prinzipielle Möglichkeit einer ONS
- Adäquate Aufklärung:
 - Möglicher Therapieerfolg
 - Mögliche Risiken, Nebenwirkungen und Komplikationen
- Prinzipielle Zustimmung des Patienten
- Bei Vorliegen eines MOH erfolgt eine Entzugsbehandlung.
- In Anamnese und klinisch neurologischer Untersuchung lässt sich der aktuelle Kopfschmerz durch keine andere ICHD-3-beta-Diagnose besser erklären.
- Kein Hinweis auf eine psychiatrische Erkrankung, die als Kopfschmerzursache infrage kommt oder der ONS entgegensteht.
- Kein Hinweis auf eine Suchterkrankung
- In der neuropsychologischen Diagnostik kein Hinweis auf einen der ONS entgegenstehenden Befund.
- Die zerebrale Magnetresonanztomographie inklusive kraniozervikalem Übergang zeigt keinen Hinweis auf eine Störung, die als Kopfschmerzursache infrage kommt oder der ONS entgegensteht.
- Über allenfalls erforderliche weitere Untersuchungen ist eine individuelle Entscheidung zu treffen.
- Bei schweren sonstigen Erkrankungen oder Umständen, die auf ein erhöhtes Risiko hinweisen, ist eine individuelle fachärztliche Entscheidung über die Durchführbarkeit und Zumutbarkeit des Eingriffs erforderlich.
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Ausführliche schriftliche ärztliche Dokumentation über Befunde des präoperativen Screenings
- OP-Freigabe

Durchführung der Implantation

Eine ONS sollte nur in einem Zentrum mit Erfahrung in der invasiven Neurostimulation durchgeführt werden. Bei der ONS werden eine oder (in der Regel) zwei Elektroden subkutan im Okzipitalbereich, in der Nähe des zu stimulierenden Nervenflechts, implantiert. Ein direkter Kontakt zu den stimulierenden Nerven besteht nicht, insofern müsste man eigentlich von einer peripheren Nervenfeldstimulation sprechen. Dieser Unterschied ist wichtig, da er sich auf die einzustellenden Stimulationsparameter auswirkt. Wesentlich ist, dass die Elektroden epifaszial platziert werden, damit die Nackenmuskulatur nicht mitstimuliert wird, wobei sowohl eine lateromediale als auch eine mediolaterale Insertion möglich ist.

Viele Zentren führen nach Elektrodenimplantation zunächst eine Probestimulation mit einem externalisierten Impuls-generator durch. Diese Phase kann bis zu 4 Wochen dauern, bevor der Impuls-generator dauerhaft implantiert wird. Allerdings wird dieses Vorgehen von mancher Seite angezweifelt, da es durchaus Patienten gibt, die anfangs nicht auf die ONS ansprechen, nach Monaten jedoch aufgrund von neuronalen Anpassungsvorgängen doch ein Ansprechen zeigen.

Die implantierten Elektroden werden an den Neurostimulator angeschlossen, der im Gesäß- bzw. Bauchbereich oder subklavikulär unter der Haut implantiert wird. Der Neurostimulator kann jederzeit individuell von außen für die optimale Behandlung programmiert werden. Bei diesem Neurostimulator handelt es sich um ein kleines Gerät (etwa in der Größe einer Stoppuhr), das die Batterie und die elektronischen Komponenten enthält und die Impulse an die Elektroden weiterleitet. Diese werden subkutan von der Okzipitalregion zum Neurostimulator geleitet. Die Drähte haben einen Durchmesser von nur 1,37 mm. Das Bedienungsgerät für den Patienten ist vergleichbar mit einer kleinen Fernbedienung und kann die Stimulation ein- und ausschalten. Es ermöglicht damit eine selbständige Anpassung an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten.

Von entscheidender Bedeutung ist es, den Patienten darüber aufzuklären, dass es bis zu 6 Monaten dauern kann, bis sich der optimale Therapieerfolg einstellt. Eine adäquate Nachsorge bei einem erfahrenen Kopfschmerzspezialisten bzw. bezüglich des Stimulationsaggregats bei einem erfahrenen Neuromodulationszentrum ist unbedingt erforderlich.

Tabelle 8: Mögliche Risiken, Komplikationen und Nebenwirkungen. Nach [24, 27, 28].

| | |
|--|---------|
| – Biologisch | |
| ○ Infektionen | 6–14 % |
| ○ Schmerz/Taubheit im Bereich des Implantats | 13–22 % |
| ○ Hauterosionen | 4 % |
| – Hardwarebezogen | |
| ○ Elektrodenmigration | 10–36 % |
| ○ Andere Hardwareprobleme | 4–12 % |
| – Stimulationsbezogen | |
| ○ Unbeabsichtigte Stimulationseffekte | 2–6 % |

Mögliche Risiken, Komplikationen und Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen („Adverse Events“ [AE]) der ONS lassen sich in 4 Gruppen einteilen. AE können „hardwarebezogen“, „biologisch“, „stimulationsbezogen“ oder „sonstige“ sein. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Komplikationsraten sind in hohem Maß abhängig von der Lernkurve, weshalb es wichtig ist, dass die Therapie in erfahrenen neurochirurgischen oder anesthesiologischen Zentren erfolgt.

Vorgehen nach ONS-Implantation

Die Stimulationsparameter werden individuell eingestellt. Die erste Austestung der Stimulationsparameter erfolgt im OP bzw. bei gleichzeitiger Generatorimplantation direkt im Anschluss an die OP. In der Folge wird die Einstellung ambulant individuell angepasst (niedrigfrequent, IB 360–460).

Nach erfolgter Implantation ist der Verlauf hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschter Wirkungen prospektiv genau zu dokumentieren. Die Patienten führen einen Kopfschmerzkalender, in welchem alle Kopfschmerztag, die Schmerzintensität auf einer numerischen Skala (0–10) sowie die Einnahme von Akutmedikation dokumentiert werden. Unerwünschte Wirkungen sind ärztlich zu dokumentieren, vorzugsweise in einem strukturierten Fragebogen.

Eine regelmäßige Evaluation im Hinblick auf Therapiezufriedenheit, kopfschmerzbezogene Einschränkungen im Alltag und allgemeine Lebensqualität ist wünschenswert. Die medikamentöse Migräneprophylaxe soll vom Ansprechen auf die ONS abhängig gemacht und dem individuellen Verlauf angepasst werden.

Relevanz für die Praxis

- Besteht eine episodische Migräne mit häufigen Attacken und häufiger Verwendung von Akutmedikation, sind adäquate Maßnahmen zu ergreifen, um der Entwicklung einer CM und eines MOH vorzubeugen.
- Bei manifester CM stehen als Mittel mit der besten Evidenz Topiramat und Onabotulinumtoxin A zur Verfügung. Im Falle eines MOH soll zunächst eine Entzugsbehandlung durchgeführt werden.
- Wird eine CM als therapieresistent eingeschätzt, ist zu prüfen, ob die Kriterien der Therapieresistenz erfüllt sind, um dem Patienten gegebenenfalls die ONS als

weitere therapeutische Option anzubieten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

- Die detaillierte Patienteninformation, die Entscheidung zur ONS, die Implantation der Elektroden und des Impulsgebers sowie die Nachsorge sollen in Zentren erfolgen, die über spezielle Erfahrung in der Diagnose und Behandlung chronischer Kopfschmerzen und über Expertise in der Neuromodulation verfügen.

Interessenkonflikt

Für das erste Treffen des Konsensus-Teams im November 2013 erhielten alle Autoren eine Aufwandsentschädigung von St. Jude Medical Medizintechnik Österreich.

Die inhaltliche Gestaltung des Konsensus-Statements lag ausschließlich in Händen der Autoren.

Literatur:

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabling. *Cephalalgia* 2013; 33: 289–90.
- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
- Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Chronic migraine – classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 162–71.
- Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ* 2014; 348: g1416.
- Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011; 31: 301–15.
- Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
- Diener HC, Evers S, Förderreuther S, et al. Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Therapie der Migräne. <http://www.dgn.org/aktualisierungen/2298-II-55-2012-therapie-der-migraene.html> [gesehen 17.07.2014].
- Wöber C, Wöber-Bingöl C. Triggers of migraine and tension-type headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 161–72.
- Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 820–4.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814–23.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170–80.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 793–803.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804–14.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002; 42: 470–82.
- Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002; 42: 470–82.
- Spira PJ, Beran RG. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 1753–9.
- Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008; 9: 37–41.
- Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, et al. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 463–6.
- Shuhendler AJ, Lee S, Siu M, et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 784–91.
- Diener HC. Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln. <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2286-II-57-2012-kopfschmerz-bei-uebergebrauch-von-schmerz-und-migraenemitteln.html> [gesehen 17.07.2014].
- Straube A, Gaul C, Förderreuther S, et al. Therapie und Versorgung bei chronischer

Migräne. Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Neurologie sowie der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft/Schweizerischen Kopfwehgesellschaft. *Nervenarzt* 2012; 83: 1600–8.

24. National Institute for Health and Care Excellence. Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine. April 2013. <http://www.nice.org.uk/Guidance/ipg452> [gesehen 17.07.2014].

25. Jürgens TP, Leone M. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. *Cephalalgia* 2013; 33: 512–25.

26. Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia* 2009; 29 (Suppl 1): 30 (abstract).

27. Saper JR, Dodick D, Silberstein SD, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011; 31: 271–85.

28. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012; 32: 1165–79.

29. Slotty P, Bara G, Kowatz L, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: A randomized trial on subthreshold stimulation. *Cephalalgia* 2014 [Epub ahead of print].

30. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a definition of intractable head-

ache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 1168–70.

31. Schulman EA, Lake AE, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section

of the American Headache Society. *Headache* 2008; 48: 778–82.

32. Jürgens TP, Paulus W, Tronnier V, et al. Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/062-008.html> [gesehen 17.07.2014].

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber

Leiter des Spezialbereiches Kopfschmerz

Univ.-Klinik für Neurologie

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: christian.woeber@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)