



Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen

Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

T. Jürgens¹; W. Paulus²; V. Tronnier³; C. Gaul⁴; C. Lampl⁵; A. Gantenbein⁶; A. May¹; H.-C. Diener⁴

¹Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ²Neurologie/Klinische Neurophysiologie, Universitätsklinikum Göttingen; ³Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck; ⁴Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Essen; ⁵Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Linz; ⁶Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital, Zürich

Schlüsselwörter

Neuromodulation, Kopfschmerz, Migräne, Stimulation

Zusammenfassung

Neuromodulierende Verfahren haben die Behandlung von Patienten mit therapierefraktären primären Kopfschmerzen im letzten Jahrzehnt revolutioniert. Unterschieden werden die invasiven (periphere Nervenstimulation, vor allem des N. okzipitalis major, Vagusnervstimulation, zervikale Rückenmarkstimulation und hypothalamische Tiefenhirnstimulation) von den nicht invasiven Verfahren (repetitive transkranielle Magnetstimulation, transkutane elektrische Nervenstimulation und transkranielle Magnetstimulation). In diesen Therapieempfehlungen werden zunächst Kriterien für therapierefraktäre Verläufe primärer Kopfschmerzen und darauf basierende Ein- und Ausschlusskriterien für eine Neuromodulation definiert. Aus dem Bereich der invasiven Verfahren ist die subkutane Stimulation des N. okzipitalis major bei chronischem Clusterkopfschmerz sowie eingeschränkt bei Hemicrania continua, Okzipitalisneuralgie und chronischer Migräne zu empfehlen. Alternativ ist bei chronischem Clusterkopfschmerz und SUNCT-Syndrom auch die hypothalamische Tiefenhirnstimulation wirksam. Für andere Kopfschmerzarten und Stimulationsverfahren fehlen derzeit überzeugende Daten. Der alleinige oder additive Einsatz nicht invasiver Verfahren ist nicht gut belegt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Tim Jürgens
Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Klinik und
Institut für Systemische Neurowissenschaften
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (UKE)
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
Tel. 040/74105-57865, Fax -9955
t.jurgens@uke.uni-hamburg.de

Keywords

Neuromodulation, headache, migraine, stimulation

Summary

Neuromodulatory techniques have revolutionized the treatment of patients with refractory primary headaches. They can be distinguished between invasive (peripheral nerve stimulation, particularly of the greater occipital nerve, vagus nerve stimulation, cervical spinal cord stimulation and hypothalamic deep brain stimulation) and non-invasive procedures (transcutaneous electrical nerve stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation). Criteria for refractory headaches as well as in- and exclusion criteria for neuromodulatory approaches are presented in these treatment recommendations. Occipital nerve stimulation is recommended for patients with chronic cluster headache and to a limited extent in hemicrania continua, occipital neuralgia and chronic migraine. Alternatively, hypothalamic deep brain stimulation is effective in chronic cluster headache and SUNCT syndrome. No clear recommendation can be given for the primary headaches and other neuromodulatory techniques. There is poor evidence for the isolated or combined use of non-invasive techniques.

Neuromodulation in primary headache –
treatment recommendation of the German
Migraine and Headache Society
Nervenheilkunde 2011; 30: 47–58

Eingegangen am: 1. Dezember 2010;
angenommen am: 7. Dezember 2010

Definition und Problematik

Eine „Heilung“ primärer Kopfschmerzen wie Migräne oder Clusterkopfschmerz ist zwar heute nicht möglich, allerdings lässt sich mit der Akuttherapie und Prophylaxe in den meisten Fällen im Rahmen eines individuell abgestimmten Therapiekonzeptes eine ausreichende Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Reduktion sozioökonomischer Folgen erreichen. Falls Patienten jedoch auf eine leitliniengerechte pharmakologische Mono- und Mehrfachtherapie in Kombination mit supportiven verhaltenstherapeutischen Verfahren nicht ansprechen, können invasive Verfahren wie die Tiefenhirnstimulation (DBS) oder die Okzipitalisstimulation diskutiert werden.

Entscheidend für eine solche Therapieeskalation ist, dass neben einem chronischen Verlauf tatsächlich eine Therapierefraktarität vorliegt, für die entsprechende Kriterien sowohl für den chronischen Clusterkopfschmerz (42) als auch für die Migräne (77, 78) publiziert wurden. Der technische Fortschritt erlaubte insbesondere im letzten Jahrzehnt zunehmend den Ersatz von destruierenden Eingriffen durch neuromodulierende Verfahren. Der Wirkmechanismus der Neuromodulation beruht nicht auf einer Aktivierung der stimulierten Areale, sondern auf einer funktionellen Hemmung. Daher wird im Folgenden der Begriff Neuromodulation anstelle von Neurostimulation verwendet. Bei gleichem Wirkungsmechanismus ist der wesentliche Vorteil im Vergleich zu ablativen Verfahren die Reversibilität und meist geringere Invasivität der Verfahren (54).

Grundsätzlich kann man die neuromodulierenden Verfahren in invasive oder



Tab. 1 Empfehlungsstärken gemäß der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (6)

Empfehlungsstärke	Kriterien
A	„Soll“-Empfehlung: Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib)
B	„Sollte“-Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
C	„Kann“-Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren

nicht invasive Verfahren einteilen, die man weiter nach Stimulationsort (zentrales oder peripheres Nervensystem) unterteilen kann (► Tab. 2). Die Zuordnung in Evidenzklassen fällt mangels ausreichend publizierter randomisierter und placebo-kontrollierter Studien schwer. Insofern beschränken sich diese Therapieempfehlungen auf Angabe einer im Konsens mit allen Autoren erreichten Empfehlungsstärke (A-C, ► Tab. 1), die auf der vorhandenen Literatur und den publizierten nationalen und internationalen Konsensuskriterien basieren.

Wirkprinzipien

Stimulation des peripheren Nervensystems

Möglicher Ansatzpunkt im peripheren Nervensystem kann die direkte Erregung eines Nerven durch ein Stimulationsverfahren sein. Neben lokalen Effekten auf den peripheren Nerven selbst kann dies unter anderem bei der TENS und der invasiven peripheren Nervenstimulation zu einer segmentale Modulation von nozizeptiven Afferenzen durch Stimulation von nicht nozizeptiven A-beta-Afferenzen führen (27). Im Kopfbereich kommt zudem noch als Besonderheit eine Konvergenz von trigeminalen und hochzervikalen nozizeptiven Afferenzen (Nervus okzipitalis major) hinzu. Diese stellt die neurophysiologische

Grundlage sowohl für die bogenförmige Schmerzausstrahlung beim okzipitalen Kopfschmerz in die Stirn als auch für die Okzipitalisstimulation (ONS) dar (7, 8). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass die periphere Nervenstimulation über aufsteigende Bahnen auch indirekt zu einer veränderten Aktivität absteigender antinozizeptiver Bahnen führt (9).

Stimulation des zentralen Nervensystems

Bei den zentralen Verfahren spielt die Modulation von direkt schmerzverarbeitenden Hirnstrukturen wie dem posterioren Hypothalamus bei trigeminoautonomen

Tab. 2 Übersicht über neuromodulierende Verfahren in der Behandlung von Kopf- und Gesichtsschmerzen. DBS: Tiefenhirnstimulation; MCS: Motorkortexstimulation; SCS: Rückenmarks- bzw. Spinal-cord-Stimulation; TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation; rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation. rPMS: repetitive periphere Magnetstimulation.

	peripher	zentral
nicht invasiv	TENS rPMS	rTMS tDCS
invasiv	periphere Nervenstimulation Vagusstimulation	DBS, SCS, MCS

Kopfschmerzen eine entscheidende Rolle. Alternativ wirken diese Verfahren über eine Modulation von Arealen, die sekundär die Schmerzverarbeitung beeinflussen. Hierzu zählen eine Modulation des primären Motorkortex bei der epiduralen Motorkortexstimulation (MCS), der transkraniellen Gleichstromstimulation und der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) oder des kaudalen Trigemuskerns bei der hypothalamischer Stimulation. Somit liegen im Wesentlichen „Top-down“-Mechanismen vor, während bei den peripheren Verfahren lokal-segmentale aber auch „Bottom-up“-Mechanismen relevant sind.

Invasive Neurostimulation

Übersicht

Die invasiven zentralen neuromodulativen Therapien umfassen die DBS, die Spinal-cord-Stimulation (SCS) und die Motorkortexstimulation (MCS) (► Tab. 2). Diese Verfahren unterliegen aufgrund der Invasivität, der hohen Investitionskosten und ihres immer noch experimentellen Charakters einer strengeren Indikationsstellung als nicht invasive Verfahren. Dies gilt auch für die weniger invasiven Verfahren wie die periphere Nervenstimulation.

Definition des therapierefraktären Kopfschmerzes

Voraussetzung für eine invasive Maßnahme ist das Vorliegen eines chronischen Kopfschmerzes (Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen/Monat), der bezüglich medikamentöser und nicht medikamentöser Therapien refraktär ist. Bisherige Publikationen diskutieren hierfür ein fehlendes Ansprechen auf zwei etablierte Präparate als Minimum bis hin zum fehlenden Ansprechen auf alle etablierten Präparate der ersten und gegebenenfalls zweiten Wahl einzeln und in Kombination. Für den Clusterkopfschmerz (29, 42, 55) wurden entsprechende Kriterien national und international etabliert, die im ► Kasten dargestellt werden. Im Fall der chronischen Migräne richten sich die angegebenen Empfehlungen ebenfalls nach



solchen Kriterien (29, 77, 78), wobei nur für Topiramate ein Wirknachweis vorliegt. Für die übrigen Substanzen wurden im Konsens der Autoren die im Kasten zusätzlich aufgeführten Präparate aufgrund ihrer Wirksamkeit bei der episodischen Migräne empfohlen. Problematisch ist die schwer zu vereinheitlichende Definition, über welchen Zeitraum und in welcher Dosis die entsprechenden Präparate eingenommen werden müssen, bevor die Einnahme als nicht erfolgreich bewertet wird (29). Dafür wurden im ►Kasten entsprechende Mindesttagesdosen angegeben, die – sofern sie vom Patienten toleriert werden und Kontraindikationen eine Einnahme nicht verbieten – versucht werden sollen, bevor von einem refraktären Verlauf ausgegangen wird. Die minimale Einnahmedauer sollte bei Migränepatienten bei zwei bis drei Monaten, bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz (CCK) bei einem Monat nach Erreichen einer wirksamen Dosis liegen. Anzumerken ist, dass die Verfügbarkeit einzelner Präparate je nach Land unterschiedlich sein kann. Für seltenere Erkrankungen wie andere trigeminoautonome Kopfschmerzen (paroxysmale Hemikranie, SUNCT-Syndrom), die Hemicrania continua und die Okzipitalisneuralgie existieren keine entsprechenden Kriterien der Therapieresistenz. Hier sollten analog der Vorgaben für die chronische Migräne (CM) und den CCK die wirksamsten Medikamente entsprechend der Leitlinien in der dort empfohlenen Höchstdosis erfolglos versucht worden sein.

Entscheidend ist eine zuverlässige diagnostische Einstufung, die auch eine stationäre Beobachtung von Schmerzattacken erfordern kann. In der Literatur gibt es zahlreiche Studien zur invasiven Neuromodulation, deren Einschlussdiagnosen nicht analog der gültigen klinischen und wissenschaftlichen Klassifikation (ICHD-II) der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (30) gestellt wurden und somit eine zuverlässige Aussage unmöglich machen. Ob trotz fehlender wissenschaftlicher Evidenz auch andere therapierefraktäre Kopfschmerzen mittels Neurostimulation versorgt werden, die nicht klassifizierbar sind, muss kritisch auf Einzelfallbasis entschieden werden, wobei zuvor eine rigorose Ausschlussdiagnostik erfolgen muss.

Kriterien für refraktäre Kopfschmerzen

Kriterien für refraktäre Kopfschmerzen nach (29, 42, 56, 77, 78). *In Klammern sind die entsprechenden Präparate der aktuellen DGN- und DMKG-Leitlinie „Therapie der Migräne“ angegeben; [§]Methysergid ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht mehr zugelassen, aufgrund der guten Wirksamkeit und der eingeschränkten Auswahl an prophylaktisch wirksamen Medikamenten aber in der Verwendung als Import-Arzneimittel empfohlen.

Allgemeine Kriterien

- Der Kopfschmerz erfüllt die ICHD-II-Kriterien, besteht seit mindestens 24 Monaten und tritt üblicherweise jeden Tag auf.
- Die Prophylaktika waren in wirksamen Dosen über einen ausreichenden Zeitraum als Mono- oder, wo möglich, Kombinationstherapie nicht erfolgreich. Nicht erfolgreich ist definiert als: nicht oder ungenügend wirksam (basierend auf den klinischen Angaben des Patienten), kontraindiziert oder wegen Nebenwirkungen nicht toleriert.
- Kein Hinweis auf Schmerzmittelübergebrauch.
- Der Kopfschmerz führt zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und oder der sozioökonomischen Situation des Patienten.

Besonderheiten bei chronischem Clusterkopfschmerz (CCK):

- Im Zweifel sollten Attacken (vor allem bei atypischer Präsentation) stationär beobachtet und dokumentiert werden.
- Erfolglos verabreichte Präparate über jeweils mindestens einen Monat, wobei mindestens die Präparate 1 bis 4 versucht wurden:

- 1. Verapamil ≥ 400 mg
- 2. Lithiumcarbonat ≥ 800 mg (Serumspiegel im therapeutischen Bereich)
- 3. Topiramate ≥ 100 mg
- 4. Indomethacin ≥ 150 mg (zum Ausschluss einer paroxysmalen Hemikranie oder einer Hemicrania continua)
- 5. Methysergid[§] ≥ 8 mg
- 6. Kortikosteroide (z. B. Prednisolon) ≥ 100 mg (teils gute Wirkung bei ansonsten therapierefraktärem Verlauf)

Chronische Migräne (CM): Primärdiagnose:

- Triggerfaktoren werden gemieden und Lebensumstände angepasst, ohne dass ein Effekt auf die Kopfschmerzen beschrieben wurde.
- Als adäquater Therapieversuch gilt die Einnahme in wirksamen Dosen über einen ausreichenden Zeitraum von zwei Monaten als Mono- oder, wo möglich, Kombinationstherapie. Nicht erfolgreich ist definiert als: nicht oder ungenügend wirksam, kontraindiziert oder wegen Nebenwirkungen nicht toleriert.
- Nichtansprechen auf mindestens drei der folgenden Präparateklassen (mindestens drei aus den Klassen a bis d) bei adäquater Dosierung als Mono- oder Kombinationstherapie über mindestens drei Monate:
 - a) Betablocker (z. B. Metoprolol ≥ 100 mg, Propranolol ≥ 160 mg)*
 - b) Antikonvulsiva* (Valproat ≥ 600 mg, Topiramate 100 mg)
 - c) Trizyklika* (Amitriptylin 75 mg)
 - d) Flunarizin* (≥ 5 mg)
 - e) andere Substanzen mit mindestens einer positiven randomisierten und kontrollierten Studie

Bei der Beurteilung der Therapieresistenz sollte neben den Angaben des Patienten auch auf Arztbriefe oder andere Formen der ärztlichen Dokumentation zurückgegriffen werden, um die bisherige medikamentöse Therapie zu beurteilen. Eine strukturierte Übersicht der medikamentösen Therapie in schriftlicher Form

mit Angabe des Einnahmezeitraums, der Maximaldosis, dem beobachteten Effekt und eventuell aufgetretenen limitierenden Nebenwirkungen sollte vor Entscheidungsfindung über einen Eingriff ebenso wie die Ergebnisse der apparativen Diagnostik vorliegen. Dies ist auch sinnvoll, da diese Unterlagen Grundlage eines Antrags



Tab. 3 Präoperative Checkliste vor invasiver Neurostimulation. *In Fällen von prämorbidem psychiatrischen Erkrankungen sollte kein invasives Verfahren angewendet werden, da unter Implantation psychiatrische Symptome auftreten, die zu einem Abbruch des Eingriffs führten (76). Unter enger psychiatrischer bzw. psychologischer Begleitung kann bei Patienten mit reaktiver psychiatrischer Komponente (z. B. depressive oder ängstliche Symptome) ebenso wie bei Suizidalität, die auf therapierefraktäre Verläufe von trigeminoautonomen Kopfschmerzen zurückzuführen ist, eine Implantation erfolgen. Bei Persönlichkeits- oder schweren Somatisierungsstörungen hingegen ist von einer invasiven Maßnahme Abstand zu nehmen.

Kriterien für invasive Neurostimulation	DBS	ONS
chronischer Kopfschmerz ist therapierefraktär entsprechend siehe Kasten S. 49	x	x
chronischer Kopfschmerz besteht seit mindestens zwei Jahren	x	x
Attacken sind bisher streng einseitig und immer auf derselben Seite aufgetreten	x	x
unauffälliger neurologischer Status (außer kopfschmerzspezifische Defizite wie Horner-Syndrom bei Clusterkopfschmerz)	x	x
normaler psychiatrischer Befund	x*	x*
unauffällige zerebrale Magnetresonanztomografie inklusive kranio-zervikalem Übergang und arterieller und venöser MR-Angiografie	x	x
Kontraindikationen:		
● unverträglich hohes anästhesiologisches Risiko	x	x
● Tiefenhirnstimulation aus anderer Indikation	x	-
● sonstige Stimulatoren (wie Herzschrittmacher)	x	x
● Koagulopathien	x	x
● schwere internistische oder sonstige Erkrankung, die den Patienten durch die Implantation oder die Stimulation selbst einem unzumutbar hohen Risiko aussetzt	x	x
Ausschluss einer Suchterkrankung (z. B. Alkohol)	x	x
funktionell-neurochirurgisches Team mit Erfahrung in der Tiefenhirnstimulation	x	-
neurochirurgisches Team mit Erfahrung in der invasiven Neurostimulation	-	x
Schwangerschaft ausgeschlossen	x	x
Behandlung im Rahmen prospektiver Studien	x	x
schriftliche Einverständniserklärung des Patienten	x	x
ausführliche schriftliche Dokumentation über erfüllte Kriterien der Refraktärität und Befunde des präoperativen Screenings	x	x

auf Kostenübernahme durch den zuständigen Kostenträger sind, der vor Implantation einzuholen ist.

Kriterien für eine invasive Neurostimulation

Sofern ein refraktärer Kopfschmerz vorliegt, sollten vor Implantation eines invasiven Verfahrens entsprechende Kriterien für das jeweilige Verfahren erfüllt werden (► Tab. 3). Bislang wurden nur Kriterien für die DBS, nicht jedoch für die ONS veröffentlicht. Meist wird für die ONS auf die Empfehlungen von Leone und May (42, 56)

zurückgegriffen, die für die DBS des posterioren Hypothalamus publiziert wurden. Auch für die übrigen Therapieverfahren (SCS, MCS, Vagusstimulation) wurden bislang keine spezifischen Einschlusskriterien für Kopfschmerzpatienten publiziert. Hier sollten bei Vorliegen eines refraktären Kopfschmerzes die Empfehlungen für andere etablierte Indikationen befolgt werden.

Um für ein invasives Verfahren berücksichtigt zu werden, sollte ein chronischer Verlauf von mindestens zwei Jahren vorliegen, bei nicht invasiven Verfahren von einem Jahr dokumentierter Dauer. Dieser Zeitraum ist nötig, um die entsprechenden

medikamentösen Prophylaxen zu versuchen. Zudem können so natürliche Fluktuationen der Erkrankung ausgeschlossen werden, da auch chronische refraktäre Kopfschmerzen fluktuieren und so die Beurteilung der Wirksamkeit von invasiven Verfahren erschweren (32, 76). Besonders kritisch ist eine psychiatrische Komorbidität zu sehen. Eine reaktive Depression oder eine Angstsymptomatik stellen keine absoluten Kontraindikationen dar, eine Persönlichkeits- oder schwere Somatisierungsstörung hingegen ebenso wie überzeugende Hinweise auf ein Münchhausen-Syndrom. Wenn Suizidalität bei Patienten mit Clusterkopfschmerz durch den therapierefraktären Verlauf erklärt werden kann, ist ein invasives Verfahren möglich. Grundsätzlich sollten alle Patienten vor einem operativen Eingriff psychiatrisch bzw. psychosomatisch vorgestellt werden. Eine Suchterkrankung muss ausgeschlossen werden, bei Nikotinkonsum sollten Patienten zur Abstinenz angehalten werden.

Ein Ansprechen auf eine medikamentöse Blockade des N. okzipitalis major mit Lokalanästhetikum und Kortison ist nicht prädiktiv für ein Ansprechen auf ein neuromodulierendes Verfahren wie die Okzipitalisstimulation (81). Da aber vor allem Patienten mit Clusterkopfschmerz auf eine solche Behandlung klinisch gut ansprechen können, sollten diese Patienten identifiziert werden und mit Nervenblockaden behandelt werden. Darüber hinaus muss ein Schmerzmittelübergebrauch als aggravierender Faktor ausgeschlossen werden, da in diesen Fällen eine Einnahmepause zu einer deutlichen Besserung der Kopfschmerzen führen kann. Dies ist für die Migräne (35) und den Clusterkopfschmerz (62, 64) belegt. Am Beispiel von Migränepatienten konnte ein schlechteres Ansprechen auf die ONS bei Patienten mit gleichzeitigem Schmerzmittelgebrauch belegt werden (63).

Tiefe Hirnstimulation

Zur DBS bei Kopfschmerzen liegen mittlerweile umfangreiche Erfahrungen bei mehr als 50 Patienten mit CCK vor (B). Aufgrund der Invasivität mit Todesfallrisiko sollten weitere Implantationen nur im Rahmen



von klinischen Studien mit der Auflage erfolgen, die Ergebnisse zu publizieren. Basierend auf strukturellen und funktionellen Bildgebungsstudien ist der posteriore Hypothalamus (52, 53) Zielregion der DBS beim CCK. Als Wirkprinzip gelten komplexe neuroplastische Veränderungen, zumal der posteriore Hypothalamus mit anderen für die Pathogenese des Clusterkopfschmerzes und die Nozizeption relevanten Hirnregionen verschaltet ist (48, 74, 99). Hierfür spricht auch die bei einigen Patienten bis zu mehreren Wochen betragenden Latenz zwischen Stimulationsbeginn und Wirkeintritt (39). Auch neurophysiologische Daten stützen dies, da thermale Empfindungs- und Schmerzschwellen durch kurzfristiges Unterbrechen der Stimulation nicht beeinflusst werden (33).

Die bislang einzige placebokontrollierte doppelblinde Studie bei Patienten mit CCK (► Tab. 4) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen echter Stimulation und Scheinstimulation. Die Studie hatte allerdings zahlreiche methodische Schwächen. Vier Wochen nach Elektrodenimplantation erhielten die Patienten in einem Überkreuzdesign randomisiert Verum- oder Scheinstimulation. Im Anschluss an eine einwöchige „Wash-out“-Phase wurde dann die jeweils andere Stimulationsart über weitere vier Wochen angewandt. Daran schloss sich für weitere zehn Monate eine offene Phase hypothalamischer DBS mit individueller Anpassung der Stimulationsparameter an. Während in der sehr kurzen verblindeten Phase keine signifikanten Unterschiede in der wöchentlichen Attackenfrequenz zwischen Verum- und Scheinstimulation zu beobachten waren, wiesen die Patienten im unverblindeten Verlauf im Mittel eine um 48% niedrigere wöchentliche Attackenfrequenz auf (23). Das negative Ergebnis in der randomisierten Phase belegt jedoch schwerlich die fehlende Wirksamkeit, da die verblindete Phase zu kurz war und durch Verwendung standardisierter Stimulationsparameter eine oft nötige individuelle Anpassung nicht möglich war. Der Effekt während der offenen Phase entspricht dem aus den bislang publizierten offenen Studien (► Tab. 4).

Neben dem Clusterkopfschmerz wurde die hypothalamische DBS bei einzelnen Patienten mit SUNCT-Syndrom (41, 46) und

Tab. 4 DBS des posterioren Hypothalamus bei Kopfschmerzen (nach 9, 43). Ansprechen, definiert als 50% Besserung bezieht sich – soweit in Originalpublikation angegeben – auf die Attackenfrequenz vor und nach Implantation. CCK: chronischer Clusterkopfschmerz; CPH: chronische paroxysmale Hemicranie. ¹Ein Patient verstarb aufgrund einer intrakraniellen Blutung nach der Implantation, ein Patient brach die Implantation aufgrund einer Panikattacke ab, ²nach den Angaben der Autoren handelt es sich eher um einen episodischen Clusterkopfschmerz; hierfür spricht auch, dass nach einer Teststimulation von einer Woche ohne Auftreten von Attacken der Stimulator ausgeschaltet und während des restlichen Beobachtungszeitraums keine weiteren Attacken auftraten, ³nur als Abstract verfügbar.

Publikation	Schmerzsyndrom	Patienten (n)	Besserung (> 50%) (n)	Anteil der Patienten mit 50% Besserung (%)
Fontaine et al. 2009 (23)	CCK	11	randomisierte Phase: 0 Ende offene Phase: 6	randomisierte Phase: 0 Ende offene Phase: 55
Leone et al. 2006 (39)		16	16	100
Schoenen et al. 2005 (76)		6/4 ¹	3	75
Starr et al. 2007 (89), Sillay et al. 2009 (83)		5	2	40
Bartsch et al. 2008 (10); Rasche et al. 2006, 2008 (69, 70)		6	3	50
Brittain et al. 2009 (14)		2	2	100
Owen et al. 2007 (61)	ECH? ²	1	1	100
Mateos et al. 2007 (49)	CCK ³	2	2	100
D'Andrea et al. 2006 (22)		3	2	67
Black et al. 2007 (12)		2	2	100
Benabid et al. 2006 (11)		1	1	100
Piacentino et al. 2008 (66)		4	4	100
Lyons et al. 2009 (46)	SUNCT	1	1	100
Leone et al. 2005 (41)		1	1	100
Walcott et al. 2009 (94)	CPH	1	1	100

chronischer paroxysmaler Hemicranie (94) angewendet. In Abgrenzung zum bei Kopfschmerzen generell hohen Placeboeffekt (58) führte aber ein vom Patienten unbemerktes Ausschalten des Stimulators in mehreren Berichten zu einer deutlichen Zunahme der Attacken (3, 39, 76, 94). Ein kurzzeitiges Abschalten wird vom Patienten selbst – im Gegensatz zur ONS – bei der hypothalamischen Stimulation nicht bemerkt. Bei Therapieversagen im Verlauf sollte neben einer Toleranzentwicklung auf die Stimulation an natürlichen Schwankungen im Krankheitsverlauf gedacht werden. Eine Stimulation bei Clusterkopfschmerzen im Sinne einer Attackenbehandlung ist nicht wirksam (40).

Invasive periphere Nervenstimulation

Okzipitale Nervenstimulation

Bei der ONS wird meist auf Höhe des 1. Halswirbelkörpers nach lokaler Inzision unter Röntgendurchleuchtung eine Stimulationselektrode horizontal platziert und fixiert. Viele Zentren führen anschließend eine Probestimulation mit einem externalisierten Impulsgenerator durch, die bis zu vier Wochen betragen kann, bevor der Impulsgenerator dauerhaft implantiert wird. Die Stimulationsparameter variieren interindividuell, sodass keine allgemein wirksame Stimulationsfrequenz, Amplitu-



de und Impulsbreite angegeben werden kann. Die ONS wurde in verschiedenen Indikationen angewendet (► Tab. 4). Die erste Studie zur Wirksamkeit bei der Okzipitalisneuralgie zeigte eindrucksvolle 100% Ansprechraten, wobei später die Diagnose bei den meisten Patienten in eine chronische Migräne korrigiert werden musste (65, 96). Auch in zwei weiteren Studien kann die Diagnose einer Okzipitalisneuralgie nach ICHD-II-Kriterien nicht nachvollzogen werden (31, 34), sodass insbesondere frühe Studien zur ONS bei neuralgiformen Schmerzen besonders kritisch beleuchtet werden müssen. Nachfolgend beschrieben zwei kleinere Studien den Nutzen der ONS bei therapierefraktärer Okzipitalisneuralgie mit einer Reduktion der Schmerzen um mindestens 50% bei 90 bis 100% der Patienten (60, 86) (C). Die seltenen refraktären Verläufe der an sich seltenen Okzipitalisneuralgie stellen jedoch keine versorgungsrelevante Erkrankung dar. Im klinischen Alltag bereiten vielmehr refraktärer CCK und chronische Migräne Probleme. Beim CCK zeigen zwei Studien (davon eine prospektiv) an 22 Patienten positive Effekte (17, 47). Daneben wurden zahlreiche weitere Fallserien publiziert, sodass mittlerweile mehr als 50 Patienten mit einer ONS publiziert wurden. Eine prospektive randomisierte Studie wurde noch nicht durchgeführt, befindet sich aber in Planung. Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist die ONS neben der Tiefenhirnstimulation des posterioren Hypothalamus Verfahren der Wahl (B).

Auch für andere trigeminoautonome Kopfschmerzen wie dem SUNCT- bzw. SUNA-Syndrom (82) oder der Hemicrania continua (79) wird über eine komplette bzw. nahezu komplette Rückbildung der Schmerzen unter ONS berichtet (C). Gute Ergebnisse wurden auch bei Patienten mit oberen zervikalen neuropathischen Schmerzen (gemäß ICHD-II 13,12; n = 8) und neu aufgetretenem täglichen Kopfschmerz (New daily persistent headache, NDPH) (n = 1) erzielt (63). Die Wirksamkeit der ONS bei Migräne wurde an deutlich mehr Patienten (derzeit über 150) untersucht. Der klinische Nutzen ist weniger eindeutig. In der PRISM-Studie, einer multizentrischen randomisierten doppelblinden und Sham-kontrollierten Studie er-

hielten 125 Patienten mit medikamentös-refraktärer episodischer oder chronischer Migräne entweder zwölf Wochen aktive oder Sham-Stimulation mit vorangehender externalisierter Teststimulation für fünf bis zehn Tage. Eine statistisch signifikante Abnahme war nach der verblindeten Phase im elektronischen Tagebuch (aktive Stimulation: Reduktion um 5,5 Tage, Sham-Stimulation: 3,9 Tage) nicht nachweisbar (45). Ein Ansprechen bereits während der externalisierten Phase war prädiktiv auf ein Ansprechen nach zwölf Wochen verblindeter Stimulation. Die „Placebostimulation“ (1 Sekunde dauernde Impulse alle 90 Minuten mit niedriger Amplitude) ist kritisch zu sehen, da eine Parästhesie nicht erzielt wird und somit eine Verblindung nicht sicher gegeben ist. Darüber hinaus ist unklar, ob ein solcher Stimulationsmodus zwangsläufig unwirksam ist. In einer weiteren multizentrischen prospektiven kontrollierten randomisierten und einfach verblindeten Studie zur ONS bei Migräne (ONS-TIM) erhielten 16 Patienten eine voreingestellte und im Verlauf nicht veränderliche Okzipitalisstimulation (mit Stimulation für eine Minute pro Tag), 29 Patienten eine im Verlauf auch durch den Patienten adjustierbare ONS und 17 Patienten eine rein medikamentöse Therapie. Einschlusskriterium war unter anderem eine 50%ige Reduktion der Schmerzen 24 Stunden nach einer beidseitigen Okzipitalisblockade mit 0,5% Bupivacain. Die ersten acht Patienten, die nicht auf die Okzipitalisblockade ansprachen, aber ansonsten die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten als zusätzlich Gruppe eine adjustierbare Stimulation. Nach drei Monaten zeigte sich ein Ansprechen definiert als eine mehr als 50%ige Reduktion der Kopfschmerztag bei 39% der Patienten mit adjustierbarer ONS (statistisch signifikant), bei 6% der Patienten mit voreingestellter ONS und bei 0% der Patienten mit rein medikamentöser Behandlung. Die Patienten ohne initiales Ansprechen auf eine Okzipitalisblockade wiesen nach drei Monaten eine Reduktion um 40% auf (75). Auch in dieser Studie wurde in der Placebogruppe keine Parästhesie erzeugt, sodass die Verblindung als unsicher anzusehen ist. Sie bestätigt andere Studien darin, dass weder ein Ansprechen noch ein fehlendes Ansprechen auf eine Okzipitalis-

blockade nicht prädiktiv für den Erfolg der ONS ist (17, 47, 81). Weitere kleinere nicht kontrollierte Studien und Fallsammlungen berichten ebenfalls über gute Wirksamkeit, wobei teils Patienten mit „transformierter“ Migräne oder zusätzlich bestehendem Kopfschmerz bei Medikamentenübergabe (50, 60, 67) eingeschlossen wurden. Aufgrund der mäßigen Studienqualität, der im Vergleich zum CCK geringeren Versorgungsrelevanz sowie der Heterogenität der eingeschlossenen Patienten kann die ONS bei der Migräne derzeit nur eingeschränkt empfohlen werden (C). Da es bei zwei Patienten mit streng einseitigem Clusterkopfschmerz unter unilateraler ONS zu einem erstmaligen Seitenwechsel der Attacken auf die zur Stimulation kontralaterale Seite kam (47), empfiehlt sich heute eine bilaterale Stimulation (B) (nicht jedoch bei definitionsgemäß streng einseitigen Okzipitalisneuralgien).

Eine Teststimulation mit einem externen Impulsgenerator wird in vielen Studien durchgeführt, wobei das Spektrum von wenigen Tagen bis zu vier Wochen reicht. Patienten, die in dieser Phase keine Verbesserung in Form einer Reduktion der Attacken oder der Schmerzstärke um mindestens 50% zeigen, erhalten keinen internalisierten Impulsgenerator. Dieses Vorgehen wird allerdings kontrovers diskutiert: Auf der einen Seite werden damit Kosten gespart und unnötige Komplikationen vermieden, da Nonresponder keine dauerhafte Stimulation erhalten. Andererseits besteht damit aber auch die Gefahr, dass Patienten mit einem verzögerten Ansprechen gerade bei kurzer Dauer der Probestimulation von nur wenigen Tagen von einer wirksamen Therapie ausgeschlossen werden. Auch besteht dann keine Möglichkeit, die Stimulationsparameter individuell anzupassen. Somit sollte – wenn im behandelnden Team eine Probestimulation für sinnvoll gehalten wird – diese vier Wochen nicht unterschreiten (C).

Die häufigste zugleich für den Erfolg prädiktive Nebenwirkung ist die konstant vorhandene Parästhesie im Innervationsgebiet des N. okzipitalis major. Weitere Nebenwirkungen umfassen unter anderem lokale Infekte (68), Elektrodenwanderung (67) und -defekte (28, 68). Todesfälle oder schwere perioperative Komplikationen tra-



Tab. 5 Periphere Nervenstimulation bei Kopf- und Gesichtsschmerzen. CCK: chronischer Clusterkopfschmerz; CPH: chronische paroxysmale Hemicranie; NOM: N. okzipitalis major; MOH: Kopfschmerz bei Schmerzmittelübergebrauch; SON: N. supraorbitalis; NDPH: Neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz; ION: N. infraorbitalis; HC: Hemicrania continua; SUNCT/SUNA: short unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing/short unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms; TM: transformierte Migräne; ICHD-II 13.12: anhaltender Schmerz verursacht durch Kompression, Irritation oder Distorsion eines Hirnnervens oder einer der oberen zervikalen Wurzeln durch eine strukturelle Lä-

sion, ⁸Patienten, die trotz fehlendem Ansprechen auf eine Okzipitalisblockade eingeschlossen wurden. ⁵Es waren fünf von 19 Patienten refraktär auf die Stimulation, zudem wurde bei einem Patient aufgrund einer Infektion der Stimulator nach zwei Monaten explantiert. Die Angaben beziehen sich in der Publikation auf die 13 Patienten mit Ansprechen. ⁵Falls nach fünf bis sieben Tagen Teststimulation eine Schmerzreduktion von < 50% erzielt wurde, erfolgte keine Internalisierung und der Patient wurde ausgeschlossen. Im Manuskript werden keine detaillierten Angaben zu SON/ION-Implantation gemacht. ⁸Im vorliegenden Fall sind die ICHD-II-Kriterien (vollständige Schmerzfreiheit auf therapeutische Dosen Indometacin) nicht erfüllt.

Publikation	stimulierter Nerv	Schmerzsyndrom	Patienten (n)	Besserung > 50% (n)	Anteil Patienten mit > 50% Besserung (%)
Okzipitalisstimulation					
Saper et al. 2010 (ONSTIM) (75)	NOM	chronische Migräne	51	adjustierbare Stimulation: 11, Scheinstimmen 1, Sondergruppe ⁸ : 3	adjustierbare Stimulation: 39, Scheinstimmen 6, Sondergruppe ⁸ : 40
Lipton et al. 2009 (PRISM, Abstract) (45)	NOM	Migräne	125	n. a. (27,3% ↓ der Attackenfrequenz gegenüber 20,3% bei Sham-Stimulation)	n.a.
Paemeleire et al. 2010 (63)	NOM	Migräne + MOH	8	4	50
Oh et al. 2004 (60)	NOM	TM	10	10	100
Popeney und Alo 2003 (67)	NOM	TM	25	22	88
Burns et al. 2007, 2009 (17, 18)	NOM	CCK	14	4	29
Magis et al. 2007 (47)	NOM (unilateral)	CCK	8	5	63
Schwedt et al. 2006 (80)	NOM	CCK	1	1	100
Vargas et al. 2008 (Abstract) (37)	NOM	CCK	4	3	75
Lainez et al. 2008 (Abstract) (37)	NOM	CCK	5	3	60
Proietti-Cecchini et al. 2009 (Abstract) (68)	NOM	CCK	19/13 ⁵	11	85 (58% bezogen auf alle initial eingeschlossenen Patienten)
Müller, Gaul et al. 2008 (Abstract) (28)	NOM	CCK	7	n. a. (54% ↓ der Attackenfrequenz)	n. a.
Lara Lara et al. 2008 (Abstract) (38)	NOM	CCK	6	4	67
Shanan et al. 2009 (82)	NOM	SUNCT/SUNA	6	4	67
Oh et al. 2004 (60)	NOM	Okzipitalisneuralgie	10	9	
Slavin et al. 2006 (85)	NOM	Okzipitalisneuralgie	11/8 ⁵	8	100
Burns et al. 2008 (16)	NOM	HC	6	4	67
Schwedt et al. 2006 (80)	NOM	HC [#]	1	1	100
Paemeleire et al. 2010 (63)	GON	NDPH	2	1	50
Paemeleire et al. 2010 (63)	NOM	ICHD-II 13.12 (oberer zervikaler neuropathischer Schmerz)	8	8	100
Supraorbitalisstimulation					
Narouze et al. 2007 (57)	SON	CCK	1	1	100
kombinierte Okzipitalis- und Trigemiusstimulation					
Reed et al. 2009 (71)	NOM+SON	CM	7	7	100
Slavin et al. 2006 (84)	NOM+SON/ION	Okzipitalisneuralgie	3/2 ⁵	2	67



ten nicht auf. Eine viel versprechende Weiterentwicklung stellen Mikrostimulatoren dar, die keine Elektrodenkabel oder separate Impulsgeneratoren benötigen und perkutan aufgeladen werden (93). Bei der invasiven peripheren Nervenstimulation scheint zudem eine überschwellige A-beta-Stimulation mit Parästhesien in den Dermatomen C1 bis C3 wesentliche Voraussetzung für einen analgetischen Effekt zu sein (67).

Supraorbitalisstimulation

Die Wirksamkeit der Supraorbitalisstimulation (SONS) bei Kopfschmerzen ist in Studien nicht belegt. Daten zur Kombination von ONS und SONS sind rein kasuistisch und nicht überzeugend (71), sodass derzeit keine Empfehlung für dieses Verfahren gegeben werden kann (C).

Stimulation des Ganglion sphenopalatinum

Die Stimulation des parasympatischen Ganglion sphenopalatinum erweitert das Spektrum der peripheren Nervenstimulation um einen vielversprechenden alternativen Wirkort, insbesondere für den Clusterkopfschmerz als parasympathisch initiierten und unterhaltenen Schmerz. Erste Ergebnisse sprechen für die Anwendung bei akuten Clusterkopfschmerzattacken: Bei fünf Patienten bildeten sich 61% der Attacken innerhalb von wenigen Minuten Stimulationsdauer bis zur kompletten Schmerzfreiheit zurück, ohne dass eine Scheinstimulation effektiv war (4). Auch bei Migränepatienten konnten mittels einer intermittierenden Sphenopalatinum-Stimulation beginnende Attacken in einer offenen und teilweise Sham-kontrollierten Pilotstudie (n = 10) in 50% der Fälle komplett durchbrochen oder substanzial reduziert werden (92). Eine Scheinstimulation führte zu keiner Besserung. Somit stellt die Sphenopalatinum-Stimulation eine interessante Option dar, zumal zumindest beim Clusterkopfschmerz ein autonom unterhaltener Schmerz durch Modulation des Parasympathikus beeinflusst werden kann. Es müssen aber zunächst valide Da-

ten publiziert werden, sodass eine Einschätzung zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist (C). Diese Therapie sollte vorerst nur in klinischen Studien angewendet werden.

Vagusnervstimulation

In mehreren Fallberichten und kleinen Fallserien wird ein positiver Effekt der Stimulation des linken N. vagus bei Patienten mit chronischen, täglichen Kopfschmerz (20), CCK (24, 51), chronischem Spannungskopfschmerz (36) und Migräne teils mit begleitender Epilepsie (20, 51, 73) berichtet. Bei einem Patienten führte die Kombination mit einer DBS des posterioren Hypothalamus zu einer Reduktion der Attacken um mehr als 50% (24). Das Nebenwirkungsspektrum umfasst Husten und Heiserkeit. Revisionsoperationen sind aufgrund der Vernarbung zwischen Elektroden und Nerv schwierig. Trotz der guten Verträglichkeit fehlen größere Studien, sodass diese Methode derzeit vor allem bei Patienten mit einer komorbiden Epilepsie in Betracht gezogen werden sollte (C).

Spinal-cord-Stimulation

Zum Wirkprinzip der hochzervikalen Rückenmarkstimulation (SCS) ist wenig bekannt. Vermutet wird – ähnlich der ONS – eine Stimulation hochzervikaler occipitaler Afferenzen mit konsekutiver Modulation im trigeminozervikalen Komplex. Die Verblindung ist ebenso wie bei der ONS problematisch, da eine effektive Stimulation zu einer ausgedehnten Parästhesie führt. Für die hochzervikale SCS ist die Wirksamkeit bei einem Patienten mit CCK beschrieben (97). Zwischenzeitlich wurden fünf weitere Patienten operiert (persönliche Kommunikation H. Kaube). Möglicher Vorteil ist eine intermittierende Stimulation über 30 Minuten bis eine Stunde mehrfach am Tag, die ausreichend zu sein scheint. Problematisch ist aber die in diesem Bereich hohe Mobilität der Halswirbelsäule, was langfristig zu Problemen wie Elektrodenmigration führen kann. Auch das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen wie epidurale Blutungen ist nicht hinreichend untersucht.

Vor diesem Hintergrund kann die Wirksamkeit der zervikalen SCS derzeit nicht zuverlässig eingeschätzt werden. Bis valide Daten publiziert sind ist dieses Verfahren derzeit nicht zu empfehlen und der ONS der Vorzug zu geben (C).

Nicht invasive Neurostimulation

Definition

Unter die nicht invasive Neurostimulation fallen Verfahren, die transkutan ohne Perforation der Haut verabreicht werden können, wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS). Wenn die Indikation für einen nicht invasiven Therapieversuch gestellt wird, sollten tägliche Stimulationen über mindestens fünf bis zehn Sitzungen erfolgen, da klinische Effekte in aller Regel sehr gering sind.

Transkranielle Magnetstimulation

Die Anwendung der TMS in der Kopfschmerztherapie basiert auf drei Prinzipien. Zum einen wird eine erregbarkeitssteigernde Stimulation des Motorkortex genutzt, um hierdurch eine thalamische Hemmung von Schmerzafferenzen ganz allgemein bei chronischen Schmerzen zu erzielen. Bei Migränepatienten wird von einer erhöhten kortikalen Exzitabilität des Gehirns ausgegangen, sodass eine Hemmung speziell des visuellen Kortex durch wiederholte Stimulationen angestrebt wird. Zum dritten geht man bei der Migräneura von einer „cortical spreading depression“ (CSD) aus, die durch einmalige TMS Applikation zu durchbrechen sein soll.

Akuttherapie (Einzelpuls-TMS)

Durch Beeinflussung der CSD und damit der Aura durch TMS soll der anschließend auftretende Kopfschmerz unterbunden werden. Dies wurde in einer Studie bei Patienten mit und ohne Aura (n = 42) unter-



sucht. Es wurden zwei Einzelpulse verabreicht, wobei zahlreiche Mängel in Design und Auswertung (z. B. keine echte Sham-Bedingung) eine zuverlässige Aussage nicht zulassen (21). In einer weiteren Studie mit 201 Patienten mit einer Migräne mit Aura (44) behandelten 82 mindestens eine Migräneattacke innerhalb von 60 Minuten nach Beginn der Aura. Allerdings hatten 35% in der TMS- und 27% in der Sham-Gruppe zu diesem Zeitpunkt keine Schmerzen. Die Verabreichung von zwei Einzelpulsen, die über einen mobilen Magnetstimulator unterhalb des Okziputs verabreicht wurden, führte zu einer signifikant höheren Rate an Schmerzfreiheit zwei Stunden nach Behandlung der ersten Attacke: 39% in der TMS- und 22% in der Sham-Gruppe. Patienten mit einer medikamentösen Prophylaxe sprachen besser auf TMS an als diejenigen ohne eine solche. Eine sichere Placebostimulation bei TMS, die keine Unterscheidung zur Verumstimulation erlaubt, lässt sich wahrscheinlich nur durch kombinierte elektrische Stimulation realisieren. Da dies in dieser Studie nicht realisiert wurde, bestehen nach wie vor Zweifel an der Effizienz. Der Effekt war geringer als der von Triptanen, auch erschwert die Notwendigkeit des Mitführens des 2 kg schweren Stimulators die Mobilität. Die Wirksamkeit wurde nur bei Migränepatienten mit Aura nachgewiesen und betrifft also somit nur eine Minderheit (etwa 10 bis 30%) aller Migränepatienten. Zudem haben diese nicht zwangsläufig vor jeder Attacke eine obligate Aura. Ob die TMS auch bei Migräneattacken ohne Aura effektiv ist, ist unklar, da eine mögliche „stille CSD“ ohne Auraphänomene umstritten ist. Somit bleibt die Akutbehandlung derzeit von theoretischem Interesse (C).

Prophylaktische Applikation von repetitiver TMS

Die prophylaktische Anwendung der repetitiven TMS über mehrere Tage wurde in zwei Studien untersucht. In einer Studie wurde randomisiert einfach verblindet placebokontrolliert bei 27 Patienten mit und ohne Aura die Wirksamkeit der repetitiven TMS untersucht (91), die über fünf Tage je zwei Serien mit 500 Pulsen bei einer Fre-

Auf einen Blick

Die wichtigsten Empfehlungen

- Ein invasives neuromodulierendes Verfahren sollte nur dann erwogen werden, wenn die Kriterien für Therapieresistenz erfüllt sind (A) (Tab. 1). Zudem sollten diese Verfahren nur innerhalb von etablierten interdisziplinären und spezialisierten Versorgungsstrukturen angewendet werden (A). Insbesondere müssen die postoperative Versorgung und die weiterführende Betreuung sichergestellt sein.
- Überzeugende Daten im Bereich der invasiven Neuromodulation liegen derzeit für die bilaterale Stimulation bzw. subkutane Stimulation im Bereich des N. occipitalis major (ONS) beim chronischen Clusterkopfschmerz (B) sowie eingeschränkt für die chronische Migräne, die Hemicrania continua und die Okzipitalisneuralgie vor (C). Beim chronischen Clusterkopfschmerz kann alternativ die Tiefenhirnstimulation des posterioren Hypothalamus in Betracht gezogen werden (B). Für andere Kopfschmerzarten und Stimulationsverfahren wie die Nervus-vagus-Stimulation, die hochzervikale Rückenmarkstimulation, die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum und die kombinierte okzipitale und frontale (supra- oder infra-

orbitale) Nervenstimulation fehlen derzeit sowohl größere Studien als auch Langzeiterfahrungen, sodass diese Verfahren nur in Ausnahmefällen (C) eingesetzt werden sollten.

- Wird eine Probestimulation bei Patienten mit ONS vor Implantation des Impuls-generators angestrebt, sollte die Entscheidung zur Wirksamkeit nach vier Wochen erfolgen (C), um Patienten mit verzögertem Ansprechen nicht auszuschließen.
- Die Anwendung invasiver neuromodulierender Verfahren ist bei episodischen Kopfschmerzschmerzsyndromen zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu empfehlen (A).
- Vor invasiven Eingriffen sollte ein strukturierter Katalog von etablierten diagnostischen Maßnahmen inklusive einer psychiatrischen Evaluation abgearbeitet werden (C). Bei auffälligen Befunden sollte die Indikation für eine Intervention sehr kritisch überprüft werden (A).
- Der alleinige oder additive Einsatz nicht invasiver Verfahren wie der transkraniellen Gleichstrom- oder Magnetstimulation und der transkutanen elektrischen Nervenstimulation ist nicht gut belegt (C).

quenz von 1 Hz über dem Vertex mit einer zirkulären Spule erhielten. Im Vergleich zwischen Verum- und Placebogruppe kam es in den nachfolgenden zwei Monaten zu keiner signifikanten Abnahme der Attackenfrequenz. Eine weitere doppelblinde Sham-kontrollierte randomisierte Studie an einem kleinen Patientenkollektiv von Patienten mit chronischer Migräne (13) untersuchte die wiederholte Anwendung hochfrequente rTMS (20 Hz mit einer Intensität von 90% der motorischen Schwelle verabreicht in zehn Serien von zwei Sekunden Dauer) alle zwei Tage über vier Wochen. Stimulationsort war der linke dorso-laterale präfrontale Kortex (DLPFC). In der Verumgruppe (n = 6) traten während und im Monat nach der Stimulation im Vergleich zur Sham-Gruppe (n = 5) signifikant seltener Kopfschmerzattacken auf, wobei

die Definition einzelner Attacken bei einer chronischen Migräne unklar bleibt.

Zusammenfassend bieten diese Studien nur schwache Evidenz für einen prophylaktischen Effekt. Sie sind für den klinischen Alltag zu aufwändig und wahrscheinlich halten die Besserungen auch nicht lange genug an, um den Aufwand zu rechtfertigen. Unklar sind nahezu alle Stimulationsbedingungen wie Stimulationsort, Stimulationsspule, Intensität, Frequenz und viele andere (C).

Transkranielle Gleichstromstimulation

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) wird über einen schwachen Gleichstrom unter der Kathode die kortikalen Exzitabilität reduziert und unter der



Anode erhöht. Klinisch wird in den meisten Studien mit experimentellem und klinischem Schmerz der primäre Motorkortex (M1) als Stimulationsort verwendet. Also vorläufiges Stimulationsoptimum bei klinischem Schmerz scheint eine anodale Stimulation für 15 Minuten mit 1 bis 2 mA bei repetitiver Anwendung über mehrere Tage zu sein. Eine Stimulationsintensität von 2 mA ist weniger einfach zu verblenden als 1 mA. Daten liegen zum klinischen Nutzen bei chronischen Schmerzsyndromen (5, 25, 26) vor, in Einzelfällen auch bei verschiedenen Kopfschmerzdiagnosen (5). Bei individuellen Patienten kann gegebenenfalls wiederholt eine wesentliche Schmerzminderung über Wochen bis wenige Monate erreicht werden. Trotz vielversprechenden Ergebnissen bei chronischen Schmerzen, unkomplizierter Anwendung, günstigen Geräten und robustem Sham-Paradigma sind vor einem breiten Einsatz zunächst kontrollierte Studien zur Wirksamkeit bei Kopfschmerzen erforderlich (C).

Transkutane elektrische Stimulation

In mehreren Cochrane-Reviews wurde die Wirksamkeit von TENS bei Schmerzen untersucht und resümiert, dass auf der Basis publizierter Studien zur Wirksamkeit bei akuten und chronischen Schmerzen eine sichere Bewertung nicht möglich ist (59, 95). Studien zur Migräne und Kopfschmerz waren jedoch explizit ausgeschlossen. In der einzigen Cochrane-Analyse zu Kopfschmerzen (15) wurden Hinweise für die Wirksamkeit einer Kombination aus TENS und weiterer elektrischer Stimulationsverfahren bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp (72) gesehen, wobei die kombinierte elektrische Therapie weniger wirksam als Biofeedback und besser als die von Entspannungsverfahren war. Zudem war die Kombination aus Eigenmassage, Kryotherapie TENS und Dehnungsübungen bei Kopfschmerzen von Spannungstyp wirksamer als klassische chinesische Akupunktur (19). Eine eindeutige Bewertung der Wirksamkeit der TENS ist durch die Kombination mehrerer Verfahren jedoch nicht möglich. In einer weiteren Studie

wurde die Wirksamkeit der TENS bei Migräne und „Muskelkontraktionskopfschmerz“ untersucht. 15 Minuten TENS mit hoher Frequenz und niedriger Amplitude waren zwar effektiv (88), aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten ist die Aussagekraft dieser Studie gering. Dies trifft auch auf eine weitere Studie zu, in der TENS an mehreren Orten gleichzeitig (kranial, zervikal und an der Hand) angewendet wurde, wobei eine Placebogruppe fehlte und weitere methodische Unklarheiten eine sichere Aussage nicht ermöglichen (2). In einem Fallbericht bei Münzkopfschmerz (nummular headache) wurde ein komplettes Ansprechen auf eine Dauerstimulation beschrieben, wobei dies kritisch zu werten ist, da technische Details zur Stimulation fehlen und die Krankheitsentität ohnehin sehr selten und recht inhomogen ist (90). Somit liegen keine validen Studien vor, die die Wirksamkeit von TENS bei Kopfschmerzen belegen. Neben variierenden Stimulationsparametern bei der TENS gibt es zahlreiche weitere Studien zu verwandten Therapieformen wie der Elektroakupunktur (98), kranialer Elektrotherapie mit hochfrequenten Pulsen von 15 000 Hz (87) und perkutaner elektrischer Nervensstimulation (PENS) (1).

Fazit

Auf Basis der bisherigen klinischen Studien sind bei chronischem Clusterkopfschmerz (B), anderen trigeminoautonomen Kopfschmerzen (C) und chronischer Migräne (C) die ONS und in speziellen Fällen bei chronischem Clusterkopfschmerz oder SUNCT/SUNA auch die hypothalamische DBS (B) neuromodulierendes mögliche Verfahren. Nur geringe oder keine Erfahrung besteht mit den anderen invasiven Verfahren (intermittierende Stimulation des Ganglion sphenopalatinum, supraorbitale Stimulation, Vagusstimulation und zervikale spinale Stimulation) und den nicht invasiven Verfahren (rTMS, tDCS und TENS) (C). Neben oft fehlenden validierten Sham-Paradigmen müssen einheitliche primäre und sekundäre Endpunkte und eine Definition von „Ansprechen“ auf das jeweilige neuromodulierende Verfahren gefunden werden.

Trotz häufiger Anwendung im Alltag und scheinbar überzeugender Erklärungsmodelle zur Wirkweise fehlen – wie auch in den Cochrane-Reviews mehrfach bemängelt – methodisch robuste Studien. Problematisch ist zudem ein fehlendes Sham-Paradigma. Unklar ist auch, welche Stimulationsparameter anzuwenden sind und ob eine Akuttherapie bei beginnenden Attacken oder eine prophylaktische Therapie sinnvoller ist. Zusammenfassend ist trotz niedriger Kosten, einfacher Handhabung und guter Verträglichkeit der Einsatz von TENS derzeit kritisch zu sehen (C).

Literatur

1. Ahmed HE, White PF, Craig WF et al. Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache. *Headache* 2000; 40: 311–5.
2. Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE et al. Non-pharmacological approaches to chronic headaches: transcutaneous electrical nerve stimulation, laser therapy and acupuncture in transformed migraine treatment. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 2: S138–42.
3. Ambrosini A, Schoenen J. Commentary on Fontaine et al.: „Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension“. *J Headache Pain* 2010; 11: 21–2.
4. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 2010; 50: 1164–74.
5. Antal A, Terney D, Kuhl S et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 890–903.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V 2010. <http://www.awmf.org>.
7. Bartsch T, Goadsby P. Increased responses in trigemino-cervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2003; 126: 1801–13.
8. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002; 125: 1496–509.
9. Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ. Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 262–8.
10. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008; 28: 285–95.
11. Benabid AL, Chabardes S, Seigneuret E et al. Intraventricular stimulation for targets close to the midline: periaqueductal gray, posterior hypothalamus, anterior hypothalamus, subcommissural structures. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148 I-LXIV.



12. Black D, Bartleson JD, Torgrimson SM et al. Two cases of chronic cluster headache treated successfully with hypothalamic deep brain stimulation. *Neurology* 2007; P07.065.
13. Brighina F, Piazza A, Vitello G et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 2004; 227: 67–71.
14. Brittain JS, Green AL, Jenkinson N et al. Local field potentials reveal a distinctive neural signature of cluster headache in the hypothalamus. *Cephalalgia* 2009; 29: 1165–73.
15. Bronfort G, Nilsson N, Haas M et al. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001878.
16. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1001–12.
17. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 2009; 72: 341–5.
18. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369: 1099–106.
19. Carlsson J, Fahlcrantz A, Augustinsson LE. Muscle tenderness in tension headache treated with acupuncture or physiotherapy. *Cephalalgia* 1990; 10: 131–41.
20. Cecchini AP, Mea E, Tullo V et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci* 2009; 30 Suppl 1: S101–104.
21. Clarke BM, Upton AR, Kamath MV et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 2006; 7: 341–6.
22. D'Andrea G, Nordera GP, Piacentino M. Effectiveness of hypothalamic stimulation in two patients affected by intractable chronic cluster headache. *Neurology* 2006; 5(Suppl 2): A140.
23. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010; 11: 23–31.
24. Franzini A, Messina G, Leone M et al. Feasibility of simultaneous vagal nerve and deep brain stimulation in chronic cluster headache: case report and considerations. *Neurol Sci* 2009; 30 Suppl 1: S137–9.
25. Fregni F, Boggio PS, Lima MC et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006; 122: 197–209.
26. Fregni F, Gimenes R, Valle AC et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3988–98.
27. Garrison DW, Foreman RD. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cell activity in cats with transected spinal cords. *Neurosci Lett* 1996; 216: 125–8.
28. Gaul C, Müller O, Gasser T et al. Bilateral occipital nerve stimulation for chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2009; 29: A42.
29. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 1168–70.
30. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9–160.
31. Johnstone CSH, Sundaraj R. Occipital nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia – eight case studies. *Neuromodulation* 2006; 9: 41–7.
32. Jürgens TP, Koch HJ, May A. Ten years of chronic cluster – attacks still cluster. *Cephalalgia* 2010; 30: 1123–6.
33. Jürgens TP, Leone M, Proietti-Cecchini A et al. Hypothalamic deep-brain stimulation modulates thermal sensitivity and pain thresholds in cluster headache. *Pain* 2009; 146: 84–90.
34. Kapural L, Mekhail N, Hayek SM et al. Occipital nerve electrical stimulation via the midline approach and subcutaneous surgical leads for treatment of severe occipital neuralgia: a pilot study. *Anesth Analg* 2005; 101: 171–4.
35. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62: 788–90.
36. Kirchner A, Birklein F, Stefan H et al. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology* 2000; 55: 1167–71.
37. Lainez MJA, Piera A, Salvador A et al. Efficacy and safety of occipital nerve stimulation for treatment of chronic cluster headache. *Headache* 2008; 48: S15.
38. Lara Lara M, Paz Solis J, Ortega-Casarubios MA et al. Occipital nerve stimulation: is peripheral approach effective in cluster headache? *Cephalalgia* 2009; 29: A44.
39. Leone M, Franzini A, Broggi G et al. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 2006; 67: 150–2.
40. Leone M, Franzini A, Broggi G et al. Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology* 2006; 67: 1844–5.
41. Leone M, Franzini A, D'Andrea G et al. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol* 2005; 57: 924–7.
42. Leone M, May A, Franzini A et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 2004; 24: 934–7.
43. Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A et al. Lessons from eight years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Headache* 2008; 28: 787–97.
44. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 373–80.
45. Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia* 2009; 29 (Suppl. 1): A30.
46. Lyons MK, Dodick DW, Evidente VG. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2009; 110: 279–81.
47. Magis D, Allena M, Bolla M et al. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 314–21.
48. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigemino-hypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol* 2000; 84: 2078–112.
49. Mateos V, Seijo F, Lozano B et al. Estimulación cerebral profunda en cefalea en racimos crónica refractaria primeros casos nacionales. *Neurologia* 2007; 22: A96.
50. Matharu MS, Bartsch T, Ward N et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004; 127: 220–30.
51. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2005; 25: 82–6.
52. May A, Ashburner J, Buchel C et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999; 5: 836–8.
53. May A, Bahra A, Buchel C et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352: 275–8.
54. May A, Jürgens TP. [Therapeutic neuromodulation in primary headaches.] *Nervenarzt* 2010; Oct 24. Epub ahead of print.
55. May A, Vesper J, Hamel W et al. [Hypothalamic deep brain stimulation in patients with chronic cluster headaches. Suggestions for patient selection]. *Schmerz* 2005; 19: 544–8.
56. May A, Vesper J, Hamel W et al. Hypothalamische Tiefenhirnstimulation bei Patienten mit chronischen Cluster-Kopfschmerzen: Vorschläge zur Patientenselektion. *Schmerz* 2005; 19: 544–8.
57. Narouze SN. Role of sphenopalatine ganglion neuroablation in the management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 160–3.
58. Nilsson Remahl AI, Laudon Meyer E, Cordonnier C et al. Placebo response in cluster headache trials: a review. *Cephalalgia* 2003; 23: 504–10.
59. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003222.
60. Oh MY, Ortega J, Bellotte JB et al. Peripheral nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia and transformed migraine using a C1-2-3 subcutaneous paddle style electrode: a technical report. *Neuromodulation* 2004; 7: 103–12.
61. Owen SL, Green AL, Davies P et al. Connectivity of an effective hypothalamic surgical target for cluster headache. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 955–60.
62. Paemeleire K, Bahra A, Evers S et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67: 109–13.
63. Paemeleire K, Bartsch T. Occipital nerve stimulation for headache disorders. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 213–9.
64. Paemeleire K, Evers S, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 122–7.
65. Paemeleire K, Van Buyten JP, Van Buynder M et al. Phenotype of patients responsive to occipital nerve stimulation for refractory head pain. *Cephalalgia* 2010; 30: 662–73.
66. Piacentino M, Gazzola L, Zambon G et al. Deep brain stimulation in cluster headache. In: 59th An-



- nual Meeting of the DGNC and 3rd Joint Meeting with the SINch. Würzburg 2008.
67. Popeney CA, Alo KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache* 2003; 43: 369–75.
 68. Proietti Cecchini A, Mea E, Tullo V et al. Occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2009; 29: A150.
 69. Rasche D, Foethke D, Gliemroth J et al. [Deep brain stimulation in the posterior hypothalamus for chronic cluster headache case report and review of the literature.]. *Schmerz* 2008; 20: 439–444.
 70. Rasche D, Klase D, Tronnier VM. [Neuromodulation in cluster headache: Clinical follow-up after deep brain stimulation in the posterior hypothalamus for chronic cluster headache, case report – Part II.]. *Schmerz* 2010; Suppl. 1: 37–40.
 71. Reed KL, Black SB, Banta CJ et al. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia* 2009; 30: 260–271.
 72. Reich BA. Non-invasive treatment of vascular and muscle contraction headache: a comparative longitudinal clinical study. *Headache* 1989; 29: 34–41.
 73. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia* 2002; 22: 482–4.
 74. Sakai K, Yoshimoto Y, Luppi PH et al. Lower brainstem afferents to the cat posterior hypothalamus: a double-labeling study. *Brain Res Bull* 1990; 24: 437–55.
 75. Saper J, Dodick D, Silberstein SD et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2010; DOI: 10.1177/0333102410381142.
 76. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenhede M et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; 128: 940–7.
 77. 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.
 78. Schulman EA, Peterlin BL, Lake AE et al. Defining refractory migraine: results of the RHSIS Survey of American Headache Society members. *Headache* 2009; 49: 509–18.
 79. Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J et al. Occipital nerve stimulation for chronic headache – long-term safety and efficacy. *Cephalalgia* 2007; 27: 153–7.
 80. Schwedt TJ, Dodick DW, Trentman TL et al. Occipital nerve stimulation for chronic cluster headache and hemicrania continua: pain relief and persistence of autonomic features. *Cephalalgia* 2006; 26: 1025–7.
 81. Schwedt TJ, Dodick DW, Trentman TL et al. Response to occipital nerve block is not useful in predicting efficacy of occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2007; 27: 271–4.
 82. Shanahan P, Watkins L, Matharu MS. Treatment of medically intractable short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with autonomic symptoms (SUNA) with occipital nerve stimulation (ONS) in 6 patients. *Cephalalgia* 2009; 29 (Suppl. 1): 150.
 83. Sillay KA, Sani S, Starr PA. Deep brain stimulation for medically intractable cluster headache. *Neurobiol Dis* 2010; 38(3): 361–8.
 84. Slavin KV. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 100–6.
 85. Slavin KV, Colpan ME, Munawar N et al. Trigeminal and occipital peripheral nerve stimulation for craniofacial pain: a single-institution experience and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E5.
 86. Slavin KV, Nersesyan H, Wess C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery* 2006; 58: 112–9.
 87. Solomon S, Elkind A, Freitag F et al. Safety and effectiveness of cranial electrotherapy in the treatment of tension headache. *Headache* 1989; 29: 445–50.
 88. Solomon S, Guglielmo KM. Treatment of headache by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 1985; 25: 12–5.
 89. Starr PA, Barbaro NM, Raskin NH et al. Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients. *J Neurosurg* 2007; 106: 999–1005.
 90. Tayeb Z, Hafeez F, Shafiq Q. Successful treatment of nummular headache with TENS. *Cephalalgia* 2008; 28: 897–8.
 91. Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010; 30: 137–44.
 92. Tepper SJ, Rezaei A, Narouze S et al. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 2009; 49: 983–9.
 93. Trentman TL, Rosenfeld DM, Vargas BB et al. Greater occipital nerve stimulation via the Bion microstimulator: implantation technique and stimulation parameters. *Clinical trial: NCT00205894*. *Pain Physician* 2009; 12: 621–8.
 94. Walcott BP, Bamber NI, Anderson DE. Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation: technical case report. *Neurosurgery* 2009; 65: E997.
 95. Walsh DM, Howe TE, Johnson MI et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006142.
 96. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 1999; 2: 217–21.
 97. Wolter T, Kaube H, Mohadjer M. High cervical epidural neurostimulation for cluster headache: case report and review of the literature. *Cephalalgia* 2008; 28: 1091–4.
 98. Xue CC, Dong L, Polus B et al. Electroacupuncture for tension-type headache on distal acupoints only: a randomized, controlled, crossover trial. *Headache* 2004; 44: 333–41.
 99. Yoshimoto Y, Sakai K, Luppi PH et al. Forebrain afferents to the cat posterior hypothalamus: a double labeling study. *Brain Res Bull* 1989; 23: 83–104.