

Vagusnervstimulation bei Migräne und Clusterkopfschmerzen

Neuromodulation – eine Option zur Therapie primärer Kopfschmerzerkrankungen

Torsten Kraya, Halle

Die Behandlung primärer Kopfschmerzerkrankungen erfolgt in der Regel mit nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapieverfahren. Für Patienten mit chronischen, therapierefraktären Kopfschmerzen wurde in den letzten Jahren die Neuromodulation als neue Therapiemöglichkeit etabliert. Bei der Neuromodulation werden nichtinvasive von invasiven Stimulationsverfahren unterschieden. In den letzten Jahrzehnten wurde die invasive Stimulation des Nervus vagus erfolgreich bei Epilepsie und Depression eingesetzt. Aktuell wird zur Behandlung der Migräne und auch des Clusterkopfschmerzes die nichtinvasive Vagusnervstimulation (nVNS) angewandt.

Schlüsselwörter: Migräne, Clusterkopfschmerz, Vagusnervstimulation, Neuromodulation, Nervus vagus

Psychopharmakotherapie 2015;22:91–4.

Patienten mit therapierefraktären Kopfschmerzen sind eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen die von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlenen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien zu keiner zufriedenstellenden Reduktion der Attackenfrequenz und -intensität führen [2]. Dies umfasst vor allem Patienten mit chronischer Migräne und chronischem Clusterkopfschmerz. Für diese Gruppe wurden im Verlauf neue Therapieverfahren aus dem Bereich der Neuromodulation entwickelt. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Stimulation peripherer und zentraler Strukturen des Nervensystems, die dann zu einer funktionalen Hemmung nozizeptiver Strukturen im Gehirn führen. Erwünschte Folge ist dann eine Reduktion der Kopfschmerz-Attackenfrequenz und -intensität. Es werden invasive und nichtinvasive Verfahren unterschieden. Die invasiven Therapieverfahren werden nur bei Patienten mit therapierefraktären Kopfschmerzen empfohlen, da die Implantation mit erheblichen Nebenwirkungen ein-

hergehen kann [3]. Die nichtinvasiven Verfahren können, wegen der geringen Nebenwirkungen, auch bei nichttherapierefraktären Patienten angewendet werden.

Die invasive Vagusnervstimulation (VNS) ist eine etablierte Methode zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsie und Depression sowie von Angststörungen [7]. Die Anwendung zur Behandlung der Epilepsie führte zu einer Reduktion der Frequenz und Intensität der Anfälle. Die Implantation der Elektroden erfolgt im Bereich der linken Karotisbifurkation, die Verbindung zum Stimulator (unterhalb der Clavicula) erfolgt subkutan. Nach der erstmaligen Implantation 1988 wurde die Wirksamkeit in einer Reihe von Studien nachgewiesen. Neben diesen Effekten wurde bei einer Subgruppe dieser Patienten mit Migräne eine Reduktion der Attackenfrequenz berichtet, so dass daraus die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass dieses Verfahren auch bei der Migräne wirksam sein könnte [8]. Allerdings wurden aufgrund der Invasivität des Verfahrens keine Studien ausschließlich bei Kopfschmerzen durchgeführt. Dies änderte sich erst

mit der Entwicklung eines nichtinvasiven Stimulators. In der Folge wurden Studien zur Behandlung bei Patienten mit Migräne oder Clusterkopfschmerz durchgeführt.

Wirkungsweise der Vagusnervstimulation (VNS)

Der Nervus vagus (Nr. X) ist der längste Hirnnerv und verfügt über etwa 80% afferente und 20% efferente Fasern. Die motorischen Kerngebiete befinden sich am Boden der Rautengrube, die efferenten parasympathischen Fasern kommen aus dem Nucleus dorsalis nervi vagi in der Medulla oblongata, sensible und sensorische afferente Fasern haben ihre Kerne im Ganglion superius und inferius im Foramen jugulare. Er versorgt sensibel die Dura der hinteren Schädelgrube, die Haut im äußeren Gehörgang und an der hinteren Ohrmuschel, den gesamten Larynx und Teile des Pharynx sowie die Epiglot-

Dr. med. Torsten Kraya, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle, E-Mail: torsten.kraya@medizin.uni-halle.de

tis, motorisch die mittleren und unteren Schlund- und Kehlkopfmuskeln sowie parasympathisch (und sensibel) im Brust- und Bauchraum die inneren Organe (Darm bis zum sogenannten Cannon-Böhm-Punkt). Die Afferenzen des Nervus vagus haben im Gehirn Verbindungen zum Nucleus tractus solitarii (NTS), dem Locus coeruleus (LC), dem periaquäduktalen Grau und den Raphekernen. Im Tierexperiment wurde durch die Stimulation des Nervus vagus eine Aktivierung im EEG mit Synchronisation ($f > 70$ Hz) und Desynchronisation ($f < 70$ Hz) nachgewiesen. Später konnte eine Reduktion der Frequenz und Schwere von Anfällen gezeigt werden. Die Effekte bei der Epilepsie werden durch drei Mechanismen erklärt:

- a) eine erhöhte synaptische Aktivität im Thalamus und thalamo-kortikalen Bahnen mit einer erhöhten Erregung und erniedrigten Synchronizität zwischen und innerhalb kortikaler Regionen
- b) eine erhöhte synaptische Aktivität im zentralen autonomen System (Amygdala und Hippocampus)
- c) eine erhöhte Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin

Die Stimulation des Nervus vagus kann bei Säugetieren auch eine Inhibition oder Fazilitation der Nozizeption je nach Stimulationsparametern ergeben. Die Analgesie wird wahrscheinlich über Capsaicin-sensitive C-Fasern im Vagusnerv vermittelt [1]. Der exakte Wirkungsmechanismus der Vagusnervstimulation (VNS) bei Kopfschmerzen ist aktuell noch unklar, es wird aber eine direkte Beeinflussung von Steuerungszentren vor allem im Hirnstamm angenommen, die direkt und indirekt an der Genese von Kopfschmerzen beteiligt sind (Nucleus tractus solitarii, trigeminaler Nucleus caudalis). Damit vereinbar wäre auch die Beobachtung, dass eine Stimulation des linken Nervus vagus zu einer Inhibition von trigeminalen Neuronen bei der Ratte in einem Kopfschmerzmodell führte und damit eine Beeinflussung der trigeminovaskulären nozizeptiven Transmission hervorruft [11]. Weitere Untersuchungen an Ratten, bei denen durch eine Prosta-

glandin-Lösung eine chronische trigeminale Allodynie ausgelöst wurde, zeigten, dass die Stimulation des N. vagus zu einer Verhinderung des Anstiegs der Glutamat-Ausschüttung und damit der trigeminalen Nozizeption führte [13]. Auch fMRT-Untersuchungen im Zusammenhang mit einer Stimulation des N. vagus am Ohr konnten zeigen, dass es zu einer Inhibition im Gyrus parahippocampalis, Pulvinar, posterioren cingulären Kortex, Locus coeruleus und im Tractus solitarii kommt [9].

Invasive Vagusnervstimulation bei Patienten mit Epilepsie und Migräne

In einem der ersten Fallberichte berichtet Sadler über einen 42-jährigen Patienten mit therapierefraktären Anfällen seit der Kindheit und einer Migräne. Es erfolgte die Implantation einer invasiven VNS. Diese führte zu keiner deutlichen Reduktion der Epilepsieanfallsfrequenz, aber zu einer Verminderung der Attackenfrequenz der Migräne von vorher 2,7 Migräneattacken pro Monat auf drei Attacken in 13 Monaten nach Implantation des Stimulators [15].

Eine retrospektive telefonische Befragung von 27 Patienten, die eine VNS erhielten, ergab, dass vier Patienten zusätzlich an Migräne litten. Andere chronische Schmerzsyndrome wurden von den Patienten nicht berichtet. Alle Patienten berichteten über eine Reduktion der Attackenfrequenz und Schmerzintensität mit einem Beginn von ein bis maximal drei Monate nach Implantation. Bei einem Patienten kam es zu einem kompletten Sistieren der Migräneattacken, bei zwei Patienten zu einer deutlichen Reduktion der Anfallsfrequenz [8]. Bei einer ebenfalls retrospektiven Untersuchung mittels Fragebogen sowie telefonischem Interview bei Patienten mit VNS hatten 10 von 25 Patienten eine Migräne (5 Frauen, Alter 18–36 Jahre). Eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerzattacken zeigte sich bei acht Patienten (80%, 4 Frauen), die Reduktion trat innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung auf und hielt über den Beob-

achtungszeitraum an. Kein Effekt ergab sich bei den anderen beiden Patienten. Von den zehn Patienten hatten sechs eine Depression und/oder Angsterkrankung. Bei fünf von diesen kam es zu einer Reduktion der Migräneattacken, nur bei drei dieser fünf Patienten veränderte sich die Depression und/oder Angsterkrankung [10]. Nach diesen Beobachtungen und der Entwicklungen von Stimulatoren, die nichtinvasiv (subkutan am Hals oder im Ohr) angewandt werden konnten, geriet die VNS wieder in den Fokus.

Stimulatoren zur nichtinvasiven Vagusnervstimulation

Aktuell sind zwei Stimulatoren für die nichtinvasive Vagusnervstimulation (nVNS) in Deutschland zugelassen. Bei dem Gerät der Firma electroCore, Device GammaCore® (Abb. 1), erfolgt



Abb. 1. GammaCore®-Stimulator [Foto: electroCore]



Abb. 2. VITOS® zur transkutanen Vagusnervstimulation (t-VNS®) [Foto: cerbotec]

die Stimulation am Hals, bei dem Gerät der Firma Cerbotec, Device Vitos® (Abb. 2), im Ohr.

Nichtinvasive Vagusnervstimulation (nVNS) bei Migräne

Erste Untersuchungen wurden von Goadsby im Rahmen einer Pilot-Studie bei 30 Patienten (25 Frauen, mittleres Alter 39 Jahre) mit episodischer Migräne mit Aura (n=10) und ohne Aura (n=20) mittels eines nichtinvasiven Stimulators (GammaCore®) durchgeführt. Die Stimulation erfolgte für zweimal 90 Sekunden im Abstand von 15 Minuten an der linken Halsseite im Rahmen der Migräneattacken über eine Dauer von sechs Wochen. Die Patienten sollten moderate oder schwere Schmerzen therapieren oder milde Schmerzen nach 20 Minuten. Am Ende hatten 27 Patienten 80 Attacken behandelt. Bei den Patienten mit moderaten oder schweren Attacken lag die Rate der Schmerzfreiheit nach zwei Stunden bei der ersten Anwendung bei 4/19 (21%), für alle Attacken bei 12/54 (22%). Von den Patienten mit milden Attacken berichteten bei der ersten Anwendung 5/8 (63%) über eine Schmerzfreiheit nach zwei Stunden; bezogen auf alle milden Attacken lag die Rate bei 10/26 (38%). Nebenwirkungen waren Kontraktionen der Halsmuskulatur (n=1), eine raue Stimme (n=1) und Rötung an der linken Halsseite (n=1) [5]. Eine weitere Untersuchung mit diesem Stimulator erfolgte bei 30 Patienten (Alter 18–65 Jahre) mit episodischer Migräne ohne Aura mit etwa fünf bis neun Attacken pro Monat. Die Patienten sollten in drei Wochen drei bis fünf Attacken für 90 Sekunden (Single shot) therapieren. Es wurden insgesamt 96 Attacken behandelt, 43 Attacken sistierten innerhalb von 30 Minuten (44,8%), bei 42 Attacken (43,7%) zeigte sich kein Effekt innerhalb von zwei Stunden, bei elf Attacken (11,4%) wurde eine geringe Schmerzlinderung berichtet. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet [6]. Auch bei chronischer Migräne konnte eine Studie bei 15 Patienten (14 Frauen) mit chronischer Migräne und Kopf-

schmerz durch Medikamentenübergebrauch nach Detoxifikation eine suffiziente Attackentherapie zeigen. Es wurden insgesamt 362 Attacken behandelt, wovon bei 121 Attacken Schmerzfreiheit nach zwei Stunden erreicht wurde (33,4%). Eine Rescue-Medikation wurde bei 67 Attacken eingenommen (18,5%) [14].

Zur prophylaktischen Therapie wurden 59 Patienten mit chronischer Migräne in einer doppelblinden, Sham-kontrollierten Studie untersucht. Nach einer einmonatigen Baseline-Phase folgte eine Randomisierung in eine Gruppe mit nVNS (n=30) und eine Gruppe mit Sham-Stimulation (n=29) für zwei Monate, danach folgte eine Open-Label-Phase (n=47) für sechs Monate. Patienten sollten dreimal täglich für zweimal 90 Sekunden stimulieren. Primäre Endpunkte waren Sicherheit und Verträglichkeit, sekundäre Endpunkte die Anzahl der Migränetage pro Monat, der Therapieerfolg und die Einnahme der Begleitmedikation. Es zeigte sich eine gute Verträglichkeit der nVNS. Seltene Nebenwirkungen der nVNS waren das Auftreten anderer Kopfschmerzen, oropharyngeale Schmerzen sowie Nackenschmerzen. Die Anzahl der Migränetage bei allen Patienten reduzierte sich in der nVNS-Gruppe von 22,2 Tagen auf 19 Tage pro Monat, in der Sham-Gruppe gab es keine Reduktion. Eine 25%ige Reduktion der Kopfschmerz-tage erfolgte durch nVNS bei vier Patienten (15%), durch Sham-Stimulation bei einem Patienten (4%). Eine 50%-Reduktion wurde unter nVNS von drei Patienten (11,5%), eine 75%-Reduktion von einem Patienten (3,8%) dokumentiert, in der Sham-Gruppe wurden diese nicht berichtet [16].

In einer doppelblinden, randomisierten und kontrollierten zweiarmligen Studie mit 46 Patienten mit chronischer Migräne wurde auch die Wirksamkeit einer Stimulation am Ohr (VITOS®-Stimulator) für bis zu vier Stunden täglich über einen Zeitraum von drei Monaten untersucht. Patienten mit einer Stimulationsfrequenz von 1 Hz berichteten über eine Attackenreduktion von bis zu sieben Tagen pro Monat,

bei einer Frequenz von 25 Hz über eine Reduktion von 3,3 Tagen pro Monat. Zudem wurde über eine deutlich verbesserte Lebensqualität berichtet (MIDAS, HIT-6). Als reversible Nebenwirkungen wurden Juckreiz, Dysästhesien im Bereich der oberen Ohrmuschel oder schwache vorübergehende Schmerzen am Stimulationsort beobachtet.

Nichtinvasive Vagusnervstimulation (nVNS) bei Clusterkopfschmerzen

Eine erste offene Studie über eine mittlere Behandlungszeit von 13 Wochen (2–26 Wochen) dazu erfolgte in Großbritannien und Irland mit 14 Patienten (9 Männer, mittleres Alter 46 Jahre), davon sieben mit therapierefraktären chronischen Clusterkopfschmerzen und sieben mit einer episodischen Form. Eine Reduktion der Attacken um 60% berichteten 13 Patienten, sieben konnten ihre Prophylaxe deutlich reduzieren oder absetzen [12]. Die PREVA-Studie (The prevention and acute treatment of chronic cluster headache) untersuchte 114 Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen. Nach einer Baseline-Phase von zwei Wochen, erfolgte die Randomisierung in eine Gruppe mit der Standardtherapie (ST) des chronischen Clusterkopfschmerzes (n=49) und eine Gruppe mit Standardtherapie in Kombination mit der nVNS (n=48) für vier Wochen. Im Anschluss folgte eine offene Phase ST + nVNS (n=90) für vier Wochen. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Clusterattacken in den letzten zwei Wochen der Randomisierung im Vergleich zur Baseline. Als Ergebnis zeigte sich in Gruppe 1 (ST) eine Reduktion der Clusterattacken von 16,6 auf 14,6 (–2,0 Attacken), in Gruppe 2 (ST + nVNS) von 15,9 auf 9,0 (–6,9 Attacken). Zudem zeigte sich eine zunehmende Reduktion der Attackenfrequenz mit der Dauer der Anwendung der nVNS (Baseline 16,1 Attacken pro Woche, 1. Monat 10 Attacken pro Woche, 2. Monat 7,4 Attacken pro Woche). Der Therapieerfolg in der Randomisierungsphase, definiert als mehr

als 50%ige Reduktion der Attackenfrequenz, betrug bei der ST + nVNS 37,8% gegenüber 8,3% ST ohne nVNS (Intention to treat). Zudem konnte unter der nVNS-Therapie die Einnahme der Akutmedikation mit Sumatriptan deutlich reduziert werden (ST + nVNS -61,4%; ST +16,6%). Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit dem Gebrauch des Device gewertet wurden, waren: Muskelzucken im Gesicht, Schmerzen im Gesicht und Hals und Ausschlag an der Anwendungsstelle [4].

Zusammenfassung

Die nichtinvasive Vagusnervstimulation (nVNS) bei Kopfschmerzen stellt bei dieser Gruppe von Patienten eine sinnvolle Ergänzung dar. Die Anwendung kann sowohl am Ohr als auch am Hals erfolgen. Für die pathophysiologische Wirksamkeit der Behandlung existieren einige Ansätze. Die beste Evidenz der nVNS besteht aktuell für den chronischen Clusterkopfschmerz. Auch für die Akuttherapie und die prophylaktische Behandlung der Migräne existieren erste vielversprechende Daten. Insbesondere die fehlende Invasivität und die gute Verträglichkeit sind klare Pluspunkte dieser Methode. Ein Nachteil sind die für die Patienten nicht unerheblichen Kosten. Die Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen wird sehr von den Ergebnissen der aktuell noch laufenden klinischen Studien abhängen.

Interessenkonflikterklärung

TK hat Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten erhalten von Allergan, St. Jude Medical, Hormosan Pharma, Grünenthal GmbH.

Vagus nerve stimulation in patients with migraine or cluster headaches

The treatment of primary headache disorders includes non-pharmacological and pharmacological therapies. For patients with chronic, refractory headache neuromodulation was established as a new treatment option in recent years. Non-invasive stimulation methods have to be distinguished from invasive approaches. In the past, the invasive stimulation of the vagus nerve has been successfully applied in treatment of intractable epilepsy and depression. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) shows a positive effect in the treatment of migraine and cluster headache.

Key words: Migraine, cluster headache, vagus nerve stimulation, neuromodulation, vagus nerve

Literatur

1. Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2010;27:130–8.
2. Diener H. Therapie der Migräne. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012: 688–717.
3. Diener HC, Rabe K, Gerwig M, Müller O, et al. [Neurostimulation for treatment of headaches]. *Nervenarzt* 2012;83:994–1000.
4. Gaul C, Diener H, Solbach K, Silver N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation using gammaCore® for prevention and acute treatment of chronic cluster headache: report from the randomized phase of the preva study. *J Headache Pain* 2014;15(Suppl 1):17.
5. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, et al. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia* 2014;34:986–93.
6. Grazzi L, Usai S, Bussone G. GammaCore device for treatment of migraine at-

tack: preliminary report. *J Headache Pain* 2014;15(Suppl 1):G12.

7. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:493–500.
8. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, et al. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 2003;4:530–4.
9. Kraus T, Kiess O, Hosl K, Terekhin P, et al. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal – a pilot study. *Brain Stimulation* 2013;6:798–804.
10. Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, Skaggs V. Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia* 2008;28:392–5.
11. Lyubashina OA, Sokolov AY, Pantelev SS. Vagal afferent modulation of spinal trigeminal neuronal responses to dural electrical stimulation in rats. *Neuroscience* 2012;222:29–37.
12. Nesbitt A. Non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of cluster headache: a case series. *J Headache Pain* 2013;14(Suppl 1):P231.
13. Oshinsky ML, Murphy AL, Hekierski H, Jr., Cooper M, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. *Pain* 2014;155:1037–42.
14. Rainero I, De Martino P, Rubino E, Vaula G, et al. Non-invasive vagal nerve stimulation for the treatment of headache attacks in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Neurology* 2014;82:Suppl P1.262.
15. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia* 2002;22:482–4.
16. Silberstein S. Non-invasive vagus nerve stimulation for chronic migraine prevention in a prospective, randomized, sham-controlled pilot study (the EVENT Study): Report from the double-blind phase. Presented at the 56th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society (AHS), June 26–29, 2014; Los Angeles, CA. 2014.

Ihre Meinung ist gefragt!

Leserbriefe sind uns, den Herausgebern und der Redaktion der „Psychopharmakotherapie“, sehr willkommen und werden – gegebenenfalls gekürzt – gedruckt. Schreiben Sie uns!

Redaktion Psychopharmakotherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de