

Aus dem Institut für Gesundheitswissenschaften des
Fachbereiches Physiotherapie der
Universität zu Lübeck
Direktorin Prof. Dr. Kerstin Lüdtké

Vorhersage des Effekts einer anästhetischen Blockade des Nervus occipitalis
major auf die Migränefrequenz – Stratifizierung durch die manuelle Untersuchung
der oberen Halswirbelsäule in einer Beobachtungsstudie

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Annika Schwarz aus Marburg

Lübeck 2020

1. Berichterstatterin: Prof. Kerstin Lüdtké, PhD

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Gerlach

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13.01.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 <i>Migräne</i>	2
1.1.1 Prävalenz und Belastung durch Migräne	2
1.1.2 Klinisches Bild sowie Klassifikation von Migräne und chronischer Migräne	3
1.1.3 Zentralneurologische Strukturen und Mechanismen der Migräne und Schmerzverarbeitung	7
1.1.4 Hyperalgesie und Allodynie: periphere und zentrale Sensibilisierung	9
1.1.4.1 Periphere Sensibilisierung bei Migräne	10
1.1.4.2 Zentrale Sensibilisierung bei Migräne	10
1.2 <i>Trigeminovervikaler Komplex</i>	11
1.2.1 Anatomie und Innervation des Nervus occipitalis major – GON	11
1.2.2 Anatomie und Innervation des Nervus trigeminus	12
1.2.3 Trigeminovervikale Konvergenztheorie	12
1.2.3.1 Physiologische Zusammenhänge im trigeminovervikalen Komplex	13
1.2.3.2 Klinische Untersuchungen zum trigeminovervikalen Komplex	14
1.3 <i>GON-Block</i>	15
1.3.1 GON-Block – Anästhetische Blockade des Nervus occipitalis major	15
1.3.2 GON-Block bei Migräne	16
1.4 <i>Zusammenhang von Migräne und Nackenbeschwerden sowie Muskuloskelettalen Dysfunktionen</i>	17
1.5 <i>Herleitung der Forschungsfrage</i>	20
1.6 <i>Ziel, Forschungsfrage und Hypothese</i>	20
2 Material und Methoden	22
2.1 <i>Studiendesign, -rahmen und -prozedere</i>	22
2.2 <i>Training und Pilotierung</i>	25
2.3 <i>Studienteilnehmer</i>	25
2.3.1 Einschlusskriterien	25
2.3.2 Ausschlusskriterien	25
2.3.3 Einverständniserklärung und Information	26
2.4 <i>Intervention – Durchführung des GON-Blocks</i>	26
2.5 <i>Manuelle Gelenktestung – Subgruppen Bildung</i>	27
2.6 <i>Primäre Zielgröße: Kopfschmerzfrequenz</i>	29
2.7 <i>Sekundäre Zielgrößen</i>	30
2.7.1 <i>Quantitative sensorische Testung – QST</i>	30
2.7.1.1 <i>Taktile Detektionsschwelle (mechanical detection threshold – MDT)</i>	31
2.7.1.2 <i>Druckschmerzschwelle (pressure pain threshold – PPT)</i>	31
2.7.1.3 <i>Mechanische Schmerzschwelle (mechanical pain threshold – MPT)</i>	32
2.7.1.4 <i>Allodynie</i>	33

2.7.2 Fragebögen.....	33
2.7.2.1 Personenbezogene Angaben zu demographischen Daten und Kopfschmerzcharakteristik.....	33
2.7.2.2 Beeinträchtigung durch Migräne	34
2.7.2.3 Beeinträchtigung durch Nackenbeschwerden.....	34
2.7.2.4 Depressivität	35
2.7.2.5 Subjektiv empfundene Veränderung.....	35
2.7.2.6 Allodynie.....	36
2.8 Ermittlung der Stichprobengröße	36
2.9 Statistische Methoden – Datenanalyse	36
3 Ergebnisse	39
3.1 Rekrutierungsprozess, Nachverfolgung und Ausschluss.....	39
3.2 Bestimmung der zu berücksichtigenden Palpationspunkte – Hauptkomponenten- Analyse und Komponentenmatrix	41
3.3 Patienten – Demographische Daten und Baseline-Vergleichbarkeit	44
3.4 Unterschiede zwischen Gruppen für prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz	48
3.5 Änderung der Migräne-Häufigkeit und Wirkung des GON-Blocks	49
3.6 Beeinträchtigung durch Migräne und subjektiv empfundene Veränderung	51
3.7 Explorative Analyse von Prädiktoren für die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz	52
3.8 Nebenwirkungen	55
4 Diskussion	56
4.1 Effektivität des GON-Blocks.....	56
4.2 Prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz.....	57
4.3 Potentielle Erklärungsmodelle.....	59
4.3.1 Zentrale und periphere Sensibilisierung	59
4.3.2 Beteiligung zentraler Strukturen.....	61
4.3.3 Schmerzmodulation und Migräne-Phasen.....	61
4.3.4 Peripherer Wirkungsmechanismus des GON-Blocks	63
4.4 Unterstützende Therapieverfahren	64
4.5 Charakterisierung der Gruppe mit ausstrahlendem Schmerz.....	65
4.6 Stratifizierungsmethode.....	68
4.7 Migräne Klassifikation in der vorliegenden Arbeit	69
4.8 Limitationen.....	70
4.8.1 Verzerrungsrisiko und externe Validität	70
4.8.2 Subjektiv empfundene Veränderung und Patientenperspektive	71
4.9 Schlussfolgerung und Ausblick	72
5 Zusammenfassung.....	74
6 Literaturverzeichnis	75

7 Anhänge	95
7.1 <i>Klassifikation Migräne</i>	95
7.2 <i>Ethikvotum.....</i>	96
7.3 <i>Patienteninformation und Einverständniserklärung.....</i>	97
7.4 <i>Kopfschmerzfragebogen</i>	104
7.5 <i>MIDAS Fragebogen.....</i>	105
7.6 <i>Neck Disability Index.....</i>	106
7.7 <i>PHQ-9 Fragebogen</i>	110
7.8 <i>GROC Fragebogen</i>	111
7.9 <i>ASC-12 Fragebogen</i>	112
7.10 <i>Dokumentationsbogen</i>	113
7.11 <i>Dokumentation von Taubheit nach 30 Minuten und Befinden nach 24 Stunden .</i>	116
7.12 <i>Pin-Prick – Auszug aus dem Benutzerhandbuch.....</i>	117
7.13 <i>Quantitative sensorische Testung – exemplarische Abbildung.....</i>	118
7.14 <i>Scree-Plot für sechs und vier Palpationspunkte</i>	119
8 Danksagung	120
9 Lebenslauf.....	122

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance – Varianzanalyse
bzw.	beziehungsweise
C1, C2, C3	erstes, zweites und drittes Halswirbelsegment
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CM	chronische Migräne
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
engl.	englisch
et al.	et alii
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
GON	greater occipital nerve – Nervus occipitalis major
HWS	Halswirbelsäule
IASP	International Association for the Study of Pain
ICH	International council for harmonization
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders – Kopfschmerz-Klassifikation (dritte Fassung)
IHS	International Headache Society
kPa	Kilopascal
LC	Locus coeruleus
MDT	mechanical detection threshold – taktile Detektionsschwelle
mN	Millinewton
MIDAS	Migraine Disability Assessment Score – Beeinträchtigung durch Migräne
MOH	medication overuse headache – Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz
MPT	mechanical pain threshold – mechanische Schmerzschwelle

MW	Mittelwert
NDI	Neck Disability Index – Beeinträchtigung durch Nackenbeschwerden
p	Probabilitas - Wahrscheinlichkeit
PAG	periaquäduktales Grau
PHQ-9	Patient Health Questionnaire – Fragebogen zur Erfassung von Depression
PPT	pressure pain threshold – Druckschmerzschwelle
RVM	rostromedulläre Medulla
QST	quantitative sensorische Testung
SD	standard deviation – Standardabweichung
sog.	sogenannt
STN	spinal trigeminal nucleus – Nucleus spinalis nervus trigeminus
STROBE	strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TCC	trigeminozervikaler Komplex – trigeminocervikaler Komplex
TG	trigeminales Ganglion
UKE	Uniklinikum Hamburg Eppendorf
V1	der erste Ast des fünften Hirnnerven – Nervus ophthalmicus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komponentenmatrix mit sechs und vier Palpationspunkten	42
Tabelle 2: Hauptkomponenten-Analyse und Eigenwerte	43
Tabelle 3: Demographische Daten Baseline	45
Tabelle 4: Kopfschmerzcharakteristik Baseline	46
Tabelle 5: Körperliche Untersuchung Baseline	47
Tabelle 6: Kopfschmerzcharakteristika vier Wochen Follow-up	50
Tabelle 7: Rückwärtsregressionsmodell für die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasen der Migräne.....	5
Abbildung 2: Pathophysiologie der Migräne in Anlehnung an Goadsby und Holland, 2019.....	6
Abbildung 3: Graphische Darstellung des Studienablaufs.....	24
Abbildung 4: Adaptierte Palpationsstellen der oberen Halswirbelsäule in Anlehnung an Luedtke und May, 2017.	29
Abbildung 5: Flow-Chart in Anlehnung an CONSORT.	40
Abbildung 6: Gruppenunterschiede für die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz nach vier Wochen	48
Abbildung 7: Kombiniertes Regressionsmodell	54

1 Einleitung

Nackenschmerzen treten bei etwa 76 % aller Migränepatientinnen und -patienten während oder nach einer Attacke auf (Ashina et al., 2015; Lampl et al., 2015) und werden damit mindestens ebenso häufig berichtet wie migränedefinierende Symptome wie Übelkeit und Photo-/Phonophobie. Je nach Quelle hat Photophobie eine Prävalenz von 74 – 78 %, Phonophobie von 67 – 76 %, und Übelkeit von 36 – 55 % (Bigal et al., 2006; Calhoun et al., 2010; Headache Classification Committee of the IHS (International Headache Society), 2018). Migränepatientinnen und -patienten zeigen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Kopfschmerzen signifikant häufiger muskuloskelettale Befunde an der Halswirbelsäule (HWS) (Luedtke et al., 2018a). Als ein Modell, welches diese Zusammenhänge über die Verbindung zwischen dem trigeminalen System (Nervus trigeminus) und dem zervikalen System (Nervus occipitalis major; engl. greater occipital nerve – GON) erklärt, hat sich das des sogenannten trigeminozervikalen Komplexes (engl. trigeminocervical complex – TCC) etabliert. Die Grundlage des Modells ist die angenommene Konvergenz von trigeminalen und zervikalen Afferenzen auf Hirnstammebene (Bogduk, 2014; Goadsby et al., 2017). Diese Verbindung des Nervus trigeminus und des okzipitalen/zervikalen Systems stellt weiterhin die mechanistische Rechtfertigung für die Blockade des GON (GON-Block) als Behandlungsoption für Kopfschmerzpatientinnen und -patienten dar. Diese Intervention wird in der klinischen Praxis bei Clusterkopfschmerz angewendet (Leroux et al., 2011). Für die Wirksamkeit bei Migräne gibt es jedoch widersprüchliche Evidenzen (Inan et al., 2019). Trotz der offensichtlichen klinischen Bedeutung sind die patho-/physiologischen Implikationen dieser unterschiedlichen Behandlungseffekte somit nicht klar.

In den folgenden Abschnitten werden zunächst der theoretische Hintergrund und der aktuelle Kenntnisstand der Pathophysiologie der Migräne erläutert. Hierbei wird das Krankheitsbild der Migräne und der TCC mit seinen physiologischen Verbindungen auf neuronaler Ebene beschrieben. Im Weiteren wird die Theorie über den Einfluss der zentralen Sensibilisierung beschrieben. Darüber hinaus wird die aktuelle Studienlage zur muskuloskelettalen Untersuchung der HWS bei Patientinnen und Patienten mit Migräne dargelegt. Daraus resultierend wird die

Fragestellung der vorliegenden Arbeit abgeleitet und das Forschungsvorhaben beschrieben. In den anschließenden Kapiteln werden das methodische Vorgehen und die Ergebnisse des Forschungsprojektes dargestellt und diskutiert, um die Ergebnisse in einen Zusammenhang mit bestehenden Erkenntnissen zu setzen.

1.1 Migräne

1.1.1 Prävalenz und Belastung durch Migräne

Weltweit führen neurologische Erkrankungen das Ranking von Erkrankungen mit massiven Beeinträchtigungen für Patientinnen und Patienten an (Feigin et al., 2019). Bei diesem Ranking bilden die mit Beeinträchtigung gelebten Lebensjahre (YLD years lived with disability) ein wesentliches Kriterium. Die Migräne, als eine dieser neurologischen Erkrankungen, belegt bezüglich YLD in Westeuropa Platz eins (Feigin et al., 2019) bzw. Platz zwei (Vos et al., 2017). Die Prävalenz der Migräne liegt bei Frauen bei ca. 18 % und bei Männern bei etwa sechs Prozent, wobei diese Zahlen international variieren (Bigal und Lipton, 2009). Die chronische Migräne wird als Komplikation der episodischen Migräne betrachtet und betrifft etwa ein bis zwei Prozent der Gesamtbevölkerung bzw. etwa acht Prozent der Migränepatientinnen und -patienten (Buse et al., 2010). Im Verlauf eines Jahres entwickeln etwa drei Prozent der Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne chronische Kopfschmerzen (Scher et al., 2003).

Am stärksten beeinträchtigt werden Migränepatientinnen und -patienten in ihren produktivsten Lebensjahren, denn die höchste Prävalenz liegt im Alter zwischen 25 und 55 Jahren (Bigal und Lipton, 2009; Jensen und Stovner, 2008). 54 % der Betroffenen berichten während ihrer Attacken massiv eingeschränkt zu sein oder Bettruhe zu benötigen (Bigal und Lipton, 2009). Diese Einschränkungen haben einen direkten Einfluss auf die Teilhabe quasi aller Bereiche des täglichen Lebens (Linde und Dahlöf, 2004). Migränepatientinnen und -patienten können durch ihre Erkrankung somit erhebliche soziale und ökonomische Einschnitte hinnehmen müssen. Die Betroffenen und ihr Umfeld leiden durch entstehende Ausfallzeiten nicht nur finanziell unter Kosten und Erwerbseinbußen (Stang et al., 2004), sondern auch unter der Einschränkung sozialer Aktivitäten (MacGregor et al., 2004). Der Einfluss auf die sozioökonomische Funktion von Patientinnen und Patienten zeigt

sich bei chronischer Migräne deutlich stärker als bei episodischer Migräne (Blumenfeld et al., 2011; Buse et al., 2010).

Mit Migräne werden verschiedene psychiatrische Komorbiditäten assoziiert, wie z. B. Depression, Angst- und Panikstörungen sowie bipolare Störungen (Bigal und Lipton, 2009). Am häufigsten wird Depressivität als Begleiterkrankung beschrieben. Das Risiko einer Verschlechterung von episodischer zu chronischer Migräne ist bei Depressivität erhöht. Dadurch ist eine erhöhte Kopfschmerzfrequenz mit Depressivität assoziiert (Ashina et al., 2012; Blumenfeld et al., 2011).

Die geschätzten jährlichen gesellschaftlichen Kosten für Migräne belaufen sich in Europa 2010 auf etwa 18,5 Milliarden Euro (Gustavsson et al., 2011). In Deutschland werden die direkten Kosten auf etwa 450 Millionen Euro pro Jahr geschätzt (Evers et al., 2006). Die detaillierte Erhebung der vollständigen soziökonomischen Kosten ist nicht möglich, es wird jedoch in verschiedenen Studien davon ausgegangen, dass die tatsächlichen Kosten erheblich höher liegen (Evers et al., 2006; Goadsby et al., 2017).

1.1.2 Klinisches Bild sowie Klassifikation von Migräne und chronischer Migräne

Kopfschmerzerkrankungen werden in primäre und sekundäre Kopfschmerzen eingeteilt. Bei primären Kopfschmerzen handelt es sich um eine eigenständige Erkrankung und sie werden als solche klassifiziert, sofern keine apparativ diagnostizierten Befunde vorliegen und folglich keine andere Ursache der Symptome feststellbar ist. Neben Migräne gehören zu den primären Kopfschmerzerkrankungen Kopfschmerzen vom Spannungstyp sowie Trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen wie der Clusterkopfschmerz (Headache Classification Committee of the IHS, 2018).

Migräne wird gemäß der internationalen Kopfschmerz-Klassifikation diagnostiziert (Headache Classification Committee of the IHS, 2018), wobei dieser Arbeit die dritte Fassung der Klassifikation der IHS zugrunde gelegt wird (Anhang 7.1). Migräne wird laut ICHD-3 (Deutsche Übersetzung, 2018) beschrieben als:

„Wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung, die sich in Attacken von 4 bis 72 Stunden Dauer manifestiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke

Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit.“

Die Kopfschmerz-Lokalisation kann retro- bzw. periorbital auftreten, ist größtenteils aber frontotemporal und zieht teilweise von dort zum Okziput bzw. weiter bis in den Nacken und die Schultern. Bei einigen Patientinnen und Patienten beginnt der Schmerz subokzipital und zieht anschließend in frontotemporale Regionen. Seltener kommt es zu Schmerzen im Gesicht (Lance und Goadsby, 2004; Ziegeler und May, 2019).

Migräne ist eine komplexe Erkrankung, die meist in Phasen verläuft (Abbildung 1), welche sich über mehrere Tage erstrecken können (Goadsby et al., 2017). Beschrieben wurden diese Phasen erstmals von Blau (1992, 1982). In der preiktalen, oder auch prodromal genannten, noch kopfschmerzfremen Phase zeigen sich bereits Symptome, die als Vorboten beschrieben werden. Als Vorboten werden Müdigkeit, Photophobie, Konzentrationsschwierigkeiten, Nackensteifigkeit und teilweise Heißhunger benannt. Weiterhin leiden die Patientinnen und Patienten teilweise an einer sog. Aura (20 – 30 %) mit reversiblen fokalen neurologischen Symptomen, die Visus, Sprache/Sprechen und Sensibilität betreffen können (Viana et al., 2017). Die Migräne mit Aura ist eine Unterdiagnose der Migräne (Headache Classification Committee of the IHS, 2018; Kramer et al., 2016). Zum klinischen Bild der Migräne gehören des Weiteren Übelkeit und multimodale sensorische Veränderungen, die zu einer Empfindlichkeit gegenüber Berührung (Allodynie), Licht (Photophobie), Geräuschen (Phonophobie) und Geruch (Osmophobie) führen können (Goadsby et al., 2017; Goadsby und Holland, 2019; Lance und Goadsby, 2004). Bis in die postiktalen, oder auch postdromal genannten, Phase bestehen Symptome wie ein steifer Nacken sowie die migränetypischen Symptome wie Licht- und Lärmempfindlichkeit (Giffin et al., 2016). Die Phasen werden linear ablaufend dargestellt (Blau, 1992), können sich aber individuell stark überlappen (Goadsby et al., 2017).

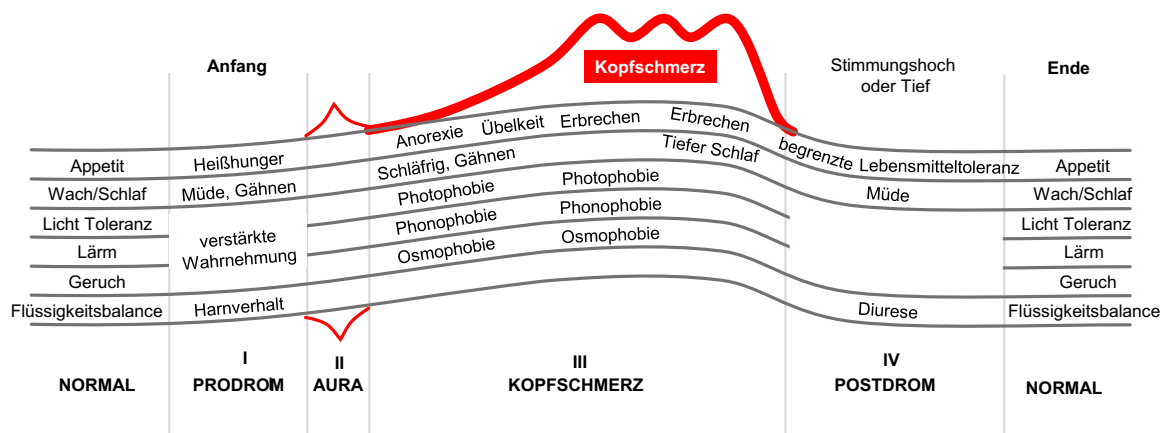


Abbildung 1: Phasen der Migräne.

Eigene Darstellung, modifiziert und übersetzt in Anlehnung an Blau, 1992. Die Symptome können sich in den unterschiedlichen Phasen einer Migräneattacke überlappen, und nicht alle Patientinnen und Patienten erleben die gleiche klinische Manifestation. Die Symptome einer Kategorie werden hier in einem zeitlichen Verlauf dargestellt. Die Welle zeigt symbolisch den Verlauf mit Anstieg der Begleitsymptome über die Attacke. Übergeordnet steht das Leitsymptom Kopfschmerz.

Die verschiedenen Phasen der Migräne gehen mit unterschiedlichen sensorischen Schwellen einher (Peng und May, 2019, 2018). Bildgebende Studien zeigen deutliche funktionelle Unterschiede in der interiktalen, preiktalen, iktalen und postiktalen Phase bezüglich aktiver neuronaler Strukturen (Peng und May, 2018). Bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne und einer hohen Kopfschmerzfrequenz wird eine interiktale Phase teilweise nicht mehr erreicht.

Die zuvor beschriebenen Nebensymptome der Kopfschmerzen haben eine direkte Verbindung zur Pathophysiologie (Goadsby und Holland, 2019). Es ist bekannt, dass in der Entstehung der Migräne ein großes Netzwerk von Strukturen beteiligt ist (Abbildung 2). Wesentliche Teile sind dabei die kraniellen Blutgefäße, die trigeminale Innervation dieser Gefäße und die Reflexschleife des trigeminalen Systems mit parasympathischem Output (Goadsby et al., 2002). Migräne scheint eine Erkrankung zu sein, bei der eine Dysfunktion in den Teilen des Hirnstamms eine Rolle spielt, die bei der Verarbeitung von trigeminalen Reizen beteiligt sind (Goadsby et al., 2002).

Die Afferenzen, die im trigeminalen Ganglion eintreten, versorgen fast alle kraniellen Gewebe und damit die intrakraniellen und extrakraniellen Strukturen von Kopf und Gesicht. Zusätzlich konvergieren dort Afferenzen der oberen zervikalen

Wurzelganglien, die die okzipitale Region versorgen. Alle drei Äste des Nervus trigeminus innervieren das Cranium. Bei der Migräne ist vor allem der erste Ast (V1), der Ramus ophthalmicus, beteiligt. Die entscheidenden Afferenzen sind dabei A-Delta- und C-Fasern, die zentral im Hinterhorn des trigeminalen Nucleus caudalis auf Neuronen zweiter Ordnung (trigemino-thalamische Relais-Neuronen) verschaltet werden (Goadsby und Holland, 2019). Zusätzlich zu einer indirekten Verbindung von trigeminovaskulären Afferenzen über den TCC zum parabrachialen Nucleus scheint es auch direkte Afferenzen zu geben. Dies kann ein schmerzverstärkender Faktor für Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich sein (Goadsby und Holland, 2019).

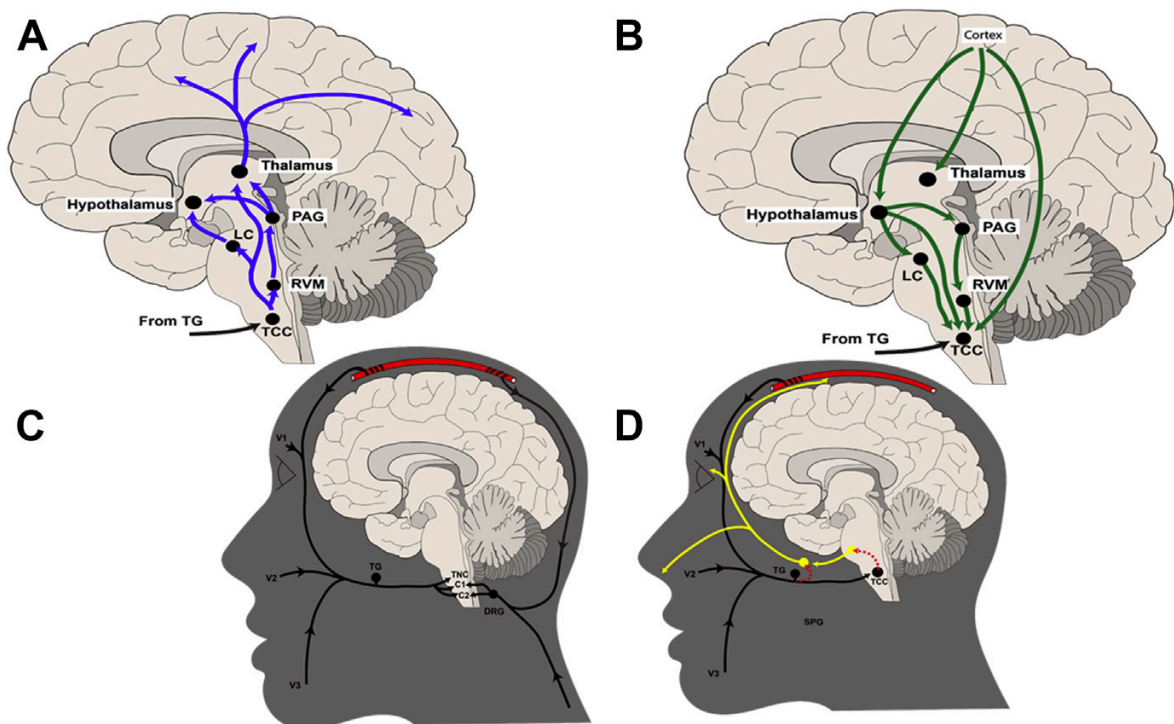


Abbildung 2: Pathophysiologie der Migräne in Anlehnung an Goadsby und Holland, 2019.

Peripherer sensorischer Input läuft via trigeminaler Afferenzen zum trigeminalen Ganglion (TG) und von dort zum trigeminozervikalen Komplex (TCC). Die projizierenden Neuronen laufen von hier weiter in trigemino-thalamischen Bahnen und bilden Synapsen über thalamo-kortikale Relais-Neuronen zu multiplen thalamischen Nuclei. Auf dem Weg zum Thalamus verlaufen kollaterale Projektionen zu verschiedenen Nuclei, wie denen der rostroventralen Medulla (RVM), des Locus coeruleus (LC), des periaquäduktalen Graus (PAG) und des Hypothalamus. Die Sensorische Information wird vom Thalamus über Relais-Neurone in verschiedene kortikale Bereiche geleitet (A). Dieses trigeminale Schmerzverarbeitungsnetzwerk erhält an verschiedenen Stellen absteigenden

modulierenden Input. Auf Höhe des TCC üben direkte kortikale Projektionen sowie indirekte Projektionen von Hypothalamus, PAG, RVM und LC starke modulierende Effekte auf die neuronale Entladung aus (B). Der TCC erhält peripheren sensorischen Input von primären Afferenzen der intrakraniellen und extrakraniellen Strukturen aller drei Dermatome des Kopfes (mandibulär V3, maxillar V2 und ophthalmisch V1) sowie von der posterioren Dura und den zervikalen Dermatomen (C). Zusätzlich zu den aufsteigenden trigemino-thalamischen Projektionen vom TCC existiert ein trigemino-autonomer Reflex zwischen trigeminalen sensorischen Afferenzen und dem superioren salvatorischen Nucleus, der über das sphenopalatine Ganglion (SPG) die parasymphatische Antwort zum Gesicht reguliert. Die gepunkteten Linien zeigen die potentielle Verbindung zwischen den trigeminalen und parasymphatischen Armen des trigemino-autonomen Reflexes (D). (Goadsby und Holland, 2019).

In der Regel entwickelt sich chronische Migräne sukzessiv aus einer episodischen Migräne. Chronische Migräne wird laut ICHD-3 (Deutsche Übersetzung, 2018) wie folgt beschrieben:

„Kopfschmerz, der über mehr als 3 Monate an 15 oder mehr Tagen/Monat auftritt und der an mindestens 8 Tagen/Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweist.“

Chronische Migräne wird in dieser Arbeit neben episodisch hochfrequenter Migräne untersucht. Dezierte Diagnosekriterien für die chronische Migräne sind im Anhang 7.1 dargestellt. Episodisch hochfrequente Migräne ist definiert als Migräne mit Kopfschmerzen an mehr als 8 und weniger als 15 Tagen im Monat (Chalmer et al., 2019). Es wurden einige zur Entstehung chronischer Migräne beitragende Faktoren identifiziert, doch wie bei der episodischen Migräne sind auch hier die exakten pathophysiologischen Mechanismen nicht bekannt (Peng und May, 2019).

1.1.3 Zentralneurologische Strukturen und Mechanismen der Migräne und Schmerzverarbeitung

Bei der Migräne sind zentralneurologische Mechanismen und Strukturen von Bedeutung, die zu einer sensorischen Verarbeitungsstörung führen können. Die Strukturen, die wesentlich an diesem Prozess beteiligt sind, sind neben dem Hirnstamm das Diencephalon, der Hypothalamus und das periaquäduktale Grau (PAG) (Akerman et al., 2011; Bigal und Lipton, 2008; Schulte et al., 2017). Der Hypothalamus wird dabei als treibende Kraft beschrieben, obwohl Migräne eine Dysfunktion eines ganzen Netzwerkes ist und Schmerzmodulation hier eine wichtige Rolle spielt (Goadsby und Holland, 2019).

Es wurde beschrieben, dass der Hypothalamus eine Art Mediator-Funktion bei der Entstehung von Migräneattacken und eine Verbindung zum TCC hat. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass Neuronen aus dem oberen zervikalen Rückenmark direkt zum Hypothalamus projizieren (Malick et al., 2000). Eine Längsschnitt-Untersuchung mittels fMRT (funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie) konnte zeigen, dass der Hypothalamus in der preiktalen Phase in Verbindung mit den spinalen trigeminalen Nervenkerne steht (Schulte und May, 2016). In der ikталen Phase steht der Hypothalamus in Verbindung mit der dorsalen rostralen Pons, die ehemals als Migränegenerator bezeichnet wurde (May und Schulte, 2016). Aus einer bildgebenden Untersuchung von episodischer und chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ist bekannt, dass der Hypothalamus bei chronischer Migräne mehr Aktivität aufweist als in beiden anderen Gruppen (Schulte et al., 2017). Der vordere Teil des Hypothalamus ist laut Schulte und Kollegen (2017) maßgeblich an der Entstehung von Migräneattacken beteiligt, weshalb ein indirekter Einfluss auf die Chronifizierung postuliert wird. Aus ihren Untersuchungen berichten die Autoren weiterhin, dass der hintere Teil des Hypothalamus mit akuten Migräneattacken in Verbindung gebracht wird. Weiterhin ist der Hypothalamus ein wichtiger Bestandteil des schmerzmodulierenden Netzwerks und der deszendierenden Hemmung (Schulte et al., 2017).

Auch andere Teile der absteigenden Schmerzmodulation, wie das PAG, zeigen eine verstärkte Aktivierung während der Attacke und vermehrte Attacken könnten hier durch vermehrten oxidativen Stress zu Dysfunktionen führen (May und Schulte, 2016). Durch wiederholte Aktivierung der modulierenden Systeme, die das PAG involvieren und durch dabei entstehende freie Radikale kann eine Störung der neuronalen Funktion im schmerzmodulierenden System auftreten (Bigal und Lipton, 2008). Im Hirnstamm ist das PAG nachweislich hauptsächlich während Attacken aktiv – besonders bei chronischer Migräne. Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne haben eine stärkere Vernetzung des PAG mit höheren Zentren, die für die Schmerzwahrnehmung verantwortlich sind. Gleichzeitig haben sie eine geringere Vernetzung mit höheren Zentren, die in der absteigenden Schmerzmodulation beteiligt sind (Goadsby und Holland, 2019).

Im Rahmen einer Meta-Analyse (Nahman-Averbuch et al., 2018), in der verschiedene quantitative sensorische Testungen bei Migränepatientinnen und

-patienten zusammengefasst wurden, konnte festgestellt werden, dass bei Migräne die Druckschmerzschwellen an Kopf, Nacken und Gesicht niedriger sind als bei gesunden Kontrollpersonen, während sie im restlichen Körper unverändert waren. Dies lässt auf lokale somatosensorische Veränderungen in der Schmerzverarbeitung schließen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Migränepatientinnen und -patienten Schmerzen durch elektrische Reize und Kältereize höher bewerten als gesunde Personen, auch wenn diese Reize an nicht-lokalen Strukturen gesetzt wurden. Dies deutet wiederum auf zentral neurologische Veränderungen hin (Nahman-Averbuch et al., 2018). In einem Review von Russo und Kollegen (2018) wurde postuliert, dass Migräneattacken durch eine erhöhte Wahrnehmung der Schmerzintensität charakterisiert sein können, die sich zwischen den Episoden normalisieren kann.

1.1.4 Hyperalgesie und Allodynie: periphere und zentrale Sensibilisierung

Zwei Faktoren, die bei der Betrachtung der Pathophysiologie von Migräne – insbesondere der chronischen Migräne – Berücksichtigung finden sollten, sind die periphere und zentrale Sensibilisierung. Bei Sensibilisierungsprozessen können spontane Entladungen und Erhöhungen der rezeptiven Feldgröße auftreten. Klinisch lässt sich laut Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) eine Sensibilisierung nur indirekt aus Phänomenen wie Hyperalgesie oder Allodynie ableiten (IASP, 2017).

Die periphere Sensibilisierung ist verbunden mit Inflammation und Ischämie und hat, verursacht durch endogene chemische Substanzen, eine erhöhte Mechanosensitivität zur Folge. Daraus resultiert eine Hyperalgesie sowie eine erhöhte Aktivität der Afferenzen zum Rückenmark und einer Verstärkung der Schmerzwahrnehmung (van den Berg et al., 2008; Woolf, 2011). Periphere Sensibilisierung ist umschrieben mit einer erhöhten Reaktionsfähigkeit und einer reduzierten Schwelle der nozizeptiven Neuronen in der Peripherie auf die Stimulation ihrer rezeptiven Felder (IASP, 2017).

Daraus wiederum kann eine erhöhte zentrale Sensibilität entstehen. Bei der zentralen Sensibilisierung ist der Mechanismus nicht mehr peripher, sondern in der Verarbeitung im zentralen Nervensystem zu verorten. Zentrale Sensibilisierung ist eine erhöhte Reaktionsfähigkeit nozizeptiver Neuronen im Zentralnervensystem auf

einen normalen oder unterschwelligen afferenten Input (IASP, 2017). Dies kann eine erhöhte Ansprechbarkeit aufgrund einer Dysfunktion der endogenen Schmerzkontrollsysteme beinhalten. Periphere Neuronen funktionieren hierbei normal und die Funktionsänderungen treten nur bei zentralen Neuronen auf (IASP, 2017). Folgen sind die sekundäre Hyperalgesie sowie Allodynie (Woolf, 2011).

Bei der Migräne sind sowohl Allodynie als auch spontaner Schmerz und Hyperalgesie Teil der Symptomatik. Die Hypersensibilität auf afferenten Input im Rückenmark wird in Zusammenhang mit stimulationsabhängig ausgeschütteten Neuropeptiden wie dem Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) vermutet (Bartsch und Goadsby, 2011).

1.1.4.1 Periphere Sensibilisierung bei Migräne

Olesen und Kollegen (2009) beschrieben, dass eine periphere Sensibilisierung nicht nur durch das trigeminovaskuläre System, sondern auch durch Nozizeption von Meningen und extrakraniellen Strukturen wie Muskeln und Periost entstehen kann. Migränepatientinnen und -patienten haben im Vergleich zu gesunden Personen in einer Untersuchung an Kopf und Nacken signifikant häufiger übertragenen Schmerz von migräneähnlicher Qualität. Je höher die Kopfschmerzfrequenz und je länger die Patientinnen und Patienten schon an Migräne leiden, desto mehr Punkte, die übertragenen Schmerz auslösen, sind vorhanden (Calandre et al., 2006). Am häufigsten sind diese Punkte temporal und subokzipital zu lokalisieren. Sie werden als spontane Hyperaktivität peripherer Nozizeptoren beschrieben und sind mit Hyperalgesie verbunden (Calandre et al., 2006).

1.1.4.2 Zentrale Sensibilisierung bei Migräne

Allodynie wird als Zeichen für eine zentrale Sensibilisierung bei Migräne beschrieben. Etwa 67 % bzw. bis zu 79 % aller Patientinnen und Patienten mit Migräne zeigen eine Allodynie (Burstein et al., 2010, 2000; Goadsby, 2005; Lipton et al., 2008). Dabei sind bereits leichte Berührungen des Gesichtes oder des Kopfes und der Haare schmerzhaft. Sie wird vermehrt bei älteren Patientinnen und Patienten mit längerem Krankheitsgeschehen und höherer Frequenz berichtet und deshalb nicht nur mit zentraler Sensibilisierung, sondern auch mit Chronifizierung, in Verbindung gebracht (Calandre et al., 2006).

Neben der Allodynie zeigt sich in der Hypersensibilität gegenüber visuellen, auditiven und olfaktorischen Reizen eine veränderte Erregbarkeit des Gehirns. Die Sensibilisierung im trigeminovaskulären System geht hin bis zu Ganzkörper-Allodynie während einer Attacke (Nosedá und Burstein, 2013). Dies deutet auf die Beteiligung höherer Zentren wie des Thalamus hin (Burstein et al., 2010).

1.2 Trigeminozervikaler Komplex

1.2.1 Anatomie und Innervation des Nervus occipitalis major – GON

Der GON innerviert das Dermatome C2 und bildet zusammen mit dem Nervus suboccipitalis (C1) und dem Nervus occipitalis tertius (C3) die sensible und motorische Versorgung von Nacken und Hinterhaupt (Schünke et al., 2018). Von lateral strahlen Nerven der ventralen Äste der Spinalnerven aus dem Plexus cervicalis in die Nackenregion ein. Hierzu gehört auch der Nervus occipitalis minor (Schünke et al., 2018). Das Dermatome C2 erstreckt sich von der Scheitelregion bis zur Linea nuchae superior und bis hin zur oberen und mittleren Nackenregion. Die meisten Strukturen vom Hinterkopf und Nacken werden durch den GON innerviert. Der GON hat vorwiegend sensible Fasern, die die Haut des Hinterkopfes innervieren. Er innerviert das atlanto-okzipitale Gelenk sowie sensorisch die dorsalen Hirnhautareale der hinteren Schädelgrube und gibt zusätzlich motorische Fasern an den Musculus semispinalis capitis und den Musculus longissimus capitis ab (Neuhuber, 2015). Der GON wird im Wesentlichen gebildet durch Nervenfasern von C2 und weniger von C3.

Der GON tritt zwischen Axis und Musculus capitis obliquus inferior aus und verläuft durch den Musculus trapezius (Aumüller, 2010). Durch diesen Verlauf kann es bei zervikaler Flexion und Rotation zu einer neurodynamischen Beeinflussung des GON kommen (Vital et al., 1989). Die sensiblen Afferenzen des GON verlaufen über das Spinalganglion und die Radix dorsalis in das Hinterhorn des Rückenmarks. Hier ergibt sich eine anatomische Nähe des GON zu den kaudalen Nuclei spinalis trigemini im Hirnstamm. Die Nerven zweiter Ordnung kreuzen auf Höhe von C2 und verlaufen über spinothalamische Bahnen zum Thalamus. Von dort ziehen Neurone dritten Grades zum Gyrus postcentralis und zum sensiblen Kortex (Levin, 2008; Masuhr et al., 2007; Schünke et al., 2018).

1.2.2 Anatomie und Innervation des Nervus trigeminus

Die sensiblen Nervenkerne des Nervus trigeminus (fünfter Hirnnerv – V) finden sich bis auf Höhe des Rückenmarks über den gesamten Hirnstamm verteilt (Schünke et al., 2018), während die motorischen Kerne im Pons liegen. Der Trigeminus führt überwiegend somatoafferente Fasern und besteht aus drei Ästen: Nervus ophthalmicus (V1), Nervus maxillaris (V2), und Nervus mandibularis (V3). Die Afferenzen aus verschiedenen Bereichen des Gesichtes verlaufen über das Ganglion trigeminale über pseudounipolare Ganglienzellen. Zentrale Fasern ziehen von hier zu den sensiblen Trigeminkernen; periphere Fasern versorgen unter anderem die Gesichtshaut und tiefer gelegene Strukturen wie Bereiche der Orbita und die Dura mater (Schünke et al., 2018).

Die Afferenzen von Schmerz-, Temperatur- und Berührungsempfinden werden im Nucleus spinalis nervus trigeminus (STN) im Hirnstamm umgeschaltet auf Neuronen zweiter Ordnung, kreuzen die Seite und verlaufen über spinothalamische Bahnen zum Thalamus. Von hier verlaufen sie nach Umschaltung auf Neurone dritter Ordnung zum Gyrus postcentralis (Levin, 2008; Schünke et al., 2018). Die Anordnung im STN scheint somatotop. Das bedeutet von kranial nach kaudal wird entlang der Sölder-Linie zuoberst der periorale Bereich abgebildet, weiter unten die Wangen- und Lidregion und zuunterst folgen Regionen von Schläfe, Os zygomaticum und Maxilla (Schünke et al., 2018). Die sensible Einteilung des Gesichtes erfolgt demnach zum einen durch die Dermatome der drei Trigeminus-Äste V1, V2, V3, zum anderen entlang der somatotopen Verteilung der Nervenkerne.

1.2.3 Trigeminozervikale Konvergenztheorie

Der Mechanismus, der einen Einfluss der oberen HWS auf die Symptome der Migräne erklären kann, basiert auf der trigeminozervikalen Konvergenztheorie. Bereits seit mehreren Jahrzehnten ist ein Zusammenhang zwischen trigeminalem und zervikalem System bekannt und wird entsprechend von verschiedenen Forschungsgruppen untersucht. In seinen Ausführungen zu einer Kadaverstudie diskutiert Bogduk bereits 1982 den Einfluss von zervikalen Nerven auf Kopfschmerzen.

Kollateralen des Nervus trigeminus sind synaptisch mit Neuronen verschaltet, die wiederum eine Verbindung zu den Spinalnervenafferenzen aus C1 – C3 aufweisen (Kapitel 1.2.1 und 1.2.2). Diese multiplen Verbindungen bilden die anatomische Grundlage für die trigeminozervikale Konvergenztheorie, die besagt, dass Afferenzen aus dem spinalen und trigeminalen System im Bereich der trigeminalen Kerne im Hirnstamm konvergieren (Bartsch und Goadsby, 2003a; Bogduk, 2014, 2001).

1.2.3.1 Physiologische Zusammenhänge im trigeminozervikalen Komplex

Die trigeminozervikale Konvergenztheorie wurde in verschiedenen Tierstudien auf physiologischer Ebene bestätigt (Bartsch und Goadsby, 2002; Bartsch und Goadsby, 2003b). Eine Studie untersuchte an Ratten nozizeptive Neurone auf Rückenmarksebene von C2, die konvergenten Input von der supratentoriellen Dura und vom GON erhielten (Bartsch und Goadsby, 2002). Es konnte gezeigt werden, dass nach einer Reizung von C-Fasern im Bereich von Hautarealen und Muskulatur, die afferent vom GON versorgt sind, eine erhöhte Erregbarkeit von afferenten Fasern der supratentoriellen Dura (innerviert durch den Ramus meningeus von V1) auftrat. Hieraus wird eine Konvergenz der Nerven bzw. ein zentraler Mechanismus auf Höhe des Neurons zweiter Ordnung abgeleitet. Der beschriebene Mechanismus wird als relevant in der Erklärung von ausstrahlendem Schmerz von zervikalen Strukturen zum Kopf erachtet. Weiterhin wird eine Bedeutung für primäre Kopfschmerzformen vermutet (Bartsch und Goadsby, 2002).

Umgekehrt wurden in einer Folgestudie konvergierende Neurone auf Hinterhornebene von C2 untersucht, die Input aus trigeminalen und zervikalen Arealen erhielten (Bartsch und Goadsby, 2003a). In dieser Studie wurde die supratentorielle Dura stimuliert und es wurde festgestellt, dass es nach der Dura-Stimulation zu einer erhöhten Antwort auf noxische Reize an den vom GON innervierten paravertebralen Muskeln kam. Auch eine erhöhte Erregbarkeit auf eine elektrische Reizung des GON konnte gezeigt werden. Demnach kann durch nozizeptive Reize im Bereich der Dura eine Sensibilisierung von Neuronen zweiter Ordnung stattfinden, die zervikalen Input erhalten. Diese Mechanismen scheinen eine Rolle zu spielen bei ausstrahlendem Schmerz von trigeminalen zu zervikalen Strukturen und könnten die zervikale Hypersensibilität bei Migräne erklären (Bartsch und Goadsby, 2003a). Anatomische Studien berichten ebenfalls von einer

solchen Konvergenz (Le Doaré et al., 2006) und konnten eine Aktivierung des TCC auf Hirnstammebene auf zellulärem Niveau bestätigen.

Eine aktuelle Untersuchung mit Tracern beschreibt ebenfalls die Verbindung auf Hirnstammebene (García-Magro et al., 2018). Zusammengenommen erklären diese Arbeiten, wie ein nozizeptiver Input aus der zervikalen Region als Kopfschmerz wahrgenommen werden kann (Bogduk, 2014; Piovesan et al., 2001).

1.2.3.2 Klinische Untersuchungen zum trigeminozervikalen Komplex

Klinische Untersuchungen am Menschen konnten die Konvergenz funktionell bestätigen. Bereits 1944 wurde an gesunden Personen untersucht, wie weit Schmerzen durch noxische Reize am Periost und an Muskeln von unterschiedlichen zervikalen Segmenten ausstrahlen. Es konnte gezeigt werden, dass die Ausstrahlungen umso weiter reichten, je weiter kranial der Stimulus verabreicht wurde. Stimuli auf Höhe von C2 und C1 erreichten frontale und orbitale Regionen (Bogduk und Govind, 2009; Campbell und Parsons, 1944). Kerr vermutete 1961, dass die orbitofrontalen Schmerzen, die bei posterioren Fossatumoren auftreten, mit einer Reizung zervikaler Nervenwurzeln einhergehen. Die Reizung könnte durch eine Verschiebung der zervikalen Wurzeln durch den Tumor erklärt werden (Kerr, 1961). In einer neueren Untersuchung bekamen Patienten, die an einseitiger Migräne rechts litten, eine Injektion mit sterilem Wasser an den rechten GON (Piovesan et al., 2001). Zwei der Teilnehmenden berichteten zusätzlich zum okzipitalen Schmerz stark einschließenden Schmerz im Areal von V1. Dies deutet auf eine A-Delta-Faser Aktivierung hin. Zusätzlich kam es auf der betroffenen Seite zu autonomen Reaktionen, die parasympathische Aktivität vermuten lassen. Es konnte mit dieser Untersuchung nicht geklärt werden, ob auch eine Konvergenz auf höheren Ebenen, wie dem Thalamus stattfindet, die Ergebnisse bestätigen jedoch die Konvergenz von zervikalen Afferenzen und dem trigeminalen sensorischen System (Piovesan et al., 2001).

Umgekehrt konnte eine Studie mit 15 gesunden Teilnehmenden zeigen, dass durch einen anästhetischen GON-Block der R2-Lid-Reflex (Blinkreflex) reduziert wurde (Busch et al., 2006). Dieser Reflex ist ein trigeminofazialer Hirnstamm-Reflex, welcher in der Medizin zur Untersuchung von Hirnstamm-Läsionen dient und durch Schmerzreize ausgelöst werden kann (Busch et al., 2016, Masuhr et al., 2007). Es

konnte gezeigt werden, dass auf der Seite des Blocks die Latenzzeit des nozizeptiven Lid-Reflexes verlangsamt ist (Busch et al., 2006), wodurch die Autoren den hemmenden Einfluss eines GON-Blocks auf das trigeminale System im Hirnstamm postulieren. Der GON kann demnach nicht nur sensibilisierend auf das System wirken. Dies wird von einer Einzelfallstudie bestätigt (Piovesan et al., 2007), in der das Massieren des GON Migränesymptome lindern konnte. Begründet wird dieser Effekt mit einer hemmenden Wirkung durch nozizeptiv inhibierende Kontrolle. Diese Patientin hatte keine Druckschmerzhaftigkeit im Bereich des GON.

1.3 GON-Block

1.3.1 GON-Block – Anästhetische Blockade des Nervus occipitalis major

Ein GON-Block ist eine anästhetische periphere Nervenblockade des großen Hinterhauptnervs. Bei einem GON-Block wird ein Lokalanästhetikum – häufig in Verbindung mit einem lokal wirksamen Kortison – an den GON injiziert. Placebo-kontrollierte Studien untersuchten nicht nur den Unterschied zwischen Lokalanästhetikum und Kochsalzlösung, sondern auch Lokalanästhetikum im Vergleich zu zusätzlich injiziertem Kortison. Diese Studien lassen keine eindeutige Präferenz einer bestimmten Medikation zu (Inan et al., 2019; Shauly et al., 2019; Tang et al., 2017). In den Studien wurden Lidocain und Bupivacain mit und ohne Placebo-Vergleich als gängige Lokalanästhetika in variierender Dosierung verwendet, die zu einer Reduktion der Kopfschmerzfrequenz und -intensität führen konnten. Ein signifikanter Unterschied durch zusätzliches Kortison wurde nicht beschrieben, in der klinischen Anwendung ist eine Mischung beider Substanzen jedoch üblich. Grundsätzlich kann keine abschließende Aussage zur empfohlenen Injektionsfrequenz gegeben werden (Inan et al., 2019; Shauly et al., 2019; Tang et al., 2017). Eine Kadaverstudie untersuchte, wie weit sich eine Injektionsmenge von 1 ml bzw. 5 ml auf Höhe von C2 am GON verteilt. Bei einer Injektionsmenge von 5 ml verteilte sich die eingefärbte Flüssigkeit weiträumiger und es wurden benachbarte muskuläre und nervale Strukturen erreicht (Baek et al., 2018). Die größere Injektionsmenge deckt den GON demnach sicherer ab. Insgesamt werden lediglich selten und vorwiegend harmlose Nebenwirkungen durch den GON-Block berichtet (Tang et al., 2017).

1.3.2 GON-Block bei Migräne

Der GON-Block und Nervenblockaden der benachbarten Nerven werden schon seit vielen Jahren zur Behandlung von Kopfschmerzerkrankungen wie auch der Migräne eingesetzt (Blumenfeld et al., 2015). Es wurde in verschiedenen Studiendesigns untersucht, wie die Wirkung dieser Intervention auf Migräne ist. Diese Untersuchungen zeigen, dass der GON-Block bei Migräne wirkt, wenn auch widersprüchliche Ergebnisse bestehen. Mehrere Reviews beschreiben die Wirksamkeit des GON-Blocks, wobei nicht klar ist, bei welchen Patientinnen und Patienten die Wirkung besonders stark ist (Inan et al., 2019; Tang et al., 2017). Die laut Tang und Kollegen (2017) qualitativ am besten durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie konnte signifikante Effekte zeigen (Inan et al., 2015). Im aktuellsten systematischen Review wird der GON-Block als eine wirksame Therapie bei Migräne bezüglich der Schmerzintensität und Frequenz beschrieben (Shaully et al., 2019). Eine Studie zur Wirksamkeit des GON-Blocks bei chronischer Migräne mit Medikamenten-Übergebrauch-Kopfschmerz (engl. medication overuse headache – MOH) konnte zeigen, dass ein wiederholter GON-Block wirksamer war als ein singulärer (Karadaş et al., 2017).

Ashkenazi und Kollegen (2008) schlossen in ihrer Studie Migränepatientinnen und -patienten ein, die zum Zeitpunkt der Intervention Kopfschmerzen hatten und im okzipitalen Bereich druckempfindlich waren. Sie konnten eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Intensität der Kopfschmerzen feststellen, die für wenige Tage anhielt. Die Teilnehmenden dieser Untersuchung, von denen über 50 % zusätzlich zur chronischer Migräne MOH zeigten, konnten ihre Medikamenteneinnahme deutlich reduzieren (Ashkenazi et al., 2008).

Afridi und Kollegen (2006) schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine lokale Empfindlichkeit über dem GON ein deutlicher Prädiktor für die Wirksamkeit des GON-Blocks bei Migräne und anderen Kopfschmerzformen sei, wohingegen die Intensität der Anästhesie keinen Einfluss hatte. Sie stellten weiterhin fest, dass es für die Wirksamkeit des GON-Blocks keinen Unterschied darstellt, ob ein MOH vorliegt oder nicht.

Ob Subgruppen mit einer unterschiedlichen Sensibilisierung des GON anders auf einen GON-Block reagieren wurde bisher nicht untersucht. Ebenso wenig wurde der

Einfluss weiterer Strukturen des zervikalen Systems untersucht. Obwohl bereits 1992 von Anthony empfohlen wurde, eine Untersuchung der HWS und zur Empfindlichkeit der Facettengelenke als potentielle Irritationsquellen für den GON bei Migränepatientinnen und -patienten durchzuführen, bestehen keine Publikationen zu diesen Zusammenhängen. Beides könnte für die Therapie von Migräne mittels GON-Block jedoch relevant sein.

1.4 Zusammenhang von Migräne und Nackenbeschwerden sowie Muskuloskelettalen Dysfunktionen

Patientinnen und Patienten können in den verschiedenen Phasen der Migräne Nackenschmerzen oder Nackensteifigkeit zeigen (Blau und MacGregor, 1994). Das Dehnen, Bewegen und Massieren der Region verschafft Migränepatientinnen und -patienten Erleichterung (Blau und MacGregor, 1994; Piovesan et al., 2007). Besonders in der preiktalen Phase ist Nackensteifigkeit ein in der Literatur häufig beschriebenes Symptom (Karsan und Goadsby, 2018). Während einige Autoren davon ausgehen, dass der Nackenschmerz ein Symptom der Migräne ist (Lampl et al., 2015), postulieren andere, dass er auf nicht-diagnostizierte Dysfunktionen der oberen HWS zurückzuführen sei, die – sollten sie unbehandelt bleiben – neue Attacken triggern und somit zur Chronifizierung von Kopfschmerzen beitragen könnten (Fernández-de-las-Peñas et al., 2006).

Besonders die Nackenbeschwerden in der preiktalen Phase werden häufig diskutiert. In dieser Phase können die Beschwerden noch nicht Folge einer Schonhaltung während der Kopfschmerzen sein. Es wird erwogen, ob der Nacken ein Auslöser für die Migräne sein kann oder ob die Beschwerden Teil der Symptome sind oder eine Folge zentraler Sensibilisierung (Blau und MacGregor, 1994; Goadsby, 2005). In bildgebende Studien wird berichtet, dass die Symptome der preiktalen Phase unter anderem durch die Aktivität des Hypothalamus bestehen könnten (May und Schulte, 2016). In einer sensiblen Phase könnte beispielsweise eine Dysfunktion im Nacken bei Patientinnen und Patienten, die eine stärkere Zusammenwirkung des zervikalen und trigeminalen Systems haben, leichter eine Attacke auslösen (Schulte et al., 2015).

Schmerzen in der Nackenregion sind verbunden mit einem verstärkten klinischen Bild der Migräne und könnten die Reaktion auf eine pharmakologische Therapie

verzögern (Bragatto et al., 2019; Calhoun et al., 2011). Migränepatientinnen und -patienten mit Nackenschmerzen zeigen häufiger Allodynie, eine schlechtere zervikale Beweglichkeit von C1/C2 und eine schlechtere muskuläre Funktion der tiefen Nackenflexoren (Bragatto et al., 2019). Des Weiteren wird verstärkte Nackenspannung mit stärkeren Attacken, kürzeren interiktalen Phasen und einem höheren Risiko von Dauerkopfschmerz in Verbindung gebracht (Wöber et al., 2007). Die Einschränkung in der Beweglichkeit der oberen HWS, getestet durch den sog. Flexions-Rotations-Test, zeigt eine Korrelation mit einer höheren Frequenz der Kopfschmerzen (Oliveira-Souza et al., 2019). Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne haben deutlichere Einschränkungen in der Beweglichkeit und eine höhere Schmerzprovokation durch diesen Test (Oliveira-Souza et al., 2019). Florencio und Kollegen (2014) konnten feststellen, dass Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne eine deutlich stärkere Beeinträchtigung durch Nackenschmerzen haben, und dass diese häufiger vorkommen als bei episodischer Migräne. Die Frequenz der Migräneattacken korreliert mit der subjektiven Beeinträchtigung durch Nackenschmerz (gemessen mit dem Neck Disability Index, Kapitel 2.7.2.3) und hier vor allem mit der Kategorie „Intensität von Nackenschmerz“ (Florencio et al., 2014). Dysfunktionen im Nacken scheinen also in Verbindung mit einer Chronifizierung der Migräne zu stehen.

Der klinische Zusammenhang von Migräne und Schmerzen im Nacken ist folglich evident. Doch anders als der zervikogene Kopfschmerz, der als sekundärer Kopfschmerz mit Ursachen in der oberen HWS beschrieben wird (IHS 11.2.1, Headache Classification Committee of the IHS, 2018), ist die Migräne per Definition nicht eine Folge von Pathologien oder Dysfunktionen in der HWS. Ob es eine Subgruppe von Migränepatientinnen und -patienten gibt, bei der das zervikale System auch an der Entstehung und Stärke der Attacken beteiligt sein kann, konnte noch nicht belegt werden.

Arbeiten von Luedtke und Kollegen konnten bestätigen, dass Patientinnen und Patienten mit Migräne signifikant mehr muskuloskeletale Befunde im Bereich der Hals- und Brustwirbelsäule aufweisen als kopfschmerzfremde Kontrollpersonen (Luedtke et al., 2018a), wenn systematisch eine Testbatterie verwendet wird, die in einem internationalen Konsensusprozess erstellt wurde (Luedtke et al., 2016). Diese Testbatterie wurden in einer Inter-Tester-Reliabilitäts-Studie überprüft. Dabei

zeigte sich, dass die Palpation der oberen HWS mit Symptomreproduktion dafür geeignet ist, Migränepatientinnen und -patienten von gesunden Personen zu unterscheiden (Luedtke et al., 2018b).

Migränepatientinnen und -patienten konnten in einer weiteren Untersuchung anhand manueller Palpation der oberen HWS in drei Gruppen stratifiziert werden (Luedtke und May, 2017):

1. eine Gruppe von Patientinnen und Patienten, die palpationsunempfindlich waren, also keine Schmerzantwort gaben
2. eine Gruppe, die eine lokale Schmerzprovokation angab
3. eine Gruppe, die von einem in den typischen Kopfschmerzbereich ausstrahlenden Schmerz berichtete

Die Ergebnisse aus der letztgenannten Arbeit zeigen, dass es potentiell unterschiedliche physiologische Phänomene innerhalb der Migränepopulation gibt, so dass sich Patientinnen und Patienten anhand der manuellen Palpation der oberen HWS in drei Subgruppen unterteilen lassen, bei denen mutmaßlich der Einfluss der HWS entweder besonders stark, möglicherweise oder gar nicht einflussnehmend auf die Kopfschmerzsymptomatik ist. Analoge Befunde wurden auch schon in früheren Studien beschrieben (Watson und Drummond, 2012).

Die Subgruppierung durch eine körperliche Untersuchung zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wurde bei anderen Krankheiten wie Rückenschmerzen (Alrwaily et al., 2016) und Nackenschmerzen (Blanpied et al., 2017; Childs et al., 2004) erfolgreich angewandt. In einer Therapiestudie, in der Patientinnen und Patienten in einer Gruppe Physiotherapie mit Nackenbehandlung erhielten, und eine zweite Gruppe Ausdauertraining durchführte, konnte gezeigt werden, dass diejenigen, die in der Eingangsuntersuchung bei Palpation der oberen HWS ausstrahlende Schmerzen zum Kopf angaben, insbesondere in der Physiotherapiegruppe mehr von der Therapie profitierte, wenn auch nicht signifikant (Luedtke et al., 2020). Dabei handelt es sich um die erste klinische Studie, in der die von Luedtke und May (2017) beschriebenen Subgruppen in die Auswertung einbezogen wurden. Die Ergebnisse

können die Theorie unterstützen, dass sich diese Gruppe von anderen Migränepatientinnen und -patienten klinisch unterscheidet.

1.5 Herleitung der Forschungsfrage

Zusammenfassend lassen sich physiologische, anatomische und funktionelle Zusammenhänge des trigeminalen und zervikalen Systems im TCC – und eventuell auch auf höheren Ebenen – feststellen. Es konnte gezeigt werden, dass der Block sowie die Stimulation des GON die Verarbeitung im TCC verändern können. Weiterhin deuten diese Ergebnisse auf mögliche Subgruppen der Migräne hin, bei denen zervikale und okzipitale Strukturen und Prozesse eine Rolle spielen könnten. Diese Zusammenhänge wurden klinisch noch nicht untersucht.

Da der GON-Block nachweislich bei einem Teil der Patientinnen und Patienten effektiv ist und noch nicht klar ist, bei welchem Teil der Patientinnen und Patienten mit Migräne dieser Effekt am deutlichsten eintritt, könnte die Erkenntnis über Subgruppen klinisch von immensem Vorteil sein. Bisher wurde keine Untersuchung veröffentlicht, die den vermuteten Zusammenhang mit muskuloskelettalen Dysfunktionen der HWS überprüfte.

Die beschriebene Stratifizierung in Subgruppen von Migränepatientinnen und -patienten (Luedtke und May, 2017) könnte eine Annäherung an eine Einschätzung der unterschiedlichen Beteiligung der HWS bei Migräne darstellen: Personen, die bei manueller Palpation einen ausstrahlenden Schmerz verspüren, der den typischen Kopfschmerzen ähnelt, haben eine größere Wahrscheinlichkeit, dass die obere HWS bei ihrem Kopfschmerzerleben eine Rolle spielt. Personen, die im Bereich der HWS druckunempfindlich sind, haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass die HWS, also das zervikale System und somit der GON, bei ihren Kopfschmerzen eine Rolle spielt.

1.6 Ziel, Forschungsfrage und Hypothese

Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Prädiktoren für die Wirksamkeit eines GON-Blocks durch die manuelle Untersuchung der oberen HWS-Segmente abzuleiten. Gleichzeitig soll untersucht werden, ob die Stratifizierung von Luedtke und May (2017) für diese Prädiktion geeignet ist und die Erkenntnisse aus den Voruntersuchungen weiter als Prinzip einer klinischen Subgruppierung ausgebaut

werden können. Des Weiteren ist es Ziel ergänzende Prädiktoren zu bestimmen, um die Vorhersage durch manuelle Palpation zu präzisieren.

Die Forschungsfrage lautet: Kann die Unterteilung von Migränepatientinnen und -patienten in Subgruppen anhand ihrer Symptomreproduktion bei manueller Untersuchung der oberen drei Segmente der HWS die Wirksamkeit eines bilateralen GON-Blocks vorhersagen?

Die Hypothese dieser Untersuchung ist, dass Personen mit in den Kopf ausstrahlenden Schmerzen als Reaktion auf eine gehaltene Palpation der oberen HWS eine effektivere Symptomreduktion nach einem geplanten GON Block haben als Personen, die keine Schmerzreaktion bei Palpation der oberen HWS berichten. Vor diesem Hintergrund werden folgende statistisch zu überprüfenden Hypothesen zur Hauptfragestellung formuliert:

H0: Die durch ihre Schmerzreaktion auf manuelle Palpation der oberen HWS gebildeten Gruppen unterscheiden sich bezüglich der prozentualen Veränderung der Kopfschmerzfrequenz nicht signifikant voneinander.

H1: Die durch ihre Schmerzreaktion auf manuelle Palpation der oberen HWS gebildeten Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander bezüglich der prozentualen Veränderung der Kopfschmerzfrequenz.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign, -rahmen und -prozedere

Da die Studie sowohl Elemente einer beobachtenden Kohorten-Studie als auch einer klinischen Studie enthält, wurde sich bei der Studienplanung und beim Berichten sowohl am STROBE-Statement (strengthening the reporting of observational studies in epidemiology; Elm et al., 2007), als auch an dem CONSORT-Statement (consolidated standards of reporting trials; Schulz et al., 2010) orientiert. In einem einfach verblindeten Studiendesign wurde die Vorhersage des Behandlungserfolgs einer Standardintervention, dem bilateraler GON-Block, anhand einer vorher durchgeführten manuellen Untersuchung der oberen HWS untersucht. Das Studiendesign ist in Abbildung 3 und Abbildung 5 dargestellt.

Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg zur Durchführung dieser Studie vor (PV5757, Anhang 7.2). Die Datenerhebung und Auswertung wurden in Hamburg durchgeführt. Es wurde nach den ethischen Kriterien der Deklaration von Helsinki (Weltärztebund (World Medical Association, WMA), 2013) und nach den Kriterien der good clinical practice (ICH, 2016) vorgegangen. Die Studie wurde vor Studienbeginn im deutschen Register klinischer Studien registriert (DRKS00015995). Die Untersuchung wurde finanziell gefördert durch die Migraine Research Foundation (NY, USA).

Im Zeitraum von Oktober 2018 bis Dezember 2019 wurden Patientinnen und Patienten aus der Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (UKE) rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte konsekutiv über die Ärztinnen und Ärzte dieser Kopfschmerzambulanz. Diese Patientinnen und Patienten wurden telefonisch kontaktiert und erhielten am Tag der geplanten Intervention (GON-Block) einen Untersuchungstermin der ca. 45 Minuten vor der Intervention lag.

Am Tag der Untersuchung wurde das schriftliche Einverständnis eingeholt. Anschließend fand zunächst die Untersuchung der allgemeinen Empfindlichkeit durch Elemente der quantitativen sensorischen Testung (QST) (Kapitel 2.7.1) und die Subgruppenbildung durch die manuelle Untersuchung der HWS Segmente C1 – C3 (Kapitel 2.5) statt. Im Anschluss folgte die Intervention durch eine Ärztin

oder einen Arzt der Kopfschmerzambulanz. Danach füllten die Teilnehmenden verschiedene Fragebögen aus (Kapitel 2.7.2). Im Anschluss wurde ca. 30 Minuten nach der Intervention überprüft, ob der Hinterkopf eine Hypästhesie entwickelt hatte. Die Größe des hypästhetischen Areals wurde in einer Abbildung des Schädels notiert (Anhang 7.11). Die betreffenden Patientinnen und Patienten wurden gebeten darauf zu achten, wie lange im Anschluss die Hypästhesie anhielt. Dieser erste Termin dauerte zwischen 90 und 120 Minuten. Nach 24 Stunden wurden die Patientinnen und Patienten telefonisch kontaktiert und zur Dauer der Hypästhesie befragt. Zusätzlich wurde erfragt, ob in den 24 Stunden eine Kopfschmerzattacke entwickelt wurde. Dies diente dazu festzustellen, ob die Patientinnen und Patienten schon nah an der iktalen Phase waren. Darüber hinaus wurden eventuelle Nebenwirkungen anamnestisch erhoben. Aus klinischen Studien ist bekannt, dass der Effekt des GON-Blocks während des ersten Monats nach der Intervention eintritt (Koçer, 2016). Alle Tests aus der Eingangsuntersuchung (außer dem Fragebogen zu den persönlichen Daten) wurden daher vier Wochen nach der Intervention wiederholt. Die Dauer des zweiten Termins betrug etwa 60 Minuten. Anhand versandter Fragebögen (Kopfschmerzkalender und Beeinträchtigung durch Migräne) wurde der Langzeiteffekt acht und zwölf Wochen nach der Intervention überprüft, soweit es nicht zu einer Umstellung der prophylaktischen Medikamente kam. Der Ablauf der Studie kann in Abbildung 3 eingesehen werden.

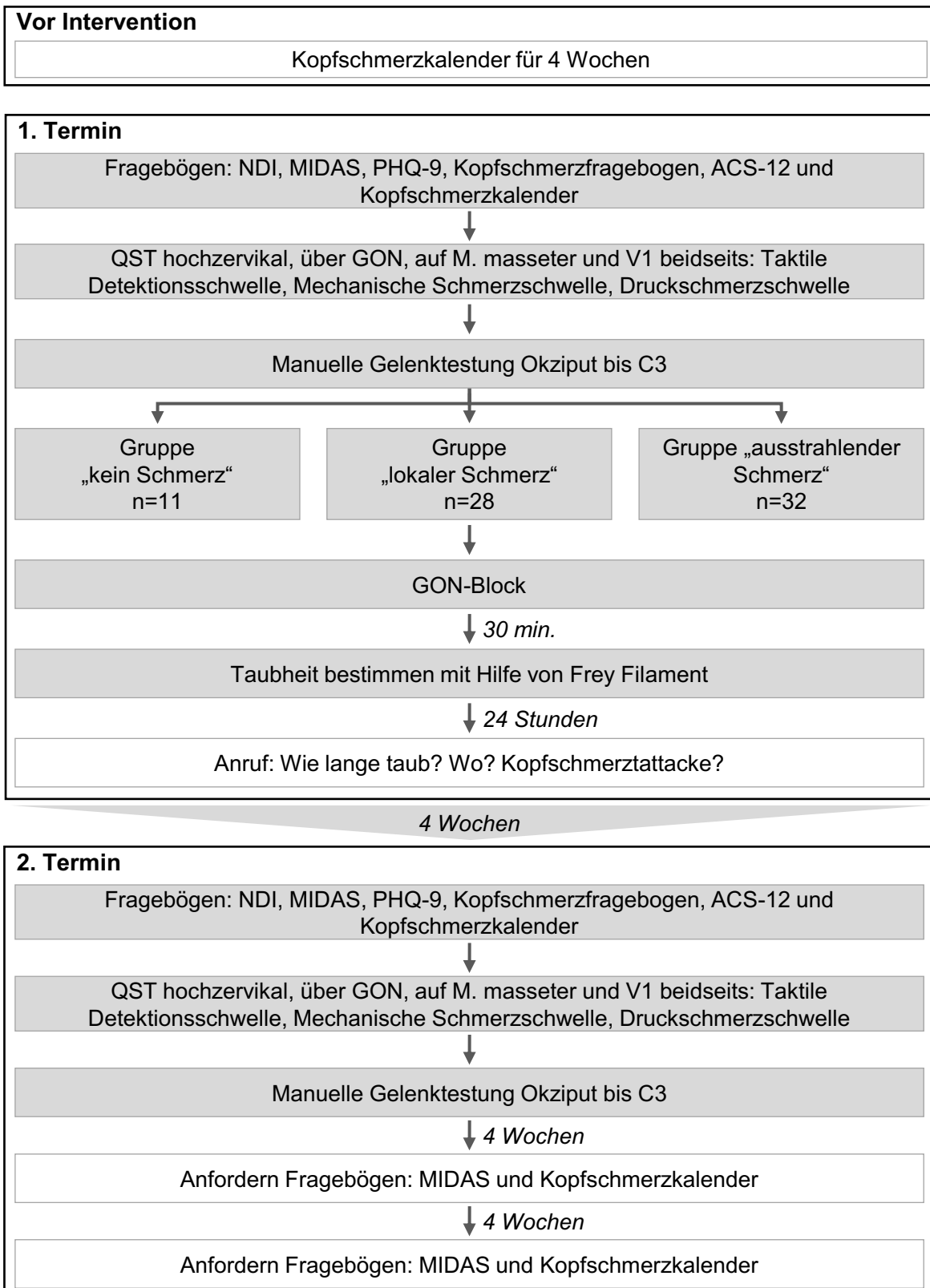


Abbildung 3: Graphische Darstellung des Studienablaufs.

NDI: Neck disability index; MIDAS: Migraine Disability Assessment Score; PHQ-9: Patient Health Questionnaire; GROC: Global Rating Of Change; ASC-12: Allodynie-Symptom-Checkliste; C3: zervikales Segment 3; QST: quantitative sensorische Testung; GON: greater occipital nerve; M.: Musculus; V1: erster Ast des Nervus trigeminus.

2.2 Training und Pilotierung

Die Untersuchungsmethoden wurden durch die Untersucherin in drei mehrstündigen Lerneinheiten erlernt, trainiert und deren Ausführung supervidiert. Alle Untersuchungen wurden von einer Untersucherin (AS) durchgeführt. Bei der Untersuchung wurde ein standardisierter Ablauf sichergestellt, um mögliche Verzerrung durch die Untersucherin zu vermeiden. Die Untersucherin ist Physiotherapeutin und Manualtherapeutin (OMPT – orthopädische manuelle Physiotherapie) mit 14 Jahren klinischer Erfahrung. Zunächst wurden die Untersuchungsabläufe an gesunden Teilnehmenden und Migränepatientinnen und -patienten erprobt. Es folgte die Durchführung mit ersten Patientinnen aus der Kopfschmerzambulanz des UKE, die vollständig den Einschlusskriterien der Studie entsprachen und einen GON-Block erhielten.

2.3 Studienteilnehmer

2.3.1 Einschlusskriterien

Es wurden lediglich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gemeinsam mit dem behandelnden Arzt oder der Ärztin aus klinischen Gründen entschieden hatten, einen GON-Block als Therapiemaßnahme zur Prävention von Migräneattacken durchführen zu lassen. Die Teilnehmer mussten eine chronische oder episodisch hochfrequente Migräne haben, diagnostiziert durch Ärztinnen und Ärzte der Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf anhand der IHS Kriterien (Headache Classification Committee of the IHS, 2018). Sie mussten mindestens 18 Jahre alt sein und einen Kopfschmerzkalender über mindestens die vergangenen vier Wochen geführt haben, da dieser die Grundlage für die primäre Zielgröße Kopfschmerzfrequenz darstellte.

Es wurden für die Untersuchung nur schwer betroffene Migränepatientinnen und -patienten eingeschlossen, da diese eine homogene Gruppe bilden und sich von niederfrequenter episodischer Migräne unterscheiden.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Geeignete Ausschlusskriterien dienten der Vermeidung von Verzerrungsfaktoren. Akute Beschwerden der HWS durch symptomatische Pathologien sowie frische Traumata könnten einen positiven Befund auf die Palpation der HWS erzeugen, der unabhängig von den primären Kopfschmerzen ist und somit eine falsch positive

Beurteilung in der Gruppenzuteilung zur Folge hätte. Diese Patientinnen und Patienten könnten eine Mischform von Kopfschmerzen haben und zusätzlich zur Migräne an einem sekundären zervikogenen Kopfschmerz leiden (IHS 11.2.1, Headache Classification Committee of the IHS, 2018). Da somit der möglicherweise erhöhte Input aus der HWS bei einer Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit Migräne nicht auf diese zurück zu führen wäre, wurden derartige HWS-Pathologien und Verletzungen ausgeschlossen.

Ausgeschlossen wurden daher Patientinnen und Patienten, die eine diagnostizierte Pathologie der HWS mit bestehenden Symptomen hatten oder ein Trauma (z.B. Schleudertrauma) der HWS in der Vorgeschichte aufwiesen. Weiterhin wurden Patientinnen während Schwangerschaft oder Stillzeit ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften keine aus medizinischer Sicht relevante internistische, psychiatrische oder neurologische Vorerkrankung haben, die sich auf die Schmerzwahrnehmung hätte auswirken können. Ebenfalls wurden Alkohol- und/oder Substanzabusus und bekannte Intoleranzen gegen Kortison oder Lidocain anamnestisch ausgeschlossen.

2.3.3 Einverständniserklärung und Information

Der vollständige Studienablauf wurde den Patientinnen und Patienten offengelegt. Die Patienteninformation (Anhang 7.3) wurde ausgehändigt und von potentiellen Studienteilnehmern gelesen, wobei die Möglichkeit bestand vor Untersuchungsbeginn Fragen zu erörtern. Zusätzlich wurde durch die behandelnden Ärzte oder die Ärztin eine vollständige Aufklärung über die medizinische Intervention sowie deren Risiken und Nebenwirkungen gegeben. Die Patientinnen und Patienten erhielten eine Kopie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung (ICH, 2016). Zusätzlich zum Einverständnis zu Intervention und Studienteilnahme musste eine Einverständniserklärung zum Datenschutz gemäß europäischer Datenschutz Grundverordnung EU-DSGVO unterschrieben werden (DSGVO, 2016).

2.4 Intervention – Durchführung des GON-Blocks

Der GON-Block wurde als Standardtherapie in der Kopfschmerzambulanz des UKE durchgeführt und erforderte mehrere Schritte: zunächst wurde der GON anhand eines validierten Verfahrens zur manuellen Palpation lokalisiert (Loukas et al., 2006,

Tubbs et al., 2007) daraufhin wurden je 4 mg Fortecortin und 40 mg/4 ml 1 %-Lösung Lidocain etwa 2 cm lateral der Protuberantia occipitalis beidseitig injiziert (Ashkenazi und Young, 2005). Dieses Verfahren wird in einem narrativen Review von Inan und Kollegen (2019) als Standardvorgehensweise beschrieben. Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin, die den GON-Block injizierten, waren stets verblindet bezüglich des Ergebnisses der manuellen Untersuchung durch die Physiotherapeutin. Der GON-Block wurde von zwei verschiedenen Ärzten und einer Ärztin der Kopfschmerzambulanz durchgeführt.

2.5 Manuelle Gelenktestung – Subgruppen Bildung

Die manuelle Gelenktestung wurde zur Subgruppenbildung in die Gruppen „kein Schmerz“, „lokaler Schmerz“ und „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“ ausgeführt. Diese Subgruppen waren die Grundlage für die Überprüfung der Forschungsfrage. Anhand eines Protokolls, angelehnt an das der Studie von Luedtke und May (2017), wurden alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten manuell untersucht. Die Patientinnen und Patienten lagen hierfür auf dem Bauch auf einer Therapieliege mit Gesichtsausschnitt. Mit beiden Daumen wurde von dorsal ein sanfter Druck an den in der Abbildung 4 markierten Punkten ausgeübt um nacheinander die Segmente mit einem Ventralgleiten zu bewegen (Abbildung 4). Das Protokoll wurde dahingehend angepasst, dass die Untersuchung bis zu dem Segment und Gelenk C2/3 ausgeweitet wurde. Grund hierfür liegt in der Anatomie: Der GON innerviert Strukturen der Segmente C1 – C3 bzw. im Nucleus trigeminocervicalis werden Informationen aus diesem Bereich weitergeleitet, wie in Kapitel 1.2 beschrieben. Weiterhin waren in der Untersuchung von Luedtke und May (2017) die unilateralen Gelenkpalpationen vergleichsweise auffälliger. Somit wurde der Palpationspunkt „5“ auf der Abbildung hinzugefügt, „1“ und „2“ wurden hingegen nicht mit einbezogen (Abbildung 4). Ob die Palpationspunkte ein gemeinsames latentes Konstrukt messen, war im Verlauf statistisch zu überprüfen. Die Patientin oder der Patient wurde aufgefordert zu berichten, ob der ausgeübte Druck schmerzhaft wäre und falls ja, ob er in Richtung des Kopfes ausstrahlte. Danach wurde der Druck für etwa fünf Sekunden gehalten und wiederum nach einer Schmerzprovokation gefragt. War der Druck dem Patienten oder der Patientin zu unangenehm, wurde der Test beendet. Diese Testprozedur entspricht der manualtherapeutischen Standarduntersuchung der oberen HWS (Maitland, 2013). Die gehaltenen Tests

wurden von Watson und Drummond für Kopfschmerzpatientinnen und -patienten beschrieben (Watson und Drummond, 2012). In der Kombination von Palpation und gehaltenem Druck mit der Frage nach Schmerzprovokation wird die bestmögliche Sensitivität und Spezifität erlangt (Luedtke und May, 2017). Die Intratester-Reliabilität wurde in Kombination mit physiologischen Untersuchungen bisher als geeignet eingestuft (Kappa 0,68; Hall et al., 2010). Die Intratester-Reliabilität mit einem ICC (interclass correlation) von 0,1 für die Beurteilung eines auffälligen Segmentes alleine wird unter Berücksichtigung von Schmerzprovokation und ausstrahlenden Schmerzen zum Kopf deutlich erhöht mit einem Cohens Kappa von 0,66 (Luedtke et al., 2018b).

Die Gruppenzuordnung der Patientinnen und Patienten erfolgt entlang ihrer Reaktion auf die Palpation in die folgenden Subgruppen: Die Gruppe „kein Schmerz“ entspricht den Patientinnen und Patienten, die keinerlei Schmerzen empfinden. Die Gruppe „lokaler Schmerz“ entspricht denjenigen, die an mindestens einem Palpationspunkt (Abbildung 4) lokalen Schmerz empfinden. Die Gruppe „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“ entspricht den Patientinnen und Patienten, die mindestens an einem Palpationspunkt zum Kopf ausstrahlende Symptome berichten.

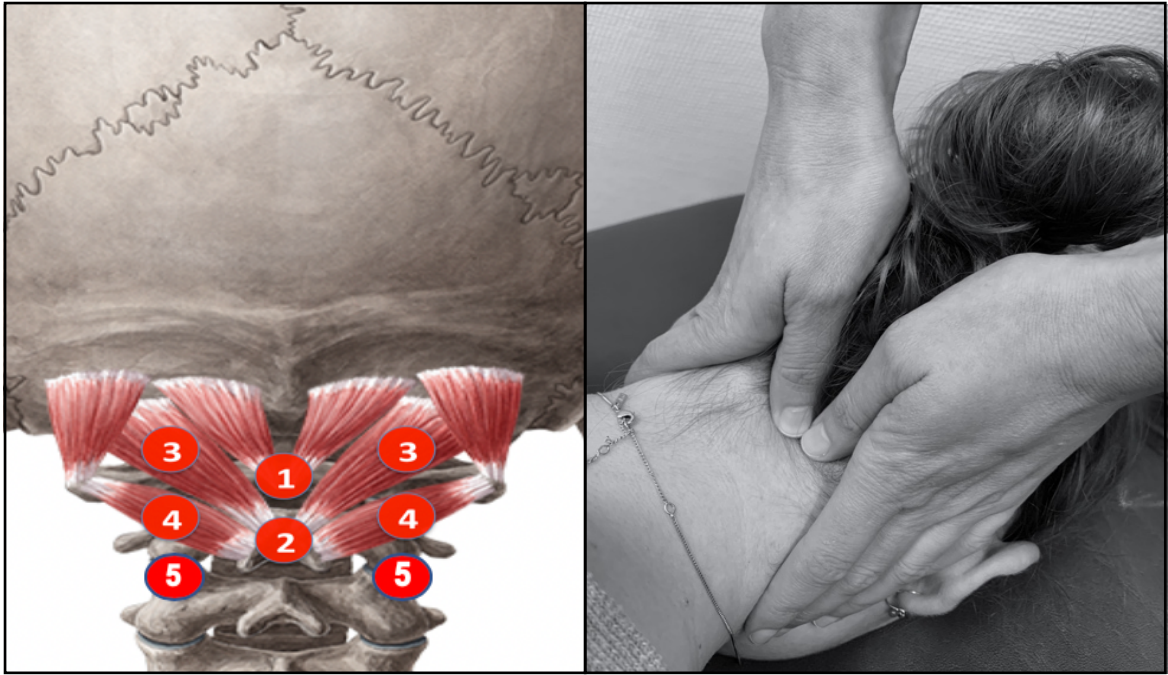


Abbildung 4: Adaptierte Palpationsstellen der oberen Halswirbelsäule in Anlehnung an Luedtke und May, 2017.

Links Palpationspunkte der zervikalen Segmente C0 – C3: 3: Atlanto-okzipital-Gelenk = Druck auf Processus transversus C1; 4: Atlanto-axial-Gelenk = Druck auf Processus transversus C2; 5: Gelenk C2/C3 = Druck auf Processus transversus C3 (Luedtke und May, 2017); rechts Ausführung der Technik (eigenes Bild).

2.6 Primäre Zielgröße: Kopfschmerzfrequenz

Ein Kopfschmerzkalender bildete die Grundlage für das primäre Messinstrument „Kopfschmerztage pro Monat“ (Kopfschmerzfrequenz). Er sollte mindestens vier Wochen vor der geplanten Intervention ausgefüllt worden sein und mindestens 12 Wochen nach der Intervention weitergeführt werden. Von allen Teilnehmenden wurden die Kopfschmerzkalender analysiert. Die Auswertung der Kopfschmerzkalender, insbesondere bezüglich der Kopfschmerztage pro Monat sowie der Intensität, gilt als „Goldstandard“ in der Kopfschmerzforschung (Andrasik et al., 2005) und wurde in der vorliegenden Arbeit als primäre Zielgröße untersucht.

Die Wirksamkeit des GON-Blocks wurde anhand der prozentualen Veränderung der Kopfschmerztage pro Monat im Vergleich der vier Wochen vor mit den vier Wochen nach der Intervention gemessen. Insbesondere für die chronische Migräne ist die prozentuale Veränderung ein aussagekräftigerer Marker als absolute Zahlen, da die Patientinnen und Patienten mit einer hohen Ausgangsfrequenz beginnen (Pijpers et al., 2019). Weiterhin wurde eine Verringerung der Frequenz um 30 % nach dem

Vorbild der Studie von Afridi und Kollegen als Responder definiert (2006). Als Kopfschmerztag wurde jeder Tag im Kopfschmerzkalender der Patientinnen und Patienten definiert, an dem sie Kopfschmerzen angaben, unabhängig von deren Dauer und Qualität.

2.7 Sekundäre Zielgrößen

Neben der primären Zielgröße Kopfschmerzfrequenz wurden verschiedene sekundäre Zielgrößen erhoben. Diese sekundären Zielgrößen wurden gewählt, um vorher angenommene Verzerrungsfaktoren und mögliche Effektmodifikatoren zu dokumentieren und statistisch überprüfen zu können.

2.7.1 Quantitative sensorische Testung – QST

QST ist ein Verfahren, in dem eine Batterie sensorischer Tests angewendet wird, die dazu dient Funktionen des somatosensorischen Nervensystems zu quantifizieren. Unterschiedliche nozizeptive und nicht-nozizeptive Submodalitäten, die von verschiedenen Gruppen afferenter Nervenfasern zentraler Bahnen vermittelt werden, können überprüft werden (Rolke et al., 2010). Dabei handelt es sich um ein standardisiertes Protokoll des deutschen Forschungsverbundes neuropathischer Schmerzen (DFNS) (Rolke et al., 2006). Die verschiedenen Elemente des QST sind über einen Zeitraum von zehn Wochen bei gesunden Probandinnen und Probanden als stabil beschrieben (Nothnagel et al., 2017) und zeigen mit Korrelation, ICC und Limits of Agreement eine unverändert gute Test-Retest-Reliabilität (Nothnagel et al., 2017). Durch die niedrigen Werte des minimalen erkennbaren Unterschieds sind die Elemente des QST für klinische und Interventionsstudien geeignet (Nothnagel et al., 2017).

Zur Bestimmung der Empfindlichkeit verschiedener Innervationsgebiete wurden einzelne Elemente des QST eingesetzt. Untersucht wurde der Bereich der oberen HWS (C2), die Versorgungsgebiete von V1 (Stirn), auf dem Musculus masseter und im Bereich des GON. Vorgegangen wurde bei der Testung nach dem Handbuch für quantitatives sensorisches Testen von Rolke und Kollegen (2010). Die Formulierungen und Vorgehensweisen wurden nach validierten Verfahren durchgeführt, dokumentiert und ausgewertet (Rolke et al., 2006). Sämtliche Untersuchungen wurden bilateral durchgeführt und nach Protokoll immer zunächst links und dann rechts ausgeführt. In den folgenden Abschnitten werden die

einzelnen Elemente des QST näher beschrieben. Exemplarische Abbildungen der Ausführung der Untersuchung sind im Anhang dargestellt (Anhang 7.12 und 7.13).

2.7.1.1 Taktile Detektionsschwelle (*mechanical detection threshold – MDT*)

Für die Bestimmung der taktilen Detektions-Schwelle wurde das von Frey Filamente Set (Opihair2-Set, Marstock, Schiersheim) verwendet. Untersucht wurde die Detektionsschwelle des von V1 innervierten Bereichs der Stirn oberhalb der Augenbraue. Ziel der Untersuchung der Detektionsschwelle war zum einen die Bestimmung der Sensibilität, um diese später in Zusammenhang mit weiteren QST Ergebnissen und den Ergebnissen der manuellen Palpation zu stellen. Zum anderen sollte mittels dieser Untersuchung festgestellt werden, ob eine Allodynie vorliegen könnte (Burstein et al., 2000). Der minimal erkennbare Unterschied liegt bei 0,75 mN (Nothnagel et al., 2017). Die Untersuchung wurde jeweils mit dem von Frey Haar mit einer Kraft von 16 mN begonnen und dann schrittweise mit von Frey Haaren der jeweils niedrigeren Stufe (8, 4, 2, 1, 0,5 und 0,25 mN) fortgeführt. Die Haare wurden auf der Stirn aufgesetzt, bis das erste Haar nicht mehr gespürt wurde. Dieser Wert wurde als unterschwellig notiert. Folgend wurde wieder das Haar der jeweils höheren Stufe aufgesetzt bis es gespürt wurde. Anschließend wurden fünf Male bis zu einem überschwelligen/ unterschwelligen Reiz gemessen und der geometrische Mittelwert dieser Messungen berechnet (Rolke et al., 2010).

2.7.1.2 Druckschmerzschwelle (*pressure pain threshold – PPT*)

Es wurde ein Druckalgometer (FDN200, Wagner Instruments, Greenwich) mit einer Druckfläche von 1 cm² verwendet. Das Instrument kann einen Druck von 1 – 10 kg pro cm² anzeigen. Der Druck wurde langsam mit etwa 0,5 kg pro Sekunde aufgebaut, bis die Patientin oder der Patient die erste Reaktion von Schmerz meldete. Alle Messungen wurden jeweils dreimal hintereinander auf dem identischen Untersuchungspunkt ausgeführt. Es wurde jeweils ein arithmetischer Mittelwert aus den drei Messungen gebildet. Dieses Vorgehen wurde für Kopfschmerzpatientinnen und -patienten von Sand und Kollegen (1997) als reliabel beschrieben mit einem ICC von 0,78 (über dem GON) sowie für Gesunde von Antonaci und Kollegen (1998) mit einem mittleren ICC von 0,75 für die Inter-Rater-Reliabilität und 0,84 für die Intra-Rater-Reliabilität. Das Verfahren wurde von Szikszay und Kollegen (2018) zur Differenzierung von Patientinnen und Patienten

mit seitendominanten Kopfschmerzen und gesunden Kontrollpersonen bestätigt. Der minimal erkennbare Unterschied liegt bei 0,29 kPa (Nothnagel et al., 2017).

Die Schwelle, ab der ein Druck von den Patientinnen und Patienten als schmerzhaft wahrgenommen wird, wurde erfasst, um die allgemeine Sensibilität und speziell die Sensibilität in vier relevanten Bereichen zu erheben. Die vier untersuchten Bereiche waren je zwei im Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus und zwei im Versorgungsgebiet des GON. Im trigeminusinnervierten Bereich waren dies V1 (Stirn) und auf dem Musculus masseter in Anlehnung an das Protokoll DC/TMD zur Untersuchung auf cranio-mandibuläre Dysfunktion in klinischem und wissenschaftlichem Zusammenhang (DC-TMD German Assessment Instruments, 2018; Schiffman et al., 2014). Im vom GON innervierten Bereich wird die Druckschmerzschwelle auf Höhe des GON und beidseits lateral des Processus spinosus C2 an der HWS gemessen. Diese Messpunkte wurden palpatorisch festgelegt. Die Palpation des GON wurde auf einer Verbindungslinie der knöchernen Landmarken der externen Protuberantia occipitalis und des Processus mastoideus im medialen Drittel durchgeführt (Loukas et al., 2006; Tubbs et al., 2007). Entsprechend eines ausführlich dokumentierten Verfahrens wurde entlang dieser Linie in einem Bereich von 1,5 cm bis 7,5 cm lateral der Mittellinie auf der Verbindungslinie getastet (Loukas et al., 2006; Tubbs et al., 2007). Zur Verbesserung der Genauigkeit wurden die Patientinnen und Patienten gebeten zu berichten, ob die Palpation schmerzhaft war.

2.7.1.3 Mechanische Schmerzschwelle (*mechanical pain threshold – MPT*)

Die mechanische Schmerzschwelle wurde mittels Pin Prick Untersuchung über V1 (Stirn) und im Nacken beidseits lateral von C2 erhoben. Hierfür wurde das „The Pin-Prick“ Set und die Ausstattung für Allodynie-Testung von MRC-Systems in Heidelberg mit standardisierten Stimulus-Intensitäten verwendet (Anhang 7.12). Entsprechend der Handlungsanweisungen zur Anwendung (Rolke et al., 2010) wurden die Nadelreize mit einer weichen Bewegung senkrecht auf die Haut und zum Boden appliziert. Dabei wurde darauf geachtet, dass keine anderen Teile als der Nadelstift-Stimulator die Haut berührt und die Berührung etwa eine Sekunde Kontaktzeit hat. Nach jeder Berührung sollte die Patientin oder der Patient bewerten ob die Berührung „spitz“ (zusätzlich eine spitze, pieksende oder stechende Wahrnehmung) oder „stumpf“ (nur eine Berührung) war. Begonnen wurde mit dem

Stimulator der Stärke 8 mN. Anschließend wurde der jeweils schwerere Stimulator verwendet (16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) bis die Patientin oder der Patient erstmals eine spitze Empfindung angab. Dieser Wert wurde als erster überschwelliger Reiz notiert. Anschließend wurde der jeweils leichtere Stimulator verwendet, bis der Reiz als stumpf empfunden wurde. Insgesamt wurde auf diese Weise fünfmal ein überschwelliger und unterschwelliger Reiz notiert und der geometrische Mittelwert dieser Werte gebildet. Der minimal erkennbare Unterschied liegt bei 0,8 mN (Nothnagel et al., 2017).

2.7.1.4 Allodynie

Zusätzlich zur MPT und PPT wurden im Bereich von V1 (Stirn) und auf Höhe von C2 im Nacken beidseits leichte Pinselfriste mit einem Pinsel aus dem oben beschriebenen Pin-Prick-Set, der etwa eine Kraft von 200 – 400 mN aufbringt, appliziert. Dieser nicht-noxische Reiz sollte bei Abwesenheit von Allodynie nicht schmerzhaft oder unangenehm sein (Burstein et al., 2000). Diese verkürzte Anwendung der dynamischen mechanischen Allodynie-Testung sollte eine Einordnung der Sensitivität und einer eventuell vorhandenen Allodynie ermöglichen.

2.7.2 Fragebögen

2.7.2.1 Personenbezogene Angaben zu demographischen Daten und Kopfschmerzcharakteristik

Dieser erste Fragebogen wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erstellt und erfasst neben demografischen Daten auch allgemeine Informationen zu den Kopfschmerzen der Patientinnen und Patienten (Anhang 7.4). Dies dient dazu, die Gruppen bezüglich ihrer Vergleichbarkeit zum Ausgangszeitpunkt (Baseline) zu erfassen. Es wurden aktuelle Symptome, die dominante Kopfschmerzseite, der Zeitpunkt der letzten Attacke und die durchschnittliche Intensität der Attacken inkludiert. Weiterhin wurden aktuelle Nackenbeschwerden erfragt und bekannte Auslöser von Nacken- und Kopfschmerzen erhoben. Zusätzlich wurde erfasst, wie lange die Patientinnen und Patienten schon an Kopfschmerzen leiden und welche Begleitsymptome sie bei ihren Kopfschmerzen haben. Darüber hinaus wurden von den Patientinnen und Patienten erhoben, wieviel Prozent ihrer Attacken mit Nackenschmerzen beginnen, wieviel Prozent als reine Kopfschmerzen auftreten bzw. in wieviel Prozent der Attacken begleitende Nackenschmerzen auftreten.

2.7.2.2 Beeinträchtigung durch Migräne

Zur Untersuchung der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Migräne wurde der MIDAS eingesetzt (Migraine Disability Assessment Score, Stewart et al., 2001, Anhang 7.5). Der MIDAS wurde in seiner Entwicklung bereits 2001 als reliabel und valide beschrieben (Stewart et al., 2001). Darüber hinaus ist die deutsche Übersetzung auch unter kulturellen Gesichtspunkten validiert worden (Benz et al., 2018). Um den im Studienablauf vorgesehenen primären Endpunkt von vier Wochen zu berücksichtigen, wurde die Vier-Wochenversion des MIDAS verwendet, wie dies auch von Wells und Kollegen (2014) beschrieben wurde.

Andrasik und Kollegen (2005) empfehlen eine primäre Zielgröße wie die Kopfschmerzfrequenz stets durch eine sekundäre Zielgröße wie beispielsweise den MIDAS zu ergänzen. Der MIDAS bezieht dann als Zielgröße die Beeinträchtigung der Lebensqualität mit ein. Die Test-Retest-Reliabilität des MIDAS zeigt mit einem Spearman Korrelationskoeffizienten von 0,8 eine exzellente Reliabilität (Stewart et al., 2001). Auch die interne Konsistenz wird mit einem Cronbach's Alpha von 0,76 respektive 0,73 als annehmbar beschrieben (Stewart et al., 2001).

Der Fragebogen bezieht sich auf die Einschränkung und Arbeitskapazität bei Arbeit und Hausarbeit und fragt zusätzlich die Einschränkungen in Familien- und Sozialleben ab. Es sind die Tage mit Einschränkung und Arbeitsverlust zu addieren, die durch fünf Fragen zu Einschränkungen im täglichen Leben der letzten 28 Tage ermittelt werden.

2.7.2.3 Beeinträchtigung durch Nackenbeschwerden

Zur Erfassung der Beeinträchtigung durch Beschwerden der HWS wurde der Neck Disability Index (NDI, Cramer et al., 2014) eingesetzt (Anhang 7.6). Die Beeinträchtigungen werden in zehn verschiedenen Kategorien des täglichen Lebens von aktuellem Schmerz, über körperliche Pflege bis hin zu Arbeit und Freizeitaktivitäten erhoben. Jede Kategorie kann auf einer Likert-Skala von null bis fünf angekreuzt werden, wobei null keiner Einschränkung entspricht. Mit ein bis fünf Punkten werden leichte bis sehr starke Beeinträchtigungen beschrieben. Ein finaler Wert von unter acht kennzeichnet Patientinnen und Patienten mit geringer Symptomatik. Werte über 40 kennzeichnen eine eher starke Beeinträchtigung. Der englischsprachige Original-Fragebogen wurde 1991 von Vernon und Mior validiert.

2014 wurde von Cramer und Kollegen die deutsche Version validiert. Die deutsche Version weist eine gute interne Konsistenz mit einem Cronbach's Alpha von 0,81 auf. Die minimal messbare Veränderung beträgt laut Vernon und Mior (1991) fünf Punkte. Eine klinisch relevante Veränderung liegt bei 8,4 Punkten (Jorritsma et al., 2012).

2.7.2.4 *Depressivität*

Um die Depressivität der Patientinnen und Patienten zu erfassen, wurde der Patient Health Questionnaire (PHQ-9, Kroenke et al., 2001) eingesetzt (Anhang 7.7), welcher zur Untersuchung von Kopfschmerzpatienten empfohlen wird (Maizels et al., 2006). Dieser Fragebogen ermittelt Symptome und Einschränkungen in neun verschiedenen Bereichen über die vergangenen zwei Wochen, die jeweils mit einer Skala von null (überhaupt nicht) bis drei (beinahe jeden Tag) bewertet werden können. Die Auswertung erfolgt in vier Graden der Betroffenheit keine/minimale Depression (null bis vier Punkte) bis schwere Depression (20 – 27 Punkte). Dieser Fragebogen wurde zur Erfassung von Depressivität validiert (Kroenke et al., 2001) sowie unter Berücksichtigung kultureller und sprachlicher Unterschiede für die Anwendung im deutschsprachigen Raum validiert (Gräfe et al., 2004). Die Autoren beschreiben eine hervorragende interne Konsistenz mit einem Cronbach's Alpha von 0,88 und eine gute Konstruktvalidität.

2.7.2.5 *Subjektiv empfundene Veränderung*

Die subjektive Wahrnehmung von Veränderungen durch die Intervention wurde von den Patientinnen und Patienten mittels des Global Rating Of Change (GROC, Kamper et al., 2009) dokumentiert (Anhang 7.8). Hierbei handelt es sich um eine numerische 15-Punkte-Skala mit Werten von -7 bis +7. Diese Beurteilung der Skala wurde durch das momentane subjektive Empfinden der Patientinnen und Patienten geprägt und kann so eine zusätzliche Information liefern, die durch die Erhebung der Kopfschmerzfrequenz nicht abgebildet wird. Kamper und Kollegen (2009) berichten in ihrem Review eine gute Übereinstimmung mit externen Kriterien mit einem Spearman Korrelationskoeffizienten von 0,87 und einem ICC von 0,74. Die Test-Retest-Reliabilität wird mit einem ICC von 0,9 wiedergegeben. Auf der 15-Punkte-Skala wird eine Veränderung um zwei Punkte als minimal relevanter Unterschied beschrieben, fünf Punkte werden als deutlich klinisch relevant betrachtet (de Vet et al., 2011; Kamper et al., 2009).

2.7.2.6 Allodynie

Um zu erfassen, ob die Patientinnen und Patienten an ihren starken Kopfschmerztagen an einer erhöhten Sensibilität oder Allodynie leiden, wurde die Allodynie-Symptom-Checkliste (ASC-12, Jakubowski et al., 2005) eingesetzt (Anhang 7.9). Dieser Fragebogen umfasst zwölf Items, um die Empfindlichkeit auf alltägliche Berührungen des Kopfes oder Gesichtes zu erfassen. Es wird erhoben, ob bestimmte Tätigkeiten während einer Migräneattacke unangenehm oder schmerzverstärkend sind. Jedes Item wird einzeln bewertet. Der Fragebogen wurde mittels quantitativer sensorischer Testung validiert (Jakubowski et al., 2005). 76 % aller Migränepatientinnen und -patienten erinnerten sich zuverlässig an Allodynie während ihrer Attacken (Jakubowski et al., 2005).

2.8 Ermittlung der Stichprobengröße

Die Kalkulation der Stichprobengröße für das geplante Projekt beruht auf den Daten der GON-Block Studie aus dem Review von Tang und Kollegen (2017) mit einer großen Probandenanzahl und dem geringsten Verzerrungsrisiko (Inan et al., 2015). Basierend auf den berichteten Mittelwerten und Standardabweichungen war eine Stichprobengröße von 20 Patienten pro Gruppe, 60 Personen insgesamt, erforderlich (80 % Power, Alpha-Fehler = 0,05). Die Errechnung erfolgte mittels G*Power der Universität Düsseldorf (Faul et al., 2007).

2.9 Statistische Methoden – Datenanalyse

Für die Gruppeneinteilung wurde die Schmerzantwort mehrerer Palpationspunkte zusammengefasst. Werden mehrere messbare Variablen zu einem Wert zusammengefasst, so wird ein hypothetisches oder auch latentes Konstrukt gemessen. Um zu überprüfen ob für die Stratifizierung der Gruppen berechtigter Weise die Segmente C1 und C2 zusammengefasst werden und ob C3 ebenfalls einbezogen werden muss, wurde in der vorliegenden Untersuchung die Palpation auf C3 ausgeweitet, wie in Kapitel 2.5 erläutert. Bevor die Probandinnen und Probanden aufgrund ihrer Ergebnisse einer Gruppe zugeordnet wurden, wurde auf Basis einer Korrelation nach Spearman eine Faktorenanalyse aller Palpationsergebnisse (sechs Palpationspunkte) durchgeführt. Mit dieser Analyse wurde überprüft, welche der Palpationspunkte dasselbe latente Konstrukt messen. Hierzu wurde eine PCA (principal component analysis = Hauptkomponenten-Analyse) verwendet (Field, 2009; Kolenikov und Angeles, 2004). Ein Eigenwert von

>1,0 wurde, wie von Field (2009) empfohlen, als Cut-off Wert festgelegt um zu bestimmen, ob eine Komponente eingeschlossen werden sollte oder nicht. Der Cronbach's Alpha diente zusätzlich der Einschätzung der internen Konsistenz des latenten Konstruktes.

Um einen Gruppenunterschied zum ersten Erhebungszeitpunkt (Baseline) statistisch auszuschließen, wurden die demographischen Daten wie Geschlecht und Alter sowie Kopfschmerzfrequenz, Ergebnisse der QST und der Fragebögen MIDAS, NDI, PHQ-9 und ASC-12 für die Gruppen dargestellt und mittels einer ANOVA für parametrische Daten und dem Kruskal-Wallis-Test für nicht parametrische Daten miteinander verglichen. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um die Daten zuvor auf Normalverteilung und Homogenität zu untersuchen und die Kriterien für eine parametrische Untersuchung zu überprüfen (Howell, 2010), wobei ab einem Signifikanzwert von $p > 0.05$ Daten als normalverteilt angenommen wurden. Neben Mittelwerten wurden auch die Standardabweichungen angegeben, da hiermit die Variabilität innerhalb der Gruppen abgebildet werden kann (Howell, 2010).

Für die Hauptuntersuchung diente die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz in vier Wochen als Grundlage, um Gruppenunterschiede zu beschreiben. Auch hier wurden die Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Daten auf Normalverteilung und Homogenität untersucht und die Kriterien für eine parametrische Untersuchung überprüft (Howell, 2010). QST-Daten wurden vor der statistischen Analyse logarithmisch transformiert (Rolke et al., 2006). Die Homoskedastizität wurde mit dem Levene-Test überprüft, gemäß dessen eine Homogenität der Varianzen angenommen wurde ($p > 0.05$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einer ANOVA für normalverteilte Daten, dem Kruskal-Wallis-Test für nicht-normalverteilte Daten und dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Daten getestet. Die Bonferroni-Korrektur wurde zur Korrektur für multiples Testen verwendet. Bei unterschiedlicher Gruppengröße, wurde für den Kruskal-Wallis- und den Chi-Quadrat-Test der Fisher's-Exakt-Test verwendet. Die Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb der Gruppen wurden mit einem t-Test für verbundene Stichproben getestet. Der Prä-Post-Unterschied in den Kopfschmerztagen für die gesamte Stichprobe wurde mit dem Wilcoxon-Test berechnet. Korrelationen zwischen den Ergebnissen wurden mit dem Pearson-

Korrelationstest berechnet. Für drei fehlende Werte der Variablen "Prozentsatz der Migräneattacken, die im Nacken starten" wurde eine singuläre Imputation verwendet.

An die Hauptuntersuchung wurde eine explorative Untersuchung zur Präzisierung der Prädiktion angeschlossen. Dafür wurde eine lineare Rückwärtsregression durchgeführt mit der abhängigen Variable „prozentualer Änderung der Kopfschmerztag“ und den unabhängigen Variablen „PPT über GON und C2“, „Kopfschmerz am Tag des GON-Blocks“, „prozentualer Anteil der Migräneattacken mit Beginn im Nacken“, „Kopfschmerzhäufigkeit zu Studienbeginn“ sowie den Baseline-Werten der Fragebögen NDI, PHQ-9, ASC-12. Nach der Rückwärts-Eliminierung wurde ein weiteres Regressionsmodell angewendet. Die Interaktion der signifikanten unabhängigen Variablen aus der Rückwärtsregression wurde dabei in ein lineares Regressionsmodell einbezogen.

Die statistische Analyse wurde mit dem IBM Statistical Package for Social Science (SPSS Version 25, Armonk, NY, USA) durchgeführt und das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Rekrutierungsprozess, Nachverfolgung und Ausschluss

Informationen über die Möglichkeit des GON-Blocks und einhergehender Studienteilnahme wurde allen im Untersuchungszeitraum in Frage kommenden Patientinnen und Patienten unterbreitet. Zwischen November 2018 und Januar 2020 wurden 87 in Frage kommende Patientinnen und Patienten über das UKE rekrutiert und für die Studienteilnahme kontaktiert. Die ersten Untersuchungs-Termine zur Datenerhebung starteten im Januar 2019. Der Follow-up Zeitraum endete im März 2020.

Von den kontaktierten Patientinnen und Patienten, mussten sechs aufgrund des Vorliegens einer anderen Erkrankung wie systemischer Lupus erythematodes, psychiatrische Erkrankung (Borderline), Trauma der HWS oder posttraumatischer Kopfschmerzen ausgeschlossen werden. Neun Patientinnen und Patienten lehnten die Teilnahme aufgrund von Angst vor Injektionen oder aufgrund des zeitlichen Aufwands ab. Die Gruppen entwickelten sich unerwartet sehr unterschiedlich stark. Eine genaue Übersicht ist dem Flow-Chart der Studie (Abbildung 5) zu entnehmen. Ein Proband musste von der Untersuchung ausgeschlossen werden, nachdem er den GON-Block erhalten hatte. Er gab seine psychische Verfassung als Grund an, nicht an der Studie teilnehmen zu können. Alle anderen eingeschlossenen Probandinnen und Probanden konnten teilnehmen wie geplant (Abbildung 5). Zwei Patientinnen, die an der zweiten Untersuchung nicht teilnehmen konnten, schickten alle Fragebögen ausgefüllt zurück. Alle weiteren Patientinnen und Patienten konnten in der Zweituntersuchung nach vier Wochen vollständig untersucht werden.

Der primäre Endpunkt lag vier Wochen nach der Intervention. Der Follow-up Zeitraum acht und zwölf Wochen nach Intervention wurde mit berücksichtigt, um mögliche langfristige Veränderungen zu beobachten, obgleich die größte Reaktion in den ersten vier Wochen zu erwarten war. Da ein Großteil der Patientinnen und Patienten nach den ersten vier Wochen ihre medikamentöse Prophylaxe aufbauten oder ausschlichen, ihre Akutmedikation veränderten oder einen wiederholten GON-Block erhielten, sind die Follow-up-Werte lediglich von einer geringen Anzahl der Teilnehmenden vorhanden (acht Wochen n=22, zwölf Wochen n=3) und stark verzerrt, weshalb sie nicht in eine statistische Beurteilung einbezogen werden

konnten (Abbildung 5). Aus ethischen Gründen wurden die Patientinnen und Patienten nicht dazu angehalten ihre Medikation über einen längeren Zeitraum beizubehalten.

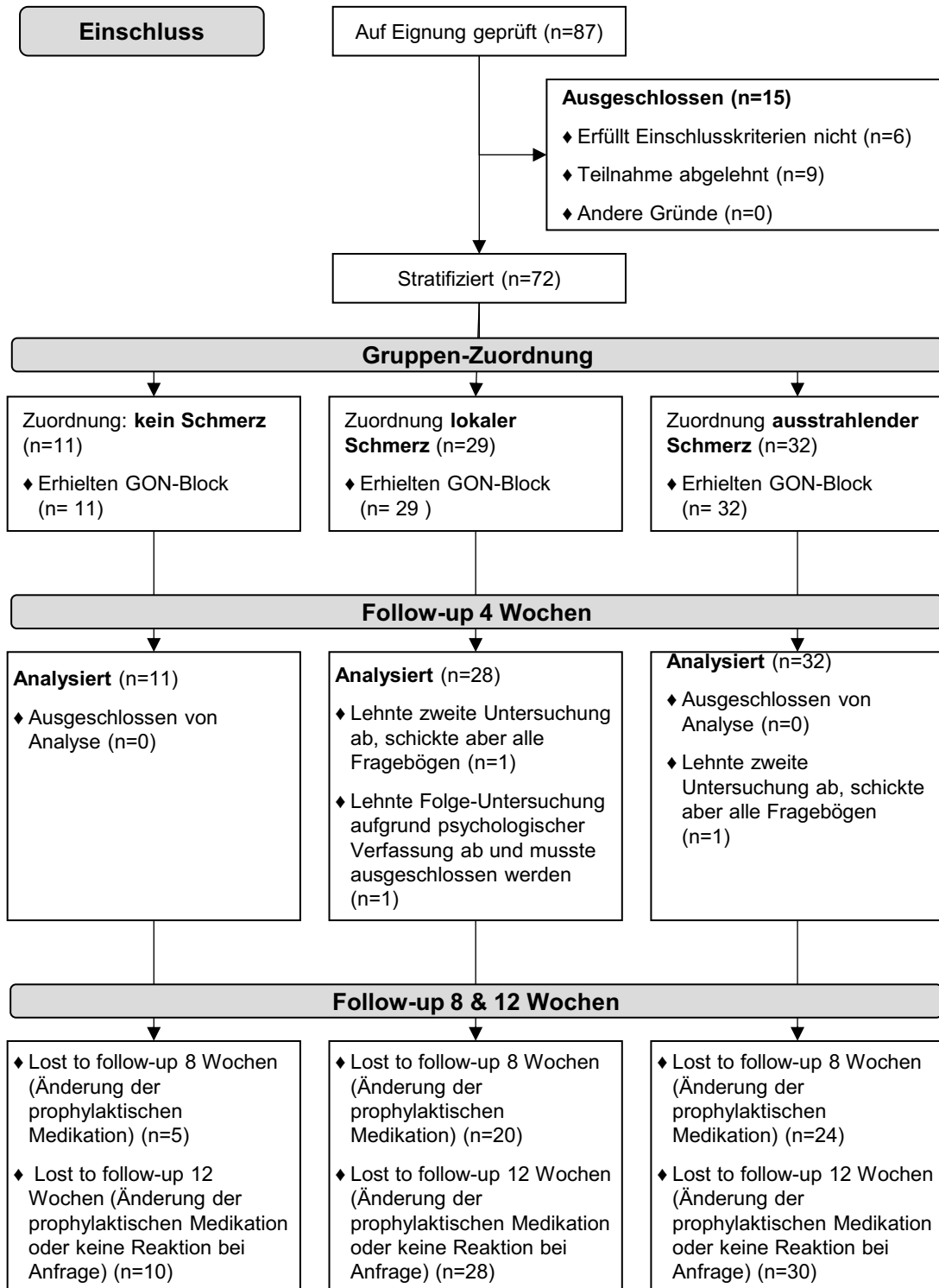


Abbildung 5: Flow-Chart in Anlehnung an CONSORT.

(CONSORT: Consolidated standards of reporting trials (Schulz et al., 2010); GON: greater occipital nerve – Nervus occipitalis major).

3.2 Bestimmung der zu berücksichtigenden Palpationspunkte – Hauptkomponenten-Analyse und Komponentenmatrix

In der Berechnung der Hauptkomponenten mit den Items aller sechs Palpationspunkte von C1 bis C3 kann gezeigt werden, dass in der Komponentenmatrix die Palpationspunkte von C3 weniger auf die Hauptkomponente laden, als die vier Palpationspunkte von C1 und C2 (Tabelle 1A). Betrachtet man die zugehörigen Eigenwerte, so kann zwar ein starker Richtungswechsel im Scree-Plott ab Komponente zwei gesehen werden (Anhang 7.14), doch auch Komponente zwei hat einen Eigenwert $>1,0$ (Tabelle 2) und liegt damit über dem Cut-off-Wert, ab dem eine Komponente ausgeschlossen werden sollte (Field, 2009). Es kann bei sechs Palpationspunkten nicht eindeutig bestimmt werden, ob durch die Palpationspunkte eine oder zwei Komponenten abgebildet werden. Die Punkte messen somit nicht eindeutig nur ein Konstrukt. Zur Subgruppenzuordnung in der vorliegenden Untersuchung ist es notwendig auf ein Konstrukt zu reduzieren.

Nachdem die Items entfernt wurden, welche weniger stark auf die erste Komponente laden (C3 links und recht, Tabelle 1A), also nur noch die Palpationspunkte von C1 und C2 berücksichtigt wurden, ergibt sich weiterhin ein Scree-Plott, der einen deutlichen Umkehrpunkt der Kurve nach Komponente eins zeigt (Anhang 7.14). In der Hauptkomponenten-Analyse hat nun lediglich die erste Komponente einen Eigenwert von über eins und unterscheidet sich damit deutlich von den anderen Komponenten, deren Eigenwerte $<1,0$ sind (Tabelle 2). Es ist demnach zu vermuten, dass es ein einziges Konstrukt ist, das durch die vier Items gemessen wird. In der zugehörigen Komponentenmatrix zeigt sich, dass alle vier Items (Palpationspunkte von C1 und C2) stark auf diese eine Komponente laden (Tabelle 1B). Die Punkte messen folglich das gleiche latente Konstrukt.

Tabelle 1: Komponentenmatrix mit sechs und vier Palpationspunkten

Komponentenmatrix A			Komponentenmatrix B	
6 Palpationspunkte	Komponente 1	Komponente 2	4 Palpationspunkte	Komponente 1
Palpation C1 re	0,769	-	Palpation C1 re	0,829
Palpation C2 li	0,704	-	Palpation C2 li	0,750
Palpation C2 re	0,655	0,504	Palpation C1 li	0,701
Palpation C3 li	0,516	-	Palpation C2 re	0,584
Palpation C3 re	0,576	0,611		
Palpation C1 li	0,584	-0,590		

Komponentenmatrix A: Ladung der sechs Palpationspunkte C1-3 unilateral links und rechts auf die Komponenten 1 und 2, die Items mit der geringsten Ladung sind fett markiert; Komponentenmatrix B: Ladung der vier Palpationspunkte C1-2 unilateral links und rechts auf die Komponente 1.

In der Hauptkomponenten-Analyse konnte somit gezeigt werden, dass die Segmente C1 und C2 dasselbe latente Konstrukt messen und daher für die Gruppeneinteilung die Schmerzantwort der vier Palpationspunkte zusammengefasst werden können. C3 fügt sich nicht gleichermaßen deutlich ein und wird deshalb bei der Gruppeneinteilung nicht berücksichtigt (Tabelle 2). Cronbach's Alpha zeigt für beide Konstrukt-Messungen laut Fiel (2009) eine als akzeptabel einzustufende interne Konsistenz an (Tabelle 2).

Tabelle 2: Hauptkomponenten-Analyse und Eigenwerte

C1 – C3				C1 – C2			
Komponente	Anfängliche Eigenwerte			Komponente	Anfängliche Eigenwerte		
	Eigenwert	% der Varianz	Kumulierte %		Eigenwert	% der Varianz	Kumulierte %
1	2,46	40,9	40,9	1	2,08	52,1	52,1
2	1,15	19,2	60,1	2	0,90	22,7	74,8
3	0,92	15,3	75,5	3	0,60	15,1	89,9
4	0,65	10,8	86,2	4	0,41	10,1	100
5	0,52	8,6	94,9				
6	0,30	5,2	100				
Cronbach's Alpha	0,707			Cronbach's Alpha	0,685		

Die Tabelle stellt die Hauptkomponenten-Analyse der Ergebnisse der manuellen Palpation der Segmente C1 – C3 (links) und der Segmente C1 – C2 (rechts) sowie den zugehörigen Cronbach's-Alpha-Wert dar. (C1/C2/C3: erstes/zweites/drittes Halswirbelsäulensegment).

3.3 Patienten – Demographische Daten und Baseline-Vergleichbarkeit

71 Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne (n=56) und episodisch hochfrequenter Migräne (n=15) erfüllten die Einschlusskriterien und die Follow-up-Daten wurden analysiert (Abbildung 5). Insgesamt waren 89 % der Teilnehmenden weiblich, 65 % berichteten über Kopfschmerzen während der Untersuchung und Intervention und 17 % wurden interiktal untersucht und behandelt.

Zu Studienbeginn unterschieden sich die drei Gruppen („kein Schmerz“, „lokaler Schmerz“ und „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“) weder hinsichtlich der demographischen Daten, der Angaben in den Fragebögen zu Studienbeginn noch der Kopfschmerzcharakteristika signifikant ($p > 0,05$; Tabelle 3 und Tabelle 4). Für die QST-Parameter MDT und MPT wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden ($p > 0,05$, Tabelle 5). Allerdings unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der PPTs an allen Teststellen signifikant ($p < 0,01$), mit Ausnahme des Musculus masseter ($p = 0,09$). Die schmerzfreie Gruppe zeigte signifikant höhere PPTs als beide andere Gruppen (Tabelle 5). Keiner der Teilnehmenden zeigte Schmerz bei Pinselberührung (Zeichen für Allodynie). Detaillierte Informationen zu den genauen QST-Werten sind Tabelle 5 abgebildet.

Tabelle 3: Demographische Daten Baseline

Demographische Daten und Baseline-Fragebögen	Kein Schmerz n=11		Lokaler Schmerz n=28		Ausstrahlender Schmerz n=32		Gruppen-Unterschied
	MW oder %	SD	MW oder %	SD	MW oder %	SD	p-Wert
Diagnose (%CM)	82%		71%		84%		0,498
mit MOH	9%		43%		38%		0,146
Geschlecht (weiblich)	73%		89%		94%		0,144
Alter (Jahre)	41,5	11,2	43,0	15,7	45,8	12,3	0,574
BMI (kg/cm ²)	24,1	4,8	24,9	5,4	25,2	4,6	0,820
NDI	30,6	15,8	29,7	10,7	34,3	16	0,441
PHQ-9	9,0	4,7	9,5	5,3	11,2	5,4	0,274
ASC-12	5,0	4,6	4,9	4,8	5,5	3,6	0,716

Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) bzw. prozentuale Verteilung der Diagnose, der soziodemographischen Daten und der Werte der Fragebögen zu Studienbeginn für die drei Gruppen „kein Schmerz“, „lokaler Schmerz“ und „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“. Die ANOVA wurde für normalverteilte Daten verwendet, der Kruskal-Wallis-Test für nicht-normalverteilte Daten und der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Wegen der unterschiedlichen Gruppengrößen wurde der Fisher's-Exakt-Test verwendet. (MOH: Medikamenten-Übergebrauch-Kopfschmerz; CM: chronische Migräne (verbleibender Prozentsatz ist hochfrequente episodische Migräne); BMI: Body Mass Index; NDI: Neck Disability Index; PHQ-9: Personal Health Questionnaire; ASC-12: Allodynie-Symptom-Checkliste; MIDAS: Migraine Disability Assessment Score)

Tabelle 4: Kopfschmerzcharakteristika Baseline

Kopfschmerzcharakteristika	Kein Schmerz n=11		Lokaler Schmerz n=28		Ausstrahlender Schmerz n=32		Gruppenunterschied
	MW oder %	SD	MW oder %	SD	MW oder %	SD	p-Wert
Kopfschmerzfrequenz (pro Monat)	16,9	8,3	17,1	7,2	16,2	6,3	0,923
Tage mit Akutmedikation (pro Monat)	6,3	4,6	8,0	4,3	8,3	6,1	0,573
Kopfschmerzen seit (in Jahre)	21,6	16,2	24,0	14,9	23,6	14,3	0,899
Kopfschmerz Seite	rechts	18%	21%		31%		0,674
	links	9%	25%		22%		
	beide	73%	54%		47%		
Maximale Kopfschmerz-Intensität	8,1	1,7	8,4	1,7	8,2	1,8	0,918
Minimale Kopfschmerz-Intensität	3,3	1,3	3,4	2	3,5	2,3	0,967
4-Wochen MIDAS	32,5	23,5	33,4	19,4	33,2	19,9	0,978
% von Migräneattacken, die im Nacken beginnen	43,6	44,1	38,5	39	44,3	41,9	0,958
Nackenschmerz ohne Kopfschmerzen in der Vorgeschichte	36%		25%		50%		0,224
Nackenschmerz ohne Kopfschmerz am Tag des GON-Blocks und der Untersuchung	0%		7%		13%		0,618
Kopfschmerzen am Tag des GON-Blocks und der Untersuchung	64%		68%		63%		0,944

Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) bzw. prozentuale Verteilung der Kopfschmerzcharakteristika zu Studienbeginn für die drei Gruppen „kein Schmerz“, „lokaler Schmerz“ und „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“. Die ANOVA wurde für normalverteilte Daten verwendet, der Kruskal-Wallis-Test für nicht-normalverteilte Daten und der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Wegen der unterschiedlichen Gruppengrößen wurde der Fisher's-Exakt-Test verwendet. Maximale und minimale Kopfschmerzintensität wurde angegeben auf einer numerischen Ratingskala (0 – 10). (GON: greater occipital nerve; MIDAS: Migraine Disability Assessment Score)

Tabelle 5: Körperliche Untersuchung Baseline

Körperliche Untersuchung	Kein Schmerz n=11		Lokaler Schmerz n=28		Ausstrahlender Schmerz n=32		Gruppenunterschied		
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	p-Wert post hoc*	p-Wert post hoc**	p-Wert post hoc***
Schmerz Intensität	0	0	18,6	14,2	32,3	19,5	<0,0001	<0,001	0,003
PPT GON	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,010	0,001	1
PPT C2	0,4	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	<0,001	<0,001	1
MDT V1	-0,8	0,01	-0,7	0,1	-0,7	0,1			
MPT V1	1,4	0,3	1,4	0,3	1,3	0,3			
MPT C2	1,3	0,4	1,4	0,4	1,3	0,4			
PPT M. Masseter	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1			
PPT V1	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,007	0,007	1

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und post-hoc für die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung zu Studienbeginn für die drei Gruppen „kein Schmerz“, „lokaler Schmerz“ und „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“. Die ANOVA wurde für normalverteilte Daten verwendet, der Kruskal-Wallis-Test für nicht-normal verteilte Daten und der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Wegen der unterschiedlichen Gruppengrößen wurde der Fisher's-Exakt-Test verwendet. Post-hoc-p-Werte sind Bonferroni-korrigiert zwischen den Gruppen: * „kein Schmerz“ versus „lokaler Schmerz“, ** „kein Schmerz“ versus „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“ und *** „lokaler Schmerz“ versus „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“. Schmerzintensität wurde gemessen auf einer numerischen Ratingskala (0 – 100) als Reaktion auf manuelle Palpation. Signifikante p-Werte sind fett markiert. (MDT: mechanische Detektionsschwelle; MPT: mechanische Schmerzschwelle; M.: Musculus; PPT: Druckschmerzschwelle; Daten für MDT, MPT und PPT sind nach logarithmischer Transformation dargestellt. V1: Rezeptorfeld des ersten Trigeminusastes; GON: greater occipital nerve – Nervus occipitalis major)

3.4 Unterschiede zwischen Gruppen für prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz

Bezüglich der Hauptfragestellung (Hypothesen H0/H1) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen betreffend der prozentualen Veränderung der Kopfschmerzfrequenz von vier Wochen vor zu vier Wochen nach der Intervention. Im Detail zeigen die Subgruppen eine mittleren Differenz von 29,1 % (SD 30,2) in der Gruppe ohne Schmerzen, 7,9 % (SD 19,7) in der Gruppe mit lokalen Schmerzen und 12,6 % (SD 23,2) in der Gruppe mit ausstrahlenden Schmerzen, analysiert mit einer ANOVA ($F[2,71]=3,361$; $p=0,041$). Der post-hoc-Vergleich zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe ohne Schmerzen und der Gruppe mit lokalen Schmerzen (Abbildung 6).

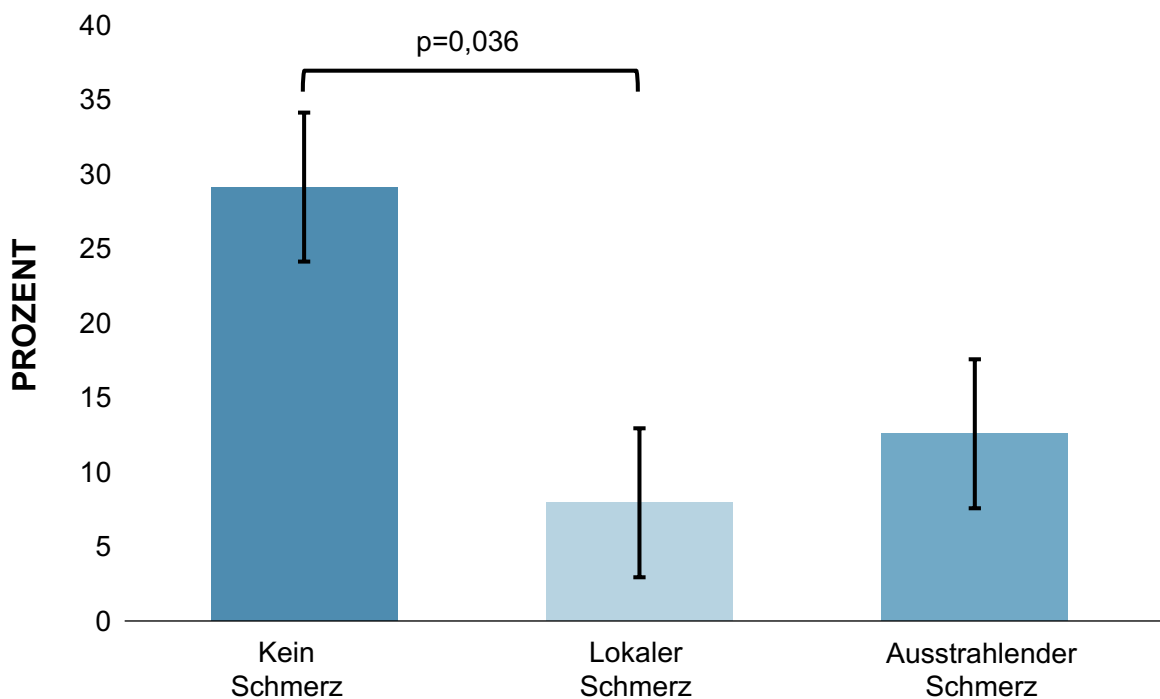


Abbildung 6: Gruppenunterschiede für die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz nach vier Wochen.

Unterschiede zwischen den Gruppen für die Zielgröße „prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz“ der drei Gruppen „kein Schmerz“, „lokaler Schmerz“ und „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“. Der p-Wert stellt die Bonferroni-korrigierte Differenz zwischen den Gruppen „kein Schmerz“ und „lokaler Schmerz“ dar. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.5 Änderung der Migräne-Häufigkeit und Wirkung des GON-Blocks

Neben der signifikant stärkeren prozentualen Veränderung der Kopfschmerzfrequenz in der Gruppe ohne Schmerzen bei manueller Palpation zeigte sich in allen Gruppen eine Wirkung des GON-Blocks. Die gesamte Stichprobe zusammengenommen zeigte im Prä-Post-Vergleich, berechnet mit einem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztagen pro Monat nach dem GON-Block ($p < 0,0001$). Dies entspricht einer prozentualen Veränderung von 13,3 % (SD 23,8) bzw. einer Reduktion um 2,0 (SD 3,6) Tagen pro Monat. In der gesamten Stichprobe waren 24 % der Patientinnen und Patienten Responder auf den GON-Block, verstanden als eine mindestens 30-prozentige Reduktion der Kopfschmerzfrequenz (Kapitel 2.6). Die Reduktion der Kopfschmerztagen innerhalb der Gruppen von der Baseline bis zum zweiten Messzeitpunkt, berechnet mit einem abhängigen t-Test, war in allen drei Gruppen signifikant (Tabelle 6). Hier zeigte sich eine Veränderung von 4,1 Tagen (SD 4,8; $p = 0,018$) in der Gruppe ohne Schmerz, 1,2 Tagen (SD 2,6; $p = 0,024$) in der Gruppe mit lokalen Schmerzen und 2,0 Tagen (SD 3,7; $p = 0,005$) in der Gruppe mit ausstrahlenden Schmerzen zum Kopf.

Tabelle 6: Kopfschmerzcharakteristika vier Wochen Follow-up

Kopfschmerz- charakteristika 4 Wochen Follow-up	Kein Schmerz n=11		Lokaler Schmerz n=28		Ausstrahlender Schmerz n=32		Gruppen- unterschied
	MW oder %	SD	MW oder %	SD	MW oder %	SD	p-Wert
Kopfschmerzfrequenz	12,8	9,2	15,9	7,8	14,3	6,8	0,500
4-Wochen MIDAS	19,8	17,8	24,7	22,4	23,5	19,9	0,822
Dauer der Taubheit	1,4	1,5	2,4	1,9	1,8	1,2	0,061
Reduktion an Kopfschmerztagen	4,1	4,8	1,2	2,8	2,0	3,7	0,740
Prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz	29,1	30,2	7,9	19,7	12,6	23,2	0,041*
MIDAS Veränderung	12,8	16,8	9,3	15,7	9,6	12,4	0,978
GROC	3,5	2,5	1,6	2,8	2,1	2,4	0,216
Responder 30% besser	45%		11%		28%		0,047

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) bzw. prozentuale Verteilung und post-hoc der Kopfschmerzcharakteristika bei 4-wöchigem Follow-up für die drei Gruppen „kein Schmerz“, „lokaler Schmerz“ und „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“. Die ANOVA wurde für normalverteilte Daten verwendet, der Kruskal-Wallis-Test für nicht-normalverteilte Daten und der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Wegen der unterschiedlichen Gruppengrößen wurde der Fisher's-Exakt-Test verwendet. *Bonferroni korrigierter post-hoc-p-Wert zwischen den Gruppen "kein Schmerz" versus "lokaler Schmerz": $p=0,036$. Signifikante p-Werte sind fett markiert. (MIDAS: Migraine Disability Assessment Score; GROC: Global Rating Of Change)

3.6 Beeinträchtigung durch Migräne und subjektiv empfundene Veränderung

Insgesamt zeigten die Migränepatientinnen und -patienten nach dem GON-Block über alle Gruppen hinweg eine Verringerung der Migräne-Beeinträchtigung mit einer durchschnittlichen Reduktion des 4-wöchigen MIDAS um zehn Punkte von der Baseline bis zur Nachbeobachtung (SD 14,3; $p < 0,0001$), berechnet mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Die signifikante Reduktion ist in allen drei Gruppen konsistent, berechnet mit einem abhängigen t-Test. Der MIDAS zeigte eine mittlere Veränderung von 12,8 (SD 16,8; $p = 0,03$) in der Gruppe ohne Schmerz, 9,1 (SD 15,4; $p = 0,004$) in der Gruppe mit lokalem Schmerz und 9,7 (SD 12,6; $p = 0,0001$) in der Gruppe mit ausstrahlendem Schmerz zum Kopf. Diese Veränderungen im MIDAS sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p = 0,978$).

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant für die GROC-Ratings (H [2]=1,9; $p = 0,216$). Betrachtet man zwei Punkte auf der GROC-Skala als minimale klinisch relevante Veränderung (Kamper et al., 2009), so berichteten $n = 39$ Patienten von keiner Veränderung, $n = 3$ von einer Verschlechterung und $n = 29$ von einer Verbesserung. Alle Patientinnen und Patienten, die über eine Verschlechterung berichteten, gehörten zur Gruppe mit lokalen Schmerzen. Die beiden sekundären Endpunkte GROC und MIDAS korrelierten mit der prozentualen Veränderung der Kopfschmerzhäufigkeit: GROC $r = 0,435$; $p = 0,00015$; 4-Wochen-MIDAS $r = 0,369$; $p = 0,002$. Detaillierte Informationen zu den Kopfschmerzcharakteristika bei 4-wöchiger Nachbeobachtung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

3.7 Explorative Analyse von Prädiktoren für die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz

Um die Prädiktion weiter zu präzisieren wurden die folgenden Variablen in ein lineares Rückwärtsregressionsmodell eingegeben, da von ihnen aus der Literatur (Bogduk, 2001; May und Schulte, 2016; Nahman-Averbuch et al., 2018; Peng und May, 2019) (Kapitel hierzu 1.1.4 und 1.4) und der Vorannahme der vorliegenden Untersuchung abgeleitet, ein Einfluss auf das Ergebnis vermutet wurde:

- „PPT über GON“
- „PPT über C2“
- „Kopfschmerzen am Tag des GON-Blocks“
- „prozentualer Anteil der Migräneattacken, die im Nacken beginnen“
- „Kopfschmerzhäufigkeit zu Studienbeginn“
- Baseline-Werte von NDI, PHQ-9, ASC-12.

Die abhängige Variable in dieser Rückwertregression war die Zielgröße „prozentuale Änderung der Kopfschmerzhäufigkeit“ aus der Hauptuntersuchung.

Durch die Rückwärts-Eliminierung wurde das Grundmodell der Regression in sieben Schritten, unter Berücksichtigung der Signifikanzwerte des t-Tests des jeweiligen Prädiktors (Field, 2009), reduziert auf ein „bestes Modell“ mit statistisch signifikanten unabhängigen Variablen und dem größten F-Wert. Von den ursprünglichen unabhängigen Variablen zeigten im besten Modell die unabhängigen Variablen „Kopfschmerzen am Tag des GON-Blocks“ ($p=0,01$) und die „PPT auf C2“ ($p=0,002$) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable „prozentuale Änderung der Kopfschmerzhäufigkeit“ (Tabelle 7). Beide Variablen hatten einen vergleichbaren Einfluss auf das Regressionsmodell und beeinflussten die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz mit einem standardisierten Beta von 0,35 (PPT auf C2) und -0,29 (Kopfschmerz am Tag des GON-Blocks) ($R^2=0,204$; bereinigtes $R^2=0,181$; $F=8,72$). Alle weiteren Prädiktoren hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Modell.

Tabelle 7: Rückwärtsregressionsmodell für die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz

Unabhängige Variablen	Reg.- Koef. B	SE B	Beta	p-Wert	R ²	adjust. R ²	F-Wert
Grundmodell				0,021	0,243	0,146	2,491
Konstante	15,26	11,88		0,204			
Beginn im Nacken %	0,01	0,07	0,01	0,930			
Kopfschmerzfrequenz Baseline	-0,20	0,45	-0,06	0,660			
NDI	-0,37	0,22	-0,22	0,099			
PHQ-9	0,57	0,61	0,13	0,353			
ASC-12	0,27	0,73	0,05	0,717			
Kopfschmerzen am Tag des GON-blocks	-12,57	5,87	-0,25	0,036			
PPT C2	68,10	28,88	0,43	0,022			
PPTGON	-10,32	26,96	-0,07	0,703			
Bestes Modell 7				<0,001	0,204	0,181	8,721
Konstante	8,8	6,01		0,147			
Kopfschmerzen am Tag des GON-blocks	-14,16	5,36	-0,29	0,010			
PPT C2	56,21	17,29	0,35	0,002			

In dieser Tabelle ist das Grundmodell und das beste Modell der Rückwärtsregression abgebildet. Abhängige Variable ist die „prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz“. (NDI: Neck Disability Index; PHQ-9: Patient Health Questionnaire; ASC-12: Allodynie-Symptom-Checkliste; GON: Greater occipital nerve; PPT C2 /GON: pressure pain threshold auf dem Querfortsatz des zweiten Halswirbels/auf dem GON; Reg. Koef. B: Regressionskoeffizient Beta; SE B: Standardfehler von Beta; R²: R-quadrat; adjust. R²: adjustiertes R-quadrat)

Nach der Rückwärts-Eliminierung wurde ein weiteres Regressionsmodell angewendet, in dem die signifikanten Variablen der Rückwärtsregression und deren Wechselwirkung eingesetzt wurden. Dieser Schritt ist notwendig, da die Prädiktoren in Interaktion zueinander stehen und der Einfluss der abhängigen Variablen auf die unabhängige Variable durch diese Interaktion beeinflusst wird. Unter Berücksichtigung der Wechselwirkung der beiden signifikanten unabhängigen Variablen (Kopfschmerz am Tag des GON-Blocks und PPT auf C2) in einem

linearen Regressionsmodell zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten, die am Tag der Untersuchung schmerzfrei waren, einen umso größeren Nutzen durch den GON-Block hatten, je höher die PPT über C2 lag (Abbildung 7). Die Abbildung veranschaulicht die Wechselwirkung zwischen PPT auf C2 und dem Auftreten von Kopfschmerzen am Tag des GON-Blocks nach einem linearen Regressionsmodell. Dieses kombinierte Regressionsmodell erklärt 27 % (bzw. 24 % adjustiert) der Varianz und ist signifikant ($p=0,00078$) mit einem standardisierten Beta von $-0,27$ für die Interaktion ($R^2=0,274$; bereinigtes $R^2=0,242$; $F= 8,44$). Patientinnen und Patienten mit Kopfschmerzen am Tag des GON-Blocks unterschieden sich hinsichtlich der PPT über C2 nicht von Patientinnen und Patienten ohne Kopfschmerzen ($p=0,96$). In allen Gruppen war der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die am Tag des GON-Blocks über Kopfschmerzen berichteten, gleich ($p=0,944$). Die post-hoc berechnete Power der Regression betrug $0,995$ mit einem Alpha-Fehler von $0,05$ bei einer Effektgröße von $0,406$.

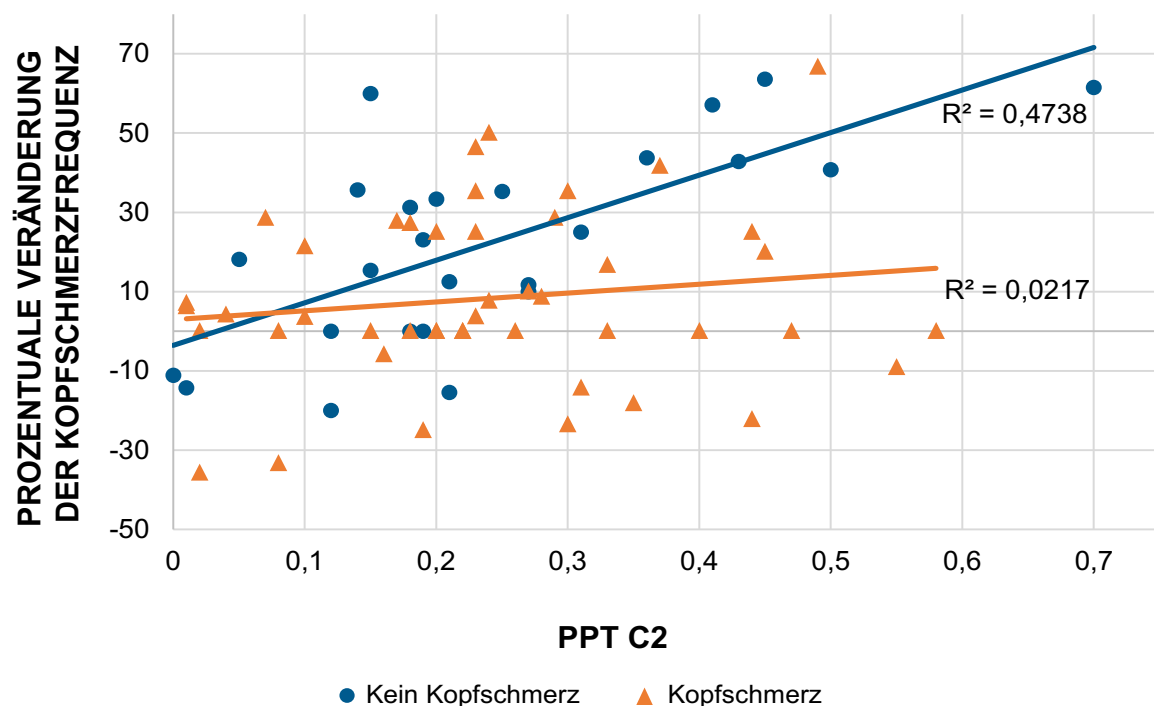


Abbildung 7: Kombiniertes Regressionsmodell.

Gruppiertes Streudiagramm für den Einfluss von Kopfschmerzen am Tag des GON-Blocks und der Druckschmerzschwelle auf C2 (kg/cm²) auf die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz. Die PPT war logarithmisch transformiert. (PPT: pressure pain threshold; GON: greater occipital nerve; C2: Querfortsatz des zweiten Halswirbels; R^2 : Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden)

3.8 Nebenwirkungen

Im Rahmen der telefonischen Kontaktaufnahme nach 24h wurden Nebenwirkungen erhoben, um mögliche Verzerrungsfaktoren und Risiken im Studienverlauf zu erkennen und zu dokumentieren. Für den GON-block werden nur geringe und weitgehend harmlose Nebenwirkungen berichtet. Acht Patientinnen und Patienten berichteten über unerwünschte Nebenwirkungen, wobei zwei der Patientinnen mehrere Symptome nannten. Sechs dieser Personen berichteten eine Rötung des Gesichts am folgenden Tag, zwei berichteten eine lokale Empfindlichkeit der Injektionsstelle und zwei berichteten ein Schwindelgefühl.

4 Diskussion

Die hervorzuhebenden Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind zum einen, dass die Subgruppeneinteilung von Luedtke und May (2017) bestätigt werden konnte. Bezüglich der Hauptfragestellung wurde festgestellt, dass die Gruppen sich in ihrer Reaktion auf den GON-Block signifikant unterscheiden. Die H0-Hypothese wird abgelehnt und die H1-Hypothese angenommen. Der GON-Block konnte eine mittlere Reduktion von zwei Kopfschmerztagen im Monat bewirken und eine deutlich stärkere Reduktion der Kopfschmerzfrequenz in einer Gruppe von Patientinnen und Patienten ohne schmerzhaftes Reaktion bei manueller Palpation der oberen HWS. In einer explorativen Analyse konnte zum anderen mittels Regression gezeigt werden, dass die Patientinnen und Patienten, die weniger Druckschmerz im Bereich von C2 empfinden, insbesondere an Tagen ohne Kopfschmerzen von einem GON-Block profitieren.

4.1 Effektivität des GON-Blocks

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen die Wirkung eines GON-Blocks auf die Migränehäufigkeit. Der Haupteffekt (für alle drei Gruppen zusammen) war eine signifikante Reduktion nicht nur für die Kopfschmerzfrequenz, sondern auch hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Migräne (MIDAS), und konnte damit die Ergebnisse früherer Studien bestätigen (Ashkenazi et al., 2008; Cuadrado et al., 2017; Gul et al., 2017; Inan et al., 2015; Tang et al., 2017). Obwohl dieses Ergebnis statistisch signifikant ist, ist es fraglich, ob eine zweitägige Reduktion der Kopfschmerztag als klinisch relevant angesehen werden kann, da es sich bei einem GON-Block um eine invasive Intervention handelt. Zwar sind von einem GON-Block nur seltene und geringe Nebenwirkungen bekannt (Tang et al., 2017, Kapitel 1.3) und auch in der vorliegenden Untersuchung wurden nur wenige, leichte Nebenwirkungen festgestellt, jedoch wurden ähnlich starke Effekte für nicht-invasive Interventionen wie aerobes Ausdauertraining (Hanssen et al., 2018; Krøll et al., 2018) und Entspannungstechniken (Meyer et al., 2016) berichtet. Ferner erreichen physiotherapeutische Interventionen ähnliche Verbesserungen in der Kopfschmerzfrequenz (Falsiroli Maistrello et al., 2018; Luedtke et al., 2020). Da in all diesen weniger invasiven Ansätzen Übungen angeleitet werden, die die Betroffenen langfristig anwenden können, ist überdies ein länger anhaltender Effekt

und eine höhere Selbstwirksamkeit zu erwarten (Kindelan-Calvo et al., 2014). Das kann sich wiederum auf die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten auswirken. Bei der Bewertung des sekundären Endpunkts der selbst wahrgenommenen Veränderung (GROC), gaben 29 Personen (41 %) eine minimale, klinisch relevante Veränderung von zwei oder mehr Punkten auf einer Skala von -7 ("extrem schlechter") bis +7 ("extrem besser") an (de Vet et al., 2011; Kamper et al., 2009). Alle Gruppen hatten im Mittel einen Wert von über 2. Zuvor wurde gezeigt, dass dieser Wert für physiotherapeutische Interventionen bei 3 lag und noch nach drei Monaten nach Therapieende mit 2 angegeben wurde (Luedtke et al., 2020). Basierend auf statistischen Ergebnissen und der subjektiven Beurteilung durch die Patientinnen und Patienten gilt es nach wie vor den möglichen Nutzen des GON-Block für die präventive Behandlung von Migräne mit den Patientinnen und Patienten abzuwägen.

4.2 Prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz

Das Hauptziel dieser Untersuchung war zu überprüfen, ob bestimmte Untergruppen von Migränepatientinnen und -patienten mehr von einem GON-Block profitieren, sowie zu untersuchen, ob ein physiotherapeutisches Untersuchungsverfahren solche Untergruppen von Respondern bestimmen kann. Konträr zur a-priori-Hypothese unterschied sich die Gruppe, die mit ausstrahlendem Schmerz zum Kopf auf die manuelle Palpation der oberen HWS reagierte, nicht von den beiden anderen Gruppen. Hingegen zeigte die Gruppe ohne Schmerzreaktion die größere Reduktion der Kopfschmerzfrequenz als die beiden schmerzhaften Gruppen. Diese Ergebnisse scheinen im Gegensatz zu einer früheren Studie zu stehen, in der Empfindlichkeit im Bereich der GON-Region als prädiktiv für eine positive Reaktion auf den GON-Block beobachtet wurde (Afridi et al., 2006, Kapitel 1.3.2). Die Forscher untersuchten verschiedene Arten von chronischen Kopfschmerzen, darunter waren 54 von 101 Patientinnen und Patienten, bei denen eine Migräne diagnostiziert wurde. Es wurde nicht berichtet, wie die Empfindlichkeit im Bereich des GON beurteilt wurde oder ob die Teilnehmenden am Tag der Intervention Kopfschmerzen hatten. Weiterhin gab es keine Differenzierung zwischen den Kopfschmerztypen. Daher ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nur begrenzt möglich.

Es ist für die Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zu beachten, dass die Gruppe ohne Schmerzen bei der Palpation der HWS trotz einer langen Rekrutierungsphase die Gruppe mit den wenigsten Teilnehmenden blieb. Die geschätzte Stichprobengröße wurde mit einer unregelmäßigen Verteilung über die drei stratifizierten Gruppen erreicht, was zu einer reduzierten Power für die ANOVA-Berechnung führte. Der wahrscheinlichste Grund dafür ist, dass Patientinnen und Patienten, die nie über Nackenprobleme im Zusammenhang mit ihrer Migräne klagten, kein intuitives Konzept eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Nacken- und Kopfschmerzen hatten und daher einen bilateralen GON-Block mit höherer Wahrscheinlichkeit ablehnten. Darüber hinaus könnten diejenigen, die aufgrund ihrer Symptome einen Einfluss des zervikalen oder okzipitalen Systems kannten oder vermuteten, ein höheres Interesse an der Teilnahme an der Studie gehabt haben. Eine andere Erklärung ist, dass Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne im Allgemeinen stärker sensibilisiert sind (Peng und May, 2019). Dass in der vorliegenden Untersuchung stark betroffene Patientinnen und Patienten mit chronischer und episodisch hochfrequenter Migräne untersucht wurden, kann folglich begründen, warum die schmerzfreie Gruppe die kleinste in dieser Population blieb.

Kritisch betrachtet kann die Tatsache, dass die Gruppe von schmerzfreien Migränepatientinnen und -patienten weniger Teilnehmende aufwies, die Daten verzerrt haben. Die Homogenität innerhalb der Gruppe wurde jedoch überprüft und bestätigt. Die Gruppe war konsistent, wies keine Ausreißer auf und unterschied sich hinsichtlich der Varianz nicht von den anderen Gruppen.

Die explorativen Analysen, in welche alle Daten unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit einbezogen wurden, bestätigten weiterhin deutlich die Ergebnisse der Hauptuntersuchung: Je weniger schmerzempfindlich der Nacken der Patientinnen und Patienten war und je weniger Kopfschmerzen sie zeigten, desto besser war die Wirkung des GON-Blocks. Die Regression hatte eine hohe statistische Power und umfasste 71 Teilnehmende. Die Ergebnisse der Regression deuteten auf eine Interaktion von drei Faktoren hin: PPT über C2 in Wechselwirkung mit Kopfschmerzen am Tag des GON-Blocks und der Einfluss der Interaktion dieser beiden Variablen auf die Kopfschmerzfrequenz. Diese Interaktion zeigte, dass insbesondere diejenigen, die am Tag des GON-Blocks keine Schmerzen hatten,

eine bessere Wirkung durch den GON-Block hatten, je höher der PPT-Wert über C2 war. Tatsächlich war die Interaktion von PPT über C2 und Kopfschmerzen während der Intervention die Kombination von Prädiktoren, die die Ergebnisse am besten erklärte.

Dass die Druckempfindlichkeit einen Einfluss hat, zeigt sich ebenfalls in den PPT-Unterschieden der drei stratifizierten Gruppen. Nicht nur der PPT-Wert über C2, sondern auch die PPT-Ergebnisse über GON und V1 wiesen darauf hin, dass Patientinnen und Patienten in der schmerzfreien Gruppe signifikant weniger empfindlich waren, als die beiden Gruppen mit lokalen und zum Kopf ausstrahlenden Schmerzen. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede für die MPT, was mit den Ergebnissen einer Meta-Analyse übereinstimmt, die für die MPT keine Unterschiede zwischen Migränepatientinnen und -patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigte (Nahman-Averbuch et al., 2018).

4.3 Potentielle Erklärungsmodelle

4.3.1 Zentrale und periphere Sensibilisierung

Periphere und zentrale Sensibilisierung sind Zustände des Nervensystems, die häufig im Zusammenhang mit chronischen Schmerzzuständen, einschließlich der Migräne diskutiert werden (Dodick und Silberstein, 2006; Goadsby, 2005; Lipton et al., 2008). Es wurden bereits häufig veränderte sensorische Reaktionen von Migränepatientinnen und -patienten im zervikalen muskuloskelettalen Bereich berichtet (Carvalho et al., 2019; Luedtke et al., 2018a; Szikszay et al., 2019). In der vorangegangenen Stratifizierungsstudie (Luedtke und May, 2017) wurde eine Korrelation zwischen der Kopfschmerzhäufigkeit und der Schmerzprovokation bei der manuellen Palpation beschrieben, was darauf hinweist, dass Patientinnen und Patienten mit einer Schmerzantwort stärker betroffen waren. Da es sich bei der Migräne um eine Erkrankung mit unterschiedlichen sensorischen Schwellenwerten in den verschiedenen Migränephase handelt (Peng und May, 2019, 2018; Scholten-Peeters et al., 2020), können die Patientinnen und Patienten als umso anfälliger für eine sensorische Nackenfunktionsstörung angesehen werden, je höher die Kopfschmerzfrequenz ist und je näher sie zeitlich einer Attacke kommen. Bartsch und Goadsby (2002, Kapitel 1.2) beschrieben, dass bei Migräne ausstrahlende Schmerzen durch zentrale Sensibilisierung auf Neuronen zweiter

Ordnung entstehen. Tatsächlich waren die Patientinnen und Patientin in den Gruppen mit lokalen Schmerzen oder ausstrahlenden Schmerzen empfindlicher gegenüber einer manuellen Palpation, obwohl sich die Gruppen bei der Eingangsbeurteilung hinsichtlich der Kopfschmerzhäufigkeit oder der Anzahl iktaler oder interiktaler Patientinnen und Patienten nicht unterschieden. Eine mögliche Erklärung für die Schmerzantwort ist, dass der Nacken und die Innervation des Nackens in den schmerzhaften Gruppen etwas stärker "sensibilisiert" sind, als in der schmerzfreen Gruppe, obwohl im ASC-12-Fragebogen (Jakubowski et al., 2005) nur eine leichte kutane Überempfindlichkeit jedoch keine Pinselallodynie festgestellt wurde. Beide stellen Indikatoren für Allodynie und damit für eine zentrale Sensibilisierung dar (Lipton et al., 2008). Allerdings sind diese Indikatoren möglicherweise nicht sensitiv genug, um Unterschiede zwischen unterschiedlichen hyperalgetischen Zuständen zu erkennen, wenn nicht eine deutliche Allodynie vorliegt. Wie auch bei anderen chronischen Schmerzprozessen (Woolf, 2011) ist bei chronischer Migräne das schmerzhemmende System von Bedeutung. Es ist zu vermuten, dass eine Störung der deszendierenden schmerzmodulierenden Systeme vorliegt (May und Schulte, 2016). Mit der Veränderung von episodischer zu chronischer Migräne geht eine Sensibilisierung des Neurons zweiter Ordnung einher, dessen Zellkörper im trigeminalen Nucleus caudalis liegt und zu einer Allodynie der Haut führen kann (Bigal und Lipton, 2008). Eine Schmerzüberempfindlichkeit/Hyperalgesie aus der Trigeminalregion könnte sich über den TCC auf das obere zervikale System (GON) ausdehnen (Bartsch und Goadsby, 2003b) und Ausdruck eines „widespread-pain“ (Ausbreitung eines Schmerzareals) und einer Hyperalgesie sein, wie sie für andere chronische Schmerzzustände bekannt ist (Courtney et al., 2017). Die vorliegenden Ergebnisse deuten folglich darauf hin, dass ein GON-Block in einem peripher oder zentral sensibilisierten System weniger wirksam sein könnte und nur in einem weniger veränderten Zentralnervensystem eine Wirkung haben könnte. Diese Betrachtung würde darauf hinweisen, dass die Stratifizierung durch Palpation und Schmerzantwort nicht den Einfluss des Nackens, sondern die Stärke der Sensibilisierung bestimmt. Der Bestätigung der durch manuelle Palpation der HWS möglichen Prädiktion des GON-Blocks bleibt von dieser Erklärung der Ergebnisse unbeeinflusst.

4.3.2 Beteiligung zentraler Strukturen

Es hat sich gezeigt, dass der Thalamus bei Migränepatientinnen und -patienten mit extracephaler Allodynie während einer Attacke bei noxischen Reizen aktiver ist, als bei Migränepatientinnen und -patienten ohne Allodynie (Burstein et al., 2010; Scholten-Peeters et al., 2020). Diese Beteiligung des Thalamus ist auch für andere chronische Schmerzerkrankungen bekannt (Ayoub et al., 2018; Groh et al., 2018). Möglicherweise trifft dies besonders für die Gruppen zu, die mit Schmerz auf die Palpation reagieren und sensibilisierter sind. Darüber hinaus beschreibt die thalamische Konvergenztheorie die Ursache von ausstrahlendem Schmerz durch eine Konvergenz von Afferenzen nicht im Hirnstamm sondern in höheren kortikalen Ebenen (Arendt-Nielsen und Svensson, 2001). Es wäre folglich möglich, dass ein peripher ansetzender GON-Block nicht stark genug ist, um bei dieser Untergruppe von Patientinnen und Patienten präventiv zu wirken, da er nur über einen offensichtlichen anatomischen Zusammenhang via TCC auf den STN abzielen kann (Bartsch und Goadsby, 2002; Busch et al., 2006) und keinen direkten Einfluss auf höhere Hirnareale hat, die in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden. Diese Betrachtung könnte erklären, warum die Wirkung in der Gruppe ohne Schmerzantwort besser auf den peripher ansetzenden GON-Block reagiert.

4.3.3 Schmerzmodulation und Migräne-Phasen

Die paradigmengestützte Untersuchung der endogene Schmerzmodulation konnte zeigen, dass diese in der trigeminalen Region von Migränepatientinnen und -patienten gestört ist (Szikszay et al., 2019), was auf eine veränderte Schmerzmodulation im trigeminalen System von Migränepatientinnen und -patienten hindeuten würde. Darüber hinaus steht die messbar gestörte endogene Schmerzmodulation in Zusammenhang mit chronischen Schmerzzuständen (Kennedy et al., 2016) und zentraler Sensibilisierung (Courtney et al., 2017). Die Patientinnen und Patienten in der genannten Studie wurden in der interiktalen Phase und in der Trigeminalregion im Vergleich zu einer extra-trigeminalen Region (volarer Unterarm) untersucht, jedoch nicht im Okzipital- oder Zervikal-Bereich (Szikszay et al., 2019). Da die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Arbeit hauptsächlich iktal und insgesamt stark betroffen waren und ferner bekannt ist, dass die Wahrnehmungsschwellen über den Migränezyklus schwanken (Peng und May,

2018), könnte die Beeinträchtigung der Schmerzmodulation in der Population der vorliegenden Untersuchung noch stärker ausgeprägt sein.

Daneben spielt das PAG anscheinend in der deszendierenden Schmerzmodulation und -inhibition eine wichtige Rolle (Kapitel 1.1.3). Wiederkehrende Attacken könnten das schmerzmodulierende System stören und so die Schwelle für die Attacken senken und zur Chronifizierung beitragen. Die Ergebnisse von Solstrand Dahlberg und Kollegen (2018) lassen vermuten, dass Migränepatientinnen und -patienten eine verminderte Unterdrückung auf noxische Reize im Gesicht (V1) und eine weniger effektive Schmerzhemmung vorweisen. Es könnte sowohl eine verminderte Schmerzinhibition als auch eine verstärkte Faszilitation vorliegen (Solstrand Dahlberg et al., 2018). Auch in dieser Studie wurden die Schmerzreize nur im Bereich von V1 und nicht im Versorgungsgebiet des GON gesetzt, es lässt sich folglich nur hypothetisieren ob diese Ergebnisse auch auf das Innervationsgebiet des GON und damit auf die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung übertragbar sind. Weiterhin wird die mögliche Beteiligung des PAG mit vermehrter Allodynie während der Attacken in Verbindung gebracht (Goadsby und Holland, 2019).

Des Weiteren konnten Moulton und Kollegen (2008) zeigen, dass Migränepatientinnen und -patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen interiktal eine veränderte absteigende Modulation mit einer Hypofunktion eines schmerzmodulierenden Bereiches im Hirnstamm zeigen. Auch sie vermuten eine daraus resultierende verminderte deszendierende Modulation oder eine verstärkte Faszilitation.

Darüber hinaus zeigten chronische Migränepatientinnen und -patienten eine höhere Aktivität im Hypothalamus im Vergleich zur Kontrollgruppe mit episodischer Migräne (Moulton et al., 2008; Schulte et al., 2017). Es wird vermutet, dass durch den vermehrten oxidativen Stress, der durch häufige Schmerzattacken entsteht, die Schmerzmodulation verändert werden könnte (Kapitel 1.1.3). Die vermehrte hypothalamische Aktivität in chronischer Migräne weist auf eine reduzierte Schwelle für eine Attacken-Entwicklung hin und kann zusammen mit epidemiologischen Faktoren die Anfälligkeit für erneute Attacken verstärken (Schulte et al., 2017). Weiterhin erreichen chronische Migränepatientinnen und -patienten vermutlich in

der verkürzten interiktalen Phase nicht eine so hohe Schwelle wie episodische Migränepatientinnen und -patienten (May und Schulte, 2016). Es wird angenommen, dass diese höhere Aktivität des vorderen Hypothalamus die Entstehung von Migräneattacken beeinflusst und dass diese Aktivitätsveränderung mit der Kopfschmerzhäufigkeit zunimmt (Schulte et al., 2017).

Diese Mechanismen könnten in den schmerzhaften Gruppen stärker sein als in der schmerzfreien Gruppe, was die erhöhte Schmerzantwort begründet. Daher könnte ein System, das sich permanent im Zustand einer bevorstehenden Attacke befindet und gleichzeitig eine verminderte deszendierende Schmerzmodulation hat, durch eine lokale Intervention weniger beeinflussbar sein. Die schmerzfreie Gruppe könnte sich folglich in ihrer Pathophysiologie – bezogen auf unterschiedlichen zentralen Strukturen und Prozesse – von den Gruppen unterscheiden, die mit Schmerz reagieren, und somit mehr von einer gezielten Beeinflussung des TCC über den GON-Block profitieren als die schmerzhaften Gruppen.

4.3.4 Peripherer Wirkungsmechanismus des GON-Blocks

Die Theorie von peripheren Triggern von Migräne wird in der aktuellen Literatur immer häufiger abgelehnt (Goadsby, 2019). Die Studien, die in aktuellen Reviews und Meta-Analysen (Inan et al., 2019; Shauly et al., 2019; Tang et al., 2017) zusammengefasst wurden (Kapitel 1.3), untersuchten nicht den GON selbst als periphere Zielstruktur des GON-Block, sondern seine Wirkung als Zugang zum zentralen Nervensystem (Khansa und Janis, 2019). Ein mögliches Defizit ist folglich, dass in den Studien nicht berücksichtigt wurde, ob bei den Probandinnen und Probanden der Ursprung der Migräne in einer okzipitalen Trigger-Stelle liegt oder eine heterogene Population mit unterschiedlichen Ausgangspunkten der Migräne untersucht wurde (Khansa und Janis, 2019). Es wird kritisiert, dass bisherige Studien nicht untersuchten, ob es Subgruppen von Migränepatientinnen und -patienten gab, die einen möglichen verstärkenden Faktor aus dem GON oder dessen Innervationsgebiet hatten.

Die vorliegende Arbeit hat erstmals untersucht, ob sich bezüglich des Nackens klinisch erfassbar unterschiedliche Gruppen von Migränepatientinnen und -patienten in der Wirkung des GON-Blocks unterscheiden. Der GON-Block, der in dieser Studie durchgeführt wurde, zielt ebenfalls auf den peripheren Nerv. Die

schmerzhaften Gruppen könnten eine stärkere Beteiligung der C2-Wurzel und demnach einen vermehrten zervikalen Faktor aufweisen. Eine periphere Nervenblockade wird vermutlich den nozizeptiven Input von der Wurzel nicht ausreichend reduzieren und dies würde erklären, warum der GON-Block in den schmerzhaften Gruppen nicht effizient ist. Analog wurde in einer kürzlich durchgeführten doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt, dass die Wirkung eines proximalen GON-Blocks etwas stärker und länger anhaltend ist als die eines distalen GON-Blocks (Flamer et al., 2019), wobei sowohl eine periphere/distale Injektion (auf Höhe der Linea nuchae), als auch eine zentrale/proximale Injektion (auf Höhe von C2) eine signifikante Verbesserung bewirken konnte (Flamer et al., 2019). Auch für andere Nervenwurzel-Schmerzen wird lokaler/proximaler injiziert (Iyer und Kim, 2016; Kreiner et al., 2014).

Zusammenfassend können die Ergebnisse so interpretiert werden, dass diejenigen Patientinnen und Patienten, die mit einer größeren Reduktion der Kopfschmerzfrequenz auf den GON-Block reagieren, weniger zervikal sensibilisiert und weniger hyperalgetisch sind. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine veränderte Schmerzmodulation sowie zentral veränderte pathophysiologische Abläufe mit veränderter Aktivität von Hypothalamus und Thalamus sowie veränderter Konnektivität des PAG sein. Für Patientinnen und Patienten, bei denen die zentralen Mechanismen stärker verändert sind, könnte ein einmaliger peripherer GON-Block nicht stark genug sein. Von anderen chronischen Schmerzerkrankungen, wie unspezifischen chronischen Rückenschmerzen, ist bekannt, dass Therapieansätze nicht mehr über lokal ansetzende Interventionen alleine greifen (Chenot et al., 2017). Ergänzend werden Therapien eingesetzt, die psychosoziale Faktoren vermehrt integrieren und zentrale Sensibilisierungsprozesse abbauen sollen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017; Butler und Moseley, 2016; Louw et al., 2011).

4.4 Unterstützende Therapieverfahren

Ausgehend von der Schlussfolgerung, dass diejenigen Patientinnen und Patienten, die zervikal mehr sensibilisiert sind, weniger gute Effekte des peripheren GON-Blocks zeigen, ist zu erörtern, welche Therapiekonzepte für diese Patientinnen und Patienten in den schmerzhaften Gruppen adäquat sein können.

Für andere chronische Schmerzerkrankungen werden erfolgreich multimodale Therapiekonzepte eingesetzt und in Leitlinien empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017; Butler und Moseley, 2016; Louw et al., 2011). Hierzu gehören Schmerz-Edukation, Verhaltenstherapie, Ernährung, Physiotherapie und psychologische Behandlungen, die einzeln sowie kombiniert angeboten werden können und parallel zu pharmakologischen Therapien angewendet werden (Kindelan-Calvo et al., 2014). Für Migräne ist bekannt, dass viele nicht-pharmakologische Interventionen Erfolge in der Reduktion der Kopfschmerzstage erzielen (Kapitel 4.1), die in multimodalen Konzepten gebündelt werden sollten. Physiotherapie, Ausdauertraining, Entspannungstherapie, Aufklärung und Verhaltenstherapie können so die pharmakologische Therapie soweit unterstützen, dass möglicherweise eine geringere Dosierung möglich ist (Hedborg und Muhr, 2012) oder Schmerzintensität und Frequenz gesenkt, Sensibilisierungsprozesse reduziert und die Lebensqualität gesteigert werden können (Kindelan-Calvo et al., 2014).

4.5 Charakterisierung der Gruppe mit ausstrahlendem Schmerz

Besonders interessant schien bei der Aufstellung der Hypothese nicht nur die Unterscheidung zwischen Migränepatientinnen und -patienten mit und ohne Schmerzantwort auf Palpation. In der Hypothese wurde darüber hinaus vermutet, dass sich Patientinnen und Patienten mit ausstrahlendem Schmerz zum Kopf besonders von den anderen unterscheiden werden, da sie mutmaßlich eine stärkere Beteiligung des GON haben. Ob dieser ausstrahlende Schmerz als übertragener (referred) oder projizierter Schmerz verstanden werden kann, wird von Meßlinger und Kollegen diskutiert (Meßlinger et al., 2016). Dabei ist ein übertragener Schmerz über die Konvergenz-Theorie (Kapitel 1.2.3) zu erklären, während ein projizierter Schmerz, wie bei einer Wurzelreizung, entlang eines Nerven ausstrahlt. Möglich könnte dies über Kollateralen des Nervus trigeminus sein, die durch Suturen des Craniums das äußere okzipitale Periost und tiefe okzipitale Muskulatur versorgen (Meßlinger et al., 2016).

Neben der Theorie der trigeminozervikalen Konvergenz bestehen Untersuchungen, die einen extrakraniellen Ursprung von Migräne nahelegen. Burstein und Kollegen (2017) postulieren, dass intrakranielle Meningen und das extrakranielle Periost

sowie perikranielle Muskeln anatomisch verbunden sind. Sie gehen davon aus, dass trigeminale sensorische Fasern Aktionspotentiale sowohl antidrom als auch orthodrom senden können und Schmerzsignale von perikraniellen Strukturen, Periost, Nervenfaszien und Nerven den STN über zwei Wege – den trigeminalen und den zervikalen – erreichen können (Burstein et al., 2017). Demnach könnten primäre Kopfschmerzen durch extrakranielle Mechanismen wie Traumen und chronische Muskelspannung ausgelöst werden.

Meßlinger und Kollegen sowie Schueler und Kollegen berichten in mehreren Untersuchungen ebenfalls, dass neben der Verbindung im TCC auch kollaterale Afferenzen des trigeminalen Systems existieren, die bis in extrakranielle Strukturen führen. Sowohl mit Tracing-Studien an Ratten und humanen Präparaten als auch mit nozizeptiven, elektrischen und mechanischen Stimuli konnten sie nachweisen, dass diese Nervenfasern bis in die Nackenmuskulatur, das extrakranielle Periost und den Musculus temporalis verlaufen und in das Ganglion trigeminale projizieren. Nozizeptive extrakranielle Reize lösen eine erhöhte intrakranielle Ausschüttung von CGRP aus und führen damit zu einer Vasodilatation im Bereich der Meningen (Meßlinger et al., 2016; Schueler et al., 2014, 2013). Demnach könnte Kopfschmerz von tiefen extrakraniellen Strukturen ausgelöst oder durch Irritation und Stimulation dieser Strukturen getriggert werden.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit chronischem Kopfschmerz, der von einer Empfindlichkeit der Nackenmuskulatur begleitet wird, ein erhöhtes Aufkommen von proinflammatorischen Genen im Periost aufweisen. Dies lässt vermuten, dass die Nervenfasern des Periosts von einer lokalen Inflammation umgeben sind. Dadurch könnte die Schwelle von trigeminalen Nozizeptoren gesenkt werden, die das extrakranielle Periost durch Suturen über Äste intrakranieller meningealer Nozizeptoren erreichen (Burstein et al., 2017).

Diese Untersuchungen stellen neben dem Modell der trigeminozervikalen Konvergenz ein alternatives Modell extrakranieller Ursachen für Kopfschmerz zur neuroanatomischen Erklärung der Zusammenhänge dar, können aber die Schmerzreaktion auf zervikale Palpation nicht abschließend einordnen.

Ausstrahlender Schmerz kann im Zusammenhang mit Hyperalgesie durch periphere sowie zentrale Sensibilisierung entstehen (Arendt-Nielsen und Svensson, 2001), wobei die zentrale Übererregbarkeit von Dorsalhorn und Hirnstamm durch nozizeptive Aktivität die ausstrahlenden Schmerzen und die Hyperalgesie erklärt (Arendt-Nielsen und Svensson, 2001). Da der ausstrahlende Schmerz oft mit einer leichten Latenz auftritt (der Druck wurde immer für fünf Sekunden gehalten) kann temporale Summation den Effekt verstärken (Arendt-Nielsen und Svensson, 2001). Für den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen ausstrahlenden Schmerz könnte folglich am ehesten vermutet werden, dass es sich um einen übertragenen Schmerz handelt, der durch eine Übererregbarkeit auf Hirnstammebene verstärkt wird. Die beiden schmerzhaften Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich der primären Fragestellung zur prozentualen Veränderung der Kopfschmerzfrequenz. Die Höhe der PPT an GON, V1 und C2 unterschied sich hingegen signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es kann vermutet werden, dass beide Schmerzgruppen durch die Migräne eine Sensibilität entwickelt haben, die sich im klinischen Bild durch lokalen und ausstrahlenden Schmerz unterscheidet. Ferner gab es Patientinnen und Patienten, die sowohl lokalen als auch, an einer anderen Palpationsstelle, ausstrahlenden Schmerz zeigten. Diese wurden der Gruppe „ausstrahlender Schmerz“ zugeordnet. Möglicherweise entstand dadurch eine Überschneidung beider Gruppen.

Ferner könnte die Ausstrahlung eine normale physiologische Reaktion sein, die durch eine zentrale Sensibilisierung (Kapitel 1.1.4) verstärkt wird. Bogduk und Govind (2009) beschrieben, dass obere zervikale Segmente, die mit Salzlösung angespritzt werden, bis in das Versorgungsgebiet von V1 ausstrahlen. In der Untersuchung von Luedtke und May (2017) zeigten 15 % der gesunden Teilnehmenden ebenfalls eine ausstrahlende Reaktion. Ob der ausstrahlende Schmerz im Vergleich zum lokalen Schmerz lediglich ein Zeichen einer stärkeren Sensibilisierung ist, oder ob er eine stärkere Beteiligung des GON in der Pathophysiologie der Migränepatientinnen und -patienten zeigt, kann nicht abschließend gesagt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheinen jedoch darauf hinzudeuten, dass die Nackenempfindlichkeit eher ein Symptom der allgemeinen Sensibilisierung ist, als dass sie ursächlich oder beitragender Faktor für die Migräneattacken ist.

Bei einer intrakraniellen Entzündung kann es zu Nackensteifigkeit und Schmerzen der Nackenmuskulatur kommen, wie es auch von einer Meningitis bekannt ist (Putz et al., 2013). In der Folge kann es zu Einschränkungen der Beweglichkeit durch den erhöhten Muskeltonus kommen. Die sensibilisierte und hypertone Muskulatur kann dann selbst zu bewegungsabhängigen Schmerzen führen. Ähnlich wird es von Blau für die Migräne vermutet (Blau und MacGregor, 1994). Diese Hypothese kann das häufige Auftreten von Bewegungseinschränkungen und muskuloskelettalen Befunden von Migränepatientinnen und -patienten erklären. Folglich wären die Nackenbeschwerden von Migränepatientinnen und -patienten als Symptom der Migräne aufzufassen. Die vorliegenden Ergebnisse können diese Vermutung unterstützen.

Die starke Verknüpfung von übertragenem Schmerz wird häufig zwischen V1 und GON berichtet. Deutlich seltener jedoch wird übertragener oder ausstrahlender Schmerz zwischen V1 und den beiden Ästen des Trigeminus V2 und V3 berichtet, obwohl dies Nervenäste desselben Nervs sind, aber offenbar in der Verschaltung im TCC weniger Konvergenzen zu V1 aufweisen als der GON. Klinisch zeigt sich dieser Unterschied darin, dass zwar bis zu 76 % der Migränepatientinnen und -patienten Nackenbeschwerden berichten, hingegen je nach Studie nur 2,3 % (Ziegeler und May, 2019) bis 8,9 % (Yoon et al., 2010) Gesichtsschmerzen nennen. Es scheint demnach so, als wäre der erste Ast des Nervus trigeminus vom restlichen trigeminalen System zu unterscheiden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten zeigen, dass sich die PPT auf V1, auf dem GON und auf C2 über die Gruppen hinweg unterscheiden und signifikant in der Gruppe ohne Schmerzreaktion auf manuelle Palpation am geringsten sind. Lediglich die PPT auf dem Musculus masseter, die zur Erfassung von V3 und Gesichtsschmerzen erhoben wurde, verhält sich anders und unterscheidet sich unter den Gruppen nicht. Es wird also weiterhin der Zusammenhang von V1 und dem GON sowie die Relevanz der Subgruppen bestätigt, wenn auch die Ergebnisse nicht der ursprünglichen Hypothese entsprechen.

4.6 Stratifizierungsmethode

Bisher ist die Stratifizierung von Migränepatientinnen und -patienten in Subgruppen anhand ihrer Reaktion auf manuelle Palpation keine anerkannte Methode, sondern

die das Ergebnis einer Studie. Die Unterteilung durch manuelle Untersuchung in Subgruppen ist als solche durch eine Untersuchung (Luedtke und May, 2017) im Zusammenhang mit dem zervikalen muskuloskelettalen System beschrieben und lässt auf zervikale Komponenten schließen. Jedoch muss bedacht werden, dass die Schmerzprovokation durch Palpation nicht zwingend eine Dysfunktion der Region oder der oberen Segmente der HWS darstellt, sondern auch ein Zeichen von Schmerzsensitivität sein könnte; also eine lokale nozizeptive Provokation des zentral sensibilisierten TCC (Jull und Hall, 2018). Ein Anhaltspunkt darauf kann sein, dass auch Patientinnen und Patienten mit Spannungskopfschmerz mit ausstrahlenden Schmerzen zum Kopf auf diese Palpation reagieren (Watson und Drummond, 2012). Dennoch konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Subgruppen sich in ihrer Reaktion auf einen peripheren GON-Block unterscheiden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Stratifizierung nach Luedtke und May (2017) klinisch relevante Subgruppen beschreibt. Die pathophysiologischen Unterschiede dieser Gruppen und der Einfluss des zervikalen Systems bleiben Ziel weiterer Forschung.

Ergänzend konnte gezeigt werden, dass für die Gruppenbildung, wie von Luedtke und May (2017) vorgeschlagen, die Palpation der Segmente C1 – C2 einbezogen werden sollten. Die Palpation von C3 hingegen ist klinisch nicht in einem gemeinsamen Konstrukt abbildbar. Für zukünftige Untersuchungen der Subgruppen und Gruppeneinteilung wird die unilaterale Palpation von C1 und C2 empfohlen, nicht aber von C3.

4.7 Migräne Klassifikation in der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde neben chronischer Migräne auch episodisch hochfrequente Migräne eingeschlossen und explizit MOH zugelassen. In der neuesten Klassifikation der ICHD-3 (Headache Classification Committee of the IHS, 2018), die Grundlage der Einschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung war, gibt es zwei für den Einschluss der Teilnehmenden relevante Änderungen: Es werden nur acht anstatt 15 Tage mit migräneartigen Symptomen zugrunde gelegt. Alle weiteren Tage können auch den Charakter von Spannungskopfschmerz aufweisen. Zusätzlich kann MOH explizit parallel als zweite Diagnose gestellt werden. MOH schloss in vorheriger Klassifikation eine chronische Migräne aus

(Headache Classification Committee et al., 2006). Dieser Ausschluss führte dazu, dass in bisherigen Studien MOH per Definition nicht berücksichtigt wurde, wenn chronische Migräne untersucht wurde (May und Schulte, 2016). Dabei ist der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Migräne ein Medikamenten-Übergebrauch (Bigal et al., 2008). Auf der anderen Seite ist auch eine ineffektive akute Medikation ein Risikofaktor. Chronische Migräne und MOH sind folglich eng verbunden, weshalb MOH in der vorliegenden Arbeit eingeschlossen wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gruppen sich bezüglich der Häufigkeit eines MOH nicht unterschieden ($p=0,146$).

In dieser Arbeit ist des Weiteren episodisch hochfrequente Migräne relevant, definiert als Migräne mit Kopfschmerzen an mehr als acht und weniger als 15 Tagen (Chalmer et al., 2019). Patientinnen und Patienten mit diesem Kriterium werden als ähnlich stark betroffen beschrieben wie chronische Migränepatientinnen und -patienten und haben ein erhöhtes Risiko einer Verschlechterung zu chronischer Migräne (Chalmer et al., 2019). Ob ein „Cut-Off-Wert“ von 15 Kopfschmerz-Tagen zur Definition von chronischer Migräne passend ist, wird diskutiert (Chalmer et al., 2019; Goadsby et al., 2017; Peng et al., 2020).

4.8 Limitationen

4.8.1 Verzerrungsrisiko und externe Validität

Eine Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist, dass keine Placebo-Intervention oder Kontrollbehandlung vorgesehen war. Das primäre Ziel war nicht die Untersuchung der Wirksamkeit des GON-Blocks, sondern die mögliche Vorhersage einer Subgruppe von Respondern auf den GON-Block. Überdies erhielten alle Patientinnen und Patienten die gleiche Intervention von denselben Personen und wurden auf die gleiche Weise von nur einer Untersucherin untersucht. Ferner reagierten alle Patientinnen und Patienten, obwohl sie die gleiche Intervention erhielten, in Korrelation zu ihrer körperlichen Veränderung (Subgruppe) unterschiedlich, was auf einen vom Placeboeffekt unabhängigen Basiseffekt hindeutet. Dieser Effekt könnte durch eine unterschiedliche Pathophysiologie der Patientinnen und Patienten verursacht sein, die bei manueller Palpation keine Schmerzen haben.

Der GON-Block wurde durch zwei Ärzte und eine Ärztin injiziert, die strikt standardisiert nach Protokoll handelten. Sie waren gleichermaßen erfahren in der Anwendung des GON-Blocks bei Migränepatientinnen und -patienten. Dennoch könnte es einen Einfluss gehabt haben, mit welcher Überzeugung der GON-Block vermittelt wurde und dass jeder Behandelnde minimal anders injiziert. Es wurde dokumentiert, wer die Injektion durchgeführt hat und die Ärzte und die Ärztin waren gegenüber den Untersuchungsergebnissen verblindet. Der Einfluss wurde überprüft und es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Arztes festgestellt, der die Intervention durchführte ($p=0,879$).

Es ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse im Hinblick auf die externe Validität mit Vorsicht zu betrachten sind: erstens bestand die Stichprobe aus einer Gruppe von Patientinnen und Patienten, die alle aus derselben Ambulanz kamen, und zweitens könnten Patientinnen und Patienten, bei denen der eigene Verdacht auf eine Beteiligung der HWS-Region bestand, eher an der Studie teilgenommen haben.

4.8.2 Subjektiv empfundene Veränderung und Patientenperspektive

Klinische Studien zu Schmerzen sind immer durch Verzerrungen begrenzt, angesichts der kognitiven, emotionalen und sozialen Aspekte der Erkrankung. Schmerz ist eine multidimensionale und hoch individualisierte Wahrnehmung, die schwer zu quantifizieren und in einem klinischen Umfeld zu validieren ist (Arendt-Nielsen und Svensson, 2001). Gerade die subjektiven Werte des GROC sind sowohl von hoher Bedeutung als auch mit Zurückhaltung zu betrachten. Einerseits können sie durch starke Verzerrungen, wie sie durch die Therapeut-/Arzt-Patientenbeziehung und durch soziale Erwünschtheit entstehen können, verursacht sein. Andererseits können Faktoren erfasst werden, die durch quantitative Werte, wie die Anzahl von Kopfschmerztagen, nicht berücksichtigt werden. Bezüglich des subjektiven Outcomes unterscheiden sich die Gruppen nicht mehr signifikant.

Neben den rein quantitativen Werten von Frequenz, Intensität und Dauer sollten in künftigen Studien subjektive Werte und die Lebensqualität erfasst werden. Darüber hinaus können qualitative Forschungskonzepte die subjektive Sicht der Patientinnen und Patienten mehrdimensional abbilden, während sie mit einem GROC nur quantitativ erfasst werden kann.

4.9 Schlussfolgerung und Ausblick

Anhand der vorliegenden Ergebnisse und der unterschiedlichen Reaktionen der Subgruppen könnten periphere anatomische Verbindungen gleichermaßen wie zentrale Verbindungen die Wirkung des GON-Blocks beeinflussen. Es wird deutlich, dass sich durch einen GON-Block über alle Gruppen hinweg ein Effekt zeigt, sich dabei aber die Gruppen in Abhängigkeit ihrer klinischen Reaktion auf Palpation der oberen HWS unterscheiden und damit die Hypothese H1 angenommen wird. Dies könnte eine periphere Sensibilisierung begründet sein, die bei den Gruppen mit Schmerzreaktion stärker vertreten ist.

Die zentrale Sensibilisierung im TCC spielt eine entscheidende Rolle bei der Migräne und ihrer individuellen Entwicklung. Diese Zusammenhänge können dazu beitragen, dass Migräne chronisch wird oder chronisch bleibt. Ziel eines GON-Blocks ist es, diesen Zustand zu unterbrechen. Nach der Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit muss nun überlegt werden, ob dies nur möglich ist, wenn ein System noch nicht zu stark sensibilisiert ist. Die Gruppen, die bei Palpation der oberen HWS einen lokalen oder ausstrahlenden Schmerz zum Kopf zeigen, haben vermutlich eine verstärkte zervikale oder zentrale Sensibilisierung und eine veränderte Schmerzverarbeitung. Die Ergebnisse können lediglich eine Aussage für diese spezifische Gruppe und die Fragestellung nach der Vorhersage der Wirksamkeit des GON-Blocks treffen. Es kann jedoch nicht abschließend eine Schlussfolgerung zu den klinischen Verbindungen von zervikalem und trigeminalem System getroffen werden.

Die vorliegenden Daten legen nahe, den GON-Block bei weniger betroffenen, weniger empfindlichen Patientinnen und Patienten und vorzugsweise nicht an einem Kopfschmerztag anzuwenden. Patientinnen und Patienten, die keine schmerzhafte Reaktion auf eine Palpation gezeigt haben, konnten am stärksten durch die Behandlung mit einem GON-Block profitieren, da sie die signifikant stärkste prozentuale Reduktion der Kopfschmerzfrequenz zeigten.

Eine kürzlich durchgeführte Studie hat einen phänotypischen Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten mit iktalem Nackenschmerz und Patientinnen und Patienten ohne iktalen Nackenschmerz bezüglich interiktaler Schmerzempfindlichkeit der Nackenregion gezeigt (Hvedstrup et al., 2019). Diese

Unterscheidung könnte eine sinnvolle Ergänzung zu den aktuellen Daten sein und es sollte untersucht werden, ob Patientinnen und Patienten mit ichtalen Nackenschmerzen sich in der Reaktion auf einem GON-Block von denjenigen ohne Nackenschmerzen unterscheiden. Möglicherweise ist zur klinischen Beurteilung insbesondere die interiktale Phase interessant, da in der vorliegenden Untersuchung besonders die Patientinnen und Patienten, die an dem Tag keine Kopfschmerzen hatten, eine deutlichere Prädiktion in Abhängigkeit von der PPT zeigen.

Darüber hinaus könnten zukünftig Untersuchungen der drei Subgruppen im fMRT Aufschluss darüber geben, ob die Pathophysiologie sich bezüglich schmerzhafter Reize unterscheidet sowie Forschungen zur unterschiedlichen Schmerzverarbeitung der drei Gruppen angestrebt werden.

5 Zusammenfassung

Die hohe Prävalenz von Nackenschmerzen und die Bedeutung des trigeminozervikalen Komplexes bei Migräne sind von hohem klinischem und pathophysiologischem Interesse. Die Behandlung mit einem Block des Nervus occipitalis major (GON) scheint bei einigen Patientinnen und Patienten wirksamer zu sein als bei anderen. Ziel dieser Beobachtungsstudie war es zu untersuchen, ob die Reaktion auf die manuelle Palpation der oberen Halswirbelsäule die Wirksamkeit des GON-Blocks vorhersagt.

Patientinnen und Patienten, die von einem Arzt oder einer Ärztin zur Linderung ihrer Migränesymptome mit einem GON-Block behandelt werden sollten, wurden durch manuelle Untersuchung in drei Gruppen stratifiziert: Patientinnen und Patienten ohne Schmerzreaktion auf manuelle Palpation der oberen Halswirbelsäule, mit lokalen Schmerzen und mit Schmerzen, die zum Kopf ausstrahlen. Primäres Zielgröße war die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz. Zusätzlich wurden Items der quantitativen sensorischen Testung sowie Fragebögen einbezogen.

87 chronische Migränepatientinnen und -patienten wurden konsekutiv rekrutiert. 71 davon wurden untersucht, in Analysen einbezogen und in die drei Gruppen „kein Schmerz“ (n=11), „lokaler Schmerzen“ (n=28) und „ausstrahlender Schmerz zum Kopf“ (n=32) stratifiziert. Insgesamt erfuhren die Patienten eine durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztag um 1,9 pro Monat (SD 3,4, $p < 0,0001$). Die Gruppen unterschieden sich signifikant in der prozentualen Veränderung der Kopfschmerzfrequenz ($p = 0,041$), wobei die schmerzfreie Gruppe entgegen der ursprünglichen Hypothese die größte Reduktion zeigte. Die Druckschmerzschwelle über C2 und Kopfschmerzen am Tag der Intervention beeinflussten die prozentuale Veränderung der Kopfschmerzfrequenz signifikant ($R^2 0,27$, $p = 0,00078$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der GON-Block besonders wirksam zu sein scheint, je weniger druckempfindlich die Migränepatientinnen und -patienten im oberen Nacken am Tag der Intervention sind, insbesondere wenn sie zu diesem Zeitpunkt kopfschmerzfrei sind. Ein Grund scheint zu sein, dass die Patientinnen und Patienten, die mit Schmerz auf die Palpation reagieren, eine zentrale Sensibilisierung ausgebildet haben und dadurch die Wirkung des peripheren GON-Block reduziert ist.

6 Literaturverzeichnis

- Afridi, S., Shields, K., Bhola, R., Goadsby, P., 2006. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. *Pain* 122, 126–129.
- Akerman, S., Holland, P.R., Goadsby, P.J., 2011. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 570–584.
- Alrwaily, M., Timko, M., Schneider, M., Stevans, J., Bise, C., Hariharan, K., Delitto, A., 2016. Treatment-based classification system for low back pain: Revision and update. *Phys. Ther.* 96, 1057–1066.
- Andrasik, F., Lipchik, G.L., McCrory, D.C., Wittrock, D.A., 2005. Outcome measurement in behavioral headache research: Headache parameters and psychosocial outcomes. *Headache* 45, 429–437.
- Anthony, M., 1992. Headache and the greater occipital nerve. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 94, 297–301.
- Antonaci, F., Sand, T., Lucas, G.A., 1998. Pressure algometry in healthy subjects: inter-examiner variability. *Scand. J. Rehabil. Med.* 30, 3–8.
- Arendt-Nielsen, L., Svensson, P., 2001. Referred muscle pain: basic and clinical findings. *Clin. J. Pain* 17, 11–19.
- Ashina, S., Bendtsen, L., Lyngberg, A.C., Lipton, R.B., Hajiyeva, N., Jensen, R., 2015. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalalgia* 35, 211–219.
- Ashina, S., Serrano, D., Lipton, R.B., Maizels, M., Manack, A.N., Turkel, C.C., Reed, M.L., Buse, D.C., 2012. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J. Headache Pain* 13, 615–624.
- Ashkenazi, A., Matro, R., Shaw, J.W., Abbas, M.A., Silberstein, S.D., 2008. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 415–417.

- Ashkenazi, A., Young, W.B., 2005. The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine. *Headache* 45, 350–354.
- Aumüller, G. 2010. Hals - Gliederung, Muskulatur und Leitungsbahnen. In: Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spandel-Borowski, K., Wolff, W., Wurzinger, L.J., Zilch, H-G., *Duale Reihe: Anatomie*, 2. Aufl., 804-823, Thieme, Stuttgart.
- Ayoub, L.J., Seminowicz, D.A., Moayedi, M., 2018. A meta-analytic study of experimental and chronic orofacial pain excluding headache disorders. *NeuroImage Clin.* 20, 901–912.
- Baek, I.C., Park, K., Kim, T.L., 2018. Comparing the injectate spread and nerve involvement between different injectate volumes for ultrasound-guided greater occipital nerve block at the C2 level: a cadaveric evaluation. *J. Pain Res.* 11, 2033-2038.
- Bartsch, T., Goadsby, P., 2002. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 125, 1496–1509.
- Bartsch, T., Goadsby, P.J., 2011. Central mechanisms of peripheral nerve stimulation in headache disorders. *Prog. Neurol. Surg.* 24, 16–26.
- Bartsch, T., Goadsby, P.J., 2003a. The trigeminocervical complex and migraine: Current concepts and synthesis. *Curr. Pain Headache Rep.* 7, 371–376.
- Bartsch, T., Goadsby, P.J., 2003b. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 126, 1801–1813.
- Benz, T., Lehmann, S., Gantenbein, A.R., Sandor, P.S., Stewart, W.F., Elfering, A., Aeschlimann, A.G., Angst, F., 2018. Translation, cross-cultural adaptation and reliability of the German version of the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes* 16, 42.

- Bigal, M.E., Liberman, J.N., Lipton, R.B., 2006. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 67, 246–251.
- Bigal, M.E., Lipton, R.B., 2009. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol. Clin.* 27, 321–334.
- Bigal, M.E., Lipton, R.B., 2008. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 71, 848–855.
- Bigal, M.E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W.F., Lipton, R.B., 2008. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 48, 1157–1168.
- Blanpied, P.R., Gross, A.R., Elliott, J.M., Devaney, L.L., Clewley, D., Walton, D.M., Sparks, C., Robertson, E.K., 2017. Neck Pain: Revision 2017. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 47, A1–A83.
- Blau, J.N., 1992. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 339, 1202–1207.
- Blau, J.N., 1982. Resolution of migraine attacks: sleep and the recovery phase. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 45, 223–226.
- Blau, J.N., MacGregor, E.A., 1994. Migraine and the neck. *Headache* 34, 88–90.
- Blumenfeld, A., Ashkenazi, A., Evans, R.W., 2015. Occipital and trigeminal nerve blocks for migraine. *Headache* 55, 682–689.
- Blumenfeld, A., Varon, S., Wilcox, T., Buse, D., Kawata, A., Manack, A., Goadsby, P., Lipton, R., 2011. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 31, 301–315.
- Bogduk, N., 2014. The neck and headaches. *Neurol. Clin.* 32, 471–487.
- Bogduk, N., 2001. Cervicogenic headache: Anatomic basis and pathophysiologic mechanisms. *Curr. Pain Headache Rep.* 5, 382–386.
- Bogduk, N., 1982. The clinical anatomy of the cervical dorsal rami: *Spine* 7, 319–330.

- Bogduk, N., Govind, J., 2009. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol.* 8, 959–968.
- Bragatto, M.M., Bevilaqua-Grossi, D., Benatto, M.T., Lodovichi, S.S., Pinheiro, C.F., Carvalho, G.F., Dach, F., Fernández-de-las-Peñas, C., Florencio, L.L., 2019. Is the presence of neck pain associated with more severe clinical presentation in patients with migraine? A cross-sectional study. *Cephalalgia* 39, 1500-1508.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2017. Nationale Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1. <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-2aufl-vers1-kurz.pdf> (Zugriff am 02.08.2020).
- Burstein, R., Blake, P., Schain, A., Perry, C., 2017. Extracranial origin of headache: *Curr. Opin. Neurol.* 30, 263–271.
- Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R., Becerra, L., Borsook, D., 2010. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann. Neurol.* 68, 81–91.
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B.J., Bajwa, Z.H., 2000. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 47, 614–624.
- Busch, V., Jakob, W., Juergens, T., Schulte-Mattler, W., Kaube, H., May, A., 2006. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia* 26, 50–55.
- Buse, D.C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., Lipton, R.B., 2010. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 428–432.
- Butler, S.D., Moseley, G.L., 2016. *Schmerzen verstehen*, 3. Aufl., 104-114, Springer, Berlin Heidelberg.

- Calandre, E.P., Hidalgo, J., García-Leiva, J.M., Rico-Villademoros, F., 2006. Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *Eur. J. Neurol.* 13, 244–249.
- Calhoun, A.H., Ford, S., Millen, C., Finkel, A.G., Truong, Y., Nie, Y., 2010. The prevalence of neck pain in migraine. *Headache* 50, 1273–1277.
- Calhoun, A.H., Ford, S., Pruitt, A.P., 2011. Presence of neck pain may delay migraine treatment. *Postgrad. Med.* 123, 163–168.
- Campbell, D.G., Parsons, C.M., 1944. Referred head pain and its concomitants: Report of preliminary experimental investigation with implications for the post-traumatic "head" syndrome. *J. Nerv. Ment. Dis.* 99, 544–551.
- Carvalho, G.F., Schwarz, A., Szikszay, T.M., Adamczyk, W.M., Bevilaqua-Grossi, D., Luedtke, K., 2019. Physical therapy and migraine: musculoskeletal and balance dysfunctions and their relevance for clinical practice. *Braz. J. Phys. Ther.* 24, 306-317.
- Chalmer, M.A., Hansen, T.F., Lebedeva, E.R., Dodick, D.W., Lipton, R.B., Olesen, J., 2019. Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalalgia* 40, 399-406.
- Chenot, J.-F., Greitemann, B., Kladny, B., Petzke, F., Pflingsten, M., Schorr, S.G., 2017. Non-specific low back pain. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 114, 883–890.
- Childs, J.D., Fritz, J.M., Piva, S.R., Whitman, J.M., 2004. Proposal of a classification system for patients with neck pain. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 34, 686–700.
- Courtney, C.A., Fernández-de-las-Peñas, C., Bond, S., 2017. Mechanisms of chronic pain – key considerations for appropriate physical therapy management. *J. Man. Manip. Ther.* 25, 118–127.
- Cramer, H., Lauche, R., Langhorst, J., Dobos, G.J., Michalsen, A., 2014. Validation of the German version of the Neck Disability Index (NDI). *BMC Musculoskelet. Disord.* 15, 91.

- Cuadrado, M.L., Aledo-Serrano, Á., Navarro, P., López-Ruiz, P., Fernández-de-las-Peñas, C., González-Suárez, I., Orviz, A., Fernández-Pérez, C., 2017. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 37, 864–872.
- DC-TMD German Assessment Instruments, 2018. <https://buffalo.app.box.com/s/honzvm83edo6u7p0vcw06pq77etxyxtx> (Zugriff am: 02.08.2020).
- de Vet, H.C.W., Terwee, C.B., Mokkink, L.B., Knol, D.L., 2011. *Measurement in medicine: A practical guide*, 1. Aufl., 241-268, Cambridge University Press, Cambridge.
- Dodick, D., Silberstein, S., 2006. Central Sensitization Theory of Migraine: Clinical Implications. *Headache* 46, S182–S191.
- DSGVO, 2016. Verordnung (EU) 2016/ 679 des europäischen Parlaments und des Rates - vom 27. April 2016 - zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung) 88.
- Elm, E. von, Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C., Vandenbroucke, J.P., 2007. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370, 1453–1457.
- Evers, S., Frese, A., Marziniak, M., 2006. Differenzialdiagnose von Kopfschmerzen. *Dtsch. Arztebl.* 103, A3040-A3048.
- Falsiroli Maistrello, L., Geri, T., Gianola, S., Zaninetti, M., Testa, M., 2018. Effectiveness of trigger point manual treatment on the frequency, intensity, and duration of attacks in primary headaches: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Neurol.* 9, 254.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A., 2007. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 39, 175–191.

- Feigin, V.L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M.S., Beghi, E., Blake, N., Culpepper, W.J., Dorsey, E.R., Elbaz, A., Ellenbogen, R.G., Fisher, J.L., Fitzmaurice, C., Giussani, G., Glennie, L., James, S.L., Johnson, C.O., Kassebaum, N.J., Logroscino, G., Marin, B., Mountjoy-Venning, W.C. et al., 2019. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18, 459–480.
- Fernández-de-las-Peñas, C., Cuadrado, M., Pareja, J., 2006. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia* 26, 1061–1070.
- Field, A., 2009. *Discovering statistics using SPSS*, 3. Aufl., 627-685, Sage Publications Ltd, Los Angeles.
- Flamer, D., Alakkad, H., Soneji, N., Tumber, P., Peng, P., Kara, J., Hoydonckx, Y., Bhatia, A., 2019. Comparison of two ultrasound-guided techniques for greater occipital nerve injections in chronic migraine: a double-blind, randomized, controlled trial. *Reg. Anesth. Pain Med.* 44, 595–603.
- Florencio, L.L., Chaves, T.C., Carvalho, G.F., Gonçalves, M.C., Casimiro, E.C.B., Dach, F., Bigal, M.E., Bevilaqua-Grossi, D., 2014. Neck pain disability is related to the frequency of migraine attacks: A cross-sectional study. *Headache* 54, 1203–1210.
- García-Magro, N., Martín, Y.B., Negrodo, P., Avendaño, C., 2018. The greater occipital nerve and its spinal and brainstem afferent projections: A stereological and tract-tracing study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 526, 3000–3019.
- Giffin, N.J., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Olesen, J., Goadsby, P.J., 2016. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology* 87, 309–313.
- Goadsby, P.J., 2019. Primary headache disorders: Five new things. *Neurol. Clin. Pract.* 9, 233–240.
- Goadsby, P.J., 2005. Migraine, allodynia, sensitisation and all of that ... *Eur. Neurol.* 53, 10–16.

- Goadsby, P.J., Holland, P.R., 2019. An update: Pathophysiology of migraine. *Neurol. Clin.* 37, 651–671.
- Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., Akerman, S., 2017. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol. Rev.* 97, 553–622.
- Goadsby, P.J., Lipton, R.B., Ferrari, M.D., 2002. Migraine — current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 346, 257–270.
- Gräfe, K., Zipfel, S., Herzog, W., Löwe, B., 2004. Screening psychischer Störungen mit dem “Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)”. *Diagnostica* 50, 171–181.
- Groh, A., Krieger, P., Mease, R.A., Henderson, L., 2018. Acute and chronic pain processing in the thalamocortical system of humans and animal models. *Neuroscience* 387, 58–71.
- Gul, H.L., Ozon, A.O., Karadas, O., Koc, G., Inan, L.E., 2017. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta Neurol. Scand.* 136, 138–144.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D.H., Jennum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., Lieb, R., Linde, M., Ljungcrantz, C., Maercker, A., Melin, B., Moscarelli, M., Musayev, A., Norwood, F., Preisig, M., Pugliatti, M., Rehm, J., Salvador-Carulla, L., Schlehofer, B., Simon, R., Steinhausen, H.-C., Stovner, L.J., Vallat, J.-M., den Bergh, P.V., van Os, J., Vos, P., Xu, W., Wittchen, H.-U., Jönsson, B., Olesen, J., 2011. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21, 718–779.
- Hall, T., Briffa, K., Hopper, D., Robinson, K., 2010. Reliability of manual examination and frequency of symptomatic cervical motion segment dysfunction in cervicogenic headache. *Man. Ther.* 15, 542–546.

- Hanssen, H., Minghetti, A., Magon, S., Rossmeissl, A., Rasenack, M., Papadopoulou, A., Klenk, C., Faude, O., Zahner, L., Sprenger, T., Donath, L., 2018. Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 28, 1103-1112.
- Headache Classification Committee, Bousser, M.-G., Diener, H.-C., Dodick, D., First, M., Goadsby, P., Göbel, H., Lainez, M., Lance, J., Lipton, R., Nappi, G., Sakai, F., Schoenen, J., Silberstein, S., Steiner, T., Oelson, J., 2006. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 26, 742 – 746.
- Headache Classification Committee of the IHS, 2018. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 38, 1–211.
- Hedborg, K., Muhr, C., 2012. The influence of multimodal behavioral treatment on the consumption of acute migraine drugs: a randomized, controlled study. *Cephalalgia* 32, 297–307.
- Howell, D.C., 2010. *Statistical methods for psychology*, 7. Aufl., 15-64, 65-84, Wadsworth, Belmont.
- Hvedstrup, J., Kolding, L.T., Younis, S., Ashina, M., Schytz, H.W., 2019. Ictal neck pain investigated in the interictal state – a search for the origin of pain. *Cephalalgia* 40, 614-624.
- IASP Terminology - IASP, 2017. URL <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Peripheralsensitization> (Zugriff am 21.06.20).
- ICH. 2016. ICH E6 (R2): Guideline for good clinical practice. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf (Zugriff am 02.08.2020).
- ICHD-3 deutsche Übersetzung, 2018. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen. 3. Aufl., International Headache Society, Sage Publication, London. <https://www.dmkg.de/files/dmkg.de/Aerzte/ICHD-3->

- Inan, L.E., Inan, N., Karadaş, Ö., Gül, H.L., Erdemoğlu, A.K., Türkel, Y., Akyol, A., 2015. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol. Scand.* 132, 270–277.
- Inan, L.E., Inan, N., Unal-Artık, H.A., Atac, C., Babaoglu, G., 2019. Greater occipital nerve block in migraine prophylaxis: Narrative review. *Cephalalgia* 39, 908-920.
- Iyer, S., Kim, H.J., 2016. Cervical radiculopathy. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 9, 272–280.
- Jakubowski, M., Silberstein, S., Ashkenazi, A., Burstein, R., 2005. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? *Neurology* 65, 1419–1422.
- Jensen, R., Stovner, L.J., 2008. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 7, 354–361.
- Jorritsma, W., Dijkstra, P.U., de Vries, G.E., Geertzen, J.H.B., Reneman, M.F., 2012. Detecting relevant changes and responsiveness of Neck Pain and Disability Scale and Neck Disability Index. *Eur. Spine J.* 21, 2550–2557.
- Jull, G., Hall, T., 2018. Cervical musculoskeletal dysfunction in headache: How should it be defined? *Musculoskelet. Sci. Pract.* 38, 148–150.
- Kamper, S.J., Maher, C.G., Mackay, G., 2009. Global Rating of Change Scales: A Review of Strengths and Weaknesses and Considerations for Design. *J. Man. Manip. Ther.* 17, 163–170.
- Karadaş, Ö., Özön, A.Ö., Özçelik, F., Özge, A., 2017. Greater occipital nerve block in the treatment of triptan-overuse headache: A randomized comparative study. *Acta Neurol. Scand.* 135, 426–433.
- Karsan, N., Goadsby, P.J., 2018. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 699–710.

- Kennedy, D.L., Kemp, H.I., Ridout, D., Yarnitsky, D., Rice, A.S.C., 2016. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain* 157, 2410–2419.
- Kerr, R.W., 1961. A mechanism to account for frontal headache in cases of posterior-fossa tumors. *J. Neurosurg.* 18, 605–609.
- Khansa, I., Janis, J.E., 2019. Discussion: Greater occipital nerve block for the treatment of chronic migraine headaches: A systematic review and meta-analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 144, 953–955.
- Kindelan-Calvo, P., Gil-Martínez, A., Paris-Aleman, A., Pardo-Montero, J., Muñoz-García, D., Angulo-Díaz-Parreño, S., La Touche, R., 2014. Effectiveness of therapeutic patient education for adults with migraine. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* 15, 1619–1636.
- Koçer, A., 2016. Greater occipital nerve blocks in the treatment of refractory chronic migraine: An observational report of nine cases. *World J. Clin. Cases* 4, 323–327.
- Kolenikov, S., Angeles, G., 2004. The use of discrete data in PCA: Theory, simulations, and applications to socioeconomic indices.
- <https://www.measureevaluation.org/resources/publications/wp-04-85> (Zugriff am 11.04.2020).
- Kramer, D.R., Fujii, T., Ohiorhenuan, I., Liu, C.Y., 2016. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions. *J. Clin. Neurosci.* 24, 22–27.
- Kreiner, D.S., Hwang, S.W., Easa, J.E., Resnick, D.K., Baisden, J.L., Bess, S., Cho, C.H., DePalma, M.J., Dougherty, P., Fernand, R., Ghiselli, G., Hanna, A.S., Lamer, T., Lisi, A.J., Mazanec, D.J., Meagher, R.J., Nucci, R.C., Patel, R.D., Sembrano, J.N., Sharma, A.K., Summers, J.T., Taleghani, C.K., Tontz, W.L., Toton, J.F., 2014. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J.* 14, 180–191.

- Krøll, L.S., Hammarlund, C.S., Linde, M., Gard, G., Jensen, R.H., 2018. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia* 38, 1805–1816.
- Lampl, C., Rudolph, M., Deligianni, C.I., Mitsikostas, D.D., 2015. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J. Headache Pain* 16, 80.
- Lance, J.W., Goadsby, P.J., 2004. Mechanism and management of headache, 7. Aufl., 41-58, Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia.
- Le Doaré, K., Akerman, S., Holland, P.R., Lasalandra, M.P., Bergerot, A., Classey, J.D., Knight, Y.E., Goadsby, P.J., 2006. Occipital afferent activation of second order neurons in the trigeminocervical complex in rat. *Neurosci. Lett.* 403, 73–77.
- Leroux, E., Valade, D., Taifas, I., Vicaut, E., Chagnon, M., Roos, C., Ducros, A., 2011. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 10, 891–897.
- Levin, M., 2008. Head pain anatomy and physiology. In: Levin, M. (Hrsg.) *Comprehensive review of headache medicine*, 1. Aufl. 3-21, Oxford University Press, Oxford.
- Linde, M., Dahlöf, C., 2004. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs — a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia* 24, 455–465.
- Lipton, R.B., Bigal, M.E., Ashina, S., Burstein, R., Silberstein, S., Reed, M.L., Serrano, D., Stewart, W.F., American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group, 2008. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann. Neurol.* 63, 148–158.

- Loukas, M., El-Sedfy, A., Tubbs, R.S., Louis, R.G., Wartmann, C.H.T., Curry, B., Jordan, R., 2006. Identification of greater occipital nerve landmarks for the treatment of occipital neuralgia. *Folia Morphol. (Warsz.)* 65, 337–342.
- Louw, A., Diener, I., Butler, D.S., Puentedura, E.J., 2011. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 92, 2041–2056.
- Luedtke, K., Boissonnault, W., Caspersen, N., Castien, R., Chaibi, A., Falla, D., Fernández-de-las-Peñas, C., Hall, T., Hirsvang, J.R., Horre, T., Hurley, D., Jull, G., Krøll, L.S., Madsen, B.K., Mallwitz, J., Miller, C., Schäfer, B., Schöttker-Königer, T., Starke, W., von Piekartz, H., Watson, D., Westerhuis, P., May, A., 2016. International consensus on the most useful physical examination tests used by physiotherapists for patients with headache: A Delphi study. *Man. Ther.* 23, 17–24.
- Luedtke, K., May, A., 2017. Stratifying migraine patients based on dynamic pain provocation over the upper cervical spine. *J. Headache Pain* 18, 97.
- Luedtke, K., Starke, W., May, A., 2018a. Musculoskeletal dysfunction in migraine patients. *Cephalalgia* 38, 865–875.
- Luedtke, K., Starke W, May A, Schoettker-Koeniger T, Schaefer A, 2018b. Interrater reliability for a recently developed cluster of headache assessment tests. *J. Physiother. Rehabil.* 2.
- Luedtke, K., Starke, W., von Korn, K., Szikszay, T.M., Schwarz, A., May, A., 2020. Neck treatment compared to aerobic exercise in migraine – a preference-based clinical trial. *Cephalalgia Rep.* 3, 1-9.
- MacGregor, E.A., Brandes, J., Eikermann, A., Giammarco, R., 2004. Impact of migraine on patients and their families: The Migraine And Zolmitriptan Evaluation (MAZE) survey – Phase III. *Curr. Med. Res. Opin.* 20, 1143–1150.
- Maitland, G.D., 2013. *Vertebral Manipulation*, 4. Aufl., 10-81, Butterworths, London.

- Maizels, M., Smitherman, T.A., Penzien, D.B., 2006. A review of screening tools for psychiatric comorbidity in headache patients. *Headache* 46, S98–S109.
- Malick, A., Strassman, R.M., Burstein, R., 2000. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J. Neurophysiol.* 84, 2078–2112.
- Masuhr, K.F., Neumann, M., Bob, A., Bob, K., 2007. *Duale Reihe Neurologie*, 6. Aufl., 38, 139, Thieme, Stuttgart.
- May, A., Schulte, L.H., 2016. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* 12, 455–464.
- Meßlinger, K., Schüler, M., Dux, M., Neuhuber, W.L., De Col, R., 2016. Innervation extrakranialer Gewebe durch Kollateralen von Hirnhautafferenzen. *Man. Med.* 54, 307–314.
- Meyer, B., Keller, A., Wöhlbier, H.-G., Overath, C.H., Müller, B., Kropp, P., 2016. Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *J. Headache Pain* 17, 37.
- Moulton, E.A., Burstein, R., Tully, S., Hargreaves, R., Becerra, L., Borsook, D., 2008. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PloS One* 3, e3799.
- Nahman-Averbuch, H., Shefi, T., Schneider, V.J., Li, D., Ding, L., King, C.D., Coghill, R.C., 2018. Quantitative sensory testing in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 159, 1202–1223.
- Nosedá, R., Burstein, R., 2013. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 154 Suppl 1.
- Nothnagel, H., Puta, C., Lehmann, T., Baumbach, P., Menard, M.B., Gabriel, B., Gabriel, H.H.W., Weiss, T., Musial, F., 2017. How stable are quantitative sensory testing measurements over time? Report on 10-week reliability and agreement of results in healthy volunteers. *J. Pain Res.* 10, 2067–2078.

- Neuhuber, W., 2015. Neuroanatomische Grundlagen. In: Böhni, U.W., Lauper, M., Locher, H.-A., (Hrsg.) Manuelle Medizin 1: Fehlfunktion und Schmerz am Bewegungsorgan verstehen und behandeln, 2., überarbeitete Aufl., 357-362, Thieme, Stuttgart.
- Olesen, J., Burstein, R., Ashina, M., Tfelt-Hansen, P., 2009. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol.* 8, 679–690.
- Oliveira-Souza, A.I.S., Florencio, L.L., Carvalho, G.F., Fernández-De-Las-Peñas, C., Dach, F., Bevilaqua-Grossi, D., 2019. Reduced flexion rotation test in women with chronic and episodic migraine. *Braz. J. Phys. Ther.* 23, 387-394.
- Peng, K.-P., May, A., 2019. Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain* 160, 1494–1501.
- Peng, K.-P., May, A., 2018. Quantitative sensory testing in migraine patients must be phase-specific. *Pain* 159, 2414–2416.
- Peng, K.-P., Ziegeler, C., Basedau, H., Wang, S.-J., 2020. We still have no data to change the diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalalgia* 40, 413–414.
- Pijpers, J.A., Kies, D.A., Louter, M.A., van Zwet, E.W., Ferrari, M.D., Terwindt, G.M., 2019. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain* 142, 1203–1214.
- Piovesan, E., Kowacs, P., Tatsui, C., Lange, M., Ribas, L., Werneck, L., 2001. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: Evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia* 21, 107–109.
- Piovesan, E.J., Di Stani, F., Kowacs, P.A., Mulinari, R.A., Radunz, V.H., Utiumi, M., Muranka, E.B., Giublin, M.L., Werneck, L.C., 2007. Massaging over the greater occipital nerve reduces the intensity of migraine attacks: evidence for inhibitory trigemino-cervical convergence mechanisms. *Arq. Neuropsiquiatr.* 65, 599–604.

- Putz, K., Hayani, K., Zar, F.A., 2013. Meningitis. *Prim. Care* 40, 707–726.
- Rolke, R., Andrews, K., Magerl, W., 2010. Handlungsanweisung für den Untersucher. Version 2.1, 1-27. Lehrstuhl für Neurophysiologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T.R., Treede, - D. R., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötterf, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., Wasserka, B., 2006. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values: *Pain* 123, 231–243.
- Russo, A., Coppola, G., Pierelli, F., Parisi, V., Silvestro, M., Tessitore, A., Tedeschi, G., 2018. Pain perception and migraine. *Front. Neurol.* 9, 576.
- Sand, T., Zwart, J., Helde, G., Bovim, G., 1997. The reproducibility of cephalic pain pressure thresholds in control subjects and headache patients. *Cephalalgia* 17, 748–755.
- Scher, A.I., Stewart, W.F., Ricci, J.A., Lipton, R.B., 2003. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 106, 81–89.
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J.-P., List, T., Svensson, P., Gonzalez, Y., Lobbezoo, F., Michelotti, A., Brooks, S.L., Ceusters, W., Drangsholt, M., Ettl, D., Gaul, C., Goldberg, L.J., Haythornthwaite, J.A., Hollender, L., Jensen, R., John, M.T., De Laat, A., de Leeuw, R., Maixner, W., van der Meulen, M., Murray, G.M., Nixdorf, D.R., Palla, S., Petersson, A., Pionchon, P., Smith, B., Visscher, C.M., Zakrzewska, J., Dworkin, S.F., 2014. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: Recommendations of the international RDC/TMD consortium network and orofacial pain special interest group. *J. Oral Facial Pain Headache* 28, 6–27.

- Scholten-Peeters, G.G.M., Coppieters, M.W., Durge, T.S.C., Castien, R.F., 2020. Fluctuations in local and widespread mechanical sensitivity throughout the migraine cycle: a prospective longitudinal study. *J. Headache Pain* 21, 16.
- Schueler, M., Messlinger, K., Dux, M., Neuhuber, W.L., De Col, R., 2013. Extracranial projections of meningeal afferents and their impact on meningeal nociception and headache. *Pain* 154, 1622–1631.
- Schueler, M., Neuhuber, W.L., Col, R.D., Messlinger, K., 2014. Innervation of rat and human dura mater and pericranial tissues in the parieto-temporal region by meningeal afferents. *Headache* 54, 996–1009.
- Schulte, L.H., Allers, A., May, A., 2017. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology* 88, 2011–2016.
- Schulte, L.H., Jürgens, T.P., May, A., 2015. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *J. Headache Pain* 16, 14.
- Schulte, L.H., May, A., 2016. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 139, 1987–1993.
- Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D., 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Lancet* 375, 1144-1149.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., 2018. Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie: Lernatlas Anatomie, 5. überarbeitete. Aufl., 104-107, 122-123, 210-211, 222-223, Thieme, Stuttgart.
- Shauly, O., Gould, D.J., Sahai-Srivastava, S., Patel, K.M., 2019. Greater occipital nerve block for the treatment of chronic migraine headaches: A systematic review and meta-analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 144, 943–952.

- Solstrand Dahlberg, L., Linnman, C.N., Lee, D., Burstein, R., Becerra, L., Borsook, D., 2018. Responsivity of periaqueductal gray connectivity is related to headache frequency in episodic migraine. *Front. Neurol.* 9, 61.
- Stang, P.E., Crown, W.H., Bizier, R., Chatterton, M.L., White, R., 2004. The family impact and costs of migraine. *Am. J. Manag. Care* 10, 313–320.
- Stewart, W.F., Lipton, R.B., Dowson, A.J., Sawyer, J., 2001. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 56, S20-28.
- Szikszay, T.M., Adamczyk, W.M., Carvalho, G.F., May, A., Luedtke, K., 2019. Offset analgesia: somatotopic endogenous pain modulation in migraine. *Pain* 161, 557-564.
- Szikszay, T.M., Luedtke, K., Harry von, P., 2018. Increased mechanosensitivity of the greater occipital nerve in subjects with side-dominant head and neck pain – a diagnostic case-control study. *J. Man. Manip. Ther.* 26, 237–248.
- Tang, Y., Kang, J., Zhang, Y., Zhang, X., 2017. Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 35, 1750–1754.
- Tubbs, R.S., Salter, E.G., Wellons, J.C., Blount, J.P., Oakes, W.J., 2007. Landmarks for the identification of the cutaneous nerves of the occiput and nuchal regions. *Clin. Anat.* 20, 235–238.
- van den Berg, F. (Hrsg.), Arendt-Nielsen, L., Drewes, A., Gautschi, R., Giamberardino, M.A., Hengefeld, E., Jänig, W., Kysely, H., Logiudice, J., Meißner, W.B., Moog-Egan, M., Oettmeier, R., Pruijboom, L., Reuter, U., Schaible, H.-G., Tonkin, L., van Dam, B., Weiß, T., Zusmann, M., 2008. *Angewandte Physiologie: Band 4: Schmerzen verstehen und beeinflussen*, 2., überarbeitete und erweiterte Aufl., 1-59, Thieme, Stuttgart.
- Vernon, H., Mior, S., 1991. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 14, 409–415.

- Viana, M., Sances, G., Linde, M., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., Terrazzino, S., Nappi, G., Goadsby, P.J., Tassorelli, C., 2017. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia* 37, 979–989.
- Vital, J.M., Grenier, F., Dautheribes, M., Baspeyre, H., Lavignolle, B., S n gas, J., 1989. An anatomic and dynamic study of the greater occipital nerve (n. of Arnold). Applications to the treatment of Arnold’s neuralgia. *Surg. Radiol. Anat. SRA* 11, 205–210.
- Vos, T., Abajobir, A.A., Abate, K.H., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abd-Allah, F., Abdulkader, R.S., Abdulle, A.M., Abebo, T.A., Abera, S.F., Aboyans, V., Abu-Raddad, L.J., Ackerman, I.N., Adamu, A.A., Adetokunboh, O., Afarideh, M., Afshin, A., Agarwal, S.K., Aggarwal, R. et al., 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390, 1211–1259.
- Watson, D.H., Drummond, P.D., 2012. Head pain referral during examination of the neck in migraine and tension-type headache. *Headache* 52, 1226–1235.
- Wells, R.E., Burch, R., Paulsen, R.H., Wayne, P.M., Houle, T.T., Loder, E., 2014. Meditation for migraines: A pilot randomized controlled trial. *Headache* 54, 1484-1495.
- Welt rztbund (World Medical Association, WMA), 2013. WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grunds tze f r die medizinische Forschung am Menschen
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf (Zugriff am: 28.09.2019)
- W ber, C., Brannath, W., Schmidt, K., Kapitan, M., Rudel, E., Wessely, P., W ber-Bing l,  ., 2007. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: The PAMINA Study. *Cephalalgia* 27, 304–314.
- Wolf, C.J., 2011. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2-15.

Yoon, M.-S., Mueller, D., Hansen, N., Poitz, F., Slomke, M., Dommès, P., Diener, H.C., Katsarava, Z., Obermann, M., 2010. Prevalence of facial pain in migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 30, 92–96.

Ziegeler, C., May, A., 2019. Facial presentations of migraine, TACs, and other paroxysmal facial pain syndromes. *Neurology* 93, e1138–e1147.

7 Anhänge

7.1 Klassifikation Migräne

International Classification of Headache Disorders ICHD3, deutsche Übersetzung:

Diagnostische Kriterien für Migräne ohne Aura ICHD 1.1	
A	Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
B	Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
C	Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf: <ol style="list-style-type: none"> 1. einseitige Lokalisation 2. pulsierender Charakter 3. mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
D	Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: <ol style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie
E	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose“
Diagnostische Kriterien für chronische Migräne ICHD 1.3	
Kopfschmerz, der über mehr als 3 Monate an 15 oder mehr Tagen/Monat auftritt und der an mindestens 8 Tagen/Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweist.	
A	Kopfschmerz (migräneartig oder spannungstypartig) an ≥ 15 Tagen/Monat über >3 Monate, welcher Kriterium B und C erfüllt
B	Auftreten bei einem Patienten, der mindestens fünf Attacken gehabt hat, welche die Kriterien B bis D für eine 1.1 Migräne ohne Aura und/oder die Kriterien B und C für eine 1.2 Migräne mit Aura erfüllt
C	An ≥ 8 Tagen/Monat über >3 Monate, wobei einer der folgenden Punkte erfüllt ist: <ol style="list-style-type: none"> 1. Kriterium C und D für eine 1.1 Migräne ohne Aura 2. Kriterium B und C für eine 1.2 Migräne mit Aura 3. Der Patient geht bei Kopfschmerzbeginn von einer Migräne aus und der Kopfschmerz lässt sich durch ein Triptan- oder Ergotaminderivat lindern
D	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

(ICHD-3 Deutsche Übersetzung, 2018)

7.2 Ethikvotum

Ärztammer Hamburg | Postfach 76 01 09 | 22051 Hamburg



ETHIK-KOMMISSION DER
**ÄRZTEKAMMER
HAMBURG**
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Herrn
Prof. Dr. med. Arne May
Institut für systemische Neurowissenschaften
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

23.10.2018

Unsere Bearb.-Nr.: PV5757

Studie: Subgrouping migraine patients by manual examination – a potential marker to predict treatment outcomes after greater occipital nerve block? Kann der Effekt eines GON-Blocks durch die vorherige manuelle Untersuchung der oberen Halswirbelsäule vorhergesagt werden?

Neuer Titel: Subgrouping headache and facial pain patients by manual examination – a potential marker to predict treatment outcomes after greater occipital nerve block?

Revid. Unterlagen: Amendment- Einschluss weitere Diagnosen

Sehr geehrter Herr Professor May,

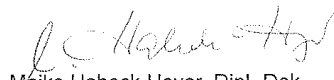
den Eingang Ihres Schreibens vom 09.10.2018 (eingegangen am 16.10.2018) mit den darin erwähnten Anlagen bestätigen wir.

Die Ethik-Kommission hat die eingereichten Unterlagen geprüft und erhebt keine Einwände gegen eine Fortführung der Studie. Das bereits mitgeteilte positive Beratungsergebnis bleibt hiervon unberührt.

Die Kommission erlaubt sich jedoch folgende Hinweise:

1. Auf den Fragebögen (außer dem Kopfschmerzfragebogen) fehlt eine Zuordnungsmöglichkeit für die Teilnehmer (Pseudonym).
2. Der Begriff „GON-Block“ in der Überschrift der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sollte laienverständlich durch „Blockade des großen Hinterhauptsnerven“ ersetzt werden (vgl. unser Schreiben vom 23.04.2018). Zudem muss in Hinblick auf die Erweiterung der eingeschlossenen Diagnosen der deutsche Titel nochmal komplett vom Englischen ins Deutsche übersetzt werden.
3. Darüber hinaus fehlen in der Patienteninformation und Einwilligungserklärung weiterhin die Detailangaben zur Wege-Unfall-Versicherung, diese sind zu ergänzen (vgl. unser Schreiben vom 23.04.2018).

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag der Ethik-Kommission


Maike Habeck-Heyer, Dipl.-Dok.
Geschäftsführung


Janine Müller
Projektmanagement

Bankverbindung: Deutsche Apotheker- und Ärztebank
IBAN: DE71 3006 0601 0001 3461 13 | BIC: DAAEDEDXXX

Weidestraße 122 b | 22083 Hamburg
Telefon: 040 / 20 22 99-240 | Fax: 040 / 20 22 99-410
ethik@aekhh.de | www.aerztammer-hamburg.de

7.3 Patienteninformation und Einverständniserklärung



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Institut für Systemische
Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christian Büchel
Direktor

Zentrum für experimentelle
Medizin

Martinstraße 52
D-20246 Hamburg
Telefon: (040) 74105-9094
Telefax: (040) 74105-7654
<http://www.uke.de/headache>

Prof. Dr. A. May Kopfschmerzambulanz UKE
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinstrasse 52; D-20246 Hamburg

Ansprechpartner

Prof. Dr. Arne May
Leiter der Kopfschmerzambulanz
Tel: 040-74105-2780
Durchwahl: 040-74105-9899
Fax: 040-74105-9955

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Subgrouping headache and facial pain patients by manual examination – a potential marker to predict treatment outcomes after greater occipital nerve block?

Kann der Effekt einer Blockade des großen Hinterhauptsnervs durch die vorherige manuelle Untersuchung der oberen Halswirbelsäule vorhergesagt werden?

(Version 1.3, 29.8.2018)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer dieser Studie,

die Arbeitsgruppe Schmerz und Kopfschmerz des Institutes für Systemische Neurowissenschaften am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf untersucht unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. May in einer wissenschaftlichen Studie den Einfluss der Halswirbelsäule auf Migräne, Kopf- und Gesichtsschmerz.

Wissenschaftlicher Hintergrund dieser Studie:

Kopf- und Gesichtsschmerzen und viele der begleitenden Symptome werden dem trigeminalen System, einem Nervensystem, das Kopf und Gesicht sensibel versorgt, zugeordnet. Der Einfluss der Nerven, die aus dem Bereich der oberen Halswirbelsäule entspringen, insbesondere des N. occipitalis major, wird derzeit wissenschaftlich diskutiert und ist Gegenstand dieses Projektes. Aus Tierversu-



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Gerichtsstand: Hamburg
USt-ID-Nr.: DE21 8618 948

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitzender)
Prof. Dr. Uwe Koch-Gromus
Joachim Prölls
Rainer Schoppik

Bankverbindung:
HSH Nordbank
Kto.-Nr.: 104364000; BLZ: 21050000
IBAN-Nr.: DE9721050000104364000
BIC: HSHNDE33

lich im Hirnstamm zusammenlaufen; man nennt das den trigeminozervikale Komplex. Klinisch lässt sich das Zusammenspiel trigeminaler und zervikaler Reizverarbeitung durch die hohe Korrelation von Nackenschmerzen und Kopf- und Gesichtsschmerz, sowie durch das Auftreten von Kopfschmerzen im Zusammenhang mit Erkrankungen oder Verletzungen der Halswirbelsäule belegen. Man kann davon ausgehen, dass der N. trigeminus und aus der Halswirbelsäule stammende Nerven nicht nur anatomisch im trigeminozervikalen Komplex zusammenlaufen, sondern auch funktionell miteinander verschaltet sind. Die Verschaltung dieser beiden Nervensysteme ist ein Erklärungsmodell für die Wirkungsweise des sogenannten GON-Blocks, einer Injektion an den N.occipitalis major, die bei chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen eingesetzt wird, wenn vorbeugende Medikamente wirkungslos oder kontraindiziert sind.

Ziel dieser Studie:

Die geplante Studie soll dazu beitragen, den Wirkmechanismus des GON-Blocks und gleichzeitig den Einfluss der oberen Halswirbelsäule auf die Kopf- und/oder Gesichtsschmerzhäufigkeit besser zu verstehen. Insbesondere soll untersucht werden, ob bei Patienten mit einer größeren Empfindlichkeit der Halswirbelsäule eine andere Wirkung durch die Injektion erzielt wird, als bei Personen mit unempfindlicher Halswirbelsäule. Die Ergebnisse könnten dazu beitragen, in Zukunft besser entscheiden zu können, für welche Kopf- und Gesichtsschmerz-Patienten ein GON-Block als wirksames Mittel zur Prävention empfohlen werden sollte.

Verfahren die in der Studie eingesetzt werden:

Untersuchung der Empfindlichkeit der Halswirbelsäule und des Gesichts:

Anhand eines Sets von dünneren und dickeren Plastikfäden (von Frey Filamente) und einem Pinsel wird die Wahrnehmungsempfindlichkeit in Ihrem Nacken und Gesicht getestet. Ohne dass Sie sehen können, welches Gerät verwendet wird, werden Sie gebeten zu äußern, sobald Sie eine Berührung spüren. Die Filamente werden dabei in zufälliger Reihenfolge im Wechsel mit dem Pinsel mehrfach sanft aufgesetzt. Dieser Test ist vollkommen schmerzfrei und dauert ca. 5 Minuten.

Druckschmerzschwellen werden bestimmt anhand eines Gerätes, mit dem ein langsam steigender Druck an verschiedenen Stellen Ihres Nackens und Gesichts ausgeübt wird. Sie werden aufgefordert, den Moment anzuzeigen, an dem sich das Gefühl von Druck zu einem Gefühl von Schmerz verändert. Der Test ist damit sofort beendet und wird pro Stelle 3x wiederholt (Dauer ca. 5 Minuten).

Manuelle Untersuchung der Halswirbelsäule:

Bei diesem Standardverfahren der Physiotherapie wird die Beweglichkeit und Druckempfindlichkeit Ihrer oberen Halswirbelsäule untersucht. Sie liegen in Bauchlage auf einer Therapieliege, während eine erfahrene Physiotherapeutin mit Zusatzausbildung in Manueller Therapie Ihre Nackenwirbel vorsichtig bewegt. Sie werden dabei aufgefordert jegliche Druckempfindlichkeit sofort zu äussern. Bei einer Schmerzwahrnehmung ist der Test sofort beendet. Diese Untersuchung dauert ca. 5 Minuten.

GON-Block:

Den GON-Block erhalten Sie nicht im Rahmen der Studie sondern als klinische Intervention zur Reduktion Ihrer Kopf- und/oder Gesichtsschmerzen. Eine Aufklärung zu der Intervention erhalten Sie demnach von dem behandelnden Neurologen.

Wie läuft die Untersuchung ab?

An dem ersten Untersuchungstag haben Sie zunächst die Möglichkeit mit dem oder der Studienverantwortlichen offene Fragen zu klären. Wenn Sie sich zur Teilnahme an der Studie entschlossen haben, werden Sie gebeten, die zugehörigen Einwilligungserklärungen zu unterzeichnen. Eine Kopie dieser Teilnehmerinformation sowie auch der von Ihnen unterschriebenen studienspezifischen Einverständniserklärung wird Ihnen ausgehändigt.

Sie erhalten dann einige Fragebögen zu Ihrer Person und zu Ihrer Erkrankung. Das Ausfüllen dauert ca. 15 Minuten. Danach erfolgt die oben beschriebene Untersuchung der Halswirbelsäule bevor der Arzt den Gon-Block durchführt.

Am zweiten Untersuchungstag - 4 Wochen nach dem GON-Block - wird der gesamte Untersuchungsablauf (ohne den GON-Block) wiederholt.

Während der gesamten Untersuchung besteht kontinuierlicher Kontakt zu unseren Mitarbeitern. Sie können die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen ohne dass dadurch Nachteile für Sie entstehen.

Ist ein Risiko mit der Untersuchung verbunden?

Die Untersuchung der Empfindlichkeit der Halswirbelsäule folgt einem etablierten, standardisierten Protokoll, der Quantitativen Sensorischen Testung, das in der Forschung und auch klinisch seit vielen Jahre eingesetzt wird. Es birgt keine Risiken. Einige der Tests basieren auf Schmerzangaben, d.h. sie werden eine Schmerzempfindung spüren. Sobald Sie diese geäußert und quantifiziert haben (auf einer Skala von 0-10 oder 0-100), ist der Test sofort beendet.

Die manuelle Untersuchung der Halswirbelsäule ist ein Routineverfahren aus der Physiotherapie. Es ist hervorzuheben, dass im Gegensatz zur Chiropraktik keine ruckartigen Bewegungen durchgeführt werden und keine Geräusche entstehen. Die Bewegungen und der Druck erfolgen langsam und sanft und sie haben jederzeit Kontrolle über die Bewegung. Auch hier kann eine Schmerzprovokation entstehen, sobald sie diese äußern ist der Test beendet.

Die Studie berücksichtigt zudem stets den Grundsatz, dass die Belange der Versuchsperson selbstverständlich Vorrang haben müssen (vgl. dazu Ziff. I.5,6 II. 4 und 6; revidierte Deklaration von Helsinki). Die Zahl der Versuchsteilnehmer wird auf das unbedingt notwendige Maß beschränkt.

Für den äußerst unwahrscheinlichen Fall, dass, wider Erwarten, Komplikationen auftreten, sind die Versuchsteilnehmer für die gesamte Dauer der Studie über die Haftpflichtversicherung des UKE versichert. Eine zusätzliche Wege-Unfallversicherung deckt die An- und Anreise zu den erforderlichen Untersuchungen ab.

Unter welchen Umständen darf ich bzw. darf ich nicht an der Studie teilnehmen?

Einschlusskriterien:

- chronische Migräne diagnostiziert anhand IHS Kriterien (Version III) von einem auf Kopfschmerzen spezialisierten Arzt der Kopfschmerzambulanz des UKE
- GON-Block zur Prävention von Migräne, Clusterkopfschmerz oder Gesichtsschmerz empfohlen
- mindestens 18 Jahre alt
- Schmerzkalendar über mindestens die vergangenen 4 Wochen vorhanden

Ausschlusskriterien:

- keine diagnostizierte Pathologie der Halswirbelsäule
- kein Trauma (z.B. Schleudertrauma) der Halswirbelsäule in der Vergangenheit
- Schwangerschaft, Stillzeit
- pro Monat zum Ausschluss eines Medikamenten-Übergebrauchskopfschmerz
- aus medizinischer Sicht relevante internistische, psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen
- Missbrauch von Alkohol und/oder Drogen

Welchen Nutzen haben Sie von der Untersuchung?

Da die Untersuchung eine Grundlagenarbeit zum Verständnis der funktionellen Interaktion zwischen dem N. occipitalis major sowie dem N. trigeminus dient, haben Sie selbst keinen direkten Nutzen durch Ihre Teilnahme. Sie helfen aber zu einem besseren Verständnis der Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten von Kopfschmerzerkrankungen beizutragen.

Ist die Teilnahme freiwillig, kann ich sie widerrufen?

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Durch Ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen unterstützen Sie maßgeblich die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung von primären Kopfschmerzerkrankungen. Sie können Ihre Teilnahme jederzeit, auch während der Untersuchung, ohne Angabe von Gründen widerrufen. Hieraus entstehen Ihnen keine Nachteile für eine eventuelle weitere ärztliche Betreuung und Behandlung.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet.

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Sie werden in Papierform und auf Datenträgern am Institut für systemische Neurowissenschaften aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben dem Studienleiter nur von diesem ausdrücklich dazu autorisierte Personen des Institutes für systemische Neurowissenschaften. Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert².

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Sie werden über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie informiert.

Wenn bei den Untersuchungen der Studienteilnehmer neben der eigentlichen Befundung etwas zutage kommt, was mit der aktuellen Studie bzw. der Erkrankung, die der Grund für die Untersuchung war, nichts zu tun hat und somit zusätzlich auffällt (Zufallsbefund), wird der Studienteilnehmer davon in Kenntnis gesetzt und ihm Unterstützung bei der diagnostischen Abklärung angeboten. Wer über Zufallsbefunde nicht informiert werden möchte, kann an dieser Studie gleichwohl teilnehmen.

Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung werden die bereits erhobenen Daten gelöscht oder anonymisiert² und in dieser Form weiter genutzt. Eine Löschung bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

Dieses Forschungsvorhaben ist durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch und fachrechtlich beraten worden.

¹ **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

² **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbar natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)

Art der Daten	<u>Studienspezifische Daten</u>	<u>Krankheitsspezifische Daten</u>	<u>Personenbezogene Daten</u>
Beispiele	Palpationsergebnis, Joint position error, Schmerzschwellen, von Frey Filamente	MIDAS, NDI, PHQ, Qualität, Dauer, Frequenz der Kopfschmerzen	Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, etc
Ort der Speicherung	Institut für Systemische Neurowissenschaften	Institut für Systemische Neurowissenschaften	Institut für Systemische Neurowissenschaften
Pseudonymisierung	ja	ja	nein
Zugriff auf den Pseudonymisierungsschlüssel	Studienmitarbeiter	Studienmitarbeiter	-
Zugriff auf die Daten	Studienmitarbeiter	Studienmitarbeiter	Studienmitarbeiter
Verantwortliche/r	Dr. Kerstin Lüdtke, Prof. Dr. Arne May	Dr. Kerstin Lüdtke, Prof. Dr. Arne May	Dr. Kerstin Lüdtke, Prof. Dr. Arne May

Tabelle 1: Übersicht über den Zugang, die Pseudonymisierung und die Speicherung im Rahmen der Studie erhobenen Daten.

Einwilligungserklärung:

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Datum der Aufklärung: _____

Straße und Hausnummer: _____

Postleitzahlen und Stadt: _____

Telefonnummer: _____

Email: _____

Ich willige in die Teilnahme an dem oben beschriebenen Forschungsvorhaben ein: **ja / nein**

Ich willige in den oben beschriebenen Datenschutz für dieses Forschungsvorhaben ein: **ja / nein**

Ich willige ein, dass mein Hausarzt _____ (Name, Anschrift)
über meine Teilnahme an der Studie informiert wird:

ja / nein

Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet:

ja / nein

Ich möchte über Zufallsbefunde informiert werden?

ja / nein

Eine Kopie der Information und Einwilligungserklärung wurde mir ausgehändigt.

Hamburg, den

Patientin/Patient

(Unterschrift Patient/-in)

Aufklärende(r) Studienleiter/-in

(Name Studienleiter/-in in Druckbuchstaben)

Unterschrift Studienleiter/-in

(Unterschrift Studienleiter/-in, zugleich Beglaubigung der obigen Unterschriften)

7.4 Kopfschmerzfragebogen

Datum:
Probandennummer:

FRAGEBOGEN KOPF- ODER GESICHTSSCHMERZEN UND PHYSIOTHERAPIE

1. Alter: _____

2. Geschlecht:
 weiblich männlich

3. Haben Sie aktuell Kopfschmerzen oder Gesichtsschmerzen?
 ja nein

Wie lange ist die letzte Schmerzattacke her? _____Tage

4. Auf welcher Seite sind ihre Kopfschmerzen oder Gesichtsschmerzen für gewöhnlich?
 rechts
 links
 beidseits

5. Wie stark sind Ihre Kopfschmerzen oder Gesichtsschmerzen maximal auf einer Skala von 0 bis 10? _____

6. Wie stark sind Ihre Kopfschmerzen oder Gesichtsschmerzen minimal auf einer Skala von 0 bis 10? _____

7. Wie viele Schmerz-Attacken habe sie ca. am Tag _____

8. Insgesamt leiden Sie unter Kopfschmerzen oder Gesichtsschmerzen seit: _____ Jahren

9. Haben Sie aktuell Nackenschmerzen?
 ja nein

10. Gibt es einen Auslöser für Ihre Kopf-, Gesichts- oder Nackenschmerzen, z.B. einen Unfall o.ä.?
 ja nein

Wenn ja:
Was war der Auslöser? _____
Wann ist das geschehen? _____

11. Haben Sie eine diagnostizierte Kieferproblematik
 ja nein

12. Haben Sie eine Aufbissschiene?
 ja nein

Wenn ja:
Tragen Sie diese? ja nein

13. Ihre Körpergröße in cm _____ Ihr Körpergewicht in kg _____

14. Welche körperlichen Symptome treten zusätzlich zum Kopf- oder Gesichtsschmerz auf

- gar keine	<input type="checkbox"/>
- Ruhebedürfnis	<input type="checkbox"/>
- Übelkeit	<input type="checkbox"/>
- Erbrechen	<input type="checkbox"/>
- Überempfindlichkeit der Haut/Kopfhaut	<input type="checkbox"/>
- Zunahme b. Belastung/beim Bücken/Niesen/Pressen/Anstrengung etc.	<input type="checkbox"/>
- Schwindel	<input type="checkbox"/>
- Bewegungsunruhe	<input type="checkbox"/>
- Nackenschmerzen	<input type="checkbox"/>
- Nackenschmerzen auch ohne KS	<input type="checkbox"/>
- sonstige	<input type="checkbox"/> _____

7.5 MIDAS Fragebogen

Datum: _____

Probandennummer: _____

Midas Fragebogen

Anleitung: Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen über ALLE Kopfschmerzattacken, die Sie in den letzten 4 Wochen hatten. Füllen Sie das Kästchen neben jeder Frage mit der entsprechenden Zahl aus. Schreiben Sie 0, wenn die Antwort negativ ist.

1. An wie vielen Tagen in den letzten 4 Wochen sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen? Tage

2. An wie vielen Tagen war in den letzten 4 Wochen Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule um die Hälfte oder mehr eingeschränkt?
Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angaben, NICHT dazu!!! Tage

3. An wie vielen Tagen in den letzten 4 Wochen konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Hausarbeit verrichten? Tage

4. An wie vielen Tagen in den letzten 4 Wochen war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr eingeschränkt?
Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angaben, NICHT dazu!!! Tage

5. An wie vielen Tagen in den letzten 4 Wochen haben Sie an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht teilnehmen können? Tage

Ergebnis: _____ **Tage**

7.6 Neck Disability Index



Fortbildungen für orthopädische Medizin und manuelle Therapie

Neck Disability Index – deutsche Version

Der folgende Fragebogen dient der Erfassung von Beschwerden und Problemen bei alltäglichen Aktivitäten, die durch Ihre Halswirbelsäule verursacht werden.

Bitte beantworten Sie alle Fragen gemäß Ihrem aktuellen Zustand. Sollten Sie momentan keine Beschwerden haben, dann bewerten Sie die Fragen entsprechend Ihrem Zustand in der vergangenen Woche.

Sollten zwei Aussagen auf Ihren aktuellen Zustand zu treffen, kreuzen Sie bitte nur die Aussage an, die am ehesten zu trifft.

Nr.	Frage	A
1	Schmerzintensität	
	Momentan habe ich keine Schmerzen	
	Der Schmerz ist momentan sehr gering	
	Der Schmerz ist momentan erträglich	
	Der Schmerz ist momentan stark	
	Der Schmerz ist momentan sehr stark	
	Der Schmerz ist momentan unvorstellbar stark	
2	Körperliche Fürsorge (z.B. Waschen, Anziehen)	
	Normalerweise kann ich für mich selber sorgen - ohne zusätzliche Schmerzen	
	Normalerweise kann ich für mich selber sorgen - aber es löst Schmerzen aus	
	Für mich selber zu sorgen ist schmerzhaft, ich bin dabei langsam und vorsichtig	
	Ich schaffe es für mich selber zu versorgen, brauche aber Hilfe	
	Wenn ich für mich Sorge, brauche ich bei den meisten Dingen täglich Hilfe	
	Ich bleibe im Bett, ziehe mich nicht an und wasche mich nur mit Mühe	
3	Heben	
	Ich kann schwere Gegenstände ohne zusätzliche Schmerzen heben	
	Ich kann schwere Gegenstände heben, dies löst aber zusätzliche Schmerzen aus	
	Wegen der Schmerzen kann ich keine schweren Gegenstände vom Boden heben. Wenn sie ideal positioniert sind (z.B. auf dem Tisch) geht es aber durchaus	
	Wegen den Schmerzen kann ich keine leichten oder mittelschweren Gegenstände vom Boden heben. Wenn sie ideal positioniert sind (z.B. auf dem Tisch) geht es aber durchaus	
	Ich kann nur leichte Gegenstände heben	
	Ich kann keine Gegenstände heben oder tragen	
4	Lesen	
	Ich kann uneingeschränkt lange lesen ohne dabei Nackenschmerzen zu verspüren	
	Ich kann mit geringen Nackenschmerzen uneingeschränkt lange lesen	
	Ich kann mit erträglichen Nackenschmerzen uneingeschränkt lange lesen	
	Ich kann aufgrund meiner Nackenschmerzen nicht viel lesen	
	Ich kann aufgrund meiner Nackenschmerzen kaum lesen	
	Ich kann aufgrund meiner Nackenschmerzen nicht lesen	
5	Kopfschmerzen	
	Ich habe keine Kopfschmerzen	
	Ich habe leichte Kopfschmerzen, die unregelmäßig auftreten	
	Ich habe erträgliche Kopfschmerzen, die unregelmäßig auftreten	
	Ich habe erträgliche Kopfschmerzen, die regelmäßig auftreten	
	Ich habe starke Kopfschmerzen, die regelmäßig auftreten	
	Ich habe fast ständig Kopfschmerzen	

Nr.	Frage	A
6	Konzentration	
	Ich kann mich ohne Probleme konzentrieren	
	Ich kann mich mit geringen Schwierigkeiten konzentrieren	
	Ich habe einige Schwierigkeiten mich zu konzentrieren	
	Ich habe starke Schwierigkeiten mich zu konzentrieren	
	Ich habe sehr starke Schwierigkeiten mich zu konzentrieren	
	Ich kann mich nicht konzentrieren	
7	Arbeit	
	Ich kann so viel arbeiten wie ich will	
	Ich kann nicht mehr als meine täglich Arbeit verrichten	
	Ich kann nur einen Teil meiner täglichen Arbeit verrichten	
	Ich kann meine tägliche Arbeit nicht verrichten	
	Ich kann fast keine Arbeit verrichten	
	Ich kann keine Arbeit verrichten	
8	Auto fahren	
	Ich kann mein Auto ohne Nackenschmerzen fahren	
	Ich kann mein Auto mit geringen Nackenschmerzen so lange wie ich möchte fahren	
	Ich kann mein Auto mit erträglichen Nackenschmerzen so lange wie ich möchte fahren	
	Aufgrund meiner Nackenschmerzen kann ich mein Auto nicht so lange fahren wie ich will	
	Aufgrund meiner Nackenschmerzen kann ich selber kaum Auto fahren	
	Aufgrund meiner Nackenschmerzen kann ich selber nicht Auto fahren	
9	Schlafen	
	Ich habe keine Schwierigkeit im Schlaf	
	Mein Nachtschlaf ist sehr gering erschwert (<1 Stunde schlaflos)	
	Mein Nachtschlaf ist gering erschwert (1-2 Stunden schlaflos)	
	Mein Nachtschlaf ist erträglich erschwert (2-3 Stunden schlaflos)	
	Mein Nachtschlaf ist stark erschwert (3-5 Stunden schlaflos)	
	Mein Nachtschlaf ist völlig gestört (5-7 Stunden schlaflos)	
10	Freizeitaktivität (FA) - Erholung	
	Ich kann mich in allen FA ohne Nackenschmerzen engagieren	
	Ich kann mich in allen FA mit wenig Nackenschmerzen engagieren	
	Aufgrund meiner Nackenschmerzen kann ich mich nicht in allen FA engagieren	
	Aufgrund meiner Nackenschmerzen kann ich mich nur in wenigen FA engagieren	
	Aufgrund meiner Nackenschmerzen kann ich kaum FA durchführen	
	Aufgrund meiner Nackenschmerzen kann ich keine FA durchführen	

Auswertung:

- Geringe Beschwerden werden mit 0, die stärksten Beschwerden mit maximal 5 Punkten bewertet. Die Maximalpunktzahl beträgt somit 50 Punkte.
- Die erreichte Punktzahl wird zunächst durch die mögliche Gesamtpunktzahl geteilt. Dieser Wert wird mit 100% multipliziert und ergibt den Score
 - (Aktuelle Einschränkung : 50) X 100% = Score im NDI
- Der NDI kann sowohl in der Erstbefundung als auch in der Verlaufskontrolle verwendet werden.
- Ein Score von $\leq 8\%$ kennzeichnet Patienten mit einer geringen Symptomatik
- Ein Score von > 40 kennzeichnet Patienten mit einer sehr schweren Symptomatik, der auch eine Chronifizierung begünstigt (zum Beispiel bei Schleudertraumapatienten).
- Die minimal messbare Veränderung beträgt 5 Punkte oder 10% der Gesamtpunktzahl (Vernon et al. 1991). Die minimal klinisch relevante Veränderung wird in Studien mit unterschiedlichen Werten angegeben und liegt zwischen 3,5-9,5 (Schellingerhout et al. 2012). Nach Jorritsma et al. (2012) sollte die Veränderung 8,4 Punkte für ein klinisch relevantes Ergebnis betragen.

Jorritsma W, Dijkstra PU, de Vries GE et al. Detecting relevant changes and responsiveness of Neck Pain and Disability Scale and Neck Disability Index. *European Spine Journal*. 2012; 21: 2550.

Schellingerhout JM, Verhagen JM, Heymans HM et al. Measurement properties of disease-specific questionnaires in patients with neck pain: a systematic review. *Qual Life Res*. 2012; 21: 659.

Vernon, H., & Mior, S., The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 1991; 14: 409.

Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J et al. Derivation of a clinical prediction rule to identify with chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. *Pain*. 2013; 154: 2198.

7.7 PHQ-9 Fragebogen

GESUNDHEITSFRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN (PHQ-9)

Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie die für Sie passende Antwort an)	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Aktivitäten	0	1	2	3
2. Niedergeschlagenheit, Bedrücktheit oder Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3
3. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	0	1	2	3
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	0	1	2	3
5. Verminderter Appetit oder übermässiges Bedürfnis zu essen	0	1	2	3
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0	1	2	3
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	0	1	2	3
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen aufgefallen sein könnte? Oder waren Sie im Gegenteil eher „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0	1	2	3
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + + +
=Total Score:

Wenn eines oder mehrere der bisher in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

Überhaupt nicht

Etwas erschwert

Relativ stark erschwert

Sehr stark erschwert

Entwickelt von Dr. Robert L. Spitzer, Dr. Janet B.W. Williams, Dr. Kurt Kroenke und Kollegen, mit Unterstützung von Pfizer Inc. Es ist keine Erlaubnis zur Vervielfältigung, Übersetzung, Anzeige oder Weiterverbreitung erforderlich.

7.8 GROC Fragebogen

Datum:

Probandennummer:

Globale Einschätzung des Behandlungseffektes

Sie haben vor ca. 4 Wochen einen GON-Block erhalten. Wie würden Sie den Effekt der Therapie auf Ihren Schmerzen bewerten? Bitte kreuzen Sie das am ehesten zutreffende Kästchen an.

-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	

sehr starke
Verschlechterung

kein
Effekt

sehr starke
Verbesserung

Kamper et al., 2009

7.9 ASC-12 Fragebogen

Datum:

Probandennummer:

Allodynie Symptom Checkliste (ACS-12)

Frage: Wie häufig haben Sie während ihrer stärksten Kopfschmerzen eine unangenehme Empfindung oder verstärkte Schmerzen bei folgenden Handlungen?	Nicht auf mich zutreffend	Nie	Selten	Weniger als in der Hälfte aller Fälle	In der Hälfte aller Fälle oder öfter
	Score: 0	Score: 0	Score: 0	Score: 1	Score: 2
Tragen einer Kette					
Tragen von Ohrringen					
Tragen einer Brille					
Tragen von enger Kleidung					
Tragen eines Zopfes					
Tragen von Kontaktlinsen					
Gesicht rasieren					
Duschen					
Haare kämmen					
Ablegen des Kopfes auf ein Kissen					
Kälte					
Hitze					
Total Score:					
Summe:					

Allodynie	Summe
Keine	0-2
Mild	3-5
Mittelgradig	6-8
Hochgradig	9 oder mehr

Jakubowski et al., 2005– eigene Übersetzung Miriam Striehl 2018

7.10 Dokumentationsbogen

Probandennummer:

Datum:

Test	Ergebnis		Bemerkung?																																
Active range of motion Cx	E Limitiert ja / nein Schmerz ja / nein	F Limitiert ja / nein Schmerz ja / nein																																	
	LF l Limitiert ja / nein Schmerz ja / nein	LF r Limitiert ja / nein Schmerz ja / nein																																	
	Rot l Limitiert ja / nein Schmerz ja / nein	Rot r Limitiert ja / nein Schmerz ja / nein																																	
Von Frey Filamente Taktile detektions- schwelle MDT	V1 links Start: 16mN von Frey Schmerz ja/nein <table border="1"> <thead> <tr> <th>unterschwellig</th> <th>Überschwellig/spürbar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> </tbody> </table>	unterschwellig	Überschwellig/spürbar	<input type="text"/>	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/>	<input type="text"/> mN	<input type="text"/>	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	V1 rechts Start: 16mN von Frey Schmerz ja/nein <table border="1"> <thead> <tr> <th>unterschwellig</th> <th>Überschwellig/spürbar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> mN</td> <td><input type="text"/> mN</td> </tr> </tbody> </table>	unterschwellig	Überschwellig/spürbar	<input type="text"/>	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/>	<input type="text"/> mN	<input type="text"/>	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN	
unterschwellig	Überschwellig/spürbar																																		
<input type="text"/>	<input type="text"/> mN																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/>																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/>																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN																																		
unterschwellig	Überschwellig/spürbar																																		
<input type="text"/>	<input type="text"/> mN																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/>																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/>																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN																																		
<input type="text"/> mN	<input type="text"/> mN																																		
Allodynie	V1 links	V1 rechts																																	
Pinsel	Schmerzhaft ja / nein	Schmerzhaft ja / nein																																	
Algometer	V1 links	V1 rechts																																	
Druckschmerz- Schwelle	1. Messung	1. Messung																																	
	2. Messung	2. Messung																																	
	3. Messung	3. Messung																																	
Algometer	Masseter links	Masseter rechts																																	
Druckschmerz- Schwelle	1. Messung	1. Messung																																	
	2. Messung	2. Messung																																	
	3. Messung	3. Messung																																	

Probandennummer:

Datum:

PinPrick Mechanische Schmerzschwelle MPT	V1 links Start: 8mN Pin Prick Schmerzhaft ja/nein	V1 rechts Start: 8mN Pin Prick																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stumpf</th> <th>Spitz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> </tbody> </table>	Stumpf	Spitz	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stumpf</th> <th>Spitz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> </tbody> </table>	Stumpf	Spitz	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN
Stumpf	Spitz																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
Stumpf	Spitz																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
Algometer Druckschmerzschwelle	Protuberantia Occipitalis linie zum Mastoid Li GON, empfindlichster Punkt	Protuberantia Occipitalis Linie zum Mastoid Re GON, empfindlichster Punkt																																
	1. Messung	1. Messung																																
	2. Messung	2. Messung																																
	3. Messung	3. Messung																																
	C2 links	C2 re																																
	1. Messung	1. Messung																																
	2. Messung	2. Messung																																
	3. Messung	3. Messung																																
Pin Prick Mechanische Schmerzschwelle MPT	C2 links Start: 8mN Pin Prick	C2 rechts Start: 8mN Pin Prick																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stumpf</th> <th>Spitz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> </tbody> </table>	Stumpf	Spitz	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stumpf</th> <th>Spitz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> <tr><td>mN</td><td>mN</td></tr> </tbody> </table>	Stumpf	Spitz	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN	mN
Stumpf	Spitz																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
Stumpf	Spitz																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
mN	mN																																	
Allodynie Pin sel	C2 links Schmerzhaft ja / nein	C2 rechts Schmerzhaft ja / nein																																

Probandennummer:

Datum:

<p>Manual joint palpation C0-3</p> <p>Reproduction and resolution</p>	<p>C1 - unilateral li Schmerzprovokation: ja/nein Ausstrahlend ja / nein Bekannter Schmerz? J / N Resolution max 5 Sek? J/ N NRS</p> <p>C2 - unilateral li Schmerzprovokation: ja/nein Ausstrahlend ja / nein Bekannter Schmerz? J/ N Resolution max 5 Sek? J/ N NRS</p> <p>C3 - unilateral li Schmerzprovokation: ja/nein Ausstrahlend ja / nein Bekannter Schmerz? J/ N Resolution max 5 Sek? J/ N NRS</p>	<p>C1 - unilateral re Schmerzprovokation: ja/nein Ausstrahlend ja / nein Bekannter Schmerz? J/ N Resolution max 5 Sek? J/ N NRS</p> <p>C2 - unilateral re Schmerzprovokation: ja/nein Ausstrahlend ja / nein Bekannter Schmerz? J/ N Resolution max 5 Sek? J/ N NRS</p> <p>C3 - unilateral re Schmerzprovokation: ja/nein Ausstrahlend ja / nein Bekannter Schmerz? J/ N Resolution max 5 Sek? J/ N NRS</p>	
<p>Cervicogenic slump</p> <p>(Nur Bei Beschwerden oberhalb BWS Knieflex)</p>	<p>links: Knie-Ext</p> <p>Schmerz ja/nein</p> <p>NRS:</p> <p>wo?</p> <p>Entlastung bei Knieflex ja/nein</p>	<p>rechts: Knie-Ext</p> <p>Schmerz ja/nein</p> <p>NRS:</p> <p>wo?</p> <p>Entlastung bei Knieflex ja/nein</p>	

DIAGNOSE:

7.11 Dokumentation von Taubheit nach 30 Minuten und Befinden nach 24 Stunden

Probandennummer:

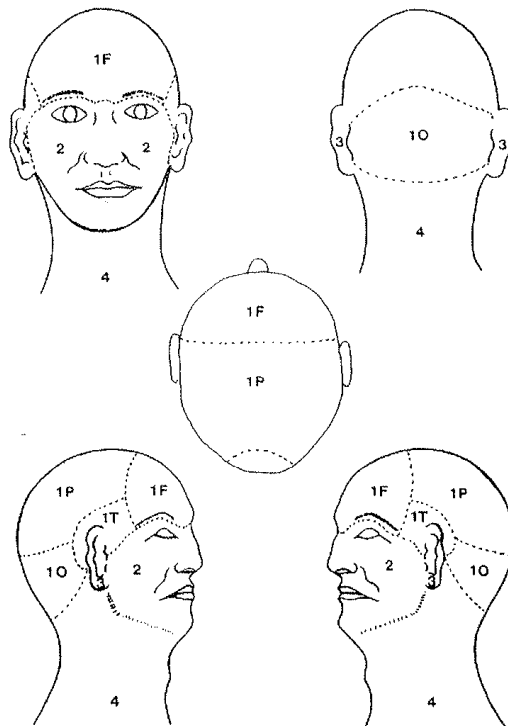
Datum:

Zeitpunkt GON:

Zeitpunkt Testung:

Taubheit 30 Minuten nach GON

GON-Block



■ Vollständige Anästhesie
--- Unvollständige Anästhesie

Telefonat 24h nach GON-Block:

Wie lange war es taub?

Hatten Sie eine Kopfschmerz-Attacke?

7.12 Pin-Prick – Auszug aus dem Benutzerhandbuch



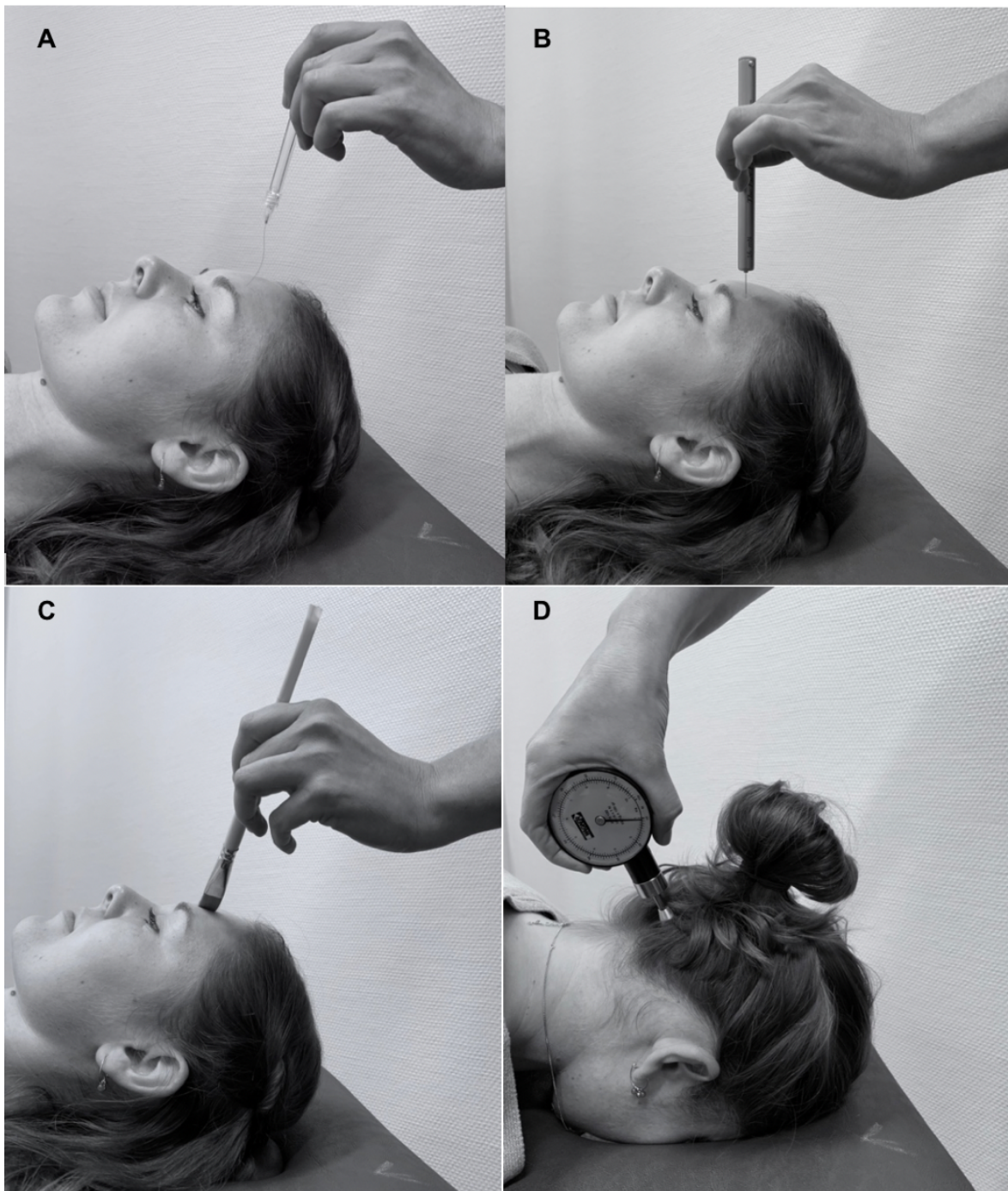
3. Bestandteile eines Sets

- 7 verschiedene Nadelreiz-Stimulatoren mit standardisierten Stimulusintensitäten
- Set für leichte Berührungsreize:
 - Bürste: SenseLab™ Brush-05
 - Wattestab: Böttger 09.143.9105
 - Wattebausch (Q-Tip) an einem elastischen Kunststoff-Streifen
- Metronom als Taktgeber bei Wind-Up-Messungen: Korg MA-1
- Aufbewahrungsbox
- Benutzerhandbuch mit Prüfzertifikat



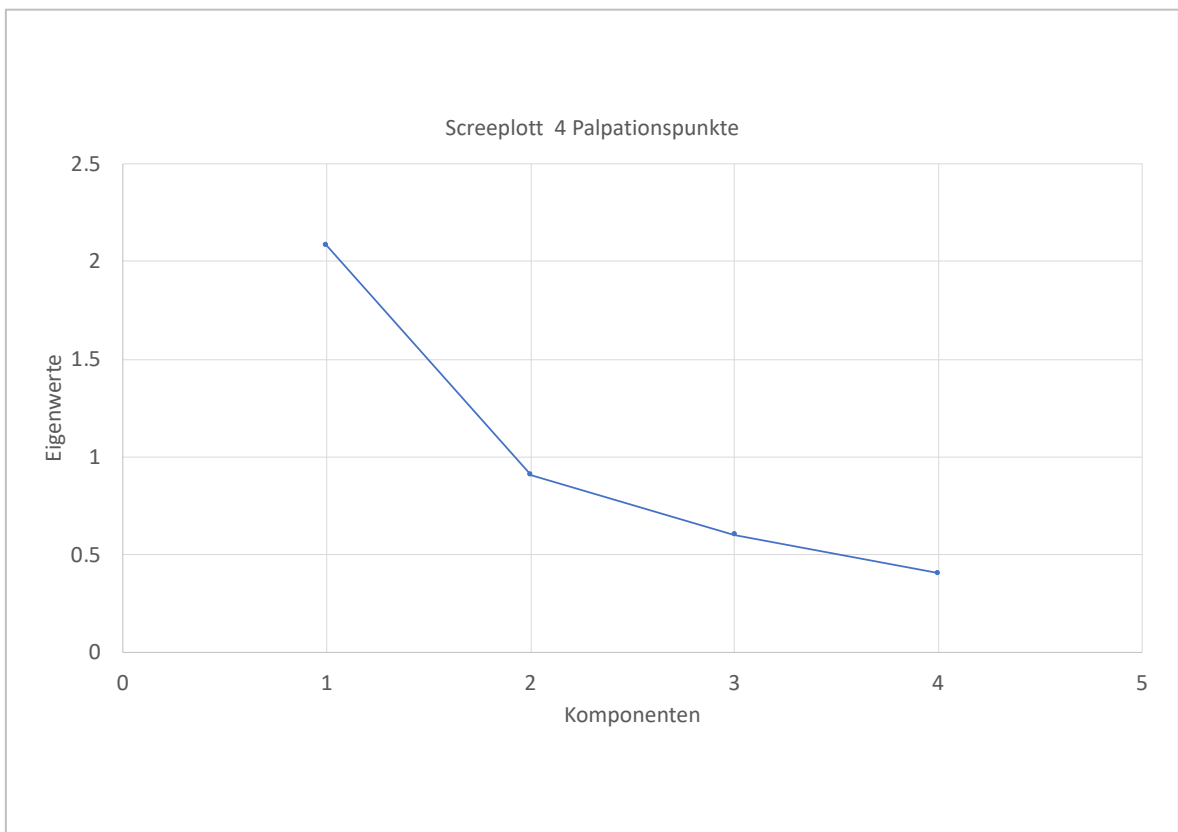
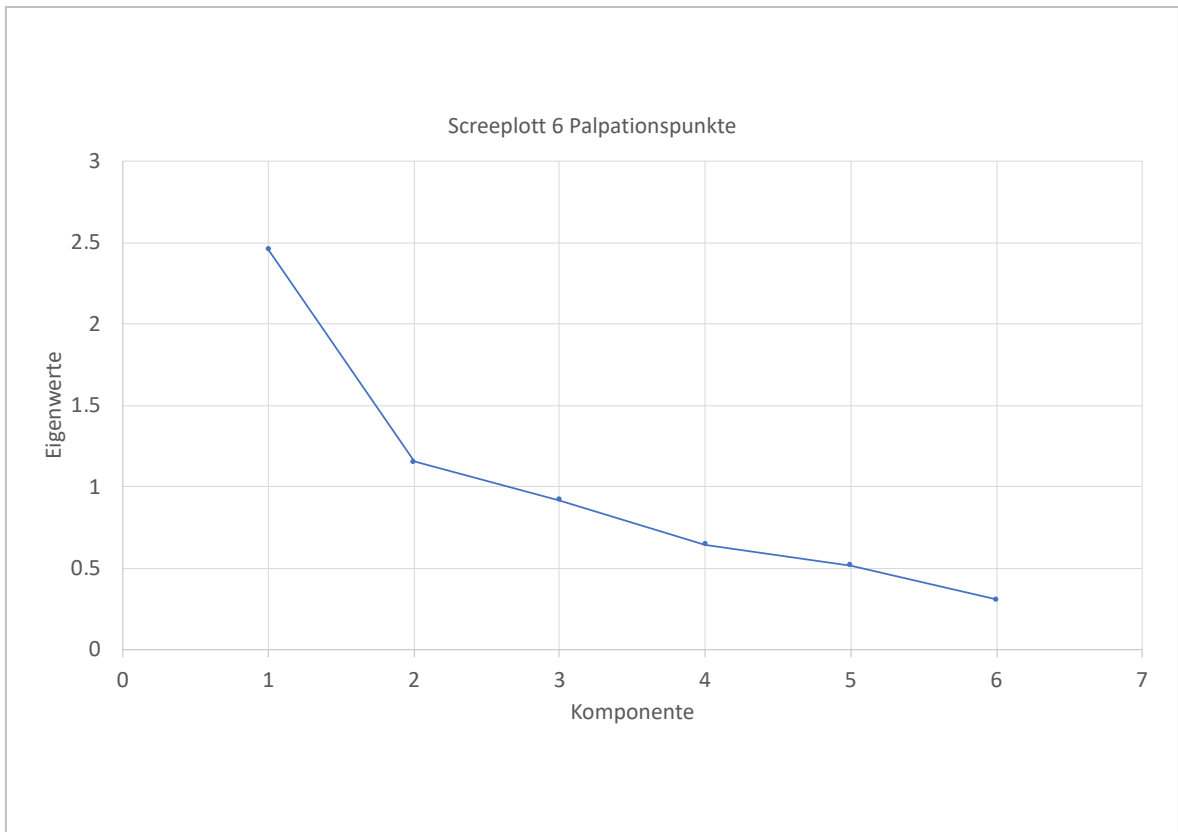
Abbildung 1: Komplettes PinPrick Stimulator Set

7.13 Quantitative sensorische Testung – exemplarische Abbildung



A: Taktile Detektionsschwelle mittels von Frey Haar; B Mechanische Schmerzschwelle mittels Pin-Prick; C Pinsel-Allodynie; A-C Testung im innervationsgebiet des ersten Ast des Nervus trigeminus; D Druckschmerzschwelle über dem Nervus occipitalis major (GON); eigene Bilder.

7.14 Scree-Plot für sechs und vier Palpationspunkte



8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei allen Teilnehmenden der Studie bedanken, die durch die zusätzlichen Untersuchungen zur Forschung beigetragen haben und von denen ich auch im Gespräch viel über die Bürde der chronischen Migräne im täglichen Leben gelernt habe.

Ich danke ganz besonders meiner Doktormutter Prof. Kerstin Lüdtkke, PhD, für die Bereitstellung des Forschungsprojektes und die Unterstützung im gesamten Verlauf. Sie hat mir mit Ratschlägen zur Seite gestanden, in fruchtbaren Diskussionen geholfen meine Gedankengänge einzuordnen und meine Entwicklung gefördert. Von ihr habe ich gelernt, was ich mir selbst zutrauen kann und durch ihre Anstöße viel Motivation gewonnen. Durch sie habe ich erfahren, wie wissenschaftliche Arbeitsweise in der Physiotherapie auf hohem Niveau gelebt werden kann und wieviel Freude der wissenschaftliche Diskurs bringen kann. Herzlichen Dank dafür!

Vielen Dank auch an die Arbeitsgruppe Schmerz des Instituts für systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für den Austausch, für den Jour fix, für die gemeinsamen Mittagspausen, für die Probandenrekrutierung und die Möglichkeit Räume und Material im Rahmen meiner Anstellung als wissenschaftliche Mitarbeiterin zu nutzen. Hier möchte ich insbesondere Prof. Dr. Arne May für die Beratung und Betreuung im Projekt vor Ort danken. Von ihm und Prof. Lüdtkke stammen die ursprüngliche Idee zum Projekt und ich danke ihm, dass er mir das Vertrauen entgegengebracht hat, es zu übernehmen und mich in meiner wissenschaftlichen Entwicklung gefördert und herausgefordert hat. Auch den Ärzten Dr. Christian Ziegeler und Dr. Sima Daneshkhah möchte ich danken für die Integration des Forschungsprojektes in ihren Arbeitsablauf in der Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf.

Weiterhin danke ich der Hochschule Fresenius, die mir ermöglichte meine Datenerhebung zu beginnen und mich hierfür freistellte, sowie dem gesamten Team der Physiotherapiepraxis Activatio. Die Kolleginnen und Kollegen und Arbeitgeber haben mir ebenfalls die Umsetzung der Datenerhebung durch flexible Umstellungen der Arbeitszeit ermöglicht und mich in ihrer Funktion als „Traumteam“ unterstützt.

Ich bedanke mich bei Thomas Schöttker-Königer für den regen Austausch über Regressionen und latente Konstrukte und die abfärbende Begeisterung für Statistik.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen engen Freunden für ihre Begeisterung für das Projekt, ihr Verständnis für durchgearbeitete Wochenenden, Urlaube und Feierabende und für ihren Rückhalt im gesamten Verlauf der Promotion. Besonders möchte ich Marcel danken, der mich unterstützte, motivierte, als Gesprächspartner half mich zu strukturieren und kritisch zu hinterfragen und mich, wenn notwendig, mit den passenden Kolonhydraten bei Laune hielt.

9 Lebenslauf

Annika Schwarz



Physiotherapeutin M. Sc. OMPT
Geboren 1982

Lehrtätigkeit

- | | |
|-------------|---|
| 2015 – 2020 | Hochschule Fresenius Hamburg – Dozentin und Wissenschaftliche Mitarbeiterin |
| 2014 – 2019 | Prof. Grewe Schule Osnabrück – Lehraufträge |
| 2015 – 2018 | Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst Hildesheim – Lehraufträge im Bachelorstudiengang ELP |

Berufliche Erfahrungen in der Physiotherapie

- | | |
|--------------|--|
| 2011 – heute | Physiotherapeutin – angestellt in zwei Praxen in Hamburg |
| 2006 – 2011 | Physiotherapeutin – angestellt in zwei Praxen in München |

Forschung und Weitere Tätigkeiten

- | | |
|--------------|---|
| 2020 – heute | Universität zu Lübeck Institut für Gesundheitswissenschaften – Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Studiengang B.Sc. Physiotherapie. |
| 2018 – 2020 | Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf – Wissenschaftliche Mitarbeiterin: Neben eigenem Promotionsprojekt Mitarbeit in der Arbeitsgruppe Schmerz unter der Leitung von Prof. Dr. Arne May |
| 2018 – heute | Beirat des Deutschen Verband für Manuelle Therapie DVMT e.V. – wissenschaftlicher Beirat |
| 2017 – 2018 | Mitarbeit in Forschungsgruppe zu Diagnostik und Therapie von zervikogenem Kopfschmerz, Migräne und Spannungskopfschmerz unter der Leitung von Prof. Dr. Kerstin Lütke |

Schul- und akademische Ausbildung

2018 – heute	Promotion (Dr. rer. hum. biol.) an der Universität zu Lübeck
2010 – 2013	Master für Medizinalfachberufe (ELP) an der HAWK Hildesheim, Schwerpunkt disziplinäre Forschung – Master of Science und OMT-DVMT
2002 – 2006	Bachelorstudium Physiotherapie an der Europa Fachhochschule Fresenius, Idstein – Bachelor of Health (NL)
2002	Abitur – Gymnasium Martin-Luther-Schule, Universitätsstadt Marburg

Publikation aus den Daten des Dissertationsprojektes

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden in dem internationalen Fachjournal Cephalgia im Review-Verfahren zur Publikation angenommen (Impactfaktor 2019: 4,868).

Ethikvotum: Ärztekammer Hamburg PV5757 (23.10.2018)

Registrierung: Deutsches Register für klinische Studien DRKS00015995

Schwarz A, Ziegeler C, Daneshkhah S, May A, Luedtke K (2020): Predicting the outcome of the greater occipital nerve block - an observational study on migraine patients with and without musculoskeletal cervical impairment. Zur Publikation angenommen am 6.8.2020 bei Cephalgia, 1-12.

Weitere relevante Publikationen, Preise und Kongressbeiträge

2020	Meise R, Schwarz A , Luedtke K: Systematic review of patient education respectively cognitiv behavioral treatment for adults with migraine. (eingereicht bei Cephalgia)
2020/2021	Schwarz A , May A, Carvalho GF, Daneshkhah S, Luedtke K, (2020 digital/geplante Präsenz-Präsentation 2021): Effect of Greater Occipital Nerve-Block on Headache Frequency in Chronic Migraine Patients According to the Response to Cervical Spine Manual Palpation. Posterpräsentation, Internationalen Schmerzkongresses: IASP Worldcongress, Amsterdam – verschoben aufgrund von Covid-19.
2020	Schwarz A , Ziegeler C, Daneshkhah S, May A, Luedtke K (2020): Beobachtungsstudie zur Auswirkung einer Nervenblockade des Nervus occipitalis major auf die Kopfschmerzfrequenz von chronischen Migräne-Patienten in Abhängigkeit zur Schmerzantwort auf eine manuelle Palpation der oberen Halswirbelsäule. Online Poster-Präsentation, Deutscher Schmerzkongress, Mannheim.
2020	Luedtke K, Starke W, von Korn K, Szikszay T, Schwarz A , May A (2020): Neck treatment compared to aerobic exercise in migraine – a preference-based clinical trial. Cephalgia Reports 3, 1-9.

- 2019 Meise R, **Schwarz A**, Luedtke K (2019): Patient education for adults with migraine. Systematic review of patient education and cognitive behavioural treatment for adults with migraine. Poster für den International Headache Congress (IHC) in Dublin.
- 2019 Carvalho GF*, **Schwarz A***, Szikszay TM, Adamczyk W, Bevilaqua-Grossi D, Luedtke K (2019): Physical therapy and migraine: Musculoskeletal and balance dysfunctions and their relevance for clinical practice. Brazilian Journal of Physical Therapy 24, 306 – 317. ***geteilte Erstautorenschaft.**
- 2019 Anarte E, Carvalho GF, **Schwarz A**, Luedtke K, Falla D. (2019): Can physical testing be used to distinguish between migraine and cervicogenic headache sufferers? A protocol for a systematic review. BMJ open 9, 1-5.
- 2019 Teilnahme an der **European Pain School** in Siena zum Thema Kopfschmerz (2019). **Vortrag:** The effectiveness of physiotherapy compared to aerobic exercise for the reduction of the headache frequency in patients with migraine – a pragmatic and preference-based clinical trial.
- 2018 Szikszay TM, Hoenick S, von Korn K, Meise R, **Schwarz A**, Starke W, Luedtke K (2019): Which Examination Tests Detect Differences in Cervical Musculoskeletal Impairments in People With Migraine? A Systematic Review and Meta-Analysis. Physical Therapy 99, 549-569.
- 2014 **Schwarz, A**, Probst, A, Feltz, A (2014): Patientenberatung in der neuromuskuloskelettalen Physiotherapie – Interviews mit Orthopädischen Manualtherapeutinnen und Manualtherapeuten (OMTs). Posterpräsentation am IFK Wissenschaftstag, ausgezeichnet mit dem Master-Posterpreis, Bochum.

Hamburg den 01.09.2020