

Neurostimulationsverfahren bei Kopfschmerz

Neurostimulationsverfahren können eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit von primären Kopfschmerzen wie etwa Migräne und Clusterkopfschmerz sein. Man unterscheidet invasive Verfahren, bei denen ein Stimulator mit Elektroden implantiert wird, und nicht invasive Verfahren, bei denen zum Teil portable Geräte vom Patienten selbst eingesetzt werden. Invasive Verfahren wie die Nervus-occipitalis-Stimulation oder die Stimulation am Ganglion sphenopalatinum beim chronischen Clusterkopfschmerz sollten therapieresistenten Fällen vorbehalten sein. In letzter Zeit wurden einige nicht invasive Neurostimulationsverfahren entwickelt, die in der Regel gut verträglich sind und auch Patienten angeboten werden können, deren Kopfschmerzen nicht therapieresistent sind. In dieser Übersicht werden mit Schwerpunkt auf die Entwicklungen im Bereich nicht invasive Stimulation aktuelle Studienergebnisse diskutiert.



Franz Riederer

von Franz Riederer

Nicht invasive Neurostimulation bei Migräne Externe Trigeminsstimulation

Mittels eines kleinen Gerätes (Cefaly®), das ähnlich wie eine Brille getragen oder auf die Stirne aufgeklebt wird, erfolgt die bilaterale elektrische Stimulation des N. ophtalmicus über die Äste N. supraorbitalis und N. trochlearis (Abbildung 1a). Es wird mit Rechteckimpulsen mit einer Frequenz von 60 Hz und einer Stromstärke von 1 bis 16 mA über 20 Minuten täglich stimuliert. Die Wirksamkeit bei der episodischen Migräne wurde in einer randomisierten, Sham-kontrollierten Studie mit 67 Patienten gezeigt, wobei es in der Verumgruppe, nicht aber in der Sham-Gruppe im dritten Behandlungsmonat zu einer signifikanten Reduktion der Migränefrequenz und der Kopfschmerztag kam (von $6,9 \pm 3,0$ Migränetagen auf $4,8 \pm 3,4$) (1). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren knapp nicht signifikant. Die 50-Prozent-Responder-Rate lag in der Verumgruppe mit 38,1 Prozent signifikant höher als in der Kontrollgruppe (12,1%). Auch die Einnahme der Schmerzmedikamente war in der Verumgruppe signifikant reduziert. Als Nebenwirkung kann eine leichte Sedierung eintreten, welche aber zum Teil als angenehm im Sinne von entspannend erlebt wurde. Bis jetzt liegen keine Daten zum Einsatz bei chronischer Migräne vor, es laufen aber diesbezügliche Studien. Daten aus einer offenen Studie, die Hinweise auf die Wirksamkeit zur akuten Behandlung von Migräneattacken geben, müssen in einer kontrollierten Studie bestätigt werden (2). Das Gerät kann nach einer kostenpflichtigen Leihphase vom Patienten käuflich erworben werden.

Nicht invasive Vagusnervstimulation

Die Vagusnervstimulation wird seit Längerem zur unterstützenden Therapie von schwer behandelbaren Epi-

lepsien und bei Depression eingesetzt. Bei Patienten mit Epilepsie und Migräne wurde beobachtet, dass sich auch die Kopfschmerzen durch die Vagusnervstimulation verbessern können (3). Es wurden kürzlich Geräte entwickelt, mit denen die Patienten selbst den N. vagus durch den Kontakt der Elektroden mit der Haut stimulieren können (nicht invasive, transkutane Vagusnervstimulation).

Das Nemos®-Gerät wird ins Ohr, ähnlich einem Ohrhörer, eingesetzt, um den aurikulären Ast des N. vagus zu stimulieren (Abbildung 1b).

Das gammaCore®-Gerät ist ein U-förmiges Gerät, mit dem der Patient selbst eine Stimulation an der rechten Halsseite über der A. carotis durchführt (Abbildung 1c). Es kommt durch die Stimulation zu einer Aktivierung von nozizeptiven und schmerzmodulierenden Hirnarealen, wie etwa dem spinalen Trigeminskern und dem periaquäduktalen Grau (4). Ausserdem konnte gezeigt werden, dass die Vagusnervstimulation die kortikale Streudepolarisation (Cortical Spreading Depression) hemmt (5), die der Migräneaura wahrscheinlich zugrunde liegt und möglicherweise auch bei der Migräne ohne Aura eine Rolle spielt (6).

Das Nemos®-Gerät, mit dem transkutan der aurikuläre Ast des N. vagus stimuliert werden kann, wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Behandlung der chronischen Migräne untersucht (7). Bei der chronischen Migräne müssen definitionsgemäss 15 Kopfschmerztag pro Monat vorliegen, wobei an 8 Tagen eine migränetypische Symptomatik bestehen muss (8). Nach einer Baseline-Phase von 1 Monat wurden die Patienten in je eine der Gruppen 25-Hz- oder 1-Hz-Stimulation im linken Ohr für 4 Stunden täglich über 3 Monate randomisiert. Die Kopfschmerztag pro 28 Tage in der Baseline-Phase und im 3. Behandlungsmonat wurden untersucht. Zusätzlich wurde die Beeinträchtigung durch validierte Tests (Headache Impact Test; HIT-6 und Migraine Disability Assessment; MIDAS) untersucht. Von

46 randomisierten Patienten schlossen 40 die Studie gemäss Protokoll ab. Von diesen hatten jene in der 1-Hz-Gruppe eine signifikant stärkere Reduktion der Kopfschmerzstage ($-7 \pm 4,6$ versus $-3,3 \pm 5,4$ Tage). 29,4 Prozent der Patienten in der 1-Hz-Gruppe und 13,3 Prozent in der 25-Hz-Gruppe hatten eine Reduktion der Attackenfrequenz um ≥ 50 Prozent (Gruppenunterschiede nicht signifikant). Interessanterweise war die offenbar effektivere Stimulation mit 1 Hz als Plazebostimulation konzipiert gewesen. Die HIT-6- und MIDAS-Scores (Headache Impact Test-6, Migraine Disability Assessment) besserten sich in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline ohne Gruppenunterschiede. Es kam zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Kritisch muss angemerkt werden, dass es in der Intention-to-treat-Analyse, bei der auch die Patienten berücksichtigt wurden, die vorzeitig ausschieden, zu keinen signifikanten Gruppenunterschieden kam. Es kam jedoch in beiden Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerzstage im Vergleich zur Baseline. Das gammaCore®-Gerät wurde ebenso zur Prophylaxe der chronischen Migräne in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie untersucht, in der 59 Patienten randomisiert wurden (9). Es erfolgten 3-mal täglich zwei Stimulationen kurz hintereinander an der rechten Halshälfte. Die Stimulation wurde vom Patienten individuell angepasst (maximal 24 V und 60 mA). Im Vergleich zur Baseline hatten die Patienten in der Verumgruppe am Ende des 2. Monats um 1,4 Kopfschmerzstage weniger, in der Plazebogruppe um 0,2, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren. 15 Patienten, die die offene Verlängerungsphase abschlossen und insgesamt 8 Monate behandelt wurden, hatten im Vergleich zur Baseline um etwa 8 Kopfschmerzstage weniger. In der randomisierten Phase fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, es ist aber zu bedenken, dass die Behandlungsdauer mit 2 Monaten möglicherweise zu kurz war. Die positiven Resultate aus der offenen Behandlungsphase müssen weiter bestätigt werden. Offene Studien lassen einen Effekt auch für die Behandlung von akuten Migräneattacken vermuten (10, 11).

Transkranielle Magnetstimulation (sTMS)

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird mit wechselnden Magnetfeldern in gewissen kortikalen Zielregionen ein Stromfluss induziert. Die TMS kann in repetitiven Pulsen oder als einzelner Puls appliziert werden (Single-pulse transkranielle Magnetstimulation, sTMS). Die TMS hemmt die kortikale Streudepolarisation (CSD) und so die Entwicklung der Migräneattacken. Mittels eines portablen Gerätes (SpringTMS®, *Abbildung 1d*) können Patienten die Stimulation selbst durchführen (12). In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 201 Migränepatienten mit Aura in die Gruppen Verum und Plazebo randomisiert (12). Von diesen behandelten 164 Patienten mindestens eine Attacke, wobei die Stimulation innerhalb 1 Stunde nach Beginn der Aura mit zwei Pulsen erfolgen sollte. Die magnetische Feldstärke lag bei 0,9 Tesla, die Pulsdauer bei unter 1 ms. In der Verumgruppe waren nach 2 Stunden mit 39 Prozent signifikant mehr Patienten schmerzfrei als in der Plazebogruppe mit 22 Prozent. Auch nach 24 und 48 Stunden waren signifikant mehr Patienten in

der Verumgruppe schmerzfrei. In einer offenen Postmarketing-Studie wurde eine mögliche Wirksamkeit bei Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne gezeigt (13), wobei hier auch Migränepatienten ohne Aura eingeschlossen waren. Eine Metaanalyse zeigte keine Wirksamkeit von repetitiver TMS (rTMS) in der Prophylaxe der chronischen Migräne (14), wobei heterogene Studien berücksichtigt wurden.

Transkranielle Gleichstromstimulation

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (Transcranial Direct Current Stimulation, DCS) werden zwei Elektroden am Kopf angebracht (*Abbildung 1e*), beispielsweise über dem okzipitalen Kortex und am Kinn, um mit einer geringen Stromstärke von 1 bis 2 mA das Ruhemembranpotenzial zu modifizieren, womit lokal eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit erzielt werden kann. Kathodale Stimulation soll die kortikale Erregbarkeit reduzieren, anodale Stimulation soll sie hingegen erhöhen. Anodale Stimulation des okzipitalen Kortex führte zu einer Normalisierung der Habituation der visuell evozierten Potenziale bei episodischer Migräne (15). Hier soll nur kurz ausgeführt werden, dass bei der episodischen Migräne zwischen den Attacken eine verminderte Habituation sensorisch evozierter Potenziale beschrieben wurde, welche mit Überempfindlichkeit gegenüber Sinnesreizen in Zusammenhang gebracht wurde. In einer offenen Studie zeigte diese anodale Stimulation okzipital 2-mal pro Woche über 8 Wochen einen positiven Einfluss auf die Frequenz der episodischen Migräne (15). Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit 42 Patienten mit episodischer Migräne zeigte, dass anodale Stimulation über dem linken Motorcortex an 20 aufeinander folgenden Tagen zu einer im Vergleich zu Plazebo signifikanten Reduktion der Attackenfrequenz und der Einnahme von Akutmedikation führte (16). Wiederholte anodale Stimulation über dem Motorkortex scheint auch hinsichtlich Schmerzintensität und Dauer einen günstigen Effekt auf die chronische Migräne zu haben, wobei die Effekte erst 3 Monate nach einer wiederholten Stimulation über 4 Wochen beobachtet wurden (17). In einer anderen randomisierten, plazebokontrollierten Studie führte kathodale Stimulation über dem visuellen Kortex 3-mal pro Woche für 15 Minuten über 3 Wochen im Vergleich zur Baseline bei episodischer Migräne zu einer Reduktion der Attackendauer und der Schmerzintensität, nicht jedoch der Attackenfrequenz (18). Die Unterschiede zur Plazebostimulation waren nur bezüglich Schmerzintensität signifikant. Ähnlich wie bei diesen Befunden zeigte eine weitere randomisierte, plazebokontrollierte Studie einen positiven Effekt einer kathodalen Stimulation des visuellen Kortex mit Abnahme der Migränefrequenz nach Stimulation im Vergleich zur Baseline, allerdings ohne signifikanten Unterschied zu Plazebo (19). Am Universitätsspital Zürich wird derzeit eine DCS-Studie zur Prävention der episodischen und chronischen Migräne durchgeführt (Leitung PD Dr. Lars Michels). Hier werden mittels Magnetresonanztomografie (MRT) zusätzlich Veränderungen der zerebralen Perfusion, der Konnektivität zerebraler Regionen im Ruhezustand (Resting-State-fMRI) sowie zerebraler Transmitter wie GABA und Glutamat durch die Neurostimulation longitudinal erfasst.



Abbildung 1

Invasive Neurostimulationsverfahren bei Migräne

Nervus-occipitalis-Stimulation (Occipital Nerve Stimulation, ONS)

Bei der chronischen Migräne wurde die Stimulation des N. occipitalis in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Bei diesem Verfahren werden Elektroden unilateral oder bilateral subkutan über dem N. occipitalis implantiert. Als Mechanismus wird eine Modulation des trigeminozervikalen Komplexes angenommen. Dieser besteht aus dem kaudalen Trigeminskern und den Hinterhörnern der Segmente C1 bis C3. Nozizeptive Afferenzen aus dem N. trigeminus und den Nn. occipitales konvergieren an denselben Neuronen 2. Ordnung, die zum Thalamus weiterleiten. Somit kann eine Stimulation des N. occipitalis eine Modulation des nozizeptiven Inputs aus dem N. trigeminus, der für den Kopfschmerz verantwortlich ist, bewirken. Zusammenfassend führt die ONS wahrscheinlich zu einer Reduktion der Kopfschmerzstage, wobei der Grad der Evidenz moderat bleibt (20–22). Komplikationen wie Elektrodenwanderung oder -infektion, die erneute Eingriffe nötig machten, waren relativ häufig.

Stimulation am oberen zervikalen Rückenmark

Epidurale Stimulation auf Höhe von C1 oder C2 wurde in einer offenen Studie bei der chronischen Migräne eingesetzt, wobei die Ergebnisse ermutigend waren (23).

Nicht invasive Neurostimulation beim Clusterkopfschmerz

Vagusnervstimulation

Die nicht invasive transkutane Vagusnervstimulation wurde zur Prophylaxe und zur Attackentherapie beim Clusterkopfschmerz untersucht. Dabei stimuliert der Patient selbst die Halsregion über der A. carotis mit dem gammaCore®-Gerät und passt die Stimulationsstärke individuell an (24). Eine Stimulation zu zwei Zeitpunkten täglich reduziert die Attackenfrequenz beim episodischen und chronischen Clusterkopfschmerz, wie in offenen Studien gezeigt wurde (24–26). Ein Ansprechen der Attacken auf die nicht invasive Vagusnervstimulation, die aus der offenen Studie abgeleitet wurde (24), konnte in einer plazebokontrollierten Studie nur in einer Subgruppe mit episodischem Clusterkopfschmerz gezeigt werden, wobei es in der Gruppe mit chronischem Clusterkopfschmerz zu keinem Ansprechen der Attacken kam (27).

Invasive Verfahren

Stimulation des Ganglion sphenopalatinum (Sphenopalatine Ganglion, SPG)

Das Ganglion sphenopalatinum ist Teil des efferenten Schenkels des trigemino-autonomen Reflexes, welcher beim Clusterkopfschmerz eine wesentliche Rolle spielt, insofern als dass eine Enthemmung diese Reflexes angenommen wird. Zur Stimulation des Ganglion sphenopalatinum wird ein Stimulator (Pulsante®) in die Fossa pterygopalatina implantiert, der vom Patienten

selbst mit einer Fernbedienung aktiviert werden kann. In einer Studie erhielten 28 Patienten entweder richtige Stimulation, Stimulation unter der Wahrnehmungsschwelle oder Placebostimulation in randomisierter Reihenfolge, sodass die Patienten ihre eigenen Kontrollen waren. Die Stimulationsparameter wurden individuell angepasst. Die richtige Stimulation war der Scheinstimulation und der Stimulation unter der Wahrnehmungsschwelle überlegen. Die Stimulation kann sowohl den akuten Schmerz als auch die Attackenfrequenz vermindern (28). Diese Methode kann vorwiegend bei Patienten mit streng einseitigem chronischem Clusterkopfschmerz erwogen werden. In der Literatur wurde aber auch eine bilaterale Implantation beschrieben (29). In einer Beobachtungsstudie über 2 Jahre konnten 45 Prozent der Patienten die Attacken behandeln, bei 33 Prozent kam es zu einer Reduktion der Attackenfrequenz (30). Bei einigen Patienten ist die Implantation aus anatomischen Gründen nicht möglich, bei manchen Patienten muss der Stimulator wieder explantiert werden.

Nervus-occipitalis-Stimulation (Occipital Nerve Stimulation, ONS)

Bei der Okzipitalisstimulation werden Elektroden über dem N. Occipitalis major und minor implantiert. Da gelegentlich ein Seitenwechsel der Attacken beobachtet wird, kann bilateral implantiert werden. Eine Stimulation führte in offenen Studien zu einer bedeutsamen Reduktion der Attacken, bei einigen Patienten über einen längeren Zeitraum von mehreren Jahren (3, 31). Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes wird gerade durchgeführt (ICON-Study, [32]). Da die Nackenregion viel bewegt wird, gab es mitunter Probleme mit der Elektrodendislokation (33); eine weitere Komplikation ist die Elektrodeninfektion. Bei manchen Patienten müssen die Elektroden wieder entfernt werden, zum Teil wegen intolerabler Parästhesien aufgrund der Stimulation (31).

Tiefenhirnstimulation

Beim Clusterkopfschmerz wurde auch die Tiefenhirnstimulation im Bereich des posterioren Hypothalamus oder in der ventralen tegmentalen Area erfolgreich durchgeführt, wobei diese Daten auf offenen Studien ohne Kontrollgruppe basieren (34). Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie im Crossover-Design mit je 4-wöchiger echter oder Scheinstimulation, konnte keine Überlegenheit der echten Stimulation zeigen, es kam jedoch in der 1-jährigen offenen Verlängerungsphase zu einer Reduktion der Clusterattacken. Die Autoren dieser Studie merkten an, dass eine Stimulation über 4 Wochen möglicherweise zu kurz ist, zudem wurden die Stimulationsparameter in diesen Phasen nicht angepasst. Als Komplikation kam es bei einem Patienten zu Miktions-synkopen. In einer früheren Studie wurde eine fatale Blutungskomplikation beobachtet (34).

Vom Wirkmechanismus her wird eine Modulation der hypothalamischen Aktivität angenommen. Aufgrund der saisonalen Periodizität und des zirkadianen Auftretens der Clusterattacken vermutet man eine zentrale Rolle des Hypothalamus in der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes. Im Bereich des posterioren Hypothalamus wurden auch strukturelle Veränderungen

und Stoffwechselalterationen mit statistischen Methoden nachgewiesen (35).

In einem Konsensuspapier der European Headache Federation wird beim therapieresistenten chronischen Clusterkopfschmerz die SPG oder ONS vor Evaluation der Tiefenhirnstimulation empfohlen (36).

Neurostimulation bei anderen Kopfschmerzen

Neurostimulationsverfahren wurden bei anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen als bei Clusterkopfschmerz durchgeführt. Die *Hemicrania continua* ist durch anhaltende einseitige Kopfschmerzen gekennzeichnet, welche bei Schmerzexazerbationen mit trigemino-autonomen Symptomen wie Augenrötung, Tränenfluss, Naselaufen oder nasaler Kongestion einhergehen (8). Diese Kopfschmerzen sprechen typischerweise auf Indomethacin an, das aber manchmal vor allem wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen wird. In einer kleinen Crossover-Studie, bei der die ONS an- und abgeschaltet wurde, zeigte die ONS eine gute Wirksamkeit bei der *Hemicrania continua* (37), wobei diese Studie nicht placebokontrolliert war. Die Autoren sahen einen möglichen Einsatz der ONS bei *Hemicrania continua*, falls Indomethacin nicht vertragen wird.

Das *SUNCT-Syndrom* (Short lasting Unilateral Neuralgiform Headache With Conjunctival Injection and Tearing) oder das *SUNA-Syndrom* (Short Lasting Unilateral Neuralgiform Headache with Autonomic Features) ist durch einseitige, sehr kurze, Sekunden bis Minuten anhaltende, starke neuralgiforme Schmerzen – vorwiegend periorbital und temporal – charakterisiert, welche mit trigemino-autonomen Symptomen einhergehen. Hier wurden die Tiefenhirnstimulation in der ventralen tegmentalen Area beziehungsweise im Hypothalamus (34, 38) und die ONS (39) durchgeführt, wobei offene Studien positive Daten ergaben. Bei der Evaluation invasiver Therapieverfahren beim SUNCT-Syndrom sollte aber auch die Dekompressionsoperation nach Janetta in Betracht gezogen werden, von der einige Patienten stark profitierten (40). Beim Spannungskopfschmerz gibt es Hinweise auf eine Wirksamkeit der rTMS. In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit der rTMS zur Prävention von chronischer Migräne und chronischen Spannungskopfschmerz untersucht (41). Die Patienten erhielten entweder 3-mal eine rTMS über dem linken Motorkortex oder 1-mal rTMS und 2 Sham-Stimulationen. In beiden Gruppen (jeweils gemischt Spannungskopfschmerz und Migräne) kam es zu einer signifikanten Verbesserung mit Reduktion der Kopfschmerzfrequenz in 79 beziehungsweise 65 Prozent der Patienten, wobei die Gruppenunterschiede nicht signifikant waren. Diese Studie hatte keinen Placeboarm.

Fazit

In den letzten Jahren gab es spannende Entwicklungen im Bereich der Neurostimulation bei primären Kopfschmerzen. Nicht invasive Methoden gehen in der Regel nicht mit schweren Nebenwirkungen einher und können daher auch Patienten mit weniger schwerem Verlauf angeboten werden. Einschränkend muss festgehalten werden, dass der Grad der Evidenz bei keinem

der Verfahren die höchste Stufe erreicht (bei keinem der Verfahren gibt es mindestens zwei randomisierte, plazebokontrollierte Studien von hoher Qualität). Zum Teil basieren die positiven Ergebnisse ausschliesslich auf offenen Studien, das heisst Studien ohne Plazeboarm wie etwa im Falle der ONS oder Tiefenhirnstimulation beim chronischen Clusterkopfschmerz. Bei zahlreichen Neurostimulationsverfahren ist eine Schein- oder Plazebo-stimulation kaum durchführbar, da die Stimulation wahrgenommen wird (etwa Parästhesien bei der ONS). Es sind weitere plazebokontrollierte Studien nötig, wobei berichtet werden soll, ob die Verblindung gelang oder nicht, um den Evidenzgrad zu verbessern. Zudem scheinen neuromodulatorische Behandlungsverfahren eine Therapiedauer von mehreren Monaten zu erfordern, um effektiv sein zu können.

Danksagung: Ich möchte Herrn Valiollah Fallahi für die Anfertigung der Zeichnungen herzlich danken. ●

Korrespondenzadresse
Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing
mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
Lehrbeauftragter der Universität Zürich
E-Mail: franz.riederer@uzh.ch

Literatur:

- Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S et al.: Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013; 80: 697–704.
- Chou DE, Gross GJ, Casadei CH, Yurak MS: External Trigeminal Nerve Stimulation for the Acute Treatment of Migraine: Open-Label Trial on Safety and Efficacy. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society* 2017; 20: 678–683.
- D'Ostilio K, Magis D: Invasive and Non-invasive Electrical Pericranial Nerve Stimulation for the Treatment of Chronic Primary Headaches. *Current pain and headache reports* 2016; 20: 61.
- Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR: Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain stimulation* 2015; 8: 624–636.
- Chen SP, Ay I, de Moraes AL et al.: Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain* 2016; 157: 797–805.
- Pietrobon D, Striessnig J: Neurobiology of migraine. *Nature reviews Neuroscience* 2003; 4: 386–398.
- Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R: Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *The journal of headache and pain* 2015; 16: 543.
- Headache Classification Committee of the International Headache S: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia: an international journal of headache* 2013; 33: 629–808.
- Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB et al.: Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology* 2016; 87: 529–538.
- Barbanti P, Grazi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Bussone G: Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *The journal of headache and pain* 2015; 16: 61.
- Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA: Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2014; 34: 986–993.
- Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD et al.: Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010; 9: 373–380.
- Bhola R, Kinsella E, Giffin N et al.: Single-pulse transcranial magnetic stimulation (STMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *The journal of headache and pain* 2015; 16: 535.
- Lan L, Zhang X, Li X, Rong X, Peng Y: The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The journal of headache and pain* 2017; 18: 86.
- Vigano A, D'Elia TS, Sava SL et al.: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *The journal of headache and pain* 2013; 14: 23.
- Auvichayapat P, Janyachareon T, Rotenberg A et al.: Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2012; 95: 1003–1012.
- Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S et al.: tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 2012; 52: 1283–1295.
- Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W: Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2011; 31: 820–828.
- Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster A, Araujo D, Monte-Silva K: Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences* 2015; 349: 33–39.
- Chen YF, Bramley G, Unwin G et al.: Occipital nerve stimulation for chronic migraine – a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2015; 10: e0116786.
- Silberstein SD, Dodick DW, Saper J et al.: Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blind, controlled study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2012; 32: 1165–1179.
- Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD et al.: Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2011; 31: 271–285.
- De Agostino R, Federspiel B, Cesnulis E, Sandor PS: High-cervical spinal cord stimulation for medically intractable chronic migraine. *Neuromodulation* 2015; 18: 289–296; discussion 296.
- Nesbitt AD, Marin JC, Tompkins E, Rutledge MH, Goadsby PJ: Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84: 1249–1253.
- Gaul C, Diener HC, Silver N et al.: Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2016; 36: 534–546.
- Gaul C, Magis D, Liebler E, Straube A: Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: a post hoc analysis of the randomised, controlled PREVA study. *The journal of headache and pain* 2017; 18: 22.
- Goadsby PJ, de Co IF, Silver N et al.: Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2017; 33: 102417744362.
- Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M et al.: Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2013; 33: 816–830.
- Meng DW, Zhang JG, Zheng Z, Wang X, Luo F, Zhang K: Chronic Bilateral Sphenopalatine Ganglion Stimulation for Intractable Bilateral Chronic Cluster Headache: A Case Report. *Pain physician* 2016; 19: E637–642.
- Jurgens TP, Barloese M, May A et al.: Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2017; 37: 423–434.
- Magis D, Gerard P, Schoenen J: Invasive occipital nerve stimulation for refractory chronic cluster headache: what evolution at long-term? Strengths and weaknesses of the method. *The journal of headache and pain* 2016; 17: 8.
- Wilbrink LA, Teennstra OP, Haan J et al.: Occipital nerve stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON study: rationale and protocol of a randomised trial. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2013; 33: 1238–1247.
- Schuster NM, Rapoport AM: New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nature reviews Neurology* 2016; 12: 635–650.
- Leone M, Proietti Cecchini A: Deep brain stimulation in headache. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2016; 36: 1143–1148.
- May A, Ashburner J, Buchel C et al.: Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nature medicine* 1999; 5: 836–838.
- Martelletti P, Jensen RH, Antal A et al.: Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *The journal of headache and pain* 2013; 14: 86.
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ: Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *The Lancet Neurology* 2008; 7: 1001–1012.
- Miller S, Akram H, Lagrata S, Hariz M, Zrinzo L, Matharu M: Ventral tegmental area deep brain stimulation in refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain: a journal of neurology* 2016; 139: 2631–2640.
- Miller S, Watkins L, Matharu M: Long-term follow up of intractable chronic short lasting unilateral neuralgiform headache disorders treated with occipital nerve stimulation. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2017; 33: 102417721716.
- Hassan S, Lagrata S, Levy A, Matharu M, Zrinzo L: Microvascular decompression or neuromodulation in patients with SUNCT and trigeminal neurovascular conflict? *Cephalalgia: an international journal of headache* 2018; 38: 393–398.
- Kalita J, Laskar S, Bhoi SK, Misra UK: Efficacy of single versus three sessions of high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic migraine and tension-type headache. *Journal of neurology* 2016; 263: 2238–2246.