KOPFSCHMERZ-NEWS

Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und Behandlung von Kopfschmerzen

Herausgeber:
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, im Auftrag der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Autoren dieser Ausgabe:

- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Prof. Dr. med. S. Evers, Klinik und Poliklinik f. Neurologie, Westfälische Wilhelms-Universität, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster (SE)
- Dr. med. C. Gaul, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (CG)
- Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. H. Göbel, Schmerzklinik Kiel, Heikendorfer Weg 9-27, 24149 Kiel (HG)
- Prof. Dr. med. Dipl. Psych. G. Haag, Michael-Balint-Klinik, Hermann-Voland-Str. 10, 78126 Königsfeld im Schwarzwald (GH)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Prof. Dr. med. P. Kropp, Med. Fakultät d. Universität Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde, Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock (PK)
- Prof. Dr. med. A. May, Uniklinikum Hamburg, Martinistr. 52, 20246 Hamburg (MAY)
- Prof. Dr. K. Messlinger, Institut für Physiologie & Pathophysiologie Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen (KM)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Neurologische Abteilung, Lorenz-Böhler-Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurologische Klinik, Klinikum Grosshadern, Marchioninistr. 15, 81377 München (AS)

Redaktion:
Th. Zwarg, Neurologische Universitätsklinik Essen, www.kopfschmerz-news.de
• 19. Jahrgang • Nummer 1 • März 2010 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der
1.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen
2.) Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar

Das Benotungssystem lautet wie folgt:

*****	Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet
****	Gute experimentelle oder klinische Studie
***	Gute Studie mit allerdings etwas geringerem Innovationscharakter
**	Studie von geringerem klinischen oder experimentellen Interesse und leichteren methodischen Mängeln
*	Studie oder Übersicht mit deutlichen methodischen oder inhaltlichen Mängeln

Inhalt: **Seite:**

1. Migräne, Epidemiologie 4
2. Migräne, Klinik 8
3. Migräne, Pathophysiologie 10
4. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente 14
5. Migräne, Akuttherapie 15
6. Migräne, Prophylaxe 22
7. Clusterkopfschmerz 31
8. Andere Kopfschmerzen 35
9. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel 39

© 2010, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der *Kopfschmerz-News*,

die *Kopfschmerz-News* sind jetzt volljährig und gehen in den 19. Jahrgang. Erfreulicherweise waren meine Befürchtungen, dass wir die *Kopfschmerz-News* einstellen müssen, unberechtigt. Dank der großzügigen Unterstützung unserer Sponsoren ist es möglich, auch im Jahr 2010 in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft die *Kopfschmerz-News* zu publizieren. Die Redaktion übernimmt wie bisher Herr Zwarg. Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen der *Kopfschmerz-News*.

Essen, im März 2010

H. C. Diener

1. Migräne, Epidemiologie

***** Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009; 339: b3914.

Zusammenfassung:
Seit vielen Jahren ist bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen Migräne mit Aura und einem erhöhten Risiko ischämischer Schlaganfälle gibt. In den letzten Jahren gibt es auch Hinweise darauf, dass ein etwas erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht. Die hier durchgeführte Metaanalyse sollte diesen Zusammenhang näher untersuchen. In die Analyse gingen insgesamt 25 Studien ein von denen 13 Fall-Kontrollstudien waren, 10 Kohortenstudien und 2 Querschnittsstudien. Die neuen Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und ischämischen Insult untersuchten, fanden ein erhöhtes Risiko von 1,73. Das Risiko war bei Menschen, die eine Migräne mit Aura hatten mit 2,16 signifikant höher als bei Menschen, die eine Migräne ohne Aura hatten (relatives Risiko 1,23). Das Risiko war mit 1,37 bei Frauen auch signifikant höher als bei Männern im Alter unter 45 Jahre. Rauchen und bei Frauen die Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöhten das Risiko weiter. Acht Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Migräne und Myokardinfarkt. Hier ergab sich ein relatives Risiko von 1,12, das statistisch nicht signifikant war. Dasselbe galt für die 5 Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse untersuchten.

Kommentar:
Die vorliegende Publikation ist die größte Metaanalyse zu dem Thema Migräne und kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Studie zeigt wie schon frühere kleinere Metaanalysen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen ischämischem Insult und Migräne gibt, wobei dies vor allem für Frauen gilt, die eine Migräne mit Aura haben. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Migräne und kardiovaskulären Ereignissen lässt sich nicht nachweisen. Bei diesen Ergebnissen muss aller-

dings berücksichtigt werden, dass das absolute Schlaganfallrisiko sehr gering ist. Dessen ungeachtet sollten aber insbesondere bei Frauen die unter einer Migräne mit Aura leiden vaskuläre Risikofaktoren erfasst und behandelt werden. Eine Migräne mit Aura ist allerdings kein Anlass präventiv Acetylsalicylsäure zu geben. (HCD)

*** Katsarava Z, Dzaginadze A, Kukava M et al. Primary headache disorders in the Republic of Georgia. Neurology 2009; 73: 1796-1803

Zusammenfassung:
Die Epidemiologie von Kopfschmerzen ist bereits in zahlreichen Ländern untersucht worden. Überwiegend sind dies bislang westeuropäische Staaten oder die USA gewesen. Erstmals wird in dieser Studie die Prävalenz von Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp aus einer ehemaligen Republik der Sowjetunion berichtet. Die Autoren haben in einem persönlichen Interview 1.145 Einwohner von Georgien befragt, wobei sie den größeren Teil in der Hautstadt Tbilisi und einen kleineren Teil in einer ländlichen Gegend befragt haben. Genauere Auswahlkriterien (etwa nach Schichtzugehörigkeit, Geschlecht, Alter etc.) werden nicht angegeben, deswegen kann nicht beurteilt werden, ob die Stichprobe repräsentativ ist. Die 1-Jahres-Prävalenz der Migräne betrug in dieser Studie 6,5%, die der wahrscheinlichen Migräne 9,2%, die des Kopfschmerzes vom Spannungstyp (alle Verlaufsformen) 10,0% und die des wahrscheinlichen Kopfschmerzes vom Spannungstyp 27,3%. Weibliches Geschlecht und niedriger sozioökonomischer Status waren ein Risikofaktor für die Migräne, aber nicht für den Kopfschmerz vom Spannungstyp. Ein besonderes Augenmerk wurde auf den chronischen täglichen Kopfschmerz gelegt. Hier betrug die 1-Jahres-Prävalenz 7,6%. Dies teilte sich auf in 0,9% Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch, 1,4% chronische Migräne und 3,3% chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp. Immerhin 19% aller Befragten mit Kopfschmerzen konnten jedoch keiner eindeutigen Kopfschmerzdiagnose zugeordnet werden. Risikofaktoren für chronischen

Kopfschmerz waren weibliches Geschlecht, niedriger Bildungs- und Einkommensstatus, ländliche Region und Medikamentenübergebrauch.

Kommentar:
Diese Studie reiht sich ein in zahlreiche nationale Erhebungen von Kopfschmerzen. Die Prävalenz der beiden großen Gruppen von idiopathischen Kopfschmerzen entspricht dabei in etwa der aus anderen Staaten. Bemerkenswert ist die ausgesprochen hohe Prävalenz von chronischen Kopfschmerzen. Hier ist es jedoch schwer, eine genaue Einschätzung abzugeben, da die Fallzahl insgesamt sehr klein ist und eine Aufteilung in Untergruppen fraglich wegen einer hohen Zahl an nicht klassifizierbaren Kopfschmerzen. Auf jeden Fall kann festgestellt werden, dass die Rate des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch im Verhältnis zu anderen chronischen Kopfschmerzen sehr niedrig ist. Zusammenfassend ergänzt die Studie das weltweite Datenmaterial über die Epidemiologie von idiopathischen Kopfschmerzen. Darüber hinaus zeigt die Studie auch, dass solche aufwändigen Studien auch in Ländern wie Georgien wissenschaftlich sauber durchgeführt werden können. (SE)

** Peterlin BL, Rosso AL, Rapaport AM, Scher AI. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. Headache 2010;50:52-62

Zusammenfassung:
Bisherige Studien konnten die Frage, ob eine Assoziation zwischen Migräne und Adipositas besteht, nicht schlüssig beantworten. In der vorliegenden Studie wird die Hypothese vertreten, dass die Migräneprävalenz, abhängig von Alter und Geschlecht, mit generalisierter („total body obesity“, abgekürzt als TBO) und abdomineller Adiposität (Abd-O) assoziiert ist und dass der Zusammenhang zur Abd-O unabhängig ist von der TBO. Zwar haben die meisten Personen mit einer TBO auch eine erhöhte Abd-O, allerdings geht eine Abd-O nicht zwingend mit einer TBO einher. Die Abd-O soll ein besserer Prädiktor für das Auftreten unterschiedlicher Krankheiten sein. Die in den Jahren 1999-2004 gesammelten Daten der über 20 000 Studienteilnehmer

stammen aus einer groß angelegten amerikanischen Studie (National Health and Nutrition Examination Survey) die vom nationalen Center für Gesundheitsstatistik durchgeführt wird. Jährlich werden ca. 5000 Patienten interviewt, in mobilen Untersuchungseinheiten werden unterschiedliche Messungen durchgeführt. Für diese Studie wurden Alter, Geschlecht, Rasse, Bildungsstatus, jährliches Haushaltseinkommen, Ehestand, Nikotin- und Alkoholkonsum, sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus erfasst. Auch wurden Cholesterin, Blutdruck, Gewicht, Körpergröße und Hüftumfang gemessen. Adipositas wurde nach den Standardkriterien der WHO als BMI ≥ 30 definiert. Von abdomineller Adipositas (ebenfalls laut WHO) wurde bei einem Hüftumfang von ≥ 88 cm bei Frauen und ≥ 102 cm bei Männern gesprochen. Die Diagnose Migräne wurde gestellt, wenn die Frage: „Hatten Sie in den letzten 3 Monaten starke Kopfschmerzen oder Migräne“ mit ja beantwortet wurde. Von den 10 623 Männern erhielten 14.9%, von den 11 160 Frauen 27.6% die Diagnose Migräne. In den Analysen wurde zwischen jüngeren Personen (20-55 Jahre) und älteren Personen (> 55 Jahre) unterschieden. Bei den jüngeren Personen beider Geschlechter war der Anteil der Migräniker höher bei Vorliegen von erhöhtem TBO und Abd-O. Bei alleiniger Abd-O ohne begleitende TBO war die Migräneprävalenz bei jüngeren Männern nicht erhöht, allerdings bei jüngeren Frauen im Vergleich zu den Frauen ohne Abd-O und TBO. Bei älteren Personen hingegen bestand keine Assoziation zwischen TBO und Migräne. Ältere Männer hatten auch nicht gehäuft Migräne bei Vorliegen einer alleinigen Abd-O. Ältere Frauen hingegen hatten ein niedrigeres Migränerisiko bei Vorliegen einer Abd-O. Nach Adjustierung von Alter, Einkommen, Bildungsstand, Rasse, Nikotin, Alkoholkonsum, Diabetes und Abd-O war das Migräne Risiko bei allen Männern und bei den jüngeren Frauen mit TBO erhöht. Nach Adjustierung von Alter, Einkommen, Bildungsstand, Rasse, Nikotin, Alkoholkonsum, Diabetes und TBO war bei jüngeren Männern die Abd-O nicht mit einem erhöhten Migränerisiko vergesellschaftet, blieb aber bei jüngeren Frauen erhöht bzw. bei den älteren Frauen erniedrigt.

Kommentar:
Als positiv hervorzuheben ist, dass eine riesige Studienpopulation (21 783 Personen) beiderlei Geschlechts von jungem bis fortgeschrittenem Alter untersucht wurde. Damit ist die Studie sicherlich als repräsentativ für die amerikanische Bevölkerung anzusehen. Der Hauptkritikpunkt: Die Diagnose Migräne kann selbstverständlich nicht anhand einer einzigen Frage gestellt werden. Starker Kopfschmerz ist viel zu unspezifisch, hier können viele andere primäre aber auch sekundäre Kopfschmerzen fälschlicherweise als Migräne diagnostiziert worden ein. Außerdem werden eher ältere Patienten, die früher Migräne hatten oder Patienten mit nur selteneren Attacken in einem Zeitraum der „letzten 3 Monate“ nicht erfasst. Natürlich konnte durch die nicht exakte Diagnosestellung erst recht nicht unterschieden werden zwischen chronischer und episodischer Migräne. Manche Studien zeigten gerade eine Assoziation zwischen Übergewicht und dem Risiko, eine chronische Migräne zu entwickeln. Alle Studien, die sich mit dem Thema Adipositas und Migräne beschäftigen, berücksichtigen nicht, dass regelmäßige Mahlzeiten und v.a. regelmäßige körperliche Bewegung die Migräne aber auch die Übergewichtigkeit positiv beeinflussen. In diesem Zusammenhang fragt man sich: Ist die Migräne wirklich mit Adipositas assoziiert oder vielmehr mit dem Umstand der mangelnden körperlichen Bewegung. (GJS)

2. Migräne, Klinik

**** Mula M, Viana M, Jauch R, Schmitz B, Bettucci D, Cavanna AE, Strigaro G, Tota MG, Israel H, Reuter U, Monaco F. Health-related quality of life measures and psychiatric comorbidity in patients with migraine. Europ J Neurol 2009; 16: 1017-1021

Zusammenfassung:
Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann bei Migränepatienten einerseits durch psychiatrische Komorbidität wie Angst oder Depression, andererseits aber auch wegen der Migräne selbst beeinträchtigt sein. Um den Anteil psychiatrischer (Mit-) Erkrankungen an einer Gruppe

von Migränepatienten zu erfassen, wurde diese bi-zentrische Studie durchgeführt. Insgesamt 112 Ambulanzpatienten mit einer IHS-klassifizierten Migränediagnose nahmen aus Novara (Italien) und Berlin an der Studie teil. Neben einem neuropsychiatrischen Interview zur Erfassung von Achse-I – Diagnosen (psychische Störungen und Suizidalität) wurde vom Patienten ein Migräne-spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität ausgefüllt. Letzterer erfasst insbesondere Funktionseinschränkung und Unterbrechungen des Alltags wegen der Kopfschmerzen sowie emotionale Belastungen durch Kopfschmerzen. Die Fragebögen wurden im schmerzfreien Intervall ausgefüllt. Zwischen den beiden Kopfschmerzzentren gab es keine Unterschiede in verschiedenen biographischen Variablen. Es gelang zwei Gruppen zu bilden: eine Patientengruppe mit Migräne und psychiatrischer Komorbidität und eine ohne psychiatrische Komorbidität. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in den drei Faktoren der Lebensqualität, so dass daraus gefolgert wurde, dass komorbide affektive oder Angsterkrankungen nicht mit der migränespezifischen Lebensqualität der Patienten verbunden sind.

Kommentar:

Aus dieser Studie geht hervor, dass gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Migränepatienten nicht mit einer aktuellen oder andauernden „Achse-I – Diagnose“ assoziiert ist. Damit können die Autoren zeigen, dass die gemessene „Behinderung“ durch eine Erkrankung und die berichtete Lebensqualität zwei voneinander unabhängige Faktoren darstellen. Der Fokus der Behinderung zielt ab auf die Unfähigkeit, bestimmte Aktivitäten auszuführen. Gesundheitsbezogene Lebensqualität dagegen informiert über das Ausmaß subjektiven Wohlbefindens. Die Autoren schließen daraus, dass es nicht die psychiatrische Komorbidität ist, welche die Lebensqualität modifiziert, sondern eher spezifische kognitive Faktoren, die durch die Migräne beeinflusst werden. Hier wäre beispielsweise die Neigung zum Katastrophisieren zu nennen. Aus diesem Aspekt lassen sich wertvolle therapeutische Maßnahmen entwickeln. So ist es nicht die psychiatrische Komorbidität, die bei der Migräne behandelt werden soll, sondern es sind eher kognitive und emotio-

nale psychologische Komponenten, mit denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden kann - ein Umstand, der in den Leitlinien der DMKG zur nichtmedikamentösen Behandlung der Migräne bereits zur Geltung kommt. (PK)

3. Migräne, Pathophysiologie

*** Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, vanBuchem MA, Ferrari MD .Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. Cephalalgia 2008;29:351-359

Zusammenfassung:
Die Autoren stützten sich auf eine 2001 erschienene kleine Kernspintomographie-Studie, die einen hohen Wert für Eisen-Anreicherung im PAG und Nucleus ruber bei Migräne Patienten beschrieben hatte. Sie erweiterten diese Studie und untersuchten 213 MR-Datensätze (138 Migräniker und 75 gesunde Kontrollen). Nach Bereinigung für Altersunterschiede fanden sich keine Unterschiede zwischen Migränepatienten und Kontrollen, auch nicht zwischen Migräne mit (n=58) und ohne Aura (n=80). Nur in der Altersgruppe unter 50 Jahren fand sich ein signifikanter Unterschied (Migräniker hatten mehr Eisenanreicherung als Kontrollen) im posterioren Anteil des Putamens, des Globus pallidus und des Nucleus ruber. Dies galt jedoch nicht mehr für die Altersgruppe über 50 Jahre. Die Autoren schlossen aus ihren Daten dass vermehrte Migräneattacken mit einer erhöhten Eisenanreicherung im posterioren Anteil des Putamens, des Globus pallidus und des Nucleus ruber einhergehen und in der Pathophysiologie der Migräne eine Rolle spielen.

Kommentar:
Diese Studie ist Teil einer landesweiten und sehr groß angelegten Genetisch-Epidemiologischen Studie in Holland, der so genannten GEM-Studie an 6491 Erwachsenen. Ein kleiner Subteil wurde auch gescannt und die hier vorliegenden Daten untersuchen den Einfluss von erhöhten Ei-

senablagerungen in den oben genannten Kernen. Nüchtern betrachtet zeigt diese Studie eben nicht das Migränepatienten mehr Eisenablagerungen (als Hinweis auf oxidativen Stress) aufweisen und bestätigen damit nicht zwanglos die Ergebnisse der amerikanischen Pilot-Daten. Allerdings fand sich in einer Subgruppe dann doch ein positiver Effekt und man müsste jetzt einschränkend sagen, dass der Unterschied nur bei Migränikern unter 50 Jahren auftritt. Wieso er sich wieder erholt bleibt unbeantwortet, vor allem vor dem Hintergrund dass eine erhöhte Eisenablagerung in diesen Hirnanteilen die Chronifizierung von Migräne begünstigen sollen (oder Ausdruck der Chronifizierung sein sollen). Zusammenfassend wird diese Studie häufig zitiert als Hinweis auf die potentielle Schwere der Erkrankung und Beweis einer funktionellen Komponente dieser Hirnstrukturen auf dem Weg zur Chronifizierung. Obwohl der pathophysiologische Zusammenhang der beschriebenen Eisenablagerungen und der Migränehäufigkeit unklar bleibt, ist zumindest tröstlich das die Migräne üblicherweise im Alter verschwindet - und das scheinen die Eisenablagerungen auch zu tun. (MAY)

*** Paemeleire K. Brain lesions and cerebral impairment in migraine patients. J Neurol Sci 2009;283:134-136

Zusammenfassung:
Bei diesem sehr kurzen Review geht der Autor auf den Zusammenhang zwischen Schlaganfall und Migräne ein. Zusammenfassend muss man davon ausgehen, dass Migräne mit Aura (nicht Migräne ohne Aura) ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls auch unter 45 Jahren ist. Dies gilt insbesondere für Frauen die Östrogen-haltige Antikonzeptiva einsetzen. Migräne ist ebenfalls mit einer erhöhten Prävalenz cerebraler Läsionen der weißen Substanz, vor allem infratentoriell, assoziiert. Die Pathogenese und klinische Relevanz bleiben nach wie vor unklar.

Kommentar:
Die Frage nach der Progredienz ist in dem Zusammenhang entscheidend: Klinisch ist die Migräne eine zwar über die Jahre fluktuierende, aber letztlich im Alter remittierende Erkrankung.

Wenn jedoch die Schwere der Migräne im Laufe des Lebens schwankt und also die Erkrankung im Alter remittiert, stellt sich die Frage, ob die gefundenen strukturellen Veränderungen (der weißen Substanz) reversibel oder doch kumulativ sind? Zwei große Studien legen zumindest nahe, dass Migränepatienten kein spezifisch erhöhtes Risiko für kognitive Defizite im mittleren oder höheren Alter aufweisen. Was dieses Review noch nicht abdecken konnte ist Teil 2 der CAMERA-Studie, die auf dem diesjährigen IHS-Kongress in Philadelphia vorgestellt wurde. Demnach nimmt die Rate der „white matter lesions“ über die Jahre leicht zu. Dies gilt jedoch vermutlich nur für die Kohorte an sich, nicht für einen einzelnen Patienten. Der klinische Alltag jedoch spricht eine eindeutige Sprache: Migräne ist eine gutartige Erkrankung und das absolute Risiko einen Schlaganfall in Zusammenhang mit einer Migräne zu erleiden ist insgesamt sehr klein. (MAY)

***** Stankewitz A, May A. The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific – A unifying thesis. Pain 2009;145:14-17.

Zusammenfassung:

In ihrem Minireview stellen die Autoren die aktuelle Literatur zusammen, die sich mit der Frage beschäftigt, wie die kortikale Erregbarkeit mit der Entstehung von Migräne zusammenhängt. Dieses Thema hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, da die Migräne zunehmend als Erkrankung des Gehirns anerkannt wurde. Die Ergebnisse der neueren klinisch-elektrophysiologischen Untersuchungen sind aber insgesamt widersprüchlich. Während ein Teil der Arbeiten, die mit evozierten Potentialen und vor allem mit transkranieller Magnetstimulation durchgeführt wurden, auf eine Untererregbarkeit des Gehirns von Migränepatienten schließen lassen, kommen andere im Gegenteil zu einer kortikalen Überregbarkeit. Die Autoren führen diese Widersprüche auf methodische Unterschiede zurück, da bei diesen Untersuchungen insbesondere interiktale zyklische Veränderungen nicht in Betracht gezogen wurden. Außerdem weisen sie darauf hin, dass eine erhöhte Erregbarkeit am besten mit der

Dauer der Migräneerkrankung korreliert, also auch Folge der individuellen Schmerzbiographie sein könnte. Die größte Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Untersuchungen zeigt sich darin, dass Migränepatienten interiktal auf verschiedene Reize vermindert habituieren. Migräneanfälle könnten somit bei einer verstärkten Vulnerabilität des Gehirns durch Reizüberflutung ausgelöst werden. Doch die verminderte Habituation scheint kein spezifisches Phänomen der Migräne zu sein, sondern wurde auch bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen wie dem Rückenschmerz, ja selbst bei anderen neurologischen Erkrankungen wie Tinnitus oder M. Parkinson beschrieben. Die Autoren schließen daraus, dass Erregbarkeitsänderungen des Gehirns eher Folge als Ursache dieser Erkrankungen sind.

Kommentar:
Dieser komprimierte und deshalb nicht leicht zu lesende, aber geschickt aufgebaute Übersichtsartikel ist von dem Gedanken geprägt, in Form der „unifying thesis“ eine Erklärung für die gegensätzlichen Befunde über die kortikale Erregbarkeit bei Migräne zu finden. Die Autoren regen zum Schluss konsequenterweise an diese Hypothese durch Längsschnittstudien von Patienten unter genauerer Analyse des Migränezyklus zu überprüfen. Dies würde auch die Möglichkeit einschließen, Veränderungen des Gehirns bei Migräne und anderen chronischen Erkrankungen durch bildgebende Verfahren zu untersuchen, wovon bisher wenig Gebrauch gemacht wurde. Es wäre kein Zufall, wenn die Autoren als Experten dieser Verfahren solche Untersuchungen bereits geplant hätten. (KM)

4. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente

**** Sixt ML, Messlinger K, Fischer MJM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist olcegepant acts in the spinal trigeminal nucleus. Brain 2009; 132: 3134-3141.

Zusammenfassung:
Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. Dieses Polypeptid wird während einer Migräneattacke freigesetzt und ist ein potenter Vasodilatator. Es gibt in der Zwischenzeit zwei CGRP-Antagonisten, nämlich Olcegepant und Telcagepant, die bei Menschen mit Erfolg eingesetzt wurden. Bisher ist allerdings relativ unklar wie der Wirkungsmechanismus der CGRP-Antagonisten ist. Die Arbeitsgruppe aus Erlangen und Cambridge ist dieser Frage im Tierexperiment nachgegangen. Bei Ratten wurde eine unilaterale Injektion von Capsaicin in das Gesicht vorgenommen und anschließend die nozizeptive Aktivität im trigeminalen System gemessen. Die Tiere wurden entweder mit Kochsalzlösung oder Olcegepant vorbehandelt. Capsaicin führte bei den Tieren, die Kochsalzlösung erhalten hatten zu einer Fos-Expression im Nucleus caudalis des Nervus trigeminus. Eine Vorbehandlung mit Olcegepant führte zu einer Hemmung der Capsaicin-induzierten Fos-Expression im Nucleus caudalis um 57%. Die Expression der phosphorylierten extrazellulären signalregulierenden Kinase im Ganglion trigeminale wurde durch Olcegepant nicht beeinflusst.

Kommentar:
Diese wichtige tierexperimentelle Arbeit zeigt, dass CGRP-Antagonisten offenbar einen zentralen Wirkungsmechanismus haben. Die Wirkung beruht also ganz offenbar nicht in erster Linie darauf, dass die Dilatation von Blutgefäßen verhindert wird, sondern dass Schmerzsignale aus dem ersten Trigeminusast im Nucleus caudalis des Nervus trigeminus gehemmt werden. (HCD)

5. Migräne Akuttherapie

**** Gaul C, Eismann R, Schmidt T, May A, Leinisch E, Wieser T, Evers S, Henkel K, Franz G, Zierz S. Use of complementary and alternative medicine in patiens suffering from primary headache disorders. Cephalalgia 2009;29:1069-1078.

Zusammenfassung:
Komplementär- bzw. alternativmedizinische Maßnahmen (CAM) werden von einer wachsenden Zahl von Kopfschmerzpatienten verwendet. Die vorliegende Studie untersuchte, wie viele, in Kopfschmerzzentren betreute Patienten, sich welcher Art von CAM zuwenden und worin deren Beweggründe liegen. In einem Zeitraum von 1,5 Jahren (Juli 2005 bis Dezember 2006) wurden 432 Patienten mit einer primären Kopfschmerzerkrankung (Diagnose anhand der Kriterien der 2. Auflage der Klassifikation der internationalen Kopfschmerzgesellschaft), welche in Kopfschmerzzentren von insgesamt 7 Universitätskliniken in Deutschland und Österreich betreut wurden, eingeschlossen. Die Diagnosen verteilten sich folgendermaßen: 78,5% Migräne, 19% Kopfschmerz vom Spannungstyp (TTH), 7.9% Cluster Kopfschmerz und 2.5% andere primäre Kopfschmerzen (wie z.B. paroxysmale Hemikranie, Hemicrania continua). Patienten mit einem Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch, einer sekundären Kopfschmerzerkrankung, wurden nicht eingeschlossen. Die Studienteilnehmer beantworteten insgesamt 42 Fragen. Die angebotene Liste an unterschiedlichen CAM konnten von den Patienten noch ergänzt werden. Abgefragt wurden allgemeinen Erfahrungen mit CAM, Verwendung von CAM in der Kopfschmerzbehandlung und Dauer der Anwendung. Ergänzend wurden sozioökonomische Daten, spezifische Daten zur Kopfschmerzerkrankung und die durch Kopfschmerzen verursachte Beeinträchtigung im Alltag (MIDAS = Migraine Disability Assesment Score) erfasst. Insgesamt machten 353 Patienten (82%) Gebrauch von CAM, die meisten (71%) zusätzlich zur konventionellen pharmakologischen Therapie. Im Mittel wurden CAM für die Dauer von 7.2

Jahren angewandt. Die häufigsten CAM waren: Akupunktur (58%), Massagen (46%), Entspannungstechniken (42%). Als Motivationsgründe wurden angegeben: „nichts ungetan lassen“ 56%, „aktiv gegen die Krankheit vorgehen“ 40%, „Ratschlag durch Dritte“ 39%, „Unzufriedenheit mit konventionellen Therapieverfahren“ 34%, „Wunsch nach Therapie ohne Nebenwirkungen“ 31%. Beim Vergleich fiel auf, dass die Patienten, die CAM benutzten, älter waren, unabhängig vom Alter eine längere Krankheitsdauer hatten, an weniger starken Kopfschmerzen litten, zufriedener mit ihrer pharmakologischen Prophylaxe waren und eine höhere Motivation hatten Information über ihre Krankheit zu erhalten als solche, die keine CAM anwendeten. Es bestanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, keine Unterschiede bezüglich Art der Kopfschmerzerkrankung, Beeinträchtigung im Alltag, Bildung, Einkommen, religiöser Anschauung und Zufriedenheit mit der konventionellen Attackentherapie. Als prädiktive Parameter mehrere verschiedene CAM zu nutzen fanden sich: höhere Anzahl von Kopfschmerztagen, längere Dauer der Kopfschmerzbehandlung, frühere positive Erfahrungen mit CAM bei anderen Erkrankungen und höhere Bereitschaft für Zusatzkosten durch die CAM. In Subgruppenanalysen (Vergleich von Patienten mit chronischen bzw. episodischen Kopfschmerzen) war die Chronifizierung ein prädiktiver Faktor, CAM zu nutzen und dies auch bei kürzerer Krankheitsdauer.

Kommentar:

Wie von Autoren selbst bemerkt, ist die untersuchte Population von Patienten, die in tertiären Kopfschmerzzentren betreut werden, weder repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung noch für Kopfschmerzpatienten allgemein. Aus dieser Patientenselektion heraus erklärt sich auch der hohe Anteil von Migränepatienten (78,5%) im Vergleich zu Patienten mit TTH. Trotzdem ist es interessant, dass sogar der Großteil der Patienten, die an einer Spezialambulanz angebunden sind, CAM anwenden und das auch dann, wenn sie mit der Therapie (Prophylaxe und Attackentherapie) zufrieden sind. Das zeigt, wie wichtig es ist als Kopfschmerzspezialist auch über CAM Bescheid zu wissen, um die Patienten sinnvoll beraten zu können. Um

allerdings evidenzbasierte Ratschläge geben zu können, ist es notwenig, dass vermehrt Studien mit CAM durchgeführt werden.
Als sehr positiv zu bemerken ist, dass diese Studie ohne externe finanzielle Unterstützung durchgeführt wurde, d.h. sie ist entstanden aus der wissenschaftlichen Motivation deutscher und österreichischer Kopfschmerzexperten. (GJS)

*** Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Europ J Neurol 2009;16: 968-981

Zusammenfassung:
In der von der EFNS herausgegebenen Leitlinie zur Behandlung der Migräne handelt es sich um eine im Consensus-Verfahren entwickelte Leitlinie, die ungefähr einer S2-Leitlinie nach den Kriterien der AWMF entspricht. Basierend auf einer Suche unter den Stichworten Migräne und Aura in den Datenbanken MedLine, Science Citation Index und Cochrane Library wurden alle englischsprachigen, französischsprachigen und deutschsprachigen Veröffentlichungen, die mindestens den Therapie-Erfolg bei 5 Patienten beobachteten, eingeschlossen. Die Gruppe kommt letztlich zu einem Ergebnis, welches im Wesentlichen nicht von dem der schon früher in den Leitlinien der DGN und DMKG veröffentlichten Therapieempfehlungen abweicht. Mit dem höchsten Niveau der Empfehlung werden Acetylsalicylsäure 1000 mg oral, 1000 mg i.v., Ibuprofen 200-800 mg, Naproxen 500-1000 mg, Diclofenac 50-100 mg, Paracetamol 1000 mg oral und die Kombination von Aspirin + Paracetamol + Coffein empfohlen, darüber hinaus alle auf dem Markt befindlichen Triptane. Bezüglich der prophylaktischen Therapie werden als Empfehlung erster Wahl die Betablocker Metoprolol, Propranolol, der Calciumkanalblocker Flunarizin und die Antiepileptika Valproinsäure und Topiramat genannt. Alle anderen Medikamente, insbesondere Amitriptylin, Venlafaxin, Naproxen, Pestwurz und Bisoprolol erhalten einen Empfehlungslevel B. Darüber hinaus wird die Kombination von nichtsteroidalen Antiphlogistika und

Triptanen mit Metoclopramid, bzw. Domperidon empfohlen, wobei bezüglich der Empfehlungsstärke für Metoclopramid und Domperidon alleine ein B vergeben wird.

Kommentar:
Insgesamt bringt diese Leitlinie keine wesentliche Änderung bzw. Weiterentwicklung gegenüber den Leitlinien der DGN und DMKG. Eine gewisse Abweichung stellt die Empfehlung, nicht-steroidale Antiphlogistika und Triptane mit Metoclopramid oder Domperidon zu kombinieren, dar, wobei eine klare Literatur-gestützte Evidenz, z.B. im Vergleich der Wirksamkeit Head to Head von der Kombination gegenüber der Einzelsubstanz, nicht genannt wird und meines Wissens nach auch nicht vorliegt. Ein kleiner Unterschied besteht in der Bewertung der Pestwurz-Extrakte in der Prophylaxe, die als B Niveau bewertet werden, dagegen in der DMKG-Leitlinie zur Selbstmedikation als C eingeordnet wurden. Dieser Unterschied mag in einer unterschiedlichen Bewertung der in Neurology publizierten Studie begründet sein. Auch bezüglich der Therapieempfehlungen in speziellen Therapiesituationen (Notfall, menstruelle Migräne, Migräne in der Schwangerschaft, Migräne bei Kindern und Jugendlichen) ergeben sich keine wesentlichen Abweichungen zu den Empfehlungen der DGN und DMKG. Zusammenfassend gilt, dass im Notfall neben 1000 mg Acetylsalicylsäure i.v. ggf. Sumatriptan 6 mg subkutan appliziert werden sollte, bezüglich der menstruellen Migräne kann keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden, bezüglich der Therapie der Migräne in der Schwangerschaft gilt, dass Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft appliziert werden kann, NSARs vorwiegend nur im 2. Trimester, im Notfall sind Triptane möglich. Bezüglich der Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft kann nur Magnesium oder Metoprolol empfohlen werden. Insgesamt ist diese Leitlinie im Wesentlichen vergleichbar mit den deutsch-sprachigen Leitlinien, es bestehen keine gravierenden Abweichungen. (AS)

*** Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache 2009; 49: 1414-1422.

Zusammenfassung:
Die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen besonders hoch im gebärfähigen Alter. Obwohl die Triptane jetzt seit fast 20 Jahren im Markt sind, besteht weiterhin eine Kontraindikation für den Einsatz von Triptanen während der Schwangerschaft. Bisher gibt es allerdings keine Hinweise darauf, dass Triptane vermehrt zu neonatalen Missbildungen führen. Seit 1996 besteht ein Sumatriptan-Schwangerschaftsregister und seit 2001 ein entsprechendes Register für Naratriptan. Hier werden Frauen erfasst, die während der Schwangerschaft Triptane eingenommen haben und die Missbildungsrate bei den geborenen Kindern wird prozentual gemessen. Im Jahr 2009 waren Schwangerschafts- und Geburtsverläufe von 599 Frauen registriert worden, die ein Triptan während der Schwangerschaft eingenommen hatten. Bei den Frauen, die Sumatriptan während des ersten Trimesters eingenommen hatten bestand eine Missbildungsrate von 4,6%, wurde Sumatriptan später in der Schwangerschaft eingenommen betrug das Missbildungsrisiko 4,7%. Es gab keine Häufung bestimmter angeborener Missbildungen. Bei den 50 Frauen, die Naratriptan während des ersten Trimesters eingenommen hatten, wurde eine Missbildung berichtet. Insgesamt liegen die Missbildungsraten in den Bereich wie sie spontan zu erwarten wären.

Kommentar:
Dieses prospektive Register ist sehr wichtig, da es zeigt, dass ganz offenbar die Einnahme von Sumatriptan und Naratriptan während der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Missbildungsrisiko assoziiert ist. Obwohl Triptane offiziell während der Schwangerschaft kontraindiziert sind, setzt der Referent sie bei den Frauen ein, die während der Schwangerschaft schwere Migräneattacken mit heftigem Erbrechen haben. Hier ist der Flüssigkeitsverlust durch das Erbrechen für den Fötus sicher gefährlicher als die Einnahme eines Triptans. (HCD)

** Li Y, Liang F, Yang X, Tian X, Yan J, Sun G, Chang X, Tang Y, Ma T, Zhou L, Lan L, Yao W, Zou R Acupuncture for treating acute attacks of migraine: a randomized controlled trial. Headache 2009;49:805-816

Zusammenfassung:
In dieser prospektiven randomisierten sham-kontrollierten Multicenterstudie wurden 218 Patienten gescreent und 180 Patienten in 3 Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt Verumakupunktur (nach Meridian Akupunkturpunkten) und 2 Gruppen Shamakupunktur mit zwei verschiedenen Nicht-Akupunkturpunkten (z.B. außerhalb der Kopfpunkte). Die Patienten wurden einmalig in einer akuten Migräneattacke behandelt und über 24h nach beobachtet. Der Zielpunkt war die mögliche Veränderung der Schmerzstärke gemessen mit einer VAS-Skala zu den Zeitpunkten 0.5, 1, 2 und 4 Stunden nach Behandlung. Die Autoren fanden Verbesserungen in allen 3 Gruppen nach 4 Stunden, jedoch nur in der Verum Akupunktur Gruppe verbesserten sich die Schmerzen signifikant und schon nach 2 Stunden. Die Autoren folgerten, dass die traditionelle Akupunktur der Sham Akupunktur in der Behandlung der akuten Migräneattacke überlegen sei.

Kommentar:
Die meisten Studien zu Akupunktur bei Migräne oder Spannungskopfschmerzen untersuchten den prophylaktischen, also Langzeit Effekt auf Schwere und Frequenz der Kopfschmerzen. Die neueren Metaanalysen und Reviews kommen meist zu dem Schluss, dass Akupunktur signifikant besser ist als eine abwartende Haltung. Das Einhalten eines spezifischen Procederes oder spezifischer Punkte um die Nadeln zu setzen werden jedoch überinterpretiert, da traditionelle und Sham Akupunktur meist gleich wirksam sind. Insofern ist es eine Bereicherung eine randomisierte, sham kontrollierte Studie zur Akutbehandlung der Migräne durchzuführen. Allerdings gaben in dieser Studie 50% der Patienten an keine vegetativen Symptome (wie Übelkeit, Licht- oder Lärmempfindlichkeit) zu haben und dies wirft die Frage auf, ob wirklich alle Patienten eine Migräneattacke nach IHS-Klassifikation erlebten. Die oben genannten signifikanten Veränderungen betrafen maxi-

mal 1cm auf einer 10cm-VAS Skala, wobei die meisten Patienten eine 5 als Intensität vor Behandlung angaben. Eine Verbesserung der Kopfschmerzen nach 4 h von 5 auf 4 mag besser sein als eine Verbesserung von 5 auf 4.5 (Shamgruppe) aber ist nicht wirklich klinisch bemerkenswert. Die Studie ist ansonsten methodisch einwandfrei, allerdings ist die Interpretation der Ergebnisse eine Frage des Betrachters. (MAY)

**** Brandes JL, Cady RK, Freitag FG, Smith TR, Chandler P, Fox AW, Linn L, Farr SJ. Needle-free subcutaneous sumatriptan (Sumavel DosePro): bioequivalence and ease of use. Headache. 2009;49(10):1435-44.

Zusammenfassung:
Es wurde analysiert, ob die Anwendung von Sumatriptan über einen nadelfreien subkutanen Applikationsweg bioäquivalent zu einer 26 G-nadelbasierenden Injektion ist (Studie A). In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob das nadelfreie System klinisch akzeptiert wird und ob die Benutzerfreundlichkeit in der Behandlung der Migräneattacke gewährleistet ist (Studie B). In der Studie A wurden pharmakokinetische und Bioäquivalenzdaten bei gesunden Freiwilligen (N=57) untersucht. Dabei wurde das nadelfreie System mit dem nadelbasierenden Autoinjektor verglichen. Jeder Proband erhielt zwei Anwendungen durch den jeweiligen Applikator an zwei von drei Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel oder Arm). In der Studie B wurde die Anwendung im Sinne klinischer Akzeptanz und Nützlichkeit des nadelfreien Systems an 52 Migränepatienten untersucht. Der primäre Endpunkt war die erfolgreiche Anwendung des nadelfreien Systems beim ersten Versuch. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Anwendung am Oberschenkel und am Abdomen, jedoch nicht am Arm, bioäquivalente Daten für alle pharmakokinetischen Endpunkte zum nadelbasierenden System erbrachte. Außerdem konnten nahezu alle Patienten (51 von 52) konnten bereits beim ersten Versuch erfolgreich das System in der Behandlung der Migräneattacke einsetzen.

Kommentar:
Trotz wesentlicher Verbesserung in der Therapie der Migräneattacke sind orale Triptane bei

einigen Patienten nicht ausreichend schnell und zuverlässig wirksam. Dies gilt beispielsweise für schnell entstehende Attacken, zusätzliche schwere Übelkeit und Erbrechen sowie mangelnde Wirksamkeit. Zur Bewältigung dieser Situation gibt es verschiedene Strategien. Durch Triptan-Rotation auf ein anderes Triptan kann eine möglicherweise bessere und zuverlässigere Wirkung erzielt werden. Zweitens kann durch die Kombination mit einem anderen Arzneimittel aus einer anderen Wirkstoffklasse eine verbesserte Wirkung herbeigeführt werden. Schließlich kann drittens durch die subkutane Gabe in Form eines Autoinjektors mit einem Nadelapplikator eine schnellere und verbesserte Wirkung erzielt werden. Allerdings haben einige Patienten eine Aversion gegen die subkutane Applikation, so dass alternative Applikationswege nützlich sein können. In den beiden Studien wird erstmalig die nadelfreie subkutane Applikation eines Triptans untersucht. Die Applikation am Oberschenkel und am Abdomen ergeben pharmakokinetische und Bio-Äquivalenz. Auch die Einfachheit der Anwendung ist gegeben, 51 von 52 Patienten konnten auf Anhieb mit dem System sehr gut das Arzneimittel subkutan nadelfrei applizieren. Insgesamt eröffnet die Anwendungsform neue Möglichkeiten für Migränepatienten. Die erweiterten Optionen sind zu begrüßen, da sie weiteren Patienten eine einfache, akzeptable, effektive und zuverlässige Attackentherapie ermöglichen. (HG)

6. Migräne Prophylaxe

*** Brandes JL, Poole A, Kallela M, Schreiber CP, MacGregor EA, Silberstein SD, Tobin J, Shaw R. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. Cephalalgia 2009; 29: 1133-1148.

<u>Zusammenfassung:</u>
Bei etwa der Hälfte aller Frauen mit Migräne kommt es zu einer erhöhten Migränehäufigkeit 2 Tage vor bis 3 Tage nach Beginn der Periode. Viele Frauen können allerdings ihre Attacken trotzdem erfolgreich mit Tripta-

nen behandeln. Die bisherigen Ansätze zu einer Kurzzeitprophylaxe, d.h. der Gabe einer Substanz kurz vor bis nach der Periode war nicht sehr erfolgreich. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob eine Kurzzeitprophylaxe mit Frovatriptan, ein Triptan mit relativ langer Halbwertszeit, bei der menstruellen Migräne eine prophylaktische Wirkung hat. In die Studie wurden Frauen eingeschlossen, die in der Vergangenheit ihre Migräneattacken während der Periode nur unzureichend mit Schmerzmitteln oder Triptanen behandeln konnten. Die Studie war doppelblind, placebokontrolliert und fand an 55 Studienzentren zwischen Oktober 2004 und März 2006 statt. Die Patientinnen wurden in 3 Gruppen randomisiert. In der ersten Gruppe wurden 2,5 mg Frovatriptan 2 Tage vor der zu erwartenden Periode über 6 Tage gegeben, die zweite Gruppe erhielt 2x 2,5 mg und die dritte Gruppe Placebo. Die Randomisierung in die drei Gruppen erfolgte im Verhältnis 3:2:3. Die Frauen behandelten insgesamt 3 konsekutive Perioden. Der primäre Endpunkt war die Zahl der kopfschmerzfreien Tage während der 3 Behandlungszyklen. Für die Auswertung standen Daten von 410 Frauen zur Verfügung. Die mittlere Zahl der kopfschmerzfreien Perioden betrug 0,92 mit Frovatriptan zweimal täglich, 0,69 mit Frovatriptan einmal täglich und 0,42 mit Placebo. Die Unterschiede zwischen Frovatriptan und Placebo waren statistisch signifikant. Wenn Migräne auftrat war die Intensität der Kopfschmerzen unter Frovatriptan signifikant geringer als unter Placebo.

Kommentar:

Es handelt sich um eine relativ große Studie, die die 6-tägige Behandlung mit Frovatriptan im Vergleich zu Placebo zur Prophylaxe der menstruellen Migräne untersucht. Die Studie zeigt, dass eine Kurzzeitprophylaxe sowohl mit einmal, wie zweimal täglich Frovatriptan die Häufigkeit menstrueller Migräneattacken und auch deren Schwere reduziert. Insgesamt ist die Studie gut geplant und durchgeführt. Leider zeigte sich eine schwerwiegende Inbalance zwischen den 3 Behandlungsgruppen. So waren in der Placebogruppe während der Studie bei 30% aller Frauen Zyklen ohne Migräne zu verzeichnen. Die entsprechenden Zahlen betrugen 44% für die Behandlungsgruppe die einmal am Tag

Frovatriptan erhielt und 50% für die Gruppe, die zweimal täglich Frovatriptan erhielt. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieeffektes ist umso höher je häufiger Migräneattacken während der Periode auftreten. Das zweite schwer zu interpretierende Phänomen ist, dass die Wirksamkeit während der 3 Zyklen extrem unterschiedlich war. So betrug die Wirksamkeit von zweimal täglich Frovatriptan während der ersten Periode 22% und während der zweiten Periode 35% (schmerzfreie Zyklen). Im Gegensatz zu den Studien zur Kurzzeitprophylaxe mit Naratriptan war hier kein sogenanntes Rebound-Phänomen zu verzeichnen, d.h. dass die Kurzzeitprophylaxe nur das Auftreten der Migräneattacke hinauszögert aber nicht verhindert. Zusammengefasst ist eine Kurzzeitprophylaxe mit Frovatriptan mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksam. Mit dieser Indikation ist Frovatriptan in Deutschland allerdings noch nicht zugelassen. (HCD)

*** Silberstein SD, Berner T, Tobin J, Xiang Q, Campbell JC. Scheduled short-term prevention with frovatriptan for migraine occurring exclusively in association with menstruation. A post hoc subanalysis of a randomized, placebo-controlled, 3-way crossover trial. Headache 2009; 49: 1283-1297.

Zusammenfassung:

In der Literatur wird immer unterstellt, dass Migräneattacken, die während der Periode bei Frauen auftreten besonders schwierig zu behandeln sind. Daher gab es immer wieder Ansätze einer Kurzzeitprophylaxe, die vor der Periode beginnt und nach der Periode beendet wird. Eine Prophylaxe mit Östrogenen führte zwar zu einer Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Migräneattacken. Nach der Periode kam es allerdings zu einem Rebound-Phänomen mit insgesamt sogar vermehrten Migränetagen. Die vorliegende Publikation ist eine Subgruppenanalyse einer bereits 2004 in Neurology publizierten Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden 500 Frauen randomisiert und behandelten 3 konsekutive Perioden entweder mit Placebo, 2,5 mg Frovatriptan oder 2x 2,5 mg Frovatriptan an den Tagen minus 2 bis plus 3 der Periodenblutung. In dieser Subgruppenanalyse wurden die

Frauen ausgewertet bei denen die Migräneattacken ausschließlich zum Zeitpunkt der Periode auftraten. Dies war bei 179 Patientinnen der Fall. Sie waren im Mittel 38 Jahre alt und hatten eine 10-jährige Vorgeschichte einer menstruationsbezogenen Migräne. Unter Placebotherapie kam es bei 67% der Frauen zu einer Migräneattacke während der Menstruation, bei der einmal täglichen Gabe von Frovatriptan bei 51% und bei der zweimal täglichen Gabe bei 37,7%. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Frovatriptan wurde gut vertragen und die Nebenwirkungen entsprachen denen wie sie aus den anderen Studien zur Behandlung der Migräne bekannt sind.

Kommentar:
Diese Post hoc-Analyse zeigt, dass eine Kurzzeitprophylaxe mit Frovatriptan bei Frauen, die ausschließlich menstruationsbezogene Migräneattacken haben, genauso wirksam ist wie die in der Gesamtpopulation der 2004 publizierten Studie. Der Vorteil der hier durchgeführten Studie ist das Cross over-Design, das von der Durchführung her anspruchsvoller ist aber auch robustere Resultate produziert. Ein Rebound-Phänomen wie es nach der Gabe von Östrogenen oder Naratriptan in der Kurzzeitprophylaxe beobachtet wurde trat hier nicht auf. Einschränkend muss allerdings vermerkt werden, dass Frovatriptan zur Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne in Deutschland nicht zugelassen ist. (HCD)

** MacGregor EA, Brandes JL, Silberstein S, Jeka S, Czapinski P, Shaw B, Pawsey S. Safety and tolerability of short-term preventive frovatriptan: a combined analysis. Headache 2009; 49: 1298-1314.

Zusammenfassung:
In den letzten Jahren wurden 3 prospektive randomisierte Studien zur Kurzzeitprophylaxe von Frovatriptan bei menstrueller Migräne durchgeführt. In diesen Studien wurde Frovatriptan in einer Dosis von einmal tgl. 2,5 mg oder zweimal tgl. 2,5 mg 2 Tage vor der Periode begonnen über insgesamt 6 Tage eingesetzt. Im ersten Teil einer dieser Studien behandelten die Frauen 3 perimenstruelle Perioden und in einer darauffolgenden Studie wurden offen 12 weitere perimenstruelle Perioden in einem Zeitraum von 12

bis 15 Monaten behandelt. Zielpunkt der Auswertung waren Nebenwirkungen und schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Das mittlere Alter der Frauen in der Studie war 38 Jahre und die Dauer der menstruellen Migräne betrug durchschnittlich 11 Jahre. 416 Frauen nahmen an der randomisierten Studie teil und 308 beendeten die offene Studie. Sämtliche berichteten Nebenwirkungen waren in der Placebogruppe genauso häufig wie in der Verumgruppe. Dies waren u.a. Erkältungen, Nackenschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Häufigkeiten lagen zwischen 9% und 4%. Je 2% berichteten über ein Engegefühl im Bereich der Brust, 2% über Schmerzen im Bereich der Brust und zwischen 0% und 2% über erhöhte Blutdruckwerte. Sowohl in der doppelblinden wie in der offenen Phase kam es nicht zu einem Rebound-Phänomen nach Ende der Behandlung mit Frovatriptan.

Kommentar:
Diese kombinierte Sicherheitsanalyse einer randomisierten und einer offenen Langzeitstudie belegt, dass Frovatriptan bei der Kurzzeitprophylaxe menstrueller Migräne ein sehr positives Nebenwirkungsprofil hat und das keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen eintreten. Unverständlich bleibt warum in dieser Sicherheitsanalyse nur eine von drei randomisierten Studien einbezogen wurde, die die Firmen Vernalis und Endo Pharmaceuticals durchgeführt hatten. (HCD)

*Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. Pain 2009; 146: 261-269.

Zusammenfassung:
Moderne Studien zur Wirksamkeit von Migränemitteln werden in aller Regel placebokontrolliert durchgeführt. Interessanterweise kommt es aber auch unter Placebo zu Nebenwirkungen. Die italienische Arbeitsgruppe aus Turin hat eine Metaanalyse von 69 Therapiestudien durchgeführt und dort Nebenwirkungen in den Placebogruppen erfasst. Es waren 8 Studien mit nicht-steroidalen Antirheumatika, 56 Studien mit Triptanen und 9 mit Antikonvulsiva

zur Migräneprophylaxe. Bei nicht-steroidalen Antirheumatika waren die häufigsten Nebenwirkungen unter Placebo Übelkeit, Erbrechen, Schwächegefühl und Mundtrockenheit. Bei den Triptanen waren die häufigsten Nebenwirkungen unter Placebo Erbrechen, Übelkeit und Benommenheit. Bei Antikonvulsiva zur Migräneprophylaxe waren die häufigsten Nebenwirkungen unter Placebo Erkältungskrankheiten, Müdigkeit, Missempfindungen und Schwindel. Beim direkten Vergleich war Schwindel bei Antikonvulsiva häufiger als bei nicht-steroidalen Antirheumatika und Triptanen. Mundtrockenheit bei nicht-steroidalen Antirheumatika-Placebos häufiger als bei Triptanen-Placebos und Erbrechen bei nicht-steroidalen Antirheumatika-Placebos häufiger als bei Triptanen-Placebos. Insgesamt zeigte sich eine überraschend hohe Nebenwirkungsrate bei Placebo. Interessant ist die Beobachtung, dass die Nebenwirkungen von Placebos die Nebenwirkungen der eingenommenen Medikamente wiederspiegeln. Die Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen hat natürlich in aller Regel nichts mit der Einnahme von Placebo zu tun, sondern ist ein Symptom der behandelten Migräneattacke.

Kommentar:
Die vorliegende Arbeit ist eine sehr komplizierte Metaanalyse, die statistisch hoffnungslos überfrachtet ist. Es ist auch nicht besonders zielführend Akuttherapie mit Prophylaxe bezüglich Nebenwirkung von Placebo zu vergleichen. Daher ist die Arbeit von nur begrenztem Wert. (HCD)

* Krymchantowski AV, Jevoux C, Moreira PF. An open pilot study assessing the benefits of quetiapine fort he prevention of migraine refractory to the combination of atenolol, nortriptyline, and flunarizine. Pain Medicine 2010;11:48-52

Zusammenfassung:
34 Patienten (30 Frauen, 4 Männer) mit episodischer Migräne (≤ 15 Migränetage/Monat, kein Übergebrauchskopfschmerz), die auf eine 10-wöchige Behandlung mit einer Kombination aus 60 mg Atenolol, 25 mg Nortriptylin und 3 mg Flunarizin nicht mit einer Reduktion ihrer Attackenfrequenz um ≥ 50% ansprachen

wurden anschließend für 10 Wochen mit Quetiapin (Aufdosierung bis 75 mg Tagesdosis) behandelt. Quetiapin ist ein atypisches Neuroleptikum mit dopmainantagonistischer (D_4-Rezeptoren) Wirkung und hoher Affinität zu serotonergen Alpha-1-adrenergen und $5HT_2$-Rezeptoren. 29 Patienten (85%) beendeten die Studie, 3 Patienten (8,8%) vertrugen die Medikation nicht und brachen die Behandlung vor der ersten Follow-up Visite ab. 22 der 29 Patienten (75,9%), die die Behandlung abschlossen zeigten eine Reduktion der Attackenfrequenz um $\geq$ 50%. Die mittlere Attackenfrequenz sank von zuvor 10,2 Tagen auf 6,2 Tage. Insgesamt berichteten 31% der Patienten über Nebenwirkungen der Medikation. Die Autoren schlussfolgern, dass trotz der Limitationen der Studie eine kontrollierte Studie wegen der hohen Ansprechrate bei zuvor therapierefraktären Migränepatienten gerechtfertigt ist.

Kommentar:

Die Idee Neuroleptika zur Migränetherapie einzusetzen ist nicht neu. Publiziert wurden Hinweise auf die Wirksamkeit von Olanzapin und Aripiprazol (1,2). Quetiapin ist ein klinisch gut etabliertes Medikament mit dessen Einsatz Neurologen und Psychiater im Allgemeinen vertraut sind. Wenn eine Migräneprophylaxe nur 3 bis 6 Monate verordnet wird, ist möglicherweise auch der Einsatz eines Neuroleptikums zu verantworten, wenn die Patienten zuvor mit im Durchschnitt 10 Kopfschmerztagen im Monat therapierefraktär selbst auf eine Dreierkombination von Prophylaktika sind. Die diskutierten Wirkmechanismen bei der Migräne sind nachvollziehbar. Nicht nachvollziehbar ist, warum die Studie ein so unübersichtliches Design hat und warum so spärliche Angaben zur Vorbehandlung der Patienten gemacht werden. Man würde gerne wissen, welche Behandlung bei den Patienten vor der 3er-Kombination versucht wurde und wie viele Patienten behandelt wurden, aus denen dann diese 34 als therapierefraktär identifiziert werden konnten. Die Übertragung des Vorgehens nach Deutschland ist nicht einfach. Bei uns wäre zur Identifizierung von therapierefraktären Patienten sicher ein Therapieversuch mit Topiramat zu fordern. Untersucht sind darüber hinaus bislang in offenen Studien auch nur die Kombination

von Betablockern mit Valproat und Topiramat (3,4). Die Behandlungsdauer ist mit 10 Wochen inklusive der Auftitrierungsphase zu kurz, eine Nachbeobachtung und der Verlauf nach Absetzen werden leider nicht berichtet. Es wird nicht berichtet, wie viel Zeit zwischen Absetzen der 3er-Kobination und Beginn der Therapie mit Quetiapin lag. Beim Lesen der Arbeit drängt sich die Idee auf, dabei könnte es sich nur um wenige Tage gehandelt haben. Damit sind carry-over-Effekte nicht auszuschließen, die die Bewertung der Studie weiter erschweren. Zusammenfassend bringt uns die Studie leider nicht weiter. Die Idee solche Substanzen bei therapierefraktären Patienten zu untersuchen müsste deutlich besser geplant und geprüft werden. (CG)

1. *Silberstein SD Peres MF, Hopkins MM et al. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headche. Headache 2002;42:515-8*
2. *LaPorta LD. Relief from migraine headache with aripiprazole treatment. Headache 2007;47:922-6*
3. *Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. Acta Neuol Scand 2007;115:81-3*
4. *Pascual J, Leira R, Láinez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. Cephalalgia 2003;23:961-2*

* Petri S, Tolle T, Straube A, Pfaffenrath V, Stefenelli U, Ceballos-Baumann A. Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. *Eur Neurol* 2009;62(4):204-11.

Zusammenfassung:

Die Autoren untersuchten die prophylaktische Wirksamkeit einer einmaligen Behandlung mit Botulininumtoxin A (BoNT-A) zur Migräneprophylaxe in einer multizentrischen doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie über 12 Wochen. Hierfür wurden in 16 deutschen Zentren 127 Patienten mit Migräne in unterschiedliche Studienarme randomisiert: a) 210 Units BoNT-A b) 80 Units BoNT-A

oder c) Placebo. Die höhere Dosierung wurde dabei sowohl in perikraniale als auch in die zervikale Muskulatur injiziert (vorgegebene 18 Injektionsorte) (29 Patienten), die niedrigere Dosierung dagegen nur in die perikraniale und eine zusätzliche Placeboinjektion in die zervikale Muskulatur (25 Patienten), oder Placeboinjektionen von 0,9 NaCl (48 Patienten) an die Injektionspunkte. Die Reduktion der Migräneattacken nach 4, 8 und 12 Wochen gegenüber der Baseline stellten den primären Endpunkt dar. Als sekundärer Endpunkt wurden die Anzahl der Kopfschmerztage, die Kopfschmerzstärke, die Länge der Migräneattacken, das Auftreten von Auren, sowie begleitende trigeminoautonome Symptome und die Notwendigkeit einer Analgetikaeinnahme ausgewertet. In der Verumgruppe zeigte sich keine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz (Reduktion um 0,94 Attacken/Monat bei initial 3,6 Attacken/Monat), ebenso im Plazeboarm (Reduktion um 0,54 Attacken/Monat bei initial 4,2 Attacken/Monat). Die Patienten schätzten die Wirksamkeit der BoNT-A -Therapie in der höheren Dosierung signifikant besser ein im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bezüglich der weiteren sekundären Endpunkte konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden.

Kommentar:

Die bisherige Datenlage zur BoNT-A-Therapie in der Migränetherapie ist uneinheitlich. Die positiven Resultate aus den ersten offenen Fallserien und Studien ließen sich in größeren kontrollierten Studien für die episodische Migräne nicht reproduzieren. Jüngste Daten scheinen jedoch zu zeigen, dass möglicherweise die Patienten mit chronischer Migräne einen Benefit zeigen. Die Studie von Petri et al. kann erneut keine prophylaktische Wirksamkeit von Botulinumtoxin in der Migränetherapie zeigen, sie ist für alle Endpunkte negativ. Einzig in der globalen Einschätzung des Therapieerfolges schneidet die Gruppe der mit der höheren Dosierung behandelten Patienten signifikant besser ab als die Placebogruppe. Es bleibt jedoch rätselhaft, wie diese Einschätzung ohne signifikante Verbesserung in den Endpunkten zustande kommen kann. Leider weist die Studie erhebliche methodische Schwächen auf. Das Studiendesign mit 2 unter-

schiedlichen Dosierungen, die allerdings an unterschiedliche Injektionsorte gespritzt werden, erscheint zweifelhaft und wird in der Arbeit nicht ausreichend erläutert. Völlig rätselhaft ist, warum die Patienten der Niedrigdosisgruppe mit Veruminjektionen an einem Teil der Injektionsorte und mit Plazeboinjektionen an anderen behandelt wurden. Die Vergleichbarkeit der Therapiegruppen ist damit nicht mehr gewährleistet, da sich die Therapiearme eben nicht mehr nur in der applizierten Dosis unterscheiden. Die Anzahl der eingeschlossenen Migränepatienten ist zudem sehr niedrig und erreicht in beiden Therapiearmen nicht einmal die Hälfte der in der eigenen Powerkalkulation errechneten Gruppenstärke von je 60 Patienten. Die klinische Beschreibung der Kopfschmerzpatienten ist unzureichend. So kann leider nicht nachvollzogen werden, wie viele Kopfschmerztage bei den Patienten vorlagen, so dass auch keine Aussage darüber gemacht werden kann, wie viele Patienten unter einer chronischen Migräne litten. (DH)

7. Clusterkopfschmerz

***** Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. JAMA 2009; 302: 2451-2457.

<u>Zusammenfassung:</u>
Der Clusterkopfschmerz ist durch rezidivierende Attacken heftigster unilateraler Gesichts- und Kopfschmerzen gekennzeichnet, wobei die Schmerzen mit autonomen Symptomen wie Augenrötung, Tränen und Naselaufen sowie einem Horner-Syndrom einhergehen. Die typischen Attacken dauern 15 bis 180 Minuten und können 1 bis 8 Mal am Tag auftreten. Praktisch alle Lehrbücher postulieren, dass die Inhalation von 100%igem Sauerstoff für 10 bis 15 Minuten bei bis zu 70% der Patienten wirksam ist. Die einzige, in der Vergangenheit durchgeführte randomisierte Studie zu dieser Fragestellung hatte nur 15 Patienten. Die Autoren aus London und San Francisco führten hier die erste vernünftig geplante Studie zum Einsatz von Sauerstoff zur Be-

handlung akuter Clusterattacken durch. Es handelt sich um eine Phase III randomisierte placebokontrollierte und doppelblinde Cross-Over-Studie. Die Patienten behandelten je eine Attacke über 15 Minuten entweder mit 100%igem Sauerstoff mit 12 Ltr. pro Minute oder mit Raumluft. Insgesamt wurden 4 Attacken behandelt. Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz durften keine prophylaktische Medikation einnehmen. Der primäre Endpunkt war Schmerzfreiheit nach 15 Minuten. In die Studie wurden 109 Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen. 57 Patienten hatten episodischen Clusterkopfschmerz und 19 chronischen Clusterkopfschmerz. Den primären Endpunkt, d.h. Schmerzfreiheit nach 15 Minuten erreichten 78% der Patienten mit Sauerstoff und 20% mit Raumluft. Dieser Unterschied war signifikant. Auch die sekundären Endpunkte, nämlich Schmerzfreiheit nach 30 Minuten, eine Reduktion der Schmerzintensität nach 15, 20, 30 und 60 Minuten, die Einnahme einer Rettungsmedikation und die Besserung der assoziierten Symptome waren jeweils für die Sauerstoffbehandlung überlegen. Nebenwirkungen traten erwartungsgemäß nicht auf.

Kommentar:

Die Autoren müssen dazu beglückwünscht werden endlich eine vernünftige randomisierte und placebokontrollierte Studie zu einem wichtigen Krankheitsbild in der Neurologie durchgeführt zu haben. Voraussetzung war allerdings, dass die Kollegen, die die Studie durchführten einen Hersteller von Sauerstoffflaschen fanden, der bereit war die Studie finanziell zu unterstützen. Die Ergebnisse sind eindrucksvoll und eindeutig. Die Inhalation von 100%igem Sauerstoff ist hochgradig wirksam und hat keine Nebenwirkungen. Wichtig ist allerdings die Menge, nämlich mindestens 12 Ltr. pro Minute und die Tatsache, dass eine Gesichtsmaske benutzt wird, die sowohl Mund wie Nase abdeckt. Da die Sauerstoffinhalation keine Nebenwirkungen hat gehört sie zur Primärtherapie von Clusterattacken. Situationen in denen die Inhalation von Sauerstoff nicht möglich ist oder wenn Sauerstoff nicht wirkt, werden dann weiterhin mit subkutanem Sumatriptan oder Sumatriptan bzw. Zolmitriptan Nasenspray überbrückt. (HCD)

*** Narouze S, Kapural L, Casanova S, Mekhail N. Sphenopalatine Ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. Headache 2009;49:571-577

Zusammenfassung:
Die Autoren behandelten 15 Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz mittels perkutaner Radiofrequenz-Ablationstechnik des Ganglion sphenopalatinum. Bei allen Patienten wurde vorher mittels Lokalanästhesie des Ganglions eine zumindest temporäre Besserung der Attackenfrequenz erzielt. Die Frequenz, Intensität und die Lebensqualität verbesserten sich signifikant (follow-up bis 18 Monate nach der Intervention). Die Autoren empfehlen diese Methode bei medikamentös unbehandelbaren Patienten und schlagen technisch eine Fluoroskopie in Echtzeit und eine elektrische Stimulation während des Eingriffs vor, um eine bessere Nadelposition und damit ein besseres Ergebnis der Läsion zu erreichen.

Kommentar:
Diese Fallserie reiht sich ein in die große Zahl der Studien die ein invasives Verfahren bei Clusterkopfschmerzen propagieren. Allen Studien gemeinsam ist das Fehlen eines Placeboarms oder zumindest einer Kontrollgruppe, die niedrige Patientenzahl und der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum.
Diese Studie stellt keine Ausnahme dar und hat zudem einen retrospektiven Ansatz. Diese Studie ist sicherlich signifikant, aber hat sie einen therapeutisch ableitbaren Nutzen? Die Nebenwirkungsrate wird mit 50% bzgl. vorübergehender Anästhesie der ipsilateralen Mundhöhle angegeben, weitere Nebenwirkungen werden nicht genannt obwohl Epstaxis, permanente Anästhesie, Anästhesia dolorosa und Reflex-Bradycardie bei diesem Eingriff beschrieben sind. Bei zwei Patienten hat der Clusterkopfschmerz die Seite gewechselt, ein Phänomen das nach invasiven Eingriffen nicht so selten ist. Das neue an diesem Ansatz ist, dass er bei chronischen Cluster-Patienten eingesetzt wurde, mehrere Berichte beschrieben den Einsatz schon bei Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen. Letztlich wird man abwarten müssen wie die Langzeitverläufe dieses läsionellen Ansatzes sind und ob die Nebenwirkungsrate so niedrig bleibt. Wenn man bedenkt

dass derselbe Ansatz mit nichtläsionierender elektrischer Stimulation eventuell dieselben Effekte haben kann, sollte man abwarten was die entsprechenden Studien berichten. (MAY)

***** Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action. Headache 2009;49:117-125

Zusammenfassung:
Laut Leitlinien der DMKG und DGN ist Verapamil Mittel der Wahl zur medikamentösen Behandlung des Clusterkopfschmerzes. Die Dosierung liegt bei 3-4 x 80mg täglich. In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (> 720 mg) dosiert werden. Häufig sind Komorbiditäten (Gefäßerkrankungen, Nikotinabhängigkeit) zu beachten und diverse zusätzlich eingesetzte Medikationen haben Interaktionen die bedacht werden müssen. Der vorliegende Artikel richtet sich an den Kliniker und fasst ganz pragmatisch die pharmakologischen und klinischen Eckpunkte von Verapamil zusammen.

Kommentar:
Dies ist ein wirklich exzellent geschriebener und erschöpfender Review zum Einsatz von Verapamil bei Clusterkopfschmerz. Wir alle setzen Verapamil fast täglich und z.T. in sehr hohen Dosen ein und mit Recht ist es das eine Medikament der Prophylaxe bei Cluster das zuerst in der Monotherapie verwendet werden sollte. Aber wem von uns ist klar dass das Ausmaß der kardiologischen Effekte (Senkung des Blutdrucks etc) genetisch bedingt ist und Nikotin den Plasmalevel signifikant senkt? Wir alle wissen (oder sollten wissen) dass die Komedikation mit Lithium eine massive Verstärkung der Bradykardie (mit einem beschriebenen Todesfall) bewirkt und Verapamil ganz generell viele Interaktionen mit anderen Medikamenten hat. Das Grapefruchtsaft zu einem Anstieg der Plasmaspiegel führt wissen viele nicht. Das Besondere an diesem Review ist die Zusammenfassung aller Cluster-spezifischen Merkmale und die gute Aufbereitung gerade für Kliniker. Nicht nur für Neurologen lesenswert! (MAY)

8. Andere Kopfschmerzen

**** Haas M, Spgeman A, Peterson D, Aickin M, Vavrek D. Dose response and efficacy of spinal manipulation for chronic cervicogenic headache: a pilot randomized controlled trial. The spine Journal 2010;10:117-28

Zusammenfassung:
In dieser vierarmigen prospektiven randomisierten Studie (2x2 Arme im faktoriellen Design) zur Therapie des zervikogenen Kopfschmerzes wurden 8 vs. 16 Behandlungen einer manualtherapeutischen Behandlung mit einer Kontrollgruppe (oberflächliche Massage) verglichen. In jeden der 4 Behandlungsarme konnten 20 Patienten eingeschlossen werden. Ziel war es zum einen die Wirksamkeit der Manualtherapie selbst zu belegen und zum anderen zu prüfen, ob eine Dosis-Wirkungskorrelation besteht. Alle Patienten wurden gleichlang behandelt. In der „Hochdosisgruppe“ fanden zwei Behandlungen pro Woche über 8 Wochen statt, in der „Niedrigdosisgruppe“ ebenfalls zwei Therapeutenkontakte pro Woche, es erfolgte jedoch nur an einem eine manualtherapeutische Behandlung (bzw. Massage), am anderen Termin „nur“ eine Untersuchung. Die Behandlung bestand aus einer 5-minütigen Wärmeanwendung, einer Massage über 2 Minuten und der manualtherapeutischen Intervention an HWS oder zervikothorakalem Übergang. Die Kontrollbehandlung erfolgte analog, hier folgte der Wärmeanwendung jedoch eine oberflächliche Massage. Die Patientenkontakte dauerten jeweils nur 10 Minuten.
Ein Follow-up erfolgte 12 und 24 Wochen nach der Behandlung mit einem postalischen versandten Fragebogen. Primärer Zielparameter war die Schmerzintensität (modifizierte von Korff Skala), weiterhin gemessen wurden die schmerzbezogene Beeinträchtigung, die Anzahl der Kopfschmerztage sowie der Analgetikaverbrauch, Lebensqualität mit dem SF-12 und ein Depressionsscreening mit drei Items, sowie der Anteil der Patienten, der eine 50% Schmerzreduktion erfuhr. Rekrutiert wurden die Patienten über Zeitungsanzeigen. Um Kontraindikationen für eine

manualtherapeutische Behandlung auszuschließen erfolgten neben der klinischen Untersuchung Röntgenaufnahmen der HWS. Die Diagnose des zervikogenen Kopfschmerz wurde nach der ICHD-I von 1988 gestellt, jedoch ohne das Kriterium des radiologischen Nachweis von Veränderungen der HWS. Eine medikamentöse Kopfschmerzprophylaxe war zusätzlich nicht erlaubt. Zur kostenfreien Behandlung erhielten die Patienten eine Aufwandsentschädigung von 20 $ pro Behandlungs(visiste). Ergebnisse: 75% der eingeschlossenen Patienten nahm an >12 der vorgesehenen 16 Behandlungen teil. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung lies sich nicht nachweisen. Der Effekt der Manualtherapeutischen Behandlung war deutlich: bei 53% der manualtherapeutisch behandelten Patienten kam es zur $\geq$ 50% Reduktion der Kopfschmerzintensität und bei 84% (8 Behandlungen) bzw. 88% (16 Behandlungen) zur $\geq$ 50% Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit. Die Unterschiede zwischen dem Manualtherapie- und dem Massagearm waren für alle Schmerzparameter signifikant ($p < 0.5$), jedoch letztlich gering (Reduktion von ca. 16 Kopfschmerztagen (Baseline) auf 8 (Manualtherapie) bzw. 10,5 (Massage) Kopfschmerztage.

Kommentar:

Es ist immer schwierig zu verstehen, was bei "Spinal manipulative therapy" (SMT) tatsächlich gemacht wird, zumal Chirotherapie, Osteopathie und manuelle Therapie in den meisten Ländern anders betrieben werden als bei uns. Der Nachweis der Wirksamkeit physio/manualtherapeutischer Verfahren in randomisierten klinischen Studien ist schwer zu führen, eine Placebobehandlung schwierig umzusetzen. Mit der leichten oberflächlichen Massage, die die Autoren beschreiben, scheinen sie eine adäquate Kontrollbedingung gefunden zu haben. Studien ohne Kontrollbedingung sind in diesem Bereich immer untauglich da fast jede Behandlung im Vergleich zur Wartegruppe („nichts tun") einen Effekt haben wird, zumal wenn die Erwartungen der Patienten hoch sind. Mit der Massage erhielten die Patienten, die gleiche Behandlungszeit und Zuwendung durch Therapeuten wie die Patienten des manualtherapeutischen Verumarms. Eine Verblindung ist in einer solchen Studie weder gegenüber

den Behandlern noch den Patienten umzusetzen. Das 2 x 2 faktorielle Design erlaubte darüber hinaus zu untersuchen ob eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. Insgesamt also ein ausgesprochen pfiffiges Studiendesign. Leider reichte jedoch auch hier die Patientenzahl nicht, um die gestellten Fragen anschließend zu beantworten, zeigt jedoch auf, mit welcher Methodik man die Fragen zur Wirksamkeit klären könnte.

Es ist leider so gut wie unmöglich für Studien zu Physiotherapie, Sport u.a. ausreichend Mittel einzuwerben, die Nachbeobachtung war durch die finanziellen Mittel limitiert. In Zeiten knapper werdender ökonomischer Ressourcen ist es aber notwendig auch die in Deutschland als Heilmittel verordneten Verfahren einer wirklichen Effektivitätskontrolle in randomisierten klinischen Studien zu unterziehen. Einige kritische Anmerkungen sind allerdings auch zur Studie noch zu machen: Das Problem der umstrittenen Diagnosekriterien des zervikogenen Kopfschmerzes wirkt sich auch auf diese Studie aus. Die Sjaastadt Kriterien lassen es zu, das alles mögliche als zervikogener Kopfschmerz diagnostiziert wird und sind unscharf. Die ICHD-II Kriterien führen bei enger Auslegung dazu, das es die Diagnose praktisch nicht gibt, da eine Besserung der Symptomatik nach Beseitigung der Veränderung der HWS gefordert wird (was die in der Studie verwendete ICHD-I noch nicht beinhaltete). Leider schloss das Protokoll zusätzliche komorbide primäre Kopfschmerzen nicht aus, was die Interpretation erschwert. (CG)

***Zorro O, Lobato-Polo J, Kano H, Flückinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Gama knife radiosurgery for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. Neruology 2009;73:1149-54

Zusammenfassung:

Aus der Arbeitsgruppe von Peter Jannetta in Pittsburgh wird die retrospektive Auswertung der Verläufe von 37 Patienten mit einer Trigeminusneuralgie bei MS berichtet, die mittels Radiochirurgie (Gamma knife) behandelt wurden. Insgesamt überblickt das Zentrum 729 eigene radiochirurgische Behandlungen der Trigeminusneuralgie. Die Symptomatik verteilte sich auf die Trigeminusäste

mit: 56,8% in V2 und V3, 24,3% in V3, 10,8% in V2, alle 3 Äste gleichzeitig 5,4% und isoliert V1 oder V2 nur 2,7%. Die Patienten wurden über 12 Jahre gesammelt. 76% der Patienten waren schon mit anderen Verfahren (ohne anhaltenden Erfolg) vorbehandelt. Das Behandlungsergebnis wird mit dem zunehmend weiter verbreiteten Barrow Neurological Instituts (BNI) Score klassifiziert, der sich jetzt in mehreren Arbeiten bewährt hat. Die Nachuntersuchung und Einschätzung des Therapieerfolgs wurde von unabhängigen Untersuchern vorgenommen. Der Therapieeffekt setzte nach 10 Tagen ein, 62,1% der Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung (BNI I-IIIb), im längeren Zeitverlauf stieg diese Rate bis auf 97,3% (zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf) an. Der Effekt ging über die Zeit zurück mit einem Anteil für BNI I-IIIb von 82,6% (nach 1 Jahr), 73,9% (nach 3 Jahren) und 54% (nach 5 Jahren). Nur zwei Patienten aus der Gruppe entwickelten ein sensorisches Defizit, niemand Parästhesien oder eine Anaesthesia dolorosa.

Kommentar: Die Inzidenz der Trigeminusneuralgie bei Patienten mit MS soll 20 fach gegenüber der gesunden Bevölkerung erhöht sein; 2% alles MS Patienten entwickeln eine Trigeminusneuralgie, so dass es sich um ein relevantes Problem handelt. Auch in dieser Arbeit bestätigt sich erneut, dass die alte Lehrmeinung, symptomatische Trigeminusneuralgien beträfen vor allem V1 auch für Patienten mit einer MS nicht korrekt ist und belegen den Wert klinischer Erhebungen an Stelle der Wiederholung scheinbar tradierten Wissens. Die Unsicherheit der Behandler kommt nicht zuletzt daher, dass die MS eine meist nicht vorhersehbare Verlaufsdynamik zeigt und es daher Vorbehalte gibt, neben der medikamentösen Therapie auch chirurgische oder radiochirurgische Verfahren einzusetzen. Die mikrochirurgische neurovaskuläre Dekompression nach Jannetta ist bei MS Patienten umstritten, insofern sind die Ergebnisse, die in dieser Arbeit berichtet werden, eine Ermutigung auch die radiochirurgische Therapie bei diesen Patienten zu erwägen. Zu optimistisch darf man allerdings nicht sein: Dass irgendwann im Zeitverlauf letztlich alle Patienten eine Besserung zeigten, muss nicht zwingend als Therapieerfolg gewertet werden. Es könnte sich auch um die „natür-

lichen“ Schwankungen und Remissionen, die bei der Trigeminusneuralgie nicht selten sind, handeln. Sorgfalt muss auch künftig beim Statement „therapierefraktär“ angewandt werden, hier werden im klinischen Alltag von unerfahrenen Kollegen häufig refraktäre Verläufe konstatiert, die sich bei näherer Betrachtung als unzureichende Behandlungsversuche qualifizieren lassen. Leider ist auch in dieser Arbeit nicht systematisch dargestellt, wie die Autoren „therapierefraktär“ definierten. Ob wirklich - wie von den Autoren geschlussfolgert - eine randomisierte Studie zur Behandlung der Trigeminusneuralgie mit unterschiedlichen chirurgischen und radiochirurgischen Verfahren sinnvoll ist, darf bei der Inhomogenität der Patienten bezweifelt werden. Bedeutsamer als die Methode ist möglicherweise die Erfahrung des Operateurs, die bei diesen speziellen Verfahren und den außerhalb von echten Zentren geringen Fallzahlen ein limitierender Faktor bleiben wird. (CG)

9. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel

** Heckman DB, Holroyd KA, Himawan L, O’Donnell FJ, Tietjen G,Utley C, Stillman M. Do psychiatric comorbidities influence headache treatment outcomes? Results of a naturalistic longitudinal treatment study. Pain 2009; 146:56–64.

Zusammenfassung:

In eine Fallserie, von Heckman und Koautoren als „naturalistic study“ bezeichnet, wurden 311 Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen aus vier ambulanten Kopfschmerzzentren der vier größten Städten von Ohio eingeschlossen. Die Autoren gingen in ihrer Studie davon aus, dass der Zusammenhang zwischen psychiatrischer Komorbidität und dem Ergebnis einer präventiven Kopfschmerzbehandlung deutlich komplexer ist, als üblicherweise angenommen. Untersuchungsgegenstand war deshalb die Frage, wie bei für Kopfschmerzzentren „typischen“ Patienten die Wirksamkeit eines breiten Spektrums von dort verordneten, prophylaktischen Kopfschmerztherapien mit einer psychiatrischen Ko-

morbidität in Zusammenhang steht. Bei den 311 Patienten wurde eine primäre Kopfschmerzerkrankung (episodische Migräne, chronische Migräne, episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp, chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp oder ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch) gemäß ICHD-2 diagnostiziert. Von diesen wurden 256 als für eine neue präventive Therapie geeignet beurteilt, bei 223 wurde diese auch begonnen und sie blieben die Datenbasis für die weiteren Analysen. Bei der ersten Visite (V1) wurde die symptomatische Akuttherapie optimiert, bei der zweiten Visite (V2) nach einem Monat wurde dann die bestgeeignete präventive Therapie ausgewählt und begonnen. Nach einem weiteren Monat wurde bei der dritten Visite (V3) die präventive Therapie angepasst bzw. bei Bedarf verändert und nach weiteren 4 Monaten ihr Ergebnis bei der vierten Visite beurteilt (V4). Bei V1 wurden umfangreiche soziodemographische Daten, einschließlich Bildungsstand, Einkommensverhältnisse und Art der Krankenversicherung erhoben. Über jeweils einen Monat (V1 bis V2 sowie zwischen 6. und 7. Studienmonat) wurde die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen, ihre Stärke und die damit verbundenen Einschränkungen mittels des Headache Disability Inventory (HDI) erfasst. Zwei Tage nach V1 wurden mögliche psychiatrische Erkrankungen mittels des Primary Care Evaluation for Mental Disorders (PRIME-MD) in Form eines Telefoninterviews erhoben, der u.a. die Diagnosen Depression und Angststörungen erlaubt, die in dieser Studie von besonderem Interesse waren und für den eine gute Konvergenzvalidität mit dem SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) gezeigt wurde. Auf Basis des PRIME-MD wurden die Patienten einer der vier Kategorien „Keine psychiatrische Erkrankung“ (n=76), „Nur Depression“ (n=46), „Nur Angststörung“ (n=29) oder „Depression und Angststörung“ (n=72) zugeordnet. Von den 223 Patienten erhielten zu V2 80 Patienten Antidepressiva, 76 Antikonvulsiva, 27 Beta-Blocker, 7 Calcium-Blocker und 64 andere Präparate (u.a. Vitamin B12, Magnesium, NSAIDs) zur Kopfschmerzprävention. Die wichtigsten Ergebnisse waren:

1) Bei zwei Drittel der Patienten mit primären Kopf-

schmerzerkrankungen wurden eine oder mehrere psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert.

2) Patienten mit psychiatrischer Komorbidität profitieren im selben Umfang von einer „state of-the-science“ Behandlung in Kopfschmerzzentren wie Patienten ohne psychiatrische Komorbidität. Entgegen einer weit ver-breiteten Ansicht zeigten sich, so die Autoren, in allen drei Patientengruppen mit psychiatrischer Komorbidität signifikante Verbesserungen in der Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen pro Monat, in den durch die Kopfschmerzen verursachten Einschränkungen der Patienten und in der Lebensqualität über den Behandlungszeitraum.

3) Komorbidität in Form einer Depression war mit häufigeren und stärker einschränkenden Kopfschmerzen sowohl zu Beginn wie auch am Ende des Behandlungszeitraums assoziiert.

Die Autoren konstatieren gerade bei Kopfschmerzpatienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen einen deutlichen „room for improvement“ und äußern die Erwartung, dass eine „aggressivere“ Verschreibung von Antidepressiva bei diesen Patienten zu signifikanten Verbesserungen in der Kopfschmerzbehandlung führen würde. Einschränkend weisen sie allerdings darauf hin, dass aus klinischen Fallserien (naturalistic studies) keine Ursache-Wirkungsschlussfolgerungen gezogen werden können. Desweiteren stellen Heckman et al. in Frage inwieweit sich ihre Ergebnisse verallgemeinern lassen, da sie ausschließlich in Kopfschmerzzentren großer Städte gewonnen wurden. Zudem weisen sie auf Unterschiede im Alter und dem Bildungsstand zwischen den Gruppen bei V1 (baseline) hin; systematische Unterschiede werden auch von den dropouts berichtet. Die psychiatrischen Komorbiditäten wurden als dichotome Variable erfasst, der Ausprägungsgrad der Erkrankung blieb somit unberücksichtigt, könnte aber die Ergebnisse beeinflusst haben. Meditation, Biofeedback oder Entspannungstechniken wurden ebenso wenig erfasst wie andere psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Essstörungen, bipolare Störungen und Suchterkrankungen. Dies gilt auch für die Verwendung von Phythopharmaka.

Kommentar:
Die von Heckman und Koautoren aufgegriffene Fragestellung ist zweifellos von erheblichem Interesse. Die erzielten Ergebnisse sind allerdings nicht wirklich überraschend und gleichzeitig mit einer ganzen Reihe von Fragen behaftet. Positiv ist zu werten, dass die Autoren die Limitierungen ihrer Studie sehr ausführlich darlegen, allerdings ohne die Konsequenzen wirklich klar zu benennen. Klinische Fallserien sind aus methodischen Gründen generell in ihrer Aussagekraft sehr eingeschränkt und dies gilt auch dann, wenn sie als „naturalistic study“ bezeichnet werden. Insofern dienen sie vor allem der Erarbeitung von Arbeitshypothesen, auch wenn, wie in diesem Fall, aufwändige statistische Verfahren zur Anwendung kamen. Dem Ansinnen, diese Fallserie als „outcome study“ unter „real life“ Bedingungen zu werten steht insbesondere der klinischen Fallserien immanente Selektionsbias entgegen, den die Autoren zwar leider nicht explizit als solchen benennen, aber inhaltlich korrekt beschreiben. Insoweit sind ihre Ergebnisse als vorläufig zu werten, deren Bestätigung derzeit noch aussteht. (GH)

**** Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Henkel K, Roth A, Rüschhammer HH. Entwicklung und Umsetzung der integrierten Versorgung in der Schmerztherapie. Das bundesweite Kopfschmerzbehandlungsnetz. Schmerz 2009;23:653-70

Zusammenfassung:
Göbel und Mitarbeiter stellen Ergebnisse des integrierten Versorgungsvertrages Schmerztherapie vor, in dem die Schmerzklinik Kiel eine wesentliche Rolle spielt. In dieser Arbeit werden die Grundlagen, die zum Vertrag der integrierten Versorgung Schmerztherapie geführt haben sowohl aus medizinischer Sicht als auch aus Sicht der Vertragsgrundlagen und der Sozialgesetzgebung beleuchtet. Dies wird am Beispiel der Schmerztherapie dargestellt, gilt analog jedoch auch für andere Erkrankungen. Dargestellt wird die Entwicklung der Zahl solcher Verträge zwischen 2004-2008 (Anstieg von 1477 auf 6407 Verträge) sowie die Zahl der teilnehmenden Versicherten (Anstieg von 678781 auf 4035770). Bei der Aufschlüsselung der Verträge nach Indika-

tionen fällt auf, das die Palliativversorgung weit führt (insgesamt aber wohl eher eine kleine Patientengruppe erfassen wird). Bei der Präsentation der Daten wird dann im Artikel auf die Kopfschmerzpatienten fokussiert. Die Kostenevaluation der integrierten Versorgung Schmerztherapie zeigt eine Zunahme der Kosten für die Krankenhausbehandlung in der Regelversorgung um 19,9% und eine Abnahme dieses Kostenblocks in der integrierten Versorgung um 21,5%, bei der Rehabilitationsbehandlung eine Zunahme in der Regelversorgung um 34,6%, in der integrierten Versorgung um 50,6%. Damit ist die Kosteneffizienz der integrierten Versorgung von Schmerzpatienten gut belegt und zeigt, dass auch die wirtschaftlichen Ziele der beteiligten Krankenkassen erreicht werden. Nachgewiesen werden kann auch ein deutlicher Rückgang der Tage mit Arbeitsunfähigkeit nach Beginn der Behandlung innerhalb der integrierten Versorgung, der sich im Zeitverlauf erwartungsgemäß wieder reduziert und den Tagen der Arbeitsunfähigkeit in der Regelversorgung annähert, da es sich um chronische überwiegend nicht heilbare Erkrankungen handelt. Von gesundheitsökonomischem Interesse ist hier auch die Zunahme des Jahresarbeitsentgeltes der Patienten, das sich wegen der Berechnung der Krankenkassenbeiträge auch auf diesem Weg positiv auf die Einnahmen der teilnehmenden Krankenkassen auswirkt. Aus Patientensicht sind die guten Effekte auf den Schmerz und der erhebliche Zugewinn an Lebensqualität zu betonen. Dies spiegelt sich auch in der hohen Patientenzufriedenheit wieder.

Kommentar:

Die Arbeit liefert wichtige Daten zur Wirksamkeit der integrierten Versorgung von Kopfschmerzpatienten und auch zu deren gesundheitsökonomischer Evaluation. Aus Sicht eines Behandlers in einem anderen Vertrag zur integrierten Versorgung von Kopfschmerzpatienten bleibt völlig rätselhaft wieso wir alle Kämpfe mit den Krankenkassen um das Angebot dieser hochwertigen Versorgung an Patienten ausfechten müssen. Unter Kenntnis insbesondere der gesundheitsökonomischen Kenndaten wäre zu erwarten, dass die Krankenkassen den Anbietern die Tür einrennen. Dem ist leider nicht so. Der Artikel sollte bei Krankenkas-

senanfragen, die den Sinn der Integrierten Versorgung in Frage stellen, zur Verfügung gestellt werden. Die integrierte Versorgung von Kopfschmerzpatienten kann mit diesen Daten belegen, dass die qualitativ bessere Versorgung kostengünstiger ist. Die Effekte, die wir (in einer unabhängigen Evaluation durch die Krankenkassen) für die integrierte Versorgung in Essen nachweisen konnten, bewegen sich insbesondere was die Zahl der Krankenhausaufnahmen betrifft in einer vergleichbaren Größenordnung. (CG)