

# **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)
- Priv.-Doz. Dr. med. S. Förderreuther, Neurologischer Konsiliardienst Innenstadt-Klinikum, 80336 München (SF)
- Dipl.-Psych. Dr. G. Fritsche, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (GF)
- Priv.-Doz. Dr. med. C. Gaul, Migräne- und Kopfschmerz-Klinik Königsstein, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein (CG)
- Priv.-Doz. Dr. med. M. Gerwig, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MAG)
- Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. H. Göbel, Schmerz-Klinik Kiel, Heikendorfer Weg 9-27, 24149 Kiel (HG)
- Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. G. Haag, Michael-Balint-Klinik, Herman-Voland-Str. 10, 78125 Königsfeld (GH)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Hr. S. Nägel, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (SN)
- Dr. med. K. Rabe, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (KR)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München (AS)

## **Redaktion:**

Th. Zwarg, Neurologische Universitätsklinik Essen, [www.kopfschmerz-news.de](http://www.kopfschmerz-news.de)

• 22. Jahrgang • Nummer 1 • Juni 2013 • ISSN 1431-1623

### Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma Allergan, Ettlingen
- 2.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen

### 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:

	<b>Seite:</b>
1. Migräne, Klinik	3
2. Migräne, Pathophysiologie	8
3. Migräne, Akuttherapie	12
4. Migräne, Prophylaxe	17
5. Clusterkopfschmerz	23
6. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	31
7. Andere Kopfschmerzen	45

© 2013

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.

## 1. Migräne, Klinik

### Die getriggerte Migräneattacke?

\*\*\* Hougaard A, Amin F, Hauge AW, Ashina M, Olesen J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology*. 2013;80(5):428–31.

#### Zusammenfassung:

Im klinischen Alltag berichten Migränepatienten regelmäßig über Trigger, welche Migräneattacken auslösen. Retrospektive Untersuchungen diesbezüglich haben gezeigt, dass bis zu 95% der Patienten solche Auslöser benennen können. Am häufigsten werden Stress, helles Licht, Emotionen oder Anstrengung benannt. In dieser Arbeit aus Dänemark wurde nun erstmalig bei Patienten mit Migräne mit (MwA) untersucht inwieweit die zuvor berichteten Trigger tatsächlich Attacken auslösen. Hierzu wurden 27 MwA-Patienten mittels der berichteten Auslöser (46% helles oder flackendes Licht; 38% körperliche Anstrengung, 15% beide Faktoren) insgesamt 32mal stimuliert und folgend beobachtet. Als primärer Endpunkt wurde die Entwicklung einer Migräneattacke mit typischer Aura gewählt, welche bei 3 Patienten auftrat. Drei weitere Patienten berichten eine Migräneattacke ohne Aura.

Interessanterweise konnte keine Attacke durch alleinige Photostimulation (0/11) ausgelöst werden. Vier Attacken wurden nach alleiniger Anstrengung (4/12) und zwei nach Kombinationsprovokation (2/7) durch beide Stimuli beobachtet.

#### Kommentar:

Diese interessante Studie bestätigt den Eindruck aus der klinischen Praxis, dass auslösende Faktoren durch die Patienten überberichtet werden. Über die Hälfte unserer Patienten berichten mindestens einen Faktor, welcher Attacken häufig oder sogar immer provozieren kann. Auch die Patienten dieser Studie berichteten über ausgemachte Trigger, welche aber nur in 22% (6/27) der Patienten reproduzierbar waren. Sogar nur bei 11% war eine Attacke mit Aura auslösbar. Besonders interessant erscheint, dass keine Attacke durch Photostimulation auslösbar war. Es bleibt diesbezüglich allerdings anzumerken,

dass die drei genutzten Photo-Stimulationsverfahren (Therapeutische Spektrum-Lampe; VEP-Stimulation mit 2-40 Hz; Stroboskop-Licht mit 20Hz) möglicherweise schlichtweg zur Provokation nicht ausreichend waren. Anstrengung hingegen scheint ein etwas zuverlässigerer, wenn auch nicht regelmäßiger, Provokateur zu sein. Die große Stärke der Arbeit ist das prospektive Design, was sie von Vorarbeiten unterscheidet. Eine Schwäche allerdings ist die fehlende Kontrollgruppe, möglicherweise sind einige der beobachteten Attacken auch spontan auftretende. Immerhin traten

drei der Attacken erst nach drei oder mehr Stunden (max. 7h) auf. Insgesamt erlaubt die Arbeit die Schlussfolgerung, dass beide Stimuli nicht geeignet sind um Migräneattacken und insbesondere Aura für z.B. pathophysiologische Studien zu provozieren. Die anderen häufig berichteten Trigger, wie Stress oder Emotionen, sind aufgrund ihrer Natur hierzu nicht nutzbar. Für den klinischen Alltag bestätigt der Artikel die Triggerfaktoren und vor allem deren Zuverlässigkeit und Regelmäßigkeit häufig aufgrund eines Recall-Bias von den Patienten überschätzt werden. (SN)

**Bislang ist man davon ausgegangen, dass die Aura dem Kopfschmerz und den autonomen Begleitsymptomen einer Migräneattacke vorausgeht. Tatsächlich wurde der zeitliche Ablauf aber nur in sehr wenigen Studien untersucht**

\*\*\* Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Goadsby PJ, Charles A. Migraine headache is present in the aura Phase. A prospective study. *Neurology* 2012;79:2044-2049.

#### Zusammenfassung:

In der hier vorgestellten prospektiven Studie wurden die im Rahmen einer großen randomisierten Placebo-kontrollierten Studie zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS) in einem elektronischen Tagebuch erhobenen Daten nach dem zeitli-

chen Ablauf der Migränesymptome ausgewertet. Die Datenaufzeichnung einer Attacke erfolgte mit Beginn der Aura. Eingeschlossen wurden Patienten mit 1-8 Migräneattacken im Monat, in denen die Aura in mindestens 30% den Attacken vorausgehen sollte und in min-

destens 90% ein Kopfschmerz folgen sollte. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Aura, die über 60 Minuten anhält. Im ersten Teil der Studie sollten Patienten die Daten so bald wie möglich nach Beginn der Aura in das elektronische Tagebuch eingeben. Kopfschmerzintensität und Begleitsymptome wurden mit Angabe des Zeitpunktes im Verhältnis zur Aura (0-15 Minuten, 16-30 Minuten und 31-60 Minuten) erfasst. Im zweiten Teil der Studie mussten Patienten die Daten direkt vor Beginn der TMS-Behandlung innerhalb einer Stunde nach Beginn der Symptomatik eingeben. In der Phase I der Studie wurden innerhalb eines Monats 456 Attacken von 201 Patienten berichtet. Je Patient wurden 2,3 Attacken (+1 1,4 Attacken) dokumentiert. In der zweiten Phase wurden Patienten zur TMS oder Sham-Stimulation randomisiert. In dieser Phase wurden 405 Attacken bei 164 Patienten dokumentiert, so dass insgesamt in beiden Phasen 861 Attacken bei 201 Patienten erfasst wurden. Innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Aura trat in 88% der Attacken eine Photophobie auf, in 73% eine Phonophobie, in 50% Übelkeit und in 73% der Atta-

cken ein Kopfschmerz auf. Die Angaben variierten unwesentlich bei Attacken, die bereits innerhalb der ersten 15 Minuten dokumentiert wurden (Photophobie 84%, Phonophobie 67%, Übelkeit 40%, Kopfschmerz 61%). Auffällig ist der extrem hohe Anteil der Attacken, der bei Dokumentation innerhalb von 31-60 Minuten mit Begleitsymptomen einhergeht. In 96% der Attacken wurde eine Photophobie und in 88% eine Phonophobie beobachtet. In 90% der Attacken bestand zu dieser Zeit bereits ein Kopfschmerz. Die Symptome waren bei den meisten Patienten a.e. aufgrund des frühen Zeitpunkts in der Attacke leicht oder mittelgradig ausgeprägt.

#### Kommentar:

Die Untersuchung konnte belegen, dass bei den meisten Migräneattacken mit Aura die Begleitsymptome wie Photo-, Phonophobie und Übelkeit bereits sehr frühzeitig vorhanden sind. Auch Kopfschmerzen werden häufig bei noch persistierender Aura berichtet. Dies widerspricht der ICHD-II Definition, die festlegt, dass der Kopfschmerz normalerweise der Aura folgt, deckt sich aber mit der klinischen Beobachtung.

Bislang galt die Empfehlung Triptane erst nach Abklingen der Aura einzusetzen, weil erst dann eine ausreichende Wirkung vermutet wurde. Die Autoren schlussfolgern, dass die Einnahme bereits während der Aura am effektivsten sein könnte, da die Medikation bei frühzeitiger Einnahme noch während leichtgradiger Kopfschmerzen eine zentrale Sensitivierung verhindern könnte. Das gleichzeitige Auftreten von Aura und Kopfschmerz sowie weiteren autonomen Begleitsymptomen stellt die bisherige Theorie in Frage, nach der es zunächst zu einer Cortical Spreading Depression mit anschließender Aktivierung

von meningealen Nozizeptoren und zentralen trigeminovaskulären Neuronen kommt. Vielmehr scheinen mehrere Mechanismen mit Aktivierung von verschiedenen Hirnregionen parallel abzulaufen. Die bereits frühzeitig bestehende Photo- und Phonophobie spricht dafür, dass es sich bei der zentralen Sensitivierung um ein primäres Phänomen und nicht um eine Folge der Kopfschmerzen handelt. Zusammenfassend laden die Ergebnisse dazu ein, die aktuelle Definition der Migräne mit Aura und den Ablauf der pathophysiologischen Mechanismen zu überdenken. (KR)

### **Das erhöhte Schlaganfallrisiko und die erhöhte Prävalenz von cerebralen Läsionen bei Migräne veranlasste die Bostoner Epidemiologen zu der Fragestellung, ob mit diesen Befunden auch ein erhöhtes Risiko von kognitiven Schädigungen einhergeht**

\*\*\*\* Rist PM, Kurth T. Migraine and Cognitive Decline: A Topical Review. *Headache* 2013;53:589-598.

#### Zusammenfassung:

In einem Review fassen sie die Evidenz bestehender longitudinale und Querschnittsstudien für diese Assoziation bzw. Kausalität zusammen. Alle Studien mit großen Stichproben oder Zwillingsstudien zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Mig-

räneerkrankung bzw. einzelnen klinischen Mustern (z.B. Attackenhäufigkeit, Dauer der Erkrankung, Alter bei Erstmanifestation, Aura-Präsenz) und einem kognitiven Rückgang (meist gemessen mit neuropsychologischen Tests zur Qualität, Quantität und Geschwindigkeit

der Informationsverarbeitung). Drei longitudinale Studien, die eine Assoziation zwischen Migräne bzw. einzelnen klinischen Migräne-Mustern und einem kognitiven Abbau über die Zeit hinweg (meist Follow-Up nach einem Jahr) untersuchten, konnten keinen Zusammenhang feststellen. Dies gilt auch für das Vorhandensein einer Aura, die in der Literatur ja besonders für einen kognitiven Rückgang in Verdacht steht. Alle hier referierten Studien konnten keine Modifikation ihrer Ergebnisse für die Faktoren Alter, Geschlecht und Bildungsstatus finden. Ebenso hatten die Einnahme von Schmerzmitteln und Prophylaktika und sogar das Vorliegen von migränebedingten Hirnläsionen keinen Einfluss auf die kognitive Performance der Probanden.

#### Kommentar:

Die Autoren bringen eine aktuelle und maßgebliche Übersicht zum bestehenden Wissensstand über die von der Pathologie her naheliegende Assoziation von Migräne und Störungen der Informationsverarbeitung. Die dazu vorliegende Literatur wird gründlich bewertet. Durch die Nichtberücksichtigung klinischer Stichproben wurde ein

Selektionsbias vermieden. Methodologische und inhaltliche Konsequenzen der Literatursichtung werden nachvollziehbar aufgeführt.

Die Ergebnislage einer fehlenden Assoziation von Migräne bzw. einzelnen Migräne-Aspekten und kognitivem Abbau ist zumindest in der vorliegenden Eindeutigkeit unerwartet. Nicht mal die potentiell psychotrop wirkenden Migräne-Prophylaktika Topiramate oder diverse Antidepressiva haben einen Einfluss auf die kognitive Performance der Betroffenen. Für die Migränepatienten sind die Ergebnisse dieses Reviews eine gute Nachricht und sollten von den Behandlern zur Entlastung der Patienten unbedingt berichtet werden. Ein wesentlicher Kritikpunkt an dem Studienpool liegt darin, dass die hier referierten Studien kognitiv relevante Komorbiditäten (z.B. Depression) als Ko-Variablen nicht kontrolliert haben. Weiter wäre von den untersuchten Studien zu wünschen, dass sie sich zukünftig ein spezifischeres Design verordnen. Die unabhängige Variable „Migräne vs. Kontrollpersonen“ und die abhängige Variable „kognitive Leistung“ erscheinen zu grob gewählt, als dass die Ergebnisse dieser Stu-

dien klinische Konsequenzen anstoßen könnten. Erfolgsversprechender scheint es da, spezifische aus der Ätiologie abgeleitete Hypothesen zu untersuchen (z.B. Frontalhirnfunktionen – Aufmerksamkeitskontrolle,

Handlungsplanung, Arbeitsgedächtnis - bei Vorliegen von elektrophysiologischen Hinweisen einer migränespezifischen sensorischen Übererregbarkeit). (GF)

## 2. Migräne, Pathophysiologie

### **Patienten mit Migräne mit Aura und ohne Aura zur Frage kortikaler Alterationen bei Migräne sind als separate Gruppen zu untersuchen**

\*\*\*\* Datta R, Aguirre GK, Hu S, Detre JA, Cucchiara B. Interictal cortical hyperresponsiveness in migraine is directly related to the presence of aura. *Cephalalgia* 2013;33:365-74.

#### Zusammenfassung:

In dieser prospektiven case-control Studie wurde mittels BOLD fMRI (3T MR) die kortikale Aktivierung während der Darbietung eines visuellen Stimulus interiktal bei jeweils 25 Patienten mit Migräne mit Aura (MwA) und ohne Aura (MwoA) sowie 25 Kontrollpersonen verglichen. Zusätzlich wurde durch Perfusions MR der regionale Blutfluss (CBF) in Ruhe untersucht. Als Hauptbefund ergab sich bei den MwA-Patienten unter visueller Stimulation (Checkerboard-Muster, 5 Hz) eine signifikant größere BOLD-Antwort im Okzipitalpol des primären visuellen Kortex wie

auch im Corpus geniculatum laterale im Vergleich zu den MwoA-Patienten und Kontrollen. Letztere beide Gruppen wiesen keine signifikanten Differenzen auf. Bei den MwA-Patienten wurde die Korrelation der höheren Amplitude der BOLD-Antwort mit der Häufigkeit von visuellen Auren jedoch nicht signifikant. Der regionale Baseline-CBF unterschied sich weder zwischen den Gruppen der Migränepatienten noch im Vergleich zu den Kontrollen. Anhand eines standardisierten Fragebogens wiesen alle Migränepatienten im Vergleich zu den Kontrollen höhere Level von visuellem Discomfort auf, d.h.



von interiktaler Sensitivität für Licht, was aber nicht mit der BOLD-Antwort korrelierte. Der Befund, dass eine übermäßige kortikale Aktivierung nach visueller Stimulation lediglich bei den MwA-Patienten gesehen wurde und unabhängig vom Baseline-CBF wie klinischem Discomfort war, legt nahe, dass diese erhöhte Reaktivität direkt mit dem Phänomen der Aura assoziiert ist.

#### Kommentar:

Während bislang in der akuten Aura kortikale Aktivierungen, die einer Spreading Depression zugeordnet werden, mittels fMRI ausführlich dargestellt wurden, sind die Grundlagen einer erhöhten interiktalen Reaktivität bei Migräne weniger klar. Auch sind die dabei beteiligten Strukturen bisher schlecht definiert. Anhand vergleichsweise großer Gruppen von Patienten konnte hier gezeigt werden, dass vor allem der Okzipitalpol des primären visuellen Kortex involviert ist. Passend dazu berichten die meisten Patienten, dass die visuelle Aura im fovealen Gesichtsfeld beginnt und sich nach peripher ausbreitet. Die Beteiligung des Corpus geniculatum laterale zeigt jedoch auch eine Einbeziehung

der afferenten Sehbahn auf. Die Tatsache, dass die visuelle Überreaktivität spezifisch bei Patienten mit Migräne mit Aura zu finden war, stützt elektrophysiologische Befunde, die neurophysiologische Veränderungen vorrangig bei Migräne mit Aura zeigen. Allerdings sind diese auch zum Teil bei Patienten mit Migräne ohne Aura berichtet worden. Diese Differenzen können auf Faktoren wie der jeweiligen Patientenselektion und Stimuluseigenschaften beruhen. Effekte einer gestörten Habituation lassen sich mit der hier verwendeten Anordnung nicht einschätzen. Bemerkenswert ist, dass sich die interiktale Sensitivität für Lichtexposition bei den Patienten mit Migräne mit Aura nicht von denen ohne Aura unterscheidet. Dies kann dafür sprechen, dass der Ablauf von Auren der entscheidende Faktor für das Ausmaß der stimulusabhängigen Aktivierung der visuellen Strukturen ist, unabhängig ist von der Perfusion im Ruhezustand. Die Arbeit liefert ein weiteres Argument dafür, Patienten mit Migräne mit Aura und ohne Aura zur Frage kortikaler Alterationen bei Migräne als separate Gruppen zu untersuchen. (MAG)

**In der Pathophysiologie der Migräne werden drei Mechanismen diskutiert: Diese extrem gut durchgeführte prospektive Studie untersucht zum ersten Mal quantitativ die Frage, ob eine Gefäßdilatation in der Pathophysiologie der Migräne ohne Aura eine bedeutsame Rolle spielt**

\*\*\*\*\* Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJ, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2013;12:454-461.

Zusammenfassung:

In der Pathophysiologie der Migräne werden drei Mechanismen diskutiert: 1. Es soll während der Migräne-Attacke zu einer Dilatation von intracraniellen und extracraniellen Arterien kommen, was den pulsierenden Kopfschmerz erklären könnte. 2. Es soll perivaskulär zu einer neurogenen Entzündung kommen, was ebenfalls den pulsierenden Charakter der Kopfschmerzen erklären könnte. 3. Die Migräne ist eine überwiegend zentrale Erkrankung mit Veränderungen der Sensitivität von schmerzmodulierenden Systemen im Hirnstamm und Mittelhirn.

Die vaskuläre Hypothese der Migräne war Anlass vasokonstriktive Substanzen wie die Mutterkornalkaloide zur Behandlung der Migräne einzusetzen unter der Vorstellung, dass

diese Substanzen die erweiterten Blutgefäße verengen. Ein ähnlicher theoretischer Ansatz stand hinter der Entwicklung der Triptane. Die Arbeitsgruppe vom dänischen Kopfschmerzzentrum führte eine prospektive Studie an 18 Frauen durch, die während und zwischen Migräne-Attacken untersucht wurden. Bei allen Patientinnen wurde eine hochauflösende Kernspina-Angiographie durchgeführt und die Gefäßdurchmesser extra- und intracranieller Arterien ausgemessen. Untersucht wurden dabei die Arteria carotis externa, die Arteria temporalis superficialis und die Arteria meningea media im extracraniellen Bereich sowie die Arteria carotis interna extracraniell und im Sinus cavernosus sowie die Arteria cerebri media und die Arteria basilaris. Bei allen Frauen wurde auch in der Migräne-

Attacke gemessen nachdem 6 mg Sumatriptan subkutan appliziert worden waren. Zunächst wurden die Gefäßdurchmesser zwischen der Migräne-Attacke und außerhalb der Migräne-Attacke verglichen. Dabei ergab sich keine signifikante Änderung bei den extracraniellen Arterien. Im Bereich der intracraniellen Arterien kam es zu einer leichten Dilatation, die im Bereich der Arteria cerebri media 13% betrug und 11,5% für die Arteria carotis interna. Die Arteria basilaris war unverändert. Anschließend wurden die Kopfschmerzseite und die Nicht-Kopfschmerzseite miteinander verglichen. Hier ergab sich wiederum eine 10%ige Dilatation im Bereich der Arteria cerebri media und der Arteria carotis interna auf der betroffenen Seite verglichen mit der nicht-betroffenen Seite. Extracranielle Arterien und die Arteria basilaris waren unverändert. Durch die Gabe von Sumatriptan kam es zu einer signifikanten Vasokonstriktion im Bereich der Arteria carotis interna im cavernösem Abschnitt sowie im extracraniellen Bereich und im Bereich der Arteria meningea media, der Arteria temporalis superficialis und der Arteria

carotis externa. Unverändert waren die Arteria cerebri media, der distale Anteil der Arteria carotis interna und die Arteria basilaris.

#### Kommentar:

Die Studie zeigt relativ überzeugend, dass während Migräne-Attacken keine Vasodilatation extracranieller Gefäße stattfindet und auch der Gefäßdurchmesser der Arteria basilaris unverändert ist. Die gefundenen Gefäßerweiterungen im Bereich der Arteria cerebri media sind gering und auch die Seitenunterschiede zwischen der Kopfschmerzseite und der Nicht-Kopfschmerzseite sind gering. Sumatriptan hat zwar eine deutliche vasokonstriktive Wirkung, wobei sich diese aber ganz überwiegend auf die extracraniellen Gefäße konzentriert und sehr wahrscheinlich nichts mit der therapeutischen Wirkung von Sumatriptan zu tun hat. Diese Erkenntnisse sind sehr wichtig, da man sich bei der Entwicklung von neuen Migränemitteln jetzt auf die zentralen Wirkungen konzentrieren sollte und nicht weiter Substanzen entwickeln sollte, die vasokonstriktive Eigenschaften haben. (HCD)

### 3. Migräne Akuttherapie

#### **Die vorgestellte kleine Studie stellt eine Nachfolgearbeit zu einer ähnlichen Studie über die Wirksamkeit von Ketamin-Spray in der Behandlung von Aura-Symptomen bei Patienten mit familiär hemiplegischer Migräne aus dem Jahr 2000 dar**

\*\* Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology* 2013;80:642-647.

#### Zusammenfassung:

Es handelt sich um eine kontrolliert, randomisierte Parallelgruppen Studie bei der intranasales Ketamin (25mg) gegen intranasales Midazolam (2mg) in der Behandlung der Migräne-Aura untersucht wurde. Insgesamt wurden 30 Patienten, die alle an eine Migräne mit Aura, wobei die Aura-Symptome allgemein länger als 60min anhielten, rekrutiert. Es wird nicht beschrieben, ob es sich dabei ausschließlich um Patienten eines Zentrums handelte oder mehrere Zentren rekrutierten. Insgesamt wurden 29 Patienten randomisiert, neun Patienten in jeder Gruppe wurden in die Analyse eingeschlossen. Nach einer einmaligen stationären Einweisung und Behandlung sollten die Patienten insgesamt 3 Attacken behandeln und bei 3 weiteren Attacken ohne Behandlung die Symptome dokumentie-

ren. Eine Dokumentation der Kopfschmerzen war nicht vorgesehen. Die Dokumentation erfolgte durch Symptombeschreibung in einer eigens für die Studie definierten Symptomliste. Das Studiendesign erlaubte also einerseits einen Vergleich innerhalb des Patienten sowie einen Gruppenvergleich. Die Aura hielt ohne Therapie im Durchschnitt 23 h an, wobei in der Ketamingruppe dieser Wert bei 30 h und in der Midazolamgruppe bei nur 13 h lag. Aus den Symptomen wurde ein Schweregradindex errechnet, dieser war für die Ketamingruppe 9,5 und die Midazolamgruppe 11. Unter Therapie verkürzten sich die mittlere Auradauer in beiden Gruppen um jeweils 3h; der Schwereindex in der Ketamingruppe um 1,5 Punkte, in der Midazolamgruppe um 0,5. Diese Differenz zwischen den Gruppen war signifikant.

Ein signifikanter Unterschied in den Kopfschmerzen nach un-/behandelter Aura fand sich nicht. Nebenwirkungen wurde nur in Form von leichter Euphorie, leichter Derealisierung in der Ketamingruppe und leichter Müdigkeit in der Midazolamgruppe beschrieben. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse einerseits als Hinweis, dass an der Entstehung von Migräne-Auren glutaminerge Mechanismen eine Rolle spielen und dass Ketaminspray eine mögliche Therapie der Auren sein könnte.

#### Kommentar:

Die Studie bringt keine wirklich neuen Erkenntnisse und hat erhebliche Mängel. Einerseits ist die Anzahl der Patienten, die das Studienprotokoll beendeten, mit 9 in jedem Arm sehr klein, zweitens wird nicht klar, was eigentlich der primäre Endpunkt der Studie war, drittens ist die benutzte Symptomliste nicht evaluiert und unklar, ob sie reli-

able Ergebnisse liefert. Wenn man unter diesen Gesichtspunkten die Studie betrachtet, dann ist die Studie negativ, da der Parameter, der am eindeutigsten zu messen ist, nämlich die Dauer einer Aura, nicht zwischen den beiden Interventionen unterschiedlich war. Auch war der Unterschied bei der Schwere der Symptome mit einer Reduktion von 1,5 Punkten (von 9,5 in der Ketamingruppe) und 0,5 (von 11 in der Midazolamgruppe) nur gering ausgeprägt und da die Gruppen unterschiedlich Ausgangswerte hatten, möglicherweise durch eine nicht-lineare Skalierung durch den Schwereindex bedingt. Insgesamt erlaubt daher die Studie nicht, zu entscheiden, ob Ketamin wirklich besser als Midazolam geeignet ist, Aurasymptome zu behandeln. Möglicherweise können beide Substanzen eine prolongierte Aura verkürzen. (AS)

## **Eine Reihe von randomisierten Studien hat eine Kurzzeitprophylaxe mit Triptanen bei der menstrualen Migräne untersucht.**

\*\*\* Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain. 2013;14:7.

### Zusammenfassung:

Die Autoren aus China haben in einer systematischen Literaturrecherche 6 randomisierte Placebo-kontrollierte Studien identifiziert in denen Frovatriptan 2,5 mg 1- oder 2-mal täglich, Naratriptan 1 mg 2-mal täglich und Zolmitriptan 2,5 mg 2- oder 3-mal täglich, über einen Zeitraum von 5 bis 7 Tagen, von 2 bis 3 Tagen vor der Periode an untersucht wurden. Der primäre Endpunkt der Meta-Analyse waren migränefreie Tage. Für die Frovatriptan-Studien ergaben sich relative Risikoreduktionen zugunsten der aktiven Behandlung die zwischen 23 und 82% lagen. Die entsprechenden Zahlen für Naratriptan betrug 50%, während sich für Zolmitriptan kein statistisch signifikanter Unterschied fand.

### Kommentar:

Diese systematische Literaturrecherche zeigt, dass es relativ kleine Fallzahlen bzgl. der Kurzzeitprophylaxe mit Triptanen bei der menstrualen Migräne gibt. Nimmt man aber die Placebo-kontrollierten Studien zum Maßstab ist wahrscheinlich Frovatriptan 2,5 mg 2-mal täglich am wirksamsten gefolgt von Naratriptan 1 mg 2-mal täglich. Allerdings sind Triptane in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Ungeachtet dessen, ist es aber durchaus eine überlegenswerte Anwendung bei Frauen mit schweren menstruationsbezogenen Migräne-Attacken, die auf die übliche Attackentherapie mit Triptanen nicht ausreichend ansprechen. (HCD)

**Dieser Artikel beschäftigt sich mit der interessanten Fragestellung, warum und wie viele Patienten ihre akute Schmerzmedikation mit Triptanen oder Opioiden absetzen. Eine Analyse der Gründe, warum Patienten ihre Akutmedikation nicht fortsetzen ist wichtig, um die Therapie der Patienten zu verbessern**

\*\*\* Holland S, Fanning K, Serrano D, Buse CD, Reed ML, Lipton RB. Rates and reasons for discontinuation of triptans and opioids in episodic migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study.

Zusammenfassung:

Ziel dieser Studie war zu analysieren, wie viele Migränepatienten die Akutmedikation mit Triptanen oder Opioiden absetzen und was die Gründe hierfür sind. Hierfür analysieren die Autoren die Patientendaten von den Patienten mit episodischer Migräne, die in den Jahren 2008 und 2009 an der AMPP (American Prevalence and Prevention) Studie teilgenommen hatten. Von 714 Patienten, die 2008 Triptane einnahmen, hatten 247 (34,6%) diese Therapie 1 Jahr später abgebrochen. Von 417 Patienten, die Opiate zur Akuttherapie ihrer Migräne einsetzten, taten dies 2009 nur noch 171 (41%). Bezüglich der mittleren Anzahl der Kopfschmerztage sowie der Kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung unterschieden sich bei- den Gruppen nicht. Dabei wurde die Medikation generell aus folgenden

Gründen nicht mehr eingenommen: 1.) Keine ausreichende Wirksamkeit der Medikation (29,6%), 2.) Wiederkehr des Schmerzes nach initialer Besserung (24,1 %), 3.) Befürchtungen bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen (20%), 4.) Befürchtungen bezüglich allgemeiner Nebenwirkungen (18,8%), 5.) Nachlassen der Wirkung (17,5%), 6.) Befürchtungen bezüglich Interaktionen mit anderen Medikamenten (14,8%), 7.) zu teurer Preis der Medikation (12,9%), 8.) Angst vor kardialen Nebenwirkungen (11,1%), 8.) Schwangerschaft oder Versuch schwanger zu werden (4,0%), 9.) Nackenschmerzen (9,0%) 10.) Thorakale Schmerzen (4,3%). Dabei wurde die Triptantherapie im Vergleich zur Opioidtherapie weniger häufig aufgrund von Wiederauftreten des Schmerzes, thorakalen Schmerzen, Nacken-

schmerzen, Angst vor gastrointestinalen Nebenwirkungen oder Interaktionen unterbrochen.

#### Kommentar:

Wie zu erwarten stellt eine Nichtwirksamkeit des Präparates den häufigsten Grund für das Absetzen eines Präparates dar. Zudem spielt das Wiederauftreten von Schmerzen eine wichtige Rolle. Der verschreibende Arzt sollte darauf achten, den richtigen Einnahmemodus genau zu erklären und bereits beim Verschreiben die Gefahr eines Wiederkehr-Kopfschmerzes ansprechen und die Vorgehensweise in einem solchen Fall erläutern. Häufig führte aber auch schon die Angst vor Nebenwirkungen, dazu dass Patienten Medikamente nicht mehr einnahmen. Daher sollte dieser Aspekt beim Verschreiben eines Präparates ausführlich thematisiert werden um zu vermeiden, dass Patienten wirksame und gut verträgliche

Medikamente nicht einnehmen. Diese Studie bestätigt noch mal den Eindruck der klinischen Praxis, dass insbesondere bei Migränepatienten eine ausführliche Aufklärung über die Wirkungsweise und Nebenwirkung von Medikamenten von großer Wichtigkeit ist. Eine Einschränkung dieser Studie ist sicherlich, dass die Datenerhebung über einen Fragebogen erfolgte, der den Patienten zugesandt wurde, was die Aussagekraft der Daten doch erheblich einschränkt, zumal Medikamenteneinnahmen im Zeitraum eines ganzen Jahres erfragt wurden. Zudem spielen die in der Studie untersuchten Opioide im Vergleich zu Triptanen in Deutschland bei der Akutbehandlung der Migräne sicherlich nur eine untergeordnete Rolle. Interessant wäre zudem, welche Alternativstrategien die Patienten bei Absetzen eines Präparates anwenden. (DH)



#### 4. Migräne Prophylaxe

**Bei vielen Patienten wird eine medikamentöse Prophylaxe als Bestandteil der Migräneprophylaxe empfohlen. Viele Fragen zu epidemiologische Daten wie zum Beispiel wie viele Migräne-Patienten tatsächlich eine medikamentöse Prophylaxe durchführen, wie lange wird sie durchgeführt und was Gründe für Therapieabbrüche sind, wurde populationsbezogen untersucht**

\*\*\*\* Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante GA, Wilcox TK, Kawata AK, Lipton RB. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013 ;53:644-655.

##### Zusammenfassung:

Bei Patienten mit häufiger episodischer Migräne, aber insbesondere mit chronischer Migräne wird eine medikamentöse Prophylaxe als Bestandteil der Migräneprophylaxe empfohlen. Es gibt allerdings relativ wenige epidemiologische Daten wie viele Migräne-Patienten tatsächlich eine medikamentöse Prophylaxe durchführen, wie lange wird sie durchgeführt und was Gründe für Therapieabbrüche sind. Diese Fragestellung wurde jetzt populationsbezogen in den Vereinigten Staaten, Kanada, United Kingdom, Deutschland, Frankreich und Australien untersucht. Es wurden insgesamt 32.782 Personen per Email kontaktiert, die in einer früheren

Befragung geantwortet hatten, dass sie bereit wären zu ihren Kopfschmerzen Auskunft zu geben. 1165 Patienten erfüllten die Kriterien einer episodischen oder chronischen Migräne. Unter ihnen 672 mit episodischer und 493 mit chronischer Migräne. 75% der Patienten waren weiblich und das mittlere Alter betrug 45 Jahre. 28,3% der Patienten mit episodischer und 44,8% der Patienten mit chronischer Migräne führten zum Befragungszeitpunkt eine medikamentöse Prophylaxe durch. Derzeit und in der Vergangenheit betrug die Rate von Patienten die eine medikamentöse Prophylaxe benutzten 43,4% für Patienten mit episodischer und 65,9% für Patienten mit chronischer

Migräne. Die mittlere Zahl der eingesetzten Medikamentengruppen betrug 2,92 für episodischer und 3,94 für chronische Migräne. Am häufigsten eingesetzt wurden Antidepressiva mit 55 bis 61%, Betablocker mit 35 bis 37% und Antikonvulsiva mit 29 bis 36%. Patienten mit chronischer Migräne nahmen häufiger eine Prophylaxe ein als Patienten mit episodischer Migräne. Die häufigsten Gründe für Therapieabbrüche waren Unwirksamkeit und Nebenwirkungen. Die Kosten der Behandlung spielten kaum eine Rolle. Die Patienten in Deutschland zeichneten sich durch besonders niedrige Raten an prophylaktischer Behandlung aus.

#### Kommentar:

Diese sehr wichtige populationsbezogene Studie zeigt, dass nach wie vor nur eine Minderheit von Migräne-Patienten eine medikamentöse Prophylaxe erhält. Wichtiger als diese Tatsache sind die Gründe für Therapieabbrüche. Dies ist nicht die überragende Wirksamkeit der Medikamente, sondern in erster Linie Unwirksamkeit und Nebenwirkungen. Die Studie zeigt auch, dass es keineswegs ausreicht, insbesondere Patienten mit chronischer Migräne nur mit einer medikamentösen Prophylaxe zu behandeln. Die medikamentöse Vorbeugung kann nur ein Baustein in einem integrierten Therapiekonzept unter Einsatz von verhaltenspsychologischen Therapiemaßnahmen, Ausdauersport und Physiotherapie sein. (HCD)

**Bei Patienten mit häufigen Migräneattacken wird eine medikamentöse Therapie zur Migräne-Prophylaxe empfohlen. Hierzu gibt es eine Vielzahl von Substanzen, von denen allerdings nur einige zugelassen sind**

\*\*\*\*\* Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, Kane RL. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med. 2013 Apr 17. [Epub ahead of print]

Zusammenfassung:

Die Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie stützen sich zwar auf eine systematische Literaturrecherche, aber nicht auf eine formale Meta-Analyse. Diese würde jetzt von einer Gruppe von Epidemiologen und Biostatistikern in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche zur medikamentösen Prophylaxe der episodischen Migräne durch und identifizierten 215 randomisierte Studien. Sie berechneten dann jeweils die 50% Responderraten, d. h. die Studien, bei denen die untersuchte Substanz zu einer mehr als 50%igen Reduktion der Migränehäufigkeit führte. Außerdem wurden die Abbruchraten in den Studien wegen Nebenwirkungen berechnet. In den 215 randomisierten Stu-

dien wurden insgesamt 59 verschiedene Medikamente untersucht. Im Vergleich zu Placebo waren darunter wirksam: Topiramamat, Valproinsäure, Timolol, Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Nadolol, Acebutolol, Captopril, Lisinopril und Candesartan. In die Analyse wurde Flunarizin nicht aufgenommen. Bezüglich der Abbruchraten waren diese am höchsten bei Topiramamat, Valproinsäure und trizyklischen Antidepressiva. In einer Netzwerk-Meta-Analyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den wirksamen Migräne-Prophylaktika.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse unterstützten Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Allerdings wurde Flunarizin, das in Deutschland

empfohlen wird, nicht in der Meta-Analyse erfasst, da diese Substanz in den Vereinigten Staaten nicht zugelassen ist. Leider gibt es zu den Angiotensin-Rezeptor-Blockern Captopril und Lisinopril nur jeweils eine Studie und dasselbe gilt für den Angiotensin-Rezeptor-Blocker Candesartan. Daher kann letztlich nicht mit Sicherheit abgeschätzt werden, ob diese Substanzgruppen in der Migräne-Prophylaxe wirksam sind. Sie zeichnen sich allerdings durch

eine sehr gute Verträglichkeit aus. Ein echter Wermutstropfen in der Meta-Analyse ist allerdings die Feststellung, dass die meisten bisher durchgeführten Studien von schlechter Qualität sind, da sie meist zu wenig Patienten einschlossen, schlecht definierte Endpunkte hatten oder die Statistik Mängel aufwies. Streng genommen erfüllen eigentlich nur die Zulassungsstudien zu Topiramate die Anforderungen an einem modernen Studiendesign. (HCD)

**Die Arbeitsgruppe um Jean Schoenen aus Belgien berichtet eine doppelblinde randomisierte, mit einem Sham-Stimulator kontrollierten Studie, die in fünf tertiären belgischen Kopfschmerzzentren durchgeführt wurde. Die Publikation dieser Daten erfolgt zu Recht in Neurology, da es sich um eine sauber durchgeführte Studie mit für ein solches Verfahren guten Ergebnissen handelt**

\*\*\*\* Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, Magis D. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013;80:697-704.

#### Zusammenfassung:

Die Studie bestand aus einer einmonatigen Run-In-Phase sowie einer dreimonatigen Behandlungsphase. Die Randomisierung erfolgte 1:1 zum Verum oder Sham-Stimulator. Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens zwei Migräneatta-

cken im Monat hatten. Grundlage der Therapie ist die mögliche Wirksamkeit von supraorbitaler Nervenstimulation bei Kopfschmerzen, wie sie mit invasiven Elektroden zum Teil bereits gezeigt wurde. Die Stimulationselektroden erreichen sowohl den Nervus supratrochlearis, als

auch den Nervus supraorbitalis beidseits. Vor Beginn der randomisierten Studie erfolgte eine Pilotstudie mit 10 Patienten. Primäre Endpunkte waren Veränderungen der Kopfschmerztage pro Monat sowie der Anteil der Patienten mit 50%iger Reduktion der Kopfschmerztage im Vergleich der Run-In-Phase zum 3. Behandlungsmonat. Die Stimulation erfolgte mit einem transkutanen supraorbitalen Stimulator (Cephaly), der täglich - einer Brille ähnlich - für 20 Minuten in der Behandlungsphase aufgesetzt wurde. Stimuliert wurde mit einem biphasischen Impuls (Sham: Impulsbreite 30  $\mu$ s, Frequenz 1 Hz und Stromstärke 1 mA; Verum: Impulsbreite 250  $\mu$ s, Frequenz 60 Hz, Stromstärke 16 mA). Um eine sichere Verblindung und Randomisierung zu gewährleisten, wurde die Studie so durchgeführt, dass die Patienten keine Informationen über die Art der möglichen Perzeption der Stimulation erhielten und darauf geachtet wurde, dass Patienten bei Studienvisiten nicht aufeinander trafen, um Kontakte mit Sham-Stimulation und Verum versorgten Patienten zu vermeiden. 84 Patienten wurden in die Run-In-Phase aufgenommen, 67 wurden rand-

omisiert (34 zu Verum, 33 zu Sham) und in die Intention-To-Treat-Analyse eingeschlossen. Auswertbare Daten (per Protokoll) lagen von 30 Verum- und 29 Sham-Patienten nach 90-tägiger Therapie vor. In beiden Behandlungsgruppen kam es zum Rückgang der Migränetage um 20% im 1. Therapiemonat, im 2. und 3. Monat nahm die Attackenfrequenz jedoch in der Verum-Gruppe weiter ab, erreichte hingegen in der Sham-Gruppe nahezu wieder das Ausgangsniveau. Die Migränetage sanken in der Verum-Gruppe zum Ende um 29,7%, in der Sham-Gruppe nahmen sie um 4,9% zu. Die Rate der 50%-Responder unterschied sich signifikant. Patienten, die exklusiv eine Migräne ohne Aura hatten, unterschieden sich in ihrem Ansprechen nicht von Patienten, die auch Migräneattacken mit Aura hatten. Bei Studienbeginn war das mittlere Alter der Patienten bei 37 Jahren, sie waren zwischen 15 (Verum) und 18 (Sham) Jahre erkrankt. Zu über 90% wurden Frauen eingeschlossen. Die durchschnittliche Anzahl der Migränetage lag bei 6,94 (Verum), bzw. 6,54 (Sham). Die Anzahl der Kopfschmerztag ging in der Verum-Gruppe um

2,06 zurück, während sie in der Sham-Gruppe um 0,32 anstieg. Diese Unterschiede waren signifikant ( $p=0.054$ ). 38% der Patienten zeigten eine >50%ige Kopfschmerzeduktion in der Verum- und 12% in der Sham-Gruppe. Die Kopfschmerzintensität ging nicht signifikant zurück, jedoch kam es zur signifikanten Verringerung der Einnahmefrequenz von Akutmedikation. Die Verum-Gruppe nahm in der Run-In-Phase 11-mal Akutmedikation ein, die Sham-Gruppe 9-mal, in der Verum-Gruppe sank die Einnahme der Akutmedikation auf 7-mal im Monat, in der Sham-Gruppe blieb sie bei 9-mal im Monat. Auch dieser Unterschied war signifikant. Nebenwirkungen der Behandlung traten nicht auf. Die Autoren diskutieren, dass die Behandlung mit dem Supraorbitalis-Stimulator ähnlich effektiv sei wie etablierte medikamentöse Prophylaxe und vergleichen die Ergebnisse mit den gepoolten Daten der Topiramamat-Studien. Die Anzahl der Migränetage ging unter Topiramamat deutlich stärker zurück, die 50%-Responder-Rate unterscheidet sich jedoch kaum (Supraorbitalis-Stimulation 38,2% vs 45,3% Topiramamat). Jedoch muss bedacht werden, dass unter der

Topiramamat-Einnahme in den Studien 50% der Patienten Nebenwirkungen berichtet und 25% der Patienten die Weiterbehandlung wegen intolerabler Nebenwirkungen abbrechen. Zum Wirkmechanismus der Supraorbitalis-Stimulation kann nur spekuliert werden. Diskutiert werden spezifische Veränderungen auf die „Pain-Matrix“ oder spezifischer die „Migräne-Matrix“, möglicherweise im Sinne einer Erhöhung der Migräneschwelle.

#### Kommentar:

Im Vergleich zu invasiven Neurostimulationsverfahren zeigt sich vor allen Dingen die Ungefährlichkeit der Therapie mit dem Supraorbitalisstimulator. Bedacht werden muss jedoch, dass die invasiven Verfahren momentan praktisch ausschließlich bei völlig therapierefraktären Patienten zum Einsatz kommen und dass in dieser Studie allenfalls mittelschwer betroffene episodische Migränepatienten eingeschlossen wurden. Die Rolle von Placeboeffekten, bzw. Wirksamkeitserwartung zeigt sich ganz eindrücklich in der graphischen Darstellung der Studienergebnisse, im ersten Monaten besteht zwischen der Verum- und der Kontroll-

Gruppe bezüglich des Ansprechens kein Unterschied, dann scheinen die unspezifischen Effekte jedoch nicht mehr auszureichen und es erfolgt eine signifikante Trennung beider Behandlungsarme. Für Patienten mit einer episodisch verlaufenden Migräne, die keine medikamentöse Prophylaxe wünschen, jedoch ohne eine Prophylaxe nicht auskommen, ist dieses Verfahren sicher bedenkenswert. Abzuwarten bleibt jedoch, welche Kosten für die Behandlung anfallen und wie sich nach Publikation der Studienergeb-

nisse, ggf. bei Marktzulassung, die Krankenkasse zur Kostenübernahme äußern. Ergänzend zu den bisherigen Ergebnissen sollten unbedingt Studien mit einer Kostenanalyse einzelner Patienten auf realen Behandlungsdaten erfolgen. Gerade der Rückgang des Verbrauchs an Akutmedikation sowie das Einsparen medikamentöser Prophylaxen lässt dann eine Kosten-Nutzen-Abschätzung zu. Mit großem Interesse werde ich auf Studien warten, die dieses Verfahren auch bei chronischer Migräne untersuchen. (CG)

## 5. Clusterkopfschmerz

**Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hat im April 2013 zur Behandlung der therapierefraktären Migräne mit Occipitalisnervenstimulation Stellung genommen. Stellungnahmen des NICE werden international beachtet und in Entscheidung über die Einführung bzw. die Kostenerstattung neuer Therapieverfahren auch in anderen Ländern einbezogen**

Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) procedure guidance 452, April 2013

### Zusammenfassung:

Das NICE ist das britische Vorbild für das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und will auf Grundlage der Literaturdaten eine Empfehlung zum Um-

gang mit (neuen) Therapien abgeben. Das NICE stellt fest, dass es mittlerweile zur Behandlung der therapierefraktären chronischen Migräne mit Occipitalisnervenstimulation im kurzzeitigen Follow up einige

Daten als Beleg für die Effektivität des Verfahrens gibt, Langzeitdaten jedoch noch fehlen. Bereits im 1. Kapitel wird darauf hingewiesen, dass Komplikationen auftreten können, die weitere Eingriffe nach sich ziehen. Dies erfordere insgesamt, dass das Verfahren nur in Therapiesettings zum Einsatz komme, in dem weitere Daten zur Effektivität zur Sicherheit und zur Sicherheit gesammelt werden können. Es sei notwendig, dass Patienten darüber aufgeklärt werden, dass ein abschließendes Urteil zur Effektivität und Sicherheit des Verfahrens noch nicht abgegeben werden kann. Die Patientenselektion solle in einem multidisziplinären Team, welches Experten für die Behandlung chronischer Kopfschmerzen/Schmerzen und Neurochirurgen einschließt, erfolgen. Gefordert wird, dass die britischen Patienten in das UK Neuromodulation Register eingeschlossen werden. Therapieergebnis und Outcome sollten im Verlauf dokumentiert werden. Das NICE fordert ausdrücklich Publikationen und wissenschaftlichen Projekten die weitere Daten sammeln, um mehr Informationen über Komplikationen und Outcome-Parameter wie Schmerz, Beein-

trächtigung und Lebensqualität im Langzeitverlauf zur Verfügung zu haben. Wenn diese Daten zur Verfügung stehen, wird das NICE erneut Stellung beziehen. Das NICE hält fest dass die operativen Eingriffe aktuell zweizeitig erfolgen - jedoch auch eine Implantation von Elektroden und Generator in einem Eingriff möglich sei. Vorgeschlagen wird eine intraoperative Testung der Elektrodenlokalisierung. Der Zweiteingriff zur Generatorimplantation solle erfolgen, wenn die Testphase erfolgreich verlaufe. Berichtet wird dann die Evidenzlage aus den publizierten randomisierten Studien mit 157 Teilnehmern (Silberstein et al. 2012) sowie einer weiteren Studie mit 67 Patienten und einer Fallserie mit 25 Patienten. Ausführlich dargestellt werden die in den Studien publizierten Komplikationsraten (Häufigkeit von Infektion, Hauterosion und Elektrodenmigration und technischen Problemen der Programmierung sowie persistierende Schmerzen und Taubheit im Bereich der Implantationsstelle). Voraussetzung für eine solche Therapie sei das eine hohe Beeinträchtigung und Belastung der Patienten vorliege und Standardverfahren zuvor versagt haben. Die



Datenlage sei nicht ausreichend um auf der Grundlage qualitativ hochwertiger Studien die tatsächliche Effektivität des Verfahrens abschließend einschätzen zu können.

#### Kommentar:

Die Stellungnahme des NICE ist wichtig und entspricht in den wesentlichen Punkten auch dem Meinungsbild deutscher Kopfschmerzexperten. Trotz der Zulassung in Deutschland muss festgehalten werden, dass keine ausreichenden Daten vorliegen um abschließend zur Effektivität und Sicherheit der Occipitalisnervenstimulation Stellung zu nehmen. Daher ist es zu begrüßen, das der Hersteller des zugelassenen Stimulationssystems auch die in Deutschland operierten Patienten in einem Patien-

tenregister vollständig zu erfassen versucht. Es bleibt zu hoffen, dass die Verlaufsdaten aus diesem Register eine bessere Grundlage für die Einschätzung des Verfahrens bieten als die bislang z. T. methodisch diskussionswürdigen publizierten Studiendaten dies erlauben. Die Unsicherheit über Effektivität und die in den meisten Studien im vergleichbaren Umfang berichteten Komplikationsraten machen es unbedingt erforderlich, das Patienten zur Indikationsstellung multidisziplinär gesehen und beurteilt werden. Der Forderung, das zuvor die leitliniengerechte Standardtherapie der chronischen Migräne auch ausgeschöpft werden sollte, wie NICE sie erhebt, kann man sich nur anschließen. (CG)

#### *Anmerkung:*

*CG erhielt Honorare für Vorträge und Teilnahme an einem Advisory Board von der Firma Jude Medical*

#### Literatur:

1. Silberstein S, Dodick D, 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-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2012;32:1165-1179

**Clusterkopfschmerzerkrankungen treten auch im Kindesalter auf. Häufig werden diese nicht oder unzureichend behandelt, da die Zahl der betroffenen Kindern auch in Zentren, die sich intensiv mit der Behandlung von Kopfschmerzerkrankten beschäftigen gering ist**

\*\*\*\* Mariani R, Capuano A, Torriero R, Tarantino S, Properzi E, Vigevano F, Valeriani, M. Cluster headache in childhood: case series from a pediatric headache center. J Child Neurol 2013

Zusammenfassung:

Es ist sehr erfreulich, dass ein römisches Kopfschmerzzentrum eine Fallserie von 9 Kindern mit Clusterkopfschmerzen zusammengestellt hat und von ihren Erfahrungen berichtet. Sechs Jungen und fünf Mädchen konnten retrospektiv aus 4370 Kindern mit Kopfschmerzen (2002 bis 2010) identifiziert werden, das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei 10 Jahren (Spanne 5-16 Jahre). Alle beklagten einen einseitigen (peri)orbitalen Schmerz, 7 beschrieben diesen als pochend, 4 als stechend. Die mittlere Attackendauer betrug 86 Minuten (Spanne 30-180 Minuten), es traten ein bis vier Attacken am Tag auf. Alle zeigten die typischen autonomen Begleitsymptome. Bei allen handelte es sich um episodische Verläufe des Clusterkopfschmerzes (Episodendauer 10-35 Tage), keines der Kinder litt unter weiteren

Kopfschmerzerkrankungen, nur bei einem Jungen gab es einen weiteren Betroffenen in der Familie (Großvater). Klinisch neurologische Befunde, Labor und Bildgebung waren bei allen unauffällig. Unter einer Therapie mit 2mg/kg/KG Prednison kam es zum Rückgang der Attacken innerhalb von 2-5 Tagen. Analgetika (Paracetamol und Ibuprofen) waren unwirksam, bei einem Patienten war Indometacin wirksam. Eine Behandlung mit Sauerstoff erfolgte nicht. Von 9 Patienten lagen Daten zum Nikotinkonsum der Eltern vor, 6 (67%) hatten mindestens ein rauchendes Elternteil.

Kommentar:

Immer noch wissen wir zu wenig über die trigeminoautonomen Kopfschmerzerkrankungen im Kindesalter, insofern ist diese Publikation sehr hilfreich, zeigt sie doch, dass sich das

klinische Bild hinsichtlich Attackendauer und Häufigkeit sowie dem Auftreten von Begleitsymptomen nicht von dem Bild im Erwachsenenalter unterscheidet [1]. Die Diagnosestellung also für Kollegen, die Erfahrung mit der Behandlung von Clusterkopfschmerzen haben, nicht schwierig sein sollte. Leider wird in der Arbeit nichts zum Auftreten der paroxysmalen Hemicranie berichtet, die im Kindesalter eine wichtige Differentialdiagnose darstellt [2]. Es verwundert nicht, das Paracetamol und Ibuprofen unwirksam sind. Aus eigener Erfahrung kann die Wirksamkeit von Sauerstoff und Triptanen im Kindesalter beim Clusterkopfschmerz bestätigt werden, ebenso die Wirksamkeit von Verapamil, wenn die alleinige Kortisonstherapie nicht ausreichend gut wirksam ist, die Autoren berichten, dies sei in ihrer Fallserie bei keinem der Patienten erforderlich gewesen. Als problematisch erleben wir

im Alltag häufig, dass Kinder mit Kopfschmerzen durch das Raster der klinischen Versorgung fallen, kommen sie zu einem Kopfschmerzspezialisten, wurden in der Regel zahlreiche Ärzte anderer Fachgebiete, Osteopathen und Heilpraktiker lange vorher aufgesucht und zahlreiche Therapien ohne Evidenz bei meist nicht korrekter Kopfschmerzdiagnose eingesetzt. Es dürfte also wenig verwunderlich sein, wenn sich Kinder und Erwachsene mit Clusterkopfschmerzen auch hinsichtlich ihres „diagnostischen delays“ gleichen. Die Arbeit kann helfen, Eltern zur Zustimmung zu einer konventionellen Therapie des Clusterkopfschmerzes analog zum Erwachsenenalter zu ermutigen. Man kann die Aussage, dass eine Kortisontherapie höchstwahrscheinlich hilft jetzt auch mit einer Fallserie und nicht nur mit eigenen oft anekdotischen Erfahrungen belegen. (CG)

Literatur:

1. Gaul C, Christmann N, Schröder D, Weber R, Shanib H, Diener HC, Holle D. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2012;32:571-7.

2. Blankenburg M, Hechler T, Dubbel G, Wamsler C, Zernikow B. Paroxysmal hemicrania in children--symptoms, diagnostic criteria, therapy and outcome. *Cephalalgia* 2009;29:873-82.

## **Wie viele Clusterkopfschmerzpatienten rauchen Cannabis? Hat dies einen Effekt auf den Clusterkopfschmerz?**

\*\* Leroux E, Taifas I, Valade D, Donnet A, Chagnon M, Ducros A. Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers. *Cephalalgia* 2013;33:208-13

### Zusammenfassung:

In Marseilles und Paris wurden über 4 Monate in den Notaufnahmen der Kliniken konsekutiv Clusterkopfschmerzpatienten nach ihren Rauchgewohnheiten für Nikotin und Cannabis befragt. Anregung zur Befragung gaben Einzelfallberichte über eine mögliche Wirksamkeit in der akuten Attacke. Die Befragung erfolgte mit einem kurzen Fragebogen anonym, wesentliche demographische Parameter und die aktuelle Medikation wurden miterhoben, ebenso der Verlaufstyp (chronisch vs. episodisch) der Erkrankung. Der Cannabisgebrauch wurde in zurückliegend (länger als 6 Monate) oder aktuell (innerhalb der letzten 6 Monate) klassifiziert. Clusterkopfschmerzpatienten, die Cannabis konsumiert hatten, wurden gefragt, ob sie dies zur Behandlung des Clusterkopfs-

schmerzes einsetzten und mit welchem Effekt. Nikotin- und Cannabiskonsumenten wurden gefragt, ob der Substanzgebrauch ihren Kopfschmerz triggern könne. Daten von 139 Patienten konnten erhoben werden. Es dominierten 5:1 Männer, 66,9% zeigten einen episodischen und 30,2% einen chronischen Verlauf. 77% setzten zur Attackenbehandlung Sumatriptan s.c. ein, 5,7% Sauerstoff. 63 der 139 Patienten (45,3%) hatten Erfahrungen mit Cannabis, 32% in den letzten 6 Monaten. 74,1% waren Nikotinkonsumenten. Tendenziell waren die Cannabiskonsumenten jünger und es überwogen Männer. 27 Konsumenten (19,4%) hatten Cannabis zur Attackenbehandlung eingesetzt, zwei hatten es nur einmalig versucht und waren keine reguläre Cannabiskonsumenten. Ein Patient gab Cannabis als

wirksam an, zu 50% wirksam bezeichneten es 6 Patienten, unsicher in ihrem Urteil waren 14 Patienten und 6 gaben eine Verschlimmerung der Kopfschmerzen an. 46% der Nikotinkonsumenten reduzieren ihren Nikotingebrauch in der Episode, 43% reduzieren den Cannabiskonsum. 25,3% der Cannabiskonsumenten gaben Cannabis als Trigger für Clusterattacken an. 3 Cannabiskonsumenten gaben an, es beeinflusse den Schmerz nicht, mache sie jedoch ruhiger und gelassener. Die Daten der Studie wurden mit dem Cannabiskonsum der 18-64 Jährigen Franzosen verglichen, die deutlich niedriger lagen (Prävalenz 7%), die Prävalenz des Nikotinkonsums liegt in dieser Altersgruppe bei 29% (74% bei den Clusterkopfschmerzpatienten): Der Nikotinkonsum der Eltern wurde als Risikofaktor der Entstehung eines Clusterkopfschmerzes bereits diskutiert. Diskutiert werden weiterhin Persönlichkeitszüge, die Cannabis und Nikotingebrauch begünstigen könnten und die Rolle des dopaminergen Systems sowie zerebrovaskuläre Effekte mit Einfluss auf die Ausschüttung von VIP und CGRP. Als Limitationen ihrer Studie geben die Auto-

ren an, dass psychiatrische Komorbiditäten, die ebenfalls mit einer höheren Prävalenz von Nikotin oder Cannabiskonsum einhergehen nicht mit erfasst wurden. Aufgrund der Ergebnisse raten die Autoren vom Einsatz von Cannabis zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes ab bis ggfs. kontrollierte klinische Studien mit synthetischen Cannabinoiden vorliegen.

#### Kommentar:

Aus klinischer Sicht handelt es sich um Ergebnisse, die diejenigen, die viele Clusterkopfschmerzpatienten betreuen nicht überraschen dürften. Die Rate der Nikotinkonsumenten ist sehr hoch, „gefühlte“ wahrscheinlich höher wie in der Befragung angegeben. Auch über Substanzgebrauch mit Cannabis (und anderen Substanzen) berichten die Patienten, wenn ein gutes Vertrauensverhältnis besteht häufig. Gerade wenn man meist Migränepatienten in der Sprechstunde hat, fallen diese Unterschiede deutlich auf. Die Studie hat jedoch eine Reihe von methodischen Mängeln und Schwächen auch in der Dateninterpretation. Die Daten zum Cannabiskonsum in der Allgemeinbevölkerung sind wenn die gesamte Altersspanne betrachtet

wird zu wenig differenziert und deutlich zu niedrig, zieht man z.B. aus Deutschland die Daten den Cannabiskonsum bei Schülern heran, liegt die Lebenszeitprävalenz bei Jungen bereits bei 28% (aktueller REITOX Report 2012), das dürfte in Frankreich kaum anders sein. Dann fallen die Clusterkopfschmerzpatienten deutlich weniger aus dem Rahmen. Der Anteil der chronischen Clusterkopfschmerzpatienten ist in der Kohorte, wie auch in unseren klinischen Kohorten in Deutschland rund dreimal höher als zu erwarten wäre, es haben also überwiegend schwer betroffene Patienten die beiden Kliniken aufgesucht. Unter diesen Patienten finden sich sicher einige, die auf Cannabis als zusätzliche Option ausgewichen sind, nachdem sie feststellen mussten, dass die Standardmedikation keinen ausreichenden Effekt auf ihren Clusterkopfschmerz hatte, dies ist also eine weitere Verzerrung der Daten, die die Autoren interessanterweise nicht diskutieren.

Welche Motivation auf eine illegale Substanz auszuweichen sollte es geben, wenn die leitliniengerechte Behandlung eingesetzt wird – und wirkt? Erstaunlicherweise wurde außerdem der mögliche prophylaktische Effekt völlig außer Acht gelassen - zu ihm wird in dieser Studie leider keinerlei Aussage gemacht wird. Insgesamt ist der Schlussfolgerung, dass die Daten keinerlei Grundlage dafür bieten, Cannabis als Behandlungsoption zu empfehlen beizupflichten. Ich finde, man muss auch nicht auf Studien mit synthetischen Cannabinoiden warten. Wenn alle Clusterkopfschmerzpatienten adaequat mit den zur Verfügung stehenden Substanzen versorgt wären, gäbe es sicherlich deutlich weniger Bedarf für vermeintliche Therapiealternativen. Wenn überhaupt, dann sollten Studien mit psychotropen Substanzen nur mit Patienten durchgeführt werden, die therapierefraktär sind und deren psychische Komorbidität bekannt und beachtet wird. (CG)

## 6. Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch

### **In der Literatur wird weiterhin heftig diskutiert, was die beste Methode ist, um Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen zu behandeln**

\*\*\* Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain.* 2013;14:10. doi: 10.1186/1129-2377-14-10. PubMed PMID: 23565591.

#### Zusammenfassung:

In Skandinavien überwiegen Verfechter der Entzugstherapie während in Italien häufiger Edukationsprogramme eingesetzt werden. Die vorliegende Studie wurde in Rom und Pavia in Italien durchgeführt. Es wurden 137 Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen eingeschlossen bei denen ganz überwiegend eine psychiatrische Komorbidität bestand. Im Mittel hatten die Patienten 24 Kopfschmerztage im Monat. Am häufigsten wurden einfache Analgetika, nicht-steroidale Antirheumatika und Triptane eingenommen. 15% der Patienten hatten bereits erfolglos einen Entwöhnungsversuch unternommen. Im Rahmen eines offenen Studiendesigns wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt. In der Gruppe A

mit 46 Patienten wurden die Patienten lediglich beraten und gebeten, ihren Medikamentenkonsum zu reduzieren. Die Gruppe B mit 46 Patienten unterzog sich ambulant einem Entzugsprogramm mit Schulung der Gabe von Steroiden und Einleitung einer medikamentösen Prophylaxe. Die dritte Gruppe mit 45 Patienten wurde stationär entzogen. Der Entzug wurde als erfolgreich angesehen, wenn die Patienten 2 Monate später an weniger als 15 Tagen im Monat nicht-steroidale Antirheumatika einnahmen oder spezifische Migränemittel an weniger als 10 Tagen pro Monat. In den 3 Gruppen brachen 11 in Gruppe A, 9 in Gruppe B und 2 in Gruppe C die Studie vorzeitig ab. Responder im Sinne des Endpunktes waren 28=61% der Gruppe A, eben-

falls 28=61% der Gruppe B und 40=89% in der Gruppe C. Dies zeigte sich auch im Rückgang der Kopfschmerztage und der Tage mit Medikamenteneinnahme.

#### Kommentar:

Diese randomisierte Studie an Patienten mit Migräne, mit Medikamentenübergebrauch und erheblicher psychiatrischer Komorbidität belegt, dass ein stationärer Medikamentenentzug offenbar die erfolgreichste Stra-

tegie in Italien ist. Die Studie hat allerdings eine ganze Reihe von methodischen Mängeln, da die Erhebung der Endpunkte nicht verblindet sondern offen erfolgte. Die Ergebnisse stimmen auch nicht mit unseren Erfahrungen überein. Nach unserer Erfahrung ist ein ambulanter Medikamentenentzug mindestens genauso wirksam wie ein stationärer Entzug, wobei die Kosten hier auch deutlich geringer sind. (HCD)

**Übergebrauch von Akut-Medikation ist ein wichtiger Faktor für die Chronifizierung der Migräne. In vielen Kopfschmerzzentren wird bei diesen Patienten nach wie vor ein tagesklinischer oder stationärer Medikamentenentzug durchgeführt. Hierbei ist es allerdings wichtig zu wissen, was die Prädiktoren für ausbleibende Therapieerfolge sind**

\*\* Sances G, Galli F, Ghiotto N, Allena M, Guaschino E, Frustaci A, Nappi G, Tassorelli C. Factors associated with a negative outcome of medication-overuse headache: A 3-year follow-up (the 'CARE' protocol). *Cephalalgia*. 2013;33(7):431-443.

#### Zusammenfassung:

Das Kopfschmerzzentrum in Pavia hat seine Langzeitbeobachtungsdaten von 150 Patienten ausgewertet. Es handelt sich 80% um Frauen in einem mittleren Alter von 46 Jahren. Von den 150 Patienten betrieben 13 ihren Medikamentenmissbrauch weiter, 38 konnten er-

folgreich behandelt werden, entwickelten aber erneut einen Medikamenten-Übergebrauch und 99 Patienten stellten den Medikamenten-Übergebrauch ein und zeigten keinen Rückfall. Die Patienten in der ersten Gruppe unterschieden sich von den beiden anderen dadurch, dass sie häufiger alleinlebend



waren, keine Arbeit hatten, schon initial mehr Medikamente einnahmen und psychopathologische Auffälligkeiten aufwiesen.

#### Kommentar:

Diese offene Langzeitstudie trägt keine Neuigkeiten zum Rückfallrisiko bei Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen bei. Es ist lange bekannt, dass der sozioökonomische Status und insbesondere die Zahl der einge-

nommenen Medikamente das Rückfallrisiko voraussagt. Die Autoren führten bei allen Patienten den Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2) durch und die Ergebnisse zeigen, dass sich dieses Instrument nicht eignet, um das Rückfallrisiko zu ermessen, da es eine Unzahl von signifikanten Unterschieden für die einzelnen Unterskalen und den drei verschiedenen Patientengruppen gibt. (HCD)

### **Es wurde untersucht, ob Prednison in der Behandlung des Rückschlagkopfschmerzes (rebound headache) während der Medikamentenpause zur Behandlung des Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MÜK) wirksam ist**

\*\*\*\* Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, Diener HC, Katsarava Z. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2013 Feb;33(3):202-7.

#### Zusammenfassung:

Das Design war prospektiv, doppelblind, placebokontrolliert und multizentrisch angelegt. Insgesamt wurden 96 Patienten mit MÜK randomisiert. Sie wurden entweder mit 100 mg Prednison oder Placebo über fünf Tage behandelt. Einschlusskriterium war das Vorliegen einer Diagnose eines

Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft. Die primären Kopfschmerzdiagnosen waren entweder Migräne oder episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp. Die Entzugssymptomatik, einschließlich Kopfschmerzschwere sowie die Einnahme von Ersatz-

Medikation wurde über 14 Tage nach Randomisierung erfasst. Als Ergebnis zeigte sich, dass die mit Prednison behandelten Patienten sich hinsichtlich ihrer Kopfschmerzstunden sowie der Kopfschmerzintensität nicht von der Placebo-Gruppe unterscheiden. Allerdings benötigten die Patienten mit Verum in den ersten fünf Tagen weniger Ersatz-Medikation.

#### Kommentar:

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch kann als Komplikation einer zu häufigen Einnahme von Akutmedikamenten zur Behandlung der primären Kopfschmerzen entstehen. Die kritische Schwelle ist dabei die Einnahme von Akutmedikamenten an mehr als zehn Tagen pro Monat. Zur Behandlung des Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes ist eine Medikamentenpause erforderlich. Besteht keine chronische Migräne oder kein chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp kann durch die Medikamentenpause die Kopfschmerzfrequenz auf den episodischen Verlauf der primären Kopfschmerzerkrankung remittieren. Es erfolgt ein Pausieren der Akutmedikation. In der Regel stellt sich dann über drei bis

fünf Tage ein sogenannter Rückschlagkopfschmerz ein. Dieser klingt ab, der Dauerkopfschmerz remittiert und die primäre Kopfschmerzfrequenz der zugrundeliegenden Kopfschmerzerkrankung ist wieder zu beobachten. Der Rückschlagkopfschmerz hält viele Patienten alleingestellt davon ab, die Einnahmefrequenz der Akutmedikation zu reduzieren. Er ist häufig sehr schwer und lässt eine Funktionsfähigkeit nicht zu. Die weitere Einnahme der Akutmedikation ist die Folge und damit die Unterhaltung des Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes. In der Regel entsteht im Laufe der Zeit eine Frequenzzunahme sowie Intensitätszunahme des Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes, im Endstadium besteht an mehr als 15 Tagen eine chronische Kopfschmerzerkrankung. Die Gabe von Prednison und anderen Kortikoiden wird Patienten zur Reduktion der Symptome des Rückschlagkopfschmerzes in vielen Zentren angeboten. Die aktuelle Studienlage zur Effektivität von Kortikosteroiden in der Behandlung des Rebound-Kopfschmerzes erbringt unterschiedliche und zum Teil widersprechende Ergebnisse. In der Studie von Ra-

be et al. konnte unter den gewählten Studienbedingungen kein signifikanter Effekt des Behandlungsschemas im Vergleich zu Placebo bezüglich der Kopfschmerzstunden und der Kopfschmerzintensität aufgedeckt werden. Allerdings konnte innerhalb der ersten fünf Tage die geringere Notwendigkeit für Ersatz-Medikation unter Prednison im Vergleich zu Placebo belegt werden. Die Studienergebnisse beinhalten aus klinischer Sicht eine Reihe von Implikationen. Es wurde eine Studienpopulation untersucht, die sowohl an Migräne als auch an Kopfschmerz vom Spannungstyp litt. Das Rationale für den Einsatz von Prednison bei Migräne lässt sich nicht ohne weiteres auf den Kopfschmerz vom Spannungstyp übertragen. Es muss daher offen bleiben, ob Kortikosteroide bei der Behandlung des Medikamentenübergebrauchs bei Migräne allein wirksam sind. Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp wurde nicht eingeschlossen, der Einschluss von chronischer Migräne war jedoch möglich. Bei beiden chronischen Verlaufsformen ist die Medikamentenpause ohne Erfolg. Prednison kann daher keine Wirkung zeigen. Bedeutsam ist auch, dass

die Wirksamkeitsparameter über einen Zeitraum von 14 Tagen beobachtet worden sind. Rückschlagkopfschmerzes treten typischerweise in den ersten drei Tagen auf. Mittelt man den Kopfschmerzverlauf nach Abklingen dieser ersten Schmerzspitze im Rahmen der Medikamentenpause über insgesamt 14 Tage, werden mögliche Therapieeffekte überdeckt. Die Studie lässt offen, ob die Patientengruppen hinsichtlich ihrer Kopfschmerzintensität und Kopfschmerzstunden vor Beginn der Kopfschmerzpause sich unterschieden haben, diese Baseline-Daten wurden nicht erhoben. Auch zeigt die Auflistung der demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten, dass in der Placebogruppe tendenziell mehr Patienten gleichzeitig während der Medikamentenpause zusätzlich vorbeugende Substanzen einnahmen, auch wenn die beiden Gruppen sich in Hinblick auf die Einzelsubstanzen sich nicht statistisch signifikant unterschieden. Diese wichtige Studie macht deutlich, dass die Variabilität der zugrundeliegenden primären Kopfschmerzformen sowie die unterschiedliche Behandlung bei der Wirksamkeitsanalyse eine präzise Stratifizie-

zung erfordern, damit Therapieeffekte der Behandlung zugeordnet werden können. Sie gibt zudem bedeutsame Hinweise darauf, dass in der Behandlung

von Medikamentenübergebrauchskopfschmerzen eine sehr differenzielle Vorgehensweise erforderlich ist. (HG)

**Ziel der Studie von Corbelli et al. war es, die Gründe für das Scheitern verschiedener Strategien bei der Behandlung von Patienten mit Medikamentenübergebrauch (MOH) zu untersuchen. Ein Blick vor allem auf kognitive und behaviorale Aspekte im Zusammenhang mit dem Übergebrauch symptomatischer Akutmedikation**

\* Ilenia Corbelli, Stefano Caproni, Paolo Eusebi, Paola Sarchielli. Drug-dependence behaviour and outcome of medication-overuse headache after treatment. *J Headache Pain* (2012) 13:653–660.

Zusammenfassung:

Es wurden 120 konsekutive Patienten (82 davon Frauen) im Alter zwischen 42 und 56 Jahren (Median 49 Jahre) eines italienischen Kopfschmerzzentrums während 6 Tagen stationär einem abrupten Absetzen der übergebrauchten Medikation unterzogen. Der MOH wurde nach den modifizierten ICHD-II Kriterien von Olesen et al. (2006) diagnostiziert. Mit dem Absetzen der übergebrauchten Medikation (59% der Patienten zeigten einen Übergebrauch von mehr als einem Medikamententyp) wurde gleichzeitig eine individuelle medikamentöse Prophylaxe über mindestens drei Monate begonnen. Follow-up

Visiten erfolgten dreimonatlich über ein Jahr. Bei der Ausgangsuntersuchung wurde neben dem Beck Anxiety und Beck Depression Inventory auch der Leeds Dependence Questionnaire (LDQ) eingesetzt, der bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr nochmals erfasst wurde. Der LDQ wurde zur Erfassung von Drogen- bzw. Alkoholabhängigkeit entwickelt, ist auch nur hierfür validiert, und besteht aus 10 Items, die jeweils mittels einer 4-stufigen Verbalskala bewertet werden (0 = nie, 1 = manchmal, 2 = oft, 3 nahezu immer). Auf Basis des klinischen Bildes nach einem Jahr wurden zwei Gruppen von Patienten identifiziert. Zum

einen Patienten der „Responder-Gruppe“ (R-Gruppe), bei denen das Absetzen der übergebrauchten Medikation innerhalb von zwei Monaten die Kopfschmerzhäufigkeit in Tagen pro Monat um  $\geq 50\%$  gegenüber dem Ausgangswert verringerte und kein Rückfall innerhalb des einen Jahres zu verzeichnen war. Zum andern die der „Non-Responder-Gruppe“ (NR-Gruppe), bei denen das Absetzen der übergebrauchten Medikation zu keiner entsprechenden Verringerung in der Kopfschmerzhäufigkeit führte, die innerhalb des follow-up Jahres zum Medikamentenübergebrauch zurückkehrten und weiterhin über chronische Kopfschmerzen klagten. Insgesamt 68 Patienten waren „responder“ (R) und 52 „non-responder“ (NR), die sich nach Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Alter bei Beginn der Kopfschmerzen, Dauer der chronischen Kopfschmerzen und Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat sowie hinsichtlich Medikamententyp und eingenommenen Dosen nicht signifikant unterschieden. Bei der Ausgangsuntersuchung war der Unterschied in den LDQ Gesamt-Mittelwerten (über die 10 Items)

der NR- und R-Gruppe statistisch nicht signifikant ( $12.08 \pm 2.14$  vs.  $11.94 \pm 1.98$ ;  $p > 0.05$ ). Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr war der Unterschied im LDQ Gesamt-Mittelwert der NR-Gruppe ( $12.1 \pm 2.1$ ) und der R-Gruppe ( $7.8 \pm 2.3$ ) statistisch signifikant verschieden ( $p < 0.001$ ). Zur Prophylaxebehandlung über einen Zeitraum von 9 Monaten bis zu 1 Jahr wurden in der R-Gruppe Antidepressiva häufiger, Antiepileptika aber weniger häufig als in der NR-Gruppe verwendet.

Nach Interpretation der Autoren zeigt sich in der NR-Gruppe ein Abhängigkeitsmuster, wie es von Drogensüchtigen beschrieben sei, wohingegen bei der R-Gruppe, also bei den MOH Patienten, bei denen die 6-Tage-Medikamentenpause erfolgreich war, das „drug-abuse“ Verhalten eine Konsequenz der chronischen Kopfschmerzen sei, die tägliche Medikamenteneinnahme sich hier aus der Notwendigkeit ergebe, das alltägliche Leben zu meistern.

#### Kommentar:

Zum Thema MOH ist man zwar immer wieder mit überraschend eigenwilligen Interpretationen konfrontiert, doch die Publikation von Corbelli et al. setzt dem

Ganzen eine Krone auf. Es geht um das Thema „drug dependence“ bei MOH-Patienten. Doch waren es wirklich Patienten mit MOH? Der MOH wurde nach den modifizierten ICHD-II Kriterien von Olesen et al. (2006) diagnostiziert, die nach ICDH-II keinen MOH, sondern lediglich einen wahrscheinlichen (probable MOH) diagnostizieren, da das Kriterium, dass nach „Absetzen der übergebrauchten Medikation der Kopfschmerz innerhalb von 2 Monaten abklingt oder zu seinem früheren Muster zurückkehrt“, von Olesen et al. nicht mehr verlangt wird. Nach erfolgter 6-tägiger Medikamentenpause werden die pMOH (!) Patienten, gemäß deren nachhaltigem Erfolg nach einem Jahr (Kriterium Verringerung der monatlichen Kopfschmerzhäufigkeit um  $\geq 50\%$ ) in zwei Gruppen eingeteilt und zunächst die Ergebnisse des LDQ vor Medikamentenpause (baseline) verglichen, wahrscheinlich unter der Arbeitshypothese, zwischen den Respondern und Non-Respondern Unterschiede zu finden. Die ließen sich aber nicht feststellen. Nun wurden die LDQ-Werte der beiden Gruppen nach einem Jahr untersucht – und hier fand sich ein

Unterschied. Und damit war für Corbelli et al. klar, dass die „Non-Responder group showed a drug dependence pattern similar to that previously described in addicts“. Die Non-Responder sind nach Corbelli et al. also eine spezielle Gruppe von MOH-Patienten, die sich von „normalen“ MOH Patienten dadurch unterscheiden, dass sie von ihren übergebrauchten Medikamenten zusätzlich „abhängig“ sind, ähnlich Drogenabhängigen.

Was sagen die Daten des LDQ aber tatsächlich aus? Es sind 10 Items mit den Abstufungen von 0 = nie, 1 = manchmal, 2 = oft, 3 = nahezu immer. Der LDQ-Gesamtscore lag in beiden Gruppen in der Ausgangsuntersuchung bei etwa 1.2. Für die einzelnen Items lagen die Werte zwischen 0.7 und maximal 2.1, in fast allen Fällen zwischen 0.9 und 1.5. Dies bedeutet, dass die Items „manchmal zutreffen“, also nicht oft und schon gar nicht nahezu immer. Für die Frage (Item 10) „Do you find it difficult to cope with life without analgesics?“ ergaben sich bei den Respondern Werte von  $1.9 \pm .7$  bei baseline und  $1.1 \pm 0.6$  nach einem Jahr – einem Zeitpunkt, zu dem die Kopfschmerzhäufigkeit um  $\geq 50\%$

zurückgegangen war und in vielen Fällen die Prophylaxe noch anhielt. Bei den Non-Respondern waren die korrespondierenden Werte mit  $1.3 \pm 0.7$  bzw.  $1.2 \pm 0.6$ , bereits in der Baseline so gering wie bei den Respondern nach einem Jahr.. Der Unterschied zwischen den LDQ-Gesamtscores nach einem Jahr resultiert ausschließlich aus dem Rückgang dieses Scores bei den Respondern, bei den Non-Respondern nahm er nominal ebenfalls geringfügig ab. Die größte Veränderung bei den Respondern in einem einzelnen Item, das damit auch am meisten zum Unterschied zu den Non-Respondern betrug, ergab sich bei Item 8 „Is getting the effect you want more important than the particular analgesic you use?“, dessen Score von  $2.1 \pm 0.6$  bei baseline auf  $1.0 \pm 0.7$  nach einem Jahr zurückging, wohingegen er bei den Non-Respondern mit  $1.8 \pm 0.7$  und  $1.8 \pm 0.7$  unverändert blieb. Kritisch ist hierzu anzumerken, dass diese Frage zwar bei Drogenabhängigen sinnvoll erscheint, nicht jedoch bei Kopfschmerzpatienten. Der LDQ ist auch lediglich für Drogen- und Alkoholgebrauch validiert, nicht aber für Schmerz oder Kopfschmerzen. Darauf weisen Cor-

belli et al. zwar in der Diskussion unter dem Punkt Limitierungen hin, doch damit scheint allem und allen (Reviewern, Herausgebern etc.) Genüge getan. Da bereits 2006 und 2009 Ferrari et al. (Cephalalgia 26:187–193 und 29:31–37) den LDQ ohne Validierung verwendeten und dies ebenfalls unter Limitierungen anführten, was entsprechend kritisiert wurde (Cephalalgia 2010; 30:254–255), tragen alle Beteiligten dazu bei, dass die gute wissenschaftlich Praxis zunehmend verwässert wird. Es reicht nicht aus, in einem Fragebogen einfach die Begriffe „Droge“ oder „Alkohol“ durch Analgetika zu ersetzen. Auf die Sinnhaftigkeit der Items ist unbedingt zu achten.

Was bleibt, wenn man nach den immer noch gültigen ICDH-II Diagnosekriterien die Daten von Corbelli et al. bewertet? Bei 120 Patienten mit wahrscheinlichem (p)MOH bestätigte sich bei 68 Patienten die Diagnose MOH nach erfolgreich durchgeführter Medikamentenpause. Bei 52 Patienten bestätigte sich die Diagnose nicht – womit also andere chronische Kopfschmerzformen vorlagen. Nach Corbelli et al. zeigen die Non-Responder ein Abhängigkeitsmuster, wie es von Drogensüch-

tigen beschrieben sei, wohingegen bei den Respondern der „drug-abuse“ eine Konsequenz der chronischen Kopfschmerzen sei, die tägliche Medikamenteneinnahme sich aus der Notwendigkeit ergebe, das alltägliche

Leben zu meistern. So kann man Dinge auf den Kopf stellen. Begünstigt wird dies durch die verwässerten Kriterien von Olesen et al., die der MOH-Forschung einen Bärendienst erweisen. (GH)

**Die Studie hätte sehr interessant sein können, wenn sie nicht so viele (vermeidbare!) Schwachpunkte enthielte. Dies beginnt schon bei der Fragestellung**

\*\* Di W, Shi X, Zhu Y, Tao Y, Qi W, Luo N, Xiao Z, Yi C, Miao J, Zhang A, Zhang X, Fang Y. Overuse of paracetamol caffeine aspirin powders affects cerebral glucose metabolism in chronic migraine patients. *Eur J Neurol.* 2012 Oct 30. doi: 10.1111/ene.12018. [Epub ahead of print].

Zusammenfassung:

Die Arbeitshypothese dieser Studie von Di et al. war, metabolische Veränderungen bei Patienten mit chronischer Migräne (CM), die ein Pulver (PCA) aus Paracetamol (126 mg), Coffein (30 mg) und Acetylsalicylsäure (230 mg) übergebrauchen, in Hirnregionen zu finden, die sowohl bei der Schmerzverarbeitung als auch der Medikamentenabhängigkeit eine Rolle spielen und dass diese metabolischen Veränderungen eine Dosisabhängigkeit aufweisen könnte. Hierzu wurden Patienten eines chinesischen Kopfschmerzzentrums rekrutiert. Die CM-Diagnose basierte auf den

modifizierten ICHD-II Kriterien von Olesen et al. (Cephalalgia 2006; 26:742–746). In der Methodik findet sich zudem die Angabe, dass die chronische Migräne und der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH) nach den Kriterien von Silberstein & Lipton (*Curr Opin Neurol* 2000; 13:277–283) diagnostiziert wurden. Es wurden nur Patienten mit PCA Übergebrauch untersucht, Triptan-, Paracetamol-, Ergotamin-Coffein-Verwender wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit einem Übergebrauch, traditioneller chinesischer Medizin, ebenso solche, die >60 oder <40 Jahre alt waren. Es



wurden insgesamt 10 Patienten mit CM und PCA Übergebrauch (im Durchschnitt 100 PCA Dosierbeutel pro Monat) (AO-CM), 10 mit CM ohne PCA Übergebrauch (im Durchschnitt 21 PCA Dosierbeutel pro Monat) (NAO-CM) und 10 Patienten, die nichtmedikamentöse Therapien wie Schröpfen, Massage, Schlafen anwandten (NR-CM), sowie eine nach Alter und Geschlechtsverteilung entsprechende 17 Personen umfassende Kontrollgruppe (NC) ohne Kopfschmerzkrankungen verglichen. Neben der Positronenemissionstomographie mit 18Fluor-Deoxyglukose (18-FDG-PET) während der kopfschmerzfreen Perioden kamen die Magnetresonanztomographie (MRI) sowie die chinesische Version des Mini-Mental State Examination (MMSE) und das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in der Beijing Version zum Einsatz; die Kopfschmerzintensität wurde mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die drei Untersuchungsgruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht, Gewicht, Migränehistorie, Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage, der Kopfschmerzdauer und Intensität, im MMSE und MoCA.

Auch im MRI waren keine Auffälligkeiten zu erkennen. Während der kopfschmerzfreen Periode unterschied sich der Glucose Metabolismus zwischen der AO-CM Gruppe und den NAO-CM und NR-CM Gruppen in verschiedenen Hirnregionen. Allerdings fanden sich Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe NC lediglich in der rechten Inselrinde. Bei Patienten mit AO-CM zeigte sich zwar ein signifikanter Glucose Hypometabolismus gegenüber NAO-CM und NR-CM, nicht aber gegenüber der Kontrollgruppe NC. Entsprechend war dieser Metabolismus in der NAO-CM und in der NR-CM Gruppe erhöht. Diese Ergebnisse interpretieren die Autoren so, dass der Analgetikaübergebrauch zur einer Reduktion im Glucose Metabolismus des Thalamus führen könnte. Diese Ergebnisse würden bis zu einem gewissen Grad mit den Ergebnissen von Fumal et al. (Brain 2006;129:543–550) übereinstimmen, “although AO-CM in our study differs from MOH”. Als Limitierungen ihrer Studie sehen die Autoren die geringen Fallzahlen pro Gruppe und die Tatsache, dass die Veränderungen durch jeden der Wirkstoffe im PCA bedingt sein könnte und

auch andere Analgetika oder Migränemittel hinsichtlich dieser Effekte untersucht werden müssten, also nicht von vornherein von substanzspezifischen Effekten auszugehen sei.

#### Kommentar:

Um ein spezifisches Risiko eines Präparates mit drei Wirkstoffen zu untersuchen, wären hierfür allein acht Gruppen notwendig gewesen. Die Studie war also schon aufgrund ihres Designs ungeeignet, die Fragestellung zu beantworten. Warum also diese Festlegung, wenn doch in der Diskussion richtigerweise darauf hingewiesen wird, dass nicht von vornherein von einem spezifischen Effekt auszugehen sei? Gravierender ist allerdings, dass nicht deutlich wird, welche Diagnosen auf welcher Basis gestellt wurden? Warum wird sowohl auf die Kriterien von Olesen et al. 2006 als auch auf die von Silberstein & Lipton 2000 verwiesen – vor allem, da Silberstein & Lipton beispielsweise gerade keine eindeutige Kriterien zur MOH Diagnose oder zum Analgetikaübergebrauch bieten. Unbegründet bleibt ebenfalls die Zuordnung der Patienten zu den Gruppen AO-CM und NAO-CM, es fehlt die Definition und

Begründung des gewählten cut-off Punktes. Unklar bleibt auch, warum gerade Patienten gewählt wurden, die das PCA „übergebrauchen“? Die Autoren geben zwar an, dass dieses Präparat in China sehr verbreitet sei, doch enthält die dafür angegebene Literaturreferenz (Luo N, Di W, Zhang A et al. Pain Med 2012;13: 80–86) hierzu keine Angaben. Wichtiger ist aber, dass die Definition des AO der Autoren sich nicht an der IHS-MOH- bzw. mindestens pMOH-Definition sondern an dem cut off point der Einnahme von mehr oder weniger als 100 Dossierbeuteln pro Monat orientiert. Diese Definition macht es schwer, für die 18-FDG-PET Untersuchungen vergleichbare Bedingungen anzunehmen. Der Glukosemetabolismus zeigte weder im rechten und linken Thalamus, noch im rechten und linken Gyrus temporalis medius Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Lediglich in der rechten Inselrinde besteht möglicherweise ein erhöhter Metabolismus bei der AO-CM Gruppe. Aufgrund der geringen Fallzahl, der Schwächen in Design und Methodik, sowie des multiplen statistischen Testens, muss dieses Ergebnis allerdings, wie auch die Autoren fordern,

erst durch weitere Studien bestätigt werden. Bis dahin können die Ergebnisse dieser Pilotstudie

lediglich als explorativ zur Bildung neuer Arbeitshypothesen gewertet werden. (GH)

## **Überraschende Ergebnisse zum Thema Kopfschmerz und psychischen Erkrankungen**

\*\* Zukerman-Guendler VZ, Mercante JP, Ribeiro RT, Zukerman E, Peres MF. Factors associated with acute medication overuse in chronic migraine patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(3):312-317.

### Zusammenfassung:

Um die Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Migräne (CM) mit und ohne Medikamentenübergebrauch (MOH) zu evaluieren, wurden von Zukerman-Guendler und Koautoren 72 Patienten in einer klinischen Fallserie untersucht. Die Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren wurden in zwei Gruppen eingeteilt, in Gruppe I (CM mit MOH) 50 Patienten und in Gruppe II (CM ohne MOH) 22 Patienten. Bei allen Patienten wurde ein SCID 1/P Profil erstellt, ein strukturiertes, auf den diagnostischen Kriterien von DSM-IV und ICD-10 basierendes Interview für psychiatrische Erkrankungen. Die Kopfschmerzcharakteristika, die verwendete Kopfschmerzmedikation und der MIDAS (Migraine Disability Assessment)

Score wurden erhoben, ebenso die Angst- und die Depressions-symptomatik mittels der Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) und des Spielberg-State-Trait Anxiety Inventory bzw. des Beck's Depression Inventory (BDI-II) und der Hamilton Depression Scale (HAM-D). Hinsichtlich der soziodemographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Ausbildungsniveau, Body Mass Index unterschieden sich die beiden Gruppen nicht, ebenso wenig in den Kopfschmerzcharakteristika, Dauer der Erkrankung und Kopfschmerzdauer. Der Typ der verwendeten Medikation unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. In der Gruppe I (CM mit MOH) verwendeten 82% Metamizol, in Gruppe II (CM ohne MOH) waren dies 88%; koffeinhaltige Präparate nahmen in Gruppe I 50% der

Patienten, in Gruppe II 58%, für Acetylsalicylsäure waren es 27% vs. 28%, für Paracetamol 27% vs. 24%. Insgesamt fand sich für keinen Wirkstoff ein signifikanter Unterschied zwischen den CM-Patienten mit und denen ohne MOH. Auch für die verwendeten psychiatrischen Skalen ergab sich in den Scores kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, lediglich die Parameter lifetime anxiety disorder und lifetime mood disorder traten mit 84% vs. 47% bzw. 59% vs. 32% in der Gruppe I (CM mit MOH) signifikant häufiger als bei CM-Patienten ohne MOH. Die Autoren ziehen als ein Fazit ihrer Studie, dass eine signifikante Beziehung zwischen CM und MOH mit affektiven und Angststörungen, jedoch mit keinen anderen psychischen Erkrankungen bestehe. Andererseits gab es keine Unterschiede bezüglich des verwendeten Medikationstyps zwischen Patienten, die Analgetika übergebrauchten und solchen ohne Übergebrauch.

#### Kommentar:

Während die Komorbidität von Depression und Angst mit MOH und Migräne bereits mehrfach belegt wurde, ist das Ergebnis, dass der übergebrauchte Medi-

kamentyp und speziell des Analgetikums keine Rolle spielt, bemerkenswert, da es einer ganzen Reihe anderer Publikationen zu Studien vergleichbaren Designs widerspricht, die zur gegenteiligen Auffassung kommen. Mindestens genauso bemerkenswert ist, dass dieses dem main stream widersprechende Ergebnis überhaupt zur Publikation angenommen wurde, was sich vielleicht mit daraus erklären mag, dass der Untersuchungsschwerpunkt in der psychiatrischen Komorbidität lag. Wie erklären sich diese widersprüchlichen Ergebnisse? Zukerman-Guendler und Koautoren weisen in den von ihnen diskutierten Limitierungen bereits in die richtige Richtung. Die Studie könne nicht verallgemeinert werden, sie sei nicht umfangreich genug um feinere Unterschiede zu erkennen und sei als Querschnittsuntersuchung weniger informativ als Longitudinalstudien. Diese Hinweise sind richtig, auch wenn der entscheidende Punkt, nämlich das nicht abschätzbare Risiko eines Selektionsbias, das allen klinischen Fallserien immanent ist, unerwähnt bleibt. Deshalb sind klinische Fallserien auch prinzipiell ungeeignet(z. B. Expert Opin Drug Saf

2010; 9:397-406), um derartige epidemiologische Fragestellungen zu beantworten. Gerade deshalb ist aber diese Publikation für die wissenschaftliche Auseinandersetzung um das Thema MOH von Bedeutung, da es belegt, dass eben nicht nur vordergründig „interessantere“ Ergebnisse von klinischen Fallserien vorliegen, in denen von differenzierenden Risiken unterschiedlicher Medikamente für Induktion oder Unterhalt eines MOH berichtet wird. Auch diese sind wissenschaftlich gesehen „zufällig“, auch diese sind in den Publikationen vielleicht sogar korrekterweise als vorläufig, nicht verallgemeinerbar und insbesondere nur für die Gene-

rierung von Arbeitshypothesen weiterer Studien charakterisiert worden. In nachfolgend veröffentlichten Übersichten oder Reviews blieben diese grundlegenden Punkte aber oft ganz oder teilweise unerwähnt, was letztlich manchmal zu falschen, oft aber voreiligen Schlussfolgerungen führte und einen wissenschaftlichen Kenntnisstand vorspiegelte, der der Realität nicht entsprach. Leider trifft dies in nicht unerheblichem Umfang auf das Thema MOH zu, von dem nach wie vor ungeklärt ist, ob es sich tatsächlich um eine Entität oder doch eher um einen Risikofaktor für die Chronifizierung von Kopfschmerzen handelt. (GH)

## 7. Andere Kopfschmerzen

**Die Sorge von Kopfschmerzpatienten auch für postpunktionelle Kopfschmerzen prädestiniert zu sein wird im Vorfeld einer Punktion häufig geäußert. Genaue Daten liegen dazu nicht vor. Bis jetzt...?**

\*\*\* Van Oosterhout WPJ, van der Plas AA, van Zwet EW, Zielman R, Ferrari MD, Terwindt GM Postdural puncture headache in migraineurs and nonheadache subjects. *Neurology* 2013; 80:941-948

### Zusammenfassung:

Die vorliegende Studie hat nun prospektiv an einem Kollektiv von 160 Migränepatienten (davon 19 mit hemiplegischer Mig-

räne) und 53 gematchten Kontrollen die Inzidenz, Dauer und potentielle Risikofaktoren postpunktioneller Kopfschmerzen (PPKS) untersucht. Zudem wur-

de anhand von Kopfschmerztagebuchauswertungen geprüft, ob eine LP Migräneattacken provoziert bzw. ob die Aussicht auf eine LP Migräneattacken triggert oder eher verhütet. Die Punktionen (je 14 ml) erfolgten mit 0.9 mm Quincke Nadeln in liegender Position (23 Pat. konnten nicht im Liegen punktiert werden, bei 13 Pat. gelang die LP nicht). Von den punktierten Personen entwickelten 32% einen PPKS. Hauptergebnis war, dass Migränapatienten kein erhöhtes Risiko für PPKS hatten (Migräne 28%, Kontrollen 44,9%) und dass durch die LP keine Migräneattacken getriggert wurden. Die Stressbelastung durch die bevorstehende Punktion hatte eher einen protektiven Effekt auf Migräneattacken. Als bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von PPKS wurden jüngeres Alter, niedriger BMI und das Auftreten von schweren Kopfschmerzen direkt nach der LP bestätigt. Zudem waren PPKS bei Patienten, die im Sitzen punktiert wurden, häufiger. Die Dauer von PPKS war bei Patienten nach mehrfachen Punktionsversuchen, einer Depression in der Vorgeschichte und subjektiv höherer Stressbelastung durch die LP länger. Ein Nebenergebnis war, dass sich

die Liquoreröffnungsdrucke in der Gruppe mit PPKS und der ohne PPKS nicht unterschieden.

#### Kommentar:

Die Studie liefert die Basis dafür, Migränapatienten mit großen Ängsten vor Kopfschmerzen (PPKS oder Migräne) in Folge einer Punktion zu beruhigen. Methodisch ist zu bemängeln, dass es nicht gelungen war, die Patienten und die Kontrollen zu matchen, da die Migränapatienten deutlich älter waren (44 vs. 36 Jahre) und der Frauenanteil überwog (65 vs. 49%). Obwohl das Alter und Geschlecht grundsätzlich auf die Inzidenz von PPKS Einfluss nehmen, wird dies nicht von den Autoren diskutiert. Ich halte es nicht für berechtigt, das Risiko für PPKS nach eine Punktion, die in sitzender Position durchgeführt wurde, höher einzustufen, als nach Punktion im Liegen. Die Zahl der Patienten, die im Sitzen punktiert wurden, war viel zu klein für eine verlässliche Risikobewertung. Zudem war bei allen Personen primär eine Punktion im Liegen versucht worden – es handelte sich also bei den Personen, die im Sitzen punktiert wurden, um eine Gruppe bei denen mehrfache LP Versuche notwendig

waren. Dies vor dem Hintergrund, dass die weitere uni- und multivariate Auswertung der Daten mehrfache LP Versuche als Risiko für lang anhaltende PPKS identifizieren konnte! Leider liegen auch keine Informationen über die laufende Medikation der beiden Gruppen vor. Es ist durchaus vorstellbar, dass sich eine Migräneprophylaxe auf die Entwicklung von PPKS auswirkt. Die Autoren diskutieren ausführlicher, dass die Verwendung einer Quincke Nadel nicht mehr den heutigen Standards entspricht. Dies war allerdings notwendig, um rasch die (für eine andere Studie not-

wendige) Liquormenge zu entnehmen. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, dass sich dies grundlegend auf die Ergebnisse ausgewirkt haben dürfte, da andere Risikofaktoren für PPKS wie Alter, Gewicht etc. sich nicht in Abhängigkeit von der verwendeten Nadel unterscheiden. Wichtiger scheint mir die Ergebnisse in Abhängigkeit von den oben genannten Faktoren (Begleitmedikation, bessere Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter und Geschlecht in der Kopfschmerzgruppe und der Kontrollgruppe) zu replizieren. (SF)

**Eine Expertengruppe der American Headache Society hat Literatur zu Indikationen, zur technischen Durchführung, zu Komplikationen, zur Injektionsfrequenz, zu eingesetzten Pharmaka und zur Wirksamkeit von „Nervenblockaden“ im Bereich des Kopfes und des Gesichtes zusammengetragen und auf Basis des Reviews dieser Literatur und eigener Erfahrungen Empfehlungen zur Durchführung von Nervenblockaden publiziert**

\*\*\* Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender SD, Klein BC, Berliner R, Ailani J, Schim J, Friedman DI, Charleston L 4th, Young WB, Robertson CE, Dodick DW, Silberstein SD, Robbins MS. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches--a narrative review. Headache. 2013;53:437-46.

Zusammenfassung:

In der Übersichtsarbeit werden die perineurale Infiltration

(„Blockade“) der Nervi occipitalis minor et major, sowie der trigeminalen Äste (Nn. supra-

trochlearis, supraorbitalis und auriculotemporalis) vorgestellt und an Hand von Abbildungen auch die Durchführung erläutert. Die Experten empfehlen die Lokalisation der Nerven austrittspunkte anhand anatomischer Landmarken und zusätzlich die Palpation. Zusätzliche technische Hilfsmittel, wie die Sonographie, wie sie in anderen Arbeiten vorgeschlagen wurden, werden nicht empfohlen. Die Autoren kommen generell zur Einschätzung, dass es sich bei den vorgestellten Nervenblockaden um sichere, gut verträgliche Prozeduren mit beherrschbarem Risiko handelt. Die Evidenz für den Einsatz der Blockaden kommt überwiegend aus retrospektiven Auswertungen und Fallserien, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien (allerdings mit zum Teil kleiner Fallzahl) wurden beim Clusterkopfschmerz und beim zervikogenen Kopfschmerz durchgeführt. Berichtet werden auch Daten zur Migräne, zum „chronic daily headache“, zum Neu aufgetretenen täglichen Kopfschmerz (New daily persistent headache“), zum posttraumatischen Kopfschmerz, zum postpunktionellen Kopfschmerz und zur Supraorbitalisneuralgie und zur Auriculotemporalisneural-

gie. Die mit Abstand meiste Literatur gibt es zur Occipitalisblockade beim Clusterkopfschmerz. Bei den Kontraindikationen und Risiken werden genannt: allergische Reaktionen auf Lokalanästhetika (dann nur Kortison ohne Lokalanästhesie zur Blockade empfohlen), Schwangerschaft, vasovagale Reaktionen, Alopezie und Hautatrophie durch Steroide, Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmer Therapie (relative Kontraindikation, durch Kompression der Einstichstelle nach Injektion beherrschbar) und vorrausgegangene Kraniotomien (Gefahr der intrakraniellen Nadellage und Applikation von Lokalanästhetika intrakraniell. Am häufigsten wird beim Clusterkopfschmerz die Kombination eines Steroids und eines Lokalanästhetikums eingesetzt. Aber auch bei allen anderen Diagnosen sei der Versuch mit der zusätzlichen Gabe eines Steroids gerechtfertigt. Die Wirkstoffabgabe sollte nicht durch eine großflächige Infiltration sondern durch eine einzelne gezielte Injektion erfolgen. Für die Lokalanästhesie werden Lidocain und Bupivacain empfohlen, das Injektionsvolumen wird in der Arbeit für jeden Nerven aufgeführt. Bei Lidocain



ist nach 5 Minuten und bei Bupivacain nach 10-15 Minuten vom Patienten die lokalanästhetische Wirkung zu bemerken. Vorteil der Gabe von Lokalanästhetika ist eine Kontrolle über die erfolgreiche anatomische Platzierung der Injektion, da eine Parästhesie oder Anästhesie im Versorgungsgebiet des peripheren Nerven auftritt. Eine Wiederholung der Injektion sollte nicht häufiger als alle drei Monate erfolgen, für den Clusterkopfschmerz wurde jedoch auch die dreimalige Behandlung innerhalb weniger Tage untersucht [1]. Die in der Literatur eingesetzten Dosierungen werden berichtet, diese streuen weit (Triamcinolon 5-40 mg, Methylprednisolon 10-160 mg, Betamethason 18 mg, Dexamethason 4 mg). Dabei haben Triamcinolon und Methylprednisolon eine Wirkdauer von 18-36 und Betamethason und Dexamethason eine Wirkdauer von 36-54 Stunden. Am Ende der Publikation kommt die Forderung nach weiteren Studien.

#### Kommentar:

Die Arbeit ist ausgesprochen lesenswert, die Abbildungen und Tabellen sind hilfreich. Der Leser kann sich rasch einen Überblick über die Technik, die

eingesetzten Substanzen und die Literatur zu den Blockaden einzelner Nerven verschaffen. Die irrtümliche intrakranielle Injektion bei voroperierten Patienten ist aufgrund zweier publizierter Kasuistiken mit schweren Nebenwirkungen ein sicher selten aber nicht zu unterschätzendes Risiko. Eine genaue Erhebung der Vorgeschichte und eine Palpation des Lokalbefundes vorm Einstechen scheint nicht bei allen Ärzten selbstverständlich, sollte aber unbedingt erfolgen. Enttäuschend ist, dass die Autoren nicht mit einem Wort auf postulierte Wirkmechanismen eingehen (z.B. Modulation des trigeminozervikalen Komplexes). Aus klinischer Sicht sollte noch ergänzt werden, dass die Injektion langsam erfolgen sollte. Setzt man eine dünne Kanüle ein, entsteht ein erheblicher Druck bei der Injektion von z.B. 2 ml Flüssigkeit im Bereich von Nerven, Galea und Periost, die Injektion kann deshalb schmerzhaft sein und auch Synkopen haben wir selbst bei der Durchführung schon beobachtet. Das Risiko einer Infektion bei oral mit Steroiden vorbehandelten Patienten sollte nicht unterschätzt werden. Wir haben uns in Essen auch mit der Wirksamkeit der perineuralen

Injektion im Bereich der Nn. occipitalis major et minor beschäftigt. Auch im Zusammenhang mit der Nervus occipitalis Stimulationsbehandlung der chronischen Migräne und des chronischen Clusterkopfschmerzes ist dies relevant. Leider scheint das Ansprechen auf eine Nervenblockade hier ohne prädiktiven Wert. Prinzipiell sind die Nervenblockaden rasch zu Erlernen und sicher einzusetzen. Die Wirksamkeit ist gelegentlich überraschend gut- allerdings bewirken sie auch dann kein Wunder, wenn alle anderen Therapieversuche vorher frustriert verliefen. Sowohl beim episodischen als auch beim chronischen Clusterkopfschmerz können sie eine gute Wirkung haben und ein Zeitfenster der Attackenfreiheit oder -reduktion eröffnen, das zum Aufdosieren der Standardmedikation genutzt werden kann. Leider nicht dar-

gestellt werden in der Arbeit die Daten zur Trigeminalneuralgie und anderen Gesichtsschmerzen, bei denen der Einsatz einer Occipitalisblockade durchaus auch eine der therapeutischen Optionen darstellt, wenn die Pharmakotherapie versagt. Kritisch bleibt jedoch anzumerken: eine Expertenempfehlung stellt die Arbeit gerade nicht dar, es handelt sich um ein Review. Die Empfehlung, welche Dosis welches Steroid jetzt tatsächlich empfohlen wird, fehlt genauso wie ein klares Statement zum Lokalanästhetikum. Als Leser kann man sich gut vorstellen, dass die Experten ihre Blockaden so machen, wie sie es Jahre zuvor gelernt haben und sich auf ein einheitliches Schema nicht festlegen konnten. Die Schlussforderung nach weiteren Studien überrascht am Ende dann auch nicht. (CG)

#### Literatur:

1. Leroux E, Valade D, Taïfas I, Vicaut E, Chagnon M, Roos C, Ducros A. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:891-7
2. Jürgens TP, Müller P, Seedorf H, Regelsberger J, May A. Occipital nerve block is effective in craniofacial neuralgias but not in idiopathic persistent facial pain. *J Headache Pain* 2012;13:199-213