

# **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)
- PD Dr. med. C. Gaul, Migräne und Kopfschmerzklinik Königstein, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus (CG)
- PD Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerz-  
zentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Dr. med. S.H. Schramm, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen  
(SHS)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Neurologische Abteilung, Lorenz-Böhler-  
Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15,  
81377 München (AS)
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Strupp, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioni-  
nistr. 15, 81377 München (MS)

## **Redaktion:**

PD. Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik Essen und Westdeutsches  
Kopfschmerzzentrum, [www.kopfschmerz-news.de](http://www.kopfschmerz-news.de)

- 23. Jahrgang
- Nummer 1
- Juni 2014
- 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

| <b>Inhalt:</b>                                | <b>Seite:</b> |
|---|---------------|
| 1. Migräne, Epidemiologie                     | 4             |
| 2. Migräne, Pathophysiologie                  | 12            |
| 3. Vestibuläre Migräne                        | 19            |
| 4. Migräne, Prophylaktische Therapie          | 22            |
| 5. Migräne, Akuttherapie                      | 26            |
| 6. Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch | 36            |
| 7. Migräne, Schwangerschaft                   | 40            |
| 8. Clusterkopfschmerz                         | 43            |
| 9. Pseudotumor cerebri                        | 45            |

©2014 Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## **Vorwort**

Liebe Leserinnen und Leser der Kopfschmerz-News,

ich darf Sie zum 23. Jahrgang der Kopfschmerz-News begrüßen. Dank der großzügigen Unterstützung der Firmen Allergan in Ettlingen und Bayer vital in Leverkusen ist es uns auch 2014 möglich, die Kopfschmerz-News im Jahr 2014 zweimal erscheinen zu lassen. Herr Zwarg hat nach langjähriger Tätigkeit die Redaktion an Frau Priv.-Doz. Dr. Holle abgetreten. Ich danke den Referenten ganz ausdrücklich für Ihre kritische Stellungnahmen zur aktuellen Literatur und wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre der Kopfschmerz-News.

H.C. Diener

## 1. Migräne, Epidemiologie

### Sozialer Stress macht Migräne!

**Die Lebenssituation und das Haushaltseinkommen haben Einfluss auf die Inzidenz der Migräne. Führt die Migräneerkrankung selbst zu einer Reduktion des Haushaltseinkommens und einem sozialen „Abstieg“ oder bewirken ungünstige Lebensverhältnisse einen Anstieg der Migräneinzidenz?**

Stewart WF, Roy J, Lipton RB. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology* 2013;81:948-55.

Zusammenfassung: Der Zusammenhang zwischen psychosozialen Stress, den Lebensumständen und Erkrankungen bei denen psychosozialen Stressoren einen wesentlichen Einfluss haben wird schon lange diskutiert. Insbesondere am Beispiel der Schizophrenie wurden zwei theoretische Erklärungsmodelle erarbeitet. Die Social-Drift-Hypothese geht davon aus, dass prämorbid, soziale, emotionale und kognitive Beeinträchtigungen beim Erkrankten nach Ausbruch der Erkrankung zu einem sozialen Abstieg führen.

Die Social-Causation-Hypothese (oder Social-Stress-Hypothese) geht davon aus, dass ungünstige Lebensverhältnisse ursächlich für eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit (Inzidenz) einer Erkrankung sind. Möglicherweise spielen auch beide Mechanismen, wenn sie - wie im Vulnerabilitäts-Stress-Modell der Schizophrenie gemeinsam betrachtet werden - eine wesentliche Rolle.

Die vorgestellte Arbeit versucht die beiden Modelle auf die Migräne anzuwenden. Genutzt wurden dafür die Daten der American Migraine

Prevalence and Prevention Study (AMPP) aus der schon eine ganze Reihe von Arbeiten zur Epidemiologie, zur Sozioökonomie und zu demographischen Faktoren der Migräne entstanden. Bei dieser fragebogenbasierten Studie wurden 2004 an eine stratifizierte, randomisierte Stichprobe von 120.000 US-Haushalten Fragebögen zum Kopfschmerz verschickt. Die Rücklauf-Rate lag bei 64,3% der Frauen und 62% der Männer.<sup>1</sup> Der Fragebogen umfasste 21 validierte Fragen zur klinischen Kopfschmerzdiagnose, den MIDAS, und ergänzende sozio-demographische und sozio-ökonomische Fragen.

Die zugrunde liegenden Vorstellungen gingen davon aus, dass die Migräne üblicherweise in der Adoleszenz oder dem jungen Erwachsenenalter beginnt, häufig mit einer hohen Beeinträchtigung einhergeht und deshalb durch aus in der Lage ist, den Bildungsstatus oder die Berufslaufbahn zu beeinflussen. Ältere Untersuchungen hatten

gezeigt, dass die Inzidenz in Haushalten mit niedrigerem Einkommen signifikant erhöht ist.<sup>2</sup>

Um die Social-Drift-Hypothese und die Social-Stress-Hypothese statistisch auf ihren Stellenwert prüfen zu können, wurden Hypothesen generiert. Es wurde angenommen, dass bei Annahme der Social-Drift-Hypothese weder ein Einfluss auf die Krankheitsinzidenz, noch auf die Remission der Krankheit im Verlauf bestehen sollte. Unter Annahme der Social-Stress-Hypothese wurde davon ausgegangen, dass ein niedriger sozio-ökonomischer Status mit einer Zunahme der Migräneinzidenz und einer niedrigeren Remissionsrate einhergehen sollte.

In der AMPP-Studie wurden Patienten als „aktive Migräne“ klassifiziert, wenn sie im vorausgegangen Jahr eine Kopfschmerzattacke erlitten hatten, was dies nicht der Fall, wurden sie der Gruppe Remission zugeordnet.

5,6% der befragten Männer und 17,1% der befragten

Frauen erfüllten die Kriterien einer aktiven Migräne. An möglichen weiteren Einflussfaktoren in der Studie wurden untersucht: Geschlecht, Alter, Rasse und Ehestatus. Eine lineare Regressionsanalyse zeigte nach Alterskorrektur keinen Einfluss von Rasse oder Ehestatus auf die Migräne und das Haushaltseinkommen bei Männern und Frauen. Der Bildungsstatus wurde nicht als zusätzlicher Einflussfaktor berücksichtigt, da sich dessen Einfluss gleichsinnig wie das Haushaltseinkommen auswirke (es sich also um abhängige Variablen handelt). Für die Analyse wurde außerdem das Alter aller Befragten sowie das Alter beim Erkrankungsbeginn erfragt, so dass die Erkrankungsdauer kalkuliert werden konnte.

Das Haushaltseinkommen wurde in 3 Gruppen stratifiziert (< 22.500 \$ pro Jahr, 22.500 – 59.999 \$ pro Jahr und  $\geq$  60.000 \$ pro Jahr). Es zeigte sich, dass 23,1% der Frauen und 16,9% der Männer der niedrigsten Einkom-

mensgruppe zugeordnet werden konnten. Rasse, Geschlecht und Alter hatten Einfluss auf das Haushaltseinkommen. In der niedrigsten Einkommensgruppe fanden sich ein höheres Durchschnittsalter, mehr Frauen und weniger Weiße. Frauen und Männer in der niedrigsten Einkommensgruppe gaben eine durchschnittliche höhere Schmerzintensität an, hatten einen höheren Score im MIDAS und gehörten seltener der Gruppe von Patienten an, die nur 0-3 Kopfschmerzattacken pro Monat erlitten, darüber hinaus waren sie häufiger mit Pharmaka behandelt. Der Prävalenzgipfel der Migräne lag bei Frauen im 38. und bei Männern im 40. Lebensjahr. Der Inzidenzgipfel lag bei Frauen im 26. Lebensjahr und für Männer noch darunter. Weder bei Frauen noch bei Männern hing die Remissionsrate (Kopfschmerzfreiheit im vorausgegangen Jahr) vom Haushaltseinkommen ab.

Die Ergebnisse sind also im Wesentlichen nicht vereinbar

mit der Social-Drift-Hypothese. Nicht die Migräne führt zum „Abstieg“ sondern ungünstige sozio-ökonomische Voraussetzungen bedingen eine höhere Inzidenz der Migräne. Die Erkrankungsdauer wird durch das Haushaltseinkommen jedoch nicht beeinflusst. Insgesamt unterstützen die Befunde die Social-Stress-Hypothese, auch die höheren Schmerzintensitäten und Beeinträchtigungskurs in der niedrigeren Einkommensgruppe können am besten durch die Social-Stress-Hypothese erklärt werden. Der Beginn einer Migräneerkrankung ist demnach durch äußere Faktoren wie körperlichen und psychosozialen Stress deutlich beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist die Remission der Erkrankung eher an endogene oder genetische Einflüsse gebunden. Auch wenn das kumulative Lebenszeiterkrankungsrisiko der Migräne in den Studien insgesamt hoch ist, liegt die ein-Jahres-Prävalenz erheblich darunter, so dass davon

ausgegangen werden kann, dass Remissionen nicht ungewöhnlich sind. Niedrige Haushaltseinkommen waren mit einer hohen Attackenfrequenz assoziiert. Vergleichbare Befunde einer höheren Prävalenz der aktiven Erkrankung in niedrigeren Einkommensgruppen wurden für Epilepsie, Asthma, gastroösophageale Refluxerkrankung, allergische Rhinitis, Bauchschmerz, Rückenschmerz, Gelenkschmerz und Urin-Inkontinenz berichtet. Die Autoren berichten folgende Limitationen ihrer Studie: Analysiert wurden hypothesengeleitet nur einige Faktoren für die Daten vorlagen - dies schließt andere Einflussfaktoren nicht aus. Die wichtigsten, weiteren Einflussfaktoren dürften Depression und Angststörung sein, auch diese psychischen Erkrankungen treten in niedrigeren Einkommensgruppen gehäuft auf – wurden in der vorliegenden Studie aber nicht berücksichtigt. Ebenso nicht berücksichtigt wurden der Body Mass Index, Alkohol- und Nikotin-

gebrauch sowie der Zugang zu ärztlicher Versorgung. Die Autoren gehen davon aus, dass diese Faktoren eher Einfluss auf die Attackenhäufigkeit als auf das Auftreten der Erkrankung per se haben. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass das Haushaltseinkommen zum Zeitpunkt des Interviews und nicht zum Zeitpunkt des Erstauftretens der Migräne analysiert wurde. Die chronische Migräne wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Erkrankung ihres hohen Ausmaßes der Beeinträchtigung bekanntermaßen mit einer niedrigeren Erwerbstätigkeit und damit verbunden mit einem niedrigeren Haushaltseinkommen einhergeht, der Anteil der Patienten mit chronischer Migräne ist jedoch insgesamt gering.

Kommentar: Zu Recht wird diese Analyse der AMPP-Studie in *Neurology* publiziert und zieht damit größere Aufmerksamkeit auf sich als eine alleinige Publikation in *Cephalalgia*. Die Studie zeigt,

dass eine gut gemachte Fragebogenerhebung Möglichkeiten zu vielfältigen statistischen Analysen gibt. Wahrscheinlich hätten sich intuitiv die meisten von uns auch für die Annahme Social-Stress-Hypothese bei der Migräne entschieden. Lediglich bei schwerstbetroffenen Migränapatienten mit einer chronischen oder therapierefraktären Erkrankung sind sozialer Abstieg und damit ein Rückgang des Haushaltseinkommens zu vermuten. Nicht gering dürfte jedoch in Deutschland auch der Anteil der Patienten sein, der krankheitsbedingt seine Arbeitszeit reduziert oder je nach Berufsgruppe vorzeitig in Ruhestand geht. Insofern ist *nicht* zwanglos davon auszugehen, dass in Deutschland die gleichen Einflussfaktoren gelten. Die in einigen epidemiologischen Studien aufgefallene Zunahme der Migräne in Kindes- und Jugendalter im Laufe der letzten Jahre, lässt sich gut mit den Daten der Publikation erklären. Der psychosoziale Stress nimmt



erheblich zu, unsere jugendlichen Migränepatienten werden immer jünger und der Anteil der Schwerstbetroffenen und auch der chronischen Erkrankungsverläufe steigt zumindest in unserer Sprechstunde wahrnehmbar an. Migränepatienten haben ein genetisch bedingtes Habituationsdefizit und haben Probleme damit pausenlos Dauerstressoren ausgesetzt zu sein. Die Bedeutung nichtmedikamentöser Therapieempfehlungen, wie das Einhalten von ausreichenden Pausen, regelmäßiger Schlaf und regelmäßige Ruhe- und Essenszeiten, wird immer weiter ansteigen. Die Erkenntnisse dieser Studie sprechen aus meiner Sicht dafür, dass wir unsere Bemühungen in der Lebensstilberatung noch intensiveren müssen und das die Limitationen, die wir

auch mit neuen pharmakologischen Therapien immer wieder erleben, vor diesem Hintergrund nachvollziehbar sind. Die Lebensumstände in der Adoleszenz und dem jungen Erwachsenenalter müssen günstiger sein, dann wird die Inzidenz der Migräne auch wieder abnehmen. Erfreulicherweise sind ungünstige sozio-ökonomische Voraussetzungen kein Hindernis dafür, dass ein Migränepatient im Laufe seines Lebens auch wieder einen Rückgang seiner Erkrankung verzeichnen kann.

Kommentar: Eine gut gemachte Studie, vergleichbare Daten aus Deutschland wären unbedingt er wünschenswert und ein künftiges Thema für einen großangelegten Forschungsantrag der Headache-Community (CG).

#### Literatur:

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349.

2. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA 1992;267:64-69.

## **Zusammenhang zwischen Kopfschmerz und Adipositas**

**In den letzten Jahren ist eine Reihe von epidemiologischen Studien erschienen, die eine Komorbidität zwischen Adipositas und sowohl chronischer als auch episodischer Migräne nahelegen. Diese Metaanalyse analysiert sämtliche Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Adipositas und Migräne aber auch anderen Kopfschmerzformen wie die idiopathische intrakraniale Drucksteigerung beschäftigen.**

\*\*\* Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and Headache: Part I – A systematic review of the epidemiology of obesity and headache. Headache 2014;54:219-234.

Zusammenfassung: In der vorliegenden Metaanalyse werden Publikationen einbezogen, die sich mit Adipositas und Kopfschmerz im Allgemeinen, Kopfschmerz vom Spannungstyp, Migräne und sekundären Kopfschmerzen hier allen voran die idiopathische intrakraniale Hypertension, beschäftigen.

Es wurden sämtliche epidemiologische, englischsprachige, populationsbasierte Längs- und Querschnittsstudien bei Erwachsenen bzw. Jugendlichen (> 12 Jahre), die zwischen Januar 2000 und Juli 2013 zu dem oben genannten Thema publiziert worden waren, inkludiert. In die endgültige Analyse

gingen 16 Studien ein: 2 zu Adipositas und Kopfschmerzen allgemein und Migräne, 3 zu Adipositas und Kopfschmerz vom Spannungstyp und 11 zu Adipositas und Migräne (davon eine asiatische Studie). Es wurden keine Studien über Adipositas und trigeminale autonome Kopfschmerzen gefunden. Da bei den sekundären Kopfschmerzen die Studienlage nach obigen Suchkriterien zu gering war, wurde die Suche zum einen auf den Zeitraum ab Juli 1983 erweitert, zum anderen wurden nicht nur populations-basierte, sondern auch krankenhausbasierte Studien inkludiert. Auf diese Weise konnten 12 Studien zu sekundären Kopfschmerzen eingeschlossen werden. Zusammenfassend bemerken die Autoren, dass in sämtlichen Studien konsistent ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Kopfschmerzen im Allgemeinen als auch Migräne im Speziellen

identifiziert werden kann. Das erhöhte Risiko betrifft sowohl die episodische als auch die chronische Migräne. Bei Adipositas ist das Risiko an einer Migräne erkrankt zu sein um 40-80% erhöht, das Risiko steigt mit zunehmender Adipositas. Dieser Zusammenhang ist altersabhängig und am größten im fertilen Alter; in mehreren Studien wurde keine positive Korrelation zwischen Adipositas und Migräne bei Patienten älter als 55 Jahre aufgezeigt. Der Zusammenhang zwischen Adipositas und Kopfschmerz vom Spannungstyp ist weit weniger deutlich, am ehesten scheint er zur chronischen Form zu bestehen. Unter den sekundären Kopfschmerzarten beschränkt sich die Studie auf die idiopathische intrakranielle Drucksteigerung. In Fall-Kontroll-Studien zeigt sich, dass 80% der betroffenen Frauen übergewichtig sind, jedoch lediglich zwischen 25 und 65% der betroffenen Männer. Die Prävalenz dieser

Erkrankung liegt in der weiblichen Allgemeinbevölkerung bei 11/100 000 und steigt auf 86/100 000 bei adipösen Frauen. Kleinere Fall-Kontrollstudien haben nicht nur einen signifikanten Zusammenhang zwischen der idiopathischen intrakranialen Drucksteigerung und Adipositas sondern auch zur Gewichtszunahme aufgezeigt.

Kommentar: Diese Publikation analysiert gründlich die Komorbidität von Adipositas und Migräne. Der spannenden Frage, welche pathophysiologischen

Faktoren eine Rolle spielen könnten, wird in einer nachfolgenden Publikation nachgegangen. Offen bleibt zum jetzigen Zeitpunkt auch, ob eine Gewichtsmodifikation zu einer Modifikation auch der Migräne führt. Diese interessanten Themen hätten durchaus bereits in der vorliegenden Publikation abgehandelt werden können, hätten die Autoren nicht erst sehr langatmig über die Epidemiologie von Adipositas und die Epidemiologie von primären Kopfschmerzen geschrieben. (GJS)

## 2. Migräne, Pathophysiologie

### **Episodische Migräne und Adipositas, Beeinflussung durch Alter, Rasse und Geschlecht**

**In dieser populationsbasierten Studie wird untersucht, ob bei adipösen Personen eine Komorbidität nicht nur mit chronischer sondern auch mit episodischer Migräne vorliegt und ob eine Beeinflussung durch Alter, Geschlecht oder Rasse stattfindet.**

\*\*\* Peterlin BL, Rosso AL, Williams MA, Rosenberg JR, Haythornthwaite JA, Merikangas KR, Gottesman RF, Bond DS, He JH, Zonderman AB. Episodic migraine and obesity and the influence of age, race, and sex. *Neurology* 2013;81:1314-1321.

Zusammenfassung: In früheren epidemiologischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Adipositas und chronischer bzw. hochfrequenter Migräne aufgezeigt werden. Ein erhöhtes Risiko für eine episodische Migräne bei Adipositas hingegen wurde bisher nicht aufgezeigt. In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob auch eine Korrelation zwischen episodischer Migräne (< 14 Kopfschmerztage/Monat) und Adipositas besteht und wenn ja, ob dieser Zusammenhang durch das Alter, die Rasse bzw. das Geschlecht beeinflusst wird. Die Teilnehmer ( $\geq 18$  Jahre) wurden aus der „National Comorbidity Survey Replication“, eine persönliche (face to face) Umfrage in englisch sprechenden amerikanischen Haushalten, welche zwischen

2001 und 2003 durchgeführt worden war, rekrutiert. Der BMI wurde aus den von den Teilnehmern selbst berichteter Körpergröße und Gewicht errechnet. Nach den Standards der WHO wurde unterteilt in Untergewicht (BMI < 18.5), Normalgewicht (BMI 18.5-24.9), Übergewicht (BMI 25.0-29.9) und Adipositas (BMI  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>). Die Diagnose einer Migräne basierte auf den aktuellen Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft. Personen, welche zwar an Kopfschmerzen litten, diese jedoch in den letzten 12 Monaten nicht aufgetreten waren, wurden als nicht-aktive Kopfschmerzen klassifiziert und ausgeschlossen. Personen, die nie an Kopfschmerzen gelitten hatten, dienten als Kontrollpopulation. Migränepatienten mit < 168

Kopfschmerztagen wurden als episodischen Migräne klassifiziert und in die Studie eingeschlossen. Mit einer multivariablen Analyse wurden die Odds Ratios für die Beziehung zwischen Migräne und BMI berechnet. Alter (älter oder jünger als 50 Jahre), Rasse (weiß oder schwarz) und Geschlecht wurden durch Regressionsmodelle stratifiziert.

Nach Ausschluss von Personen mit nicht-aktiven, chronischen täglichen oder nicht-migränösen Kopfschmerzen wurden insgesamt 3862 Teilnehmer beider Rassen mit einem Durchschnittsalter von 46,6 Jahren (Spanne von 18-98 Jahren) eingeschlossen. Von diesen Personen wurde bei 188 Teilnehmern (4,9 %) eine aktive episodische Migräne (EM) diagnostiziert, von diesen hatten 43,3 % eine Migräne mit Aura. Die mittlere Kopfschmerzfrequenz lag bei 43,3 Tagen/Jahr. Der mittlere BMI war bei den Personen mit episodischer Migräne höher als bei den Kontrollpersonen (27,8 vs

27,1). Bei episodischer Migräne lag die Prävalenz für Adipositas bei 32,2%, bei den Kontrollen bei 26,0%. Nach Angleichung von demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Rasse, Armutsindex, Rauchen, Diabetes und Depression) war bei der Gesamtheit der Studienteilnehmer die Wahrscheinlichkeit für eine episodische Migräne bei adipösen Personen um 81% höher als für normalgewichtige Personen (OR 1,81), mit zunehmendem Risiko bei steigendem Adipositasstatus. Das Risiko für eine EM bei adipösen Personen war am größten bei Personen jünger als 50 Jahre, der weißen Rasse und Frauen. Das Risiko für EM war nicht erhöht bei Adipösen, die älter als 50 Jahre waren bzw. bei Männern. Aufgrund der geringen Anzahl an schwarzen Teilnehmern (n=12) mit EM konnte das Risiko für eine EM bei adipösen Personen nicht evaluiert werden. Weiters bestand keine signifikante Zunahme der Migränehäufigkeit mit zunehmendem Gewicht.

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Gegensatz zu früheren Studien, die zwar eine Korrelation zwischen chronischer Migräne und Adipositas fanden aber nicht zwischen episodischer Migräne und Adipositas. Die Zahl der Migränepatienten in dieser Studie ist für eine epidemiologische Studie bei einer sehr häufigen Erkrankung mit 188 recht gering. Bei früheren epidemiologischen Studien (Winter et al, 2012), die einen Zusammenhang zwischen chronischer Migräne und Adipositas fanden, wurden Daten aus der Women's Health Studie von

3483 Migränepatientinnen analysiert. Wie in der Diskussion von den Autoren selbst eingeräumt wird, ist zu kritisieren, dass der BMI auf von den Teilnehmern selbst berichteten Gewichtsangaben beruht, was möglicherweise zu falschen Berechnungen führte.

Interessant wäre es in zukünftigen Studien zu untersuchen, ob eine Gewichtsreduktion zu einem positiven Effekt für die Migräne führt, z.B. eine chronische Migräne in eine episodische Migräne verwandelt oder ob die Frequenz einer episodischen Migräne bei Gewichtsreduktion abnimmt. (GJS)

## **Offenes Foramen ovale und Migräne**

**Eine systematische Literaturrecherche ergibt einen vermeintlichen Zusammenhang zwischen Migräne und offenem Foramen ovale**

\*Philomena Z.Y. Lip, Gregory Y.H. Lip. Patent foramen ovale and migraine attacks: A systematic review. Am J Medicine 2014;127:411-420.

Zusammenfassung: Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche zwischen Januar 1980 und Februar 2013 durch und suchten nach Artikeln, die den Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale und Migräne untersuchten. Außerdem analysierten sie Studien, die den Einfluss eines Verschlusses des offenen Foramen ovale untersuchten. Insgesamt fanden sich 20 Artikel zur Prävalenz des offenen Foramen ovale bei der Migräne und 21 Studien zum PFO Verschluss. In Fallkontrollstudien und Kohortenstudien ergab sich eine Häufigkeit des offenen Foramen ovale bei 16 bis 26% der Kontrollen und 27 bis 96% bei Patienten mit einer Migräne mit Aura. Die Migräne besserte sich nach einem Verschluss des offenen Foramen ovale bei 14 bis 92% der Fälle. Die einzige randomisierte Studie zeigte allerdings keinen Nutzen des Verschlusses eines offenen

Foramen ovale in der Prophylaxe der Migräne mit Aura.

Kommentar: Diese Arbeit ist von zwei Kardiologen ohne Beteiligung eines Neurologen geschrieben, die eine gewisse Kompetenz beim Verschluss des offenen Foramen ovale haben, aber sicher keine Kompetenz, wenn es um die Migräne geht. Bemerkenswerterweise wurde in der Übersichtsarbeit unterschlagen, dass es zwei populationsbezogene Studien gibt, die im Gegensatz zu den Fallkontrollstudien keinen Zusammenhang zwischen offenem Foramen ovale und Migräne fanden. Man muss davon ausgehen, dass es sich bei den Fallkontrollstudien um einen erheblichen Selektionsbias handelt. Beim Verschluss des offenen Foramen ovale kommt es nicht nur gelegentlich zu einer Verbesserung der Migräne, sondern es sind auch Fälle beschrieben, bei denen eine Migräne mit Aura zum ersten Mal nach Verschluss des offenen



Foramen ovale auftrat oder sich verschlechterte. Wie bei allen interventionellen Verfahren ist beim PFO-Verschluss auch von einem erheblichen Placebo-Effekt auszugehen. Daher sollte der

Verschluss des offenen Foramen ovale zur Prophylaxe der Migräne unterlassen bleiben. (HCD)

### **Der „Wochenendkopfschmerz“: Wenn Stressreduktion Migräne auslöst**

**Migränepatienten mit Stressreduktion von einem Tag auf den anderen haben ein signifikant höheres Risiko am nächsten Tag eine Migräneattacke zu erleiden. Deshalb sind ein erfolgreiches Stressmanagement und ein gesunder Lebensstil wichtig für Migränepatienten. Für sie ist es wichtig zu erkennen, wenn sich ihr Stress erhöht, damit sie frühzeitig gegensteuern können.**

\*\*\*\*\*Lipton RB1, Buse DC, Hall CB, Tennen H, Defreitas TA, Borkowski TM, Grosberg BM, Haut SR. Reduction in perceived stress as a migraine trigger: Testing the "let-down headache" hypothesis. *Neurology*. 2014;82:1395-1401.

Zusammenfassung: Um Faktoren zu untersuchen, die Kopfschmerzen auslösen, führten die Forscher eine dreimonatige Studie mit 17 volljährigen Teilnehmern durch, die täglich ein patientenspezifisches elektronisches Tagebuch führten. Jeden Tag

beantworteten die Teilnehmer Fragen zu Migräneattacken, es wurden 2 Typen von Stress-Skalen abgefragt und übliche Migränetrigger wie die Dauer des Schlafes, bestimmte Lebensmittel, Alkoholkonsum und der Menstruationszyklus festgehalten.

Ebenfalls dokumentierten die Teilnehmer täglich ihre Stimmung, also ob sie glücklich, traurig, entspannt, nervös, lebhaft oder gelangweilt waren. Es wurden die Daten von 2.011 Tagebucheinträgen bei 110 Migräneattacken ausgewertet.

Die Studie zeigt eine beachtliche Assoziation zwischen Stressreduktion und dem Auftreten eines Migränekopfschmerzes. Die Ergebnisse waren während der ersten 6 Stunden am deutlichsten. Bei Stressreduktion war das Risiko des Erleidens einer Migräneattacke in den ersten 6 Stunden fast 5-fach erhöht. Grund dafür könnte laut der Forscher das Hormon Kortisol sein, das bei Stress ansteigt und Schmerzen reduziert. Der Kortisolabfall während einer Entspannungsperiode nach Stress könnte den Kopfschmerz triggern.

Kommentar: Diese Studie zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen Stressreduktion und dem Beginn einer Migräneattacke gibt. Stärken der Studie sind, dass ausführlich und täglich über einen längeren Zeitraum in einem elektronischen Tagebuch viele Faktoren dokumentiert wurden, die im Zusammenhang mit Kopfschmerzen stehen. Schwächen sind allerdings die geringe Teilnehmerzahl und der hohe Ausbildungsstand der Teilnehmer, was eine Verallgemeinerung der Ergebnisse erschwert. Die Studie verdeutlicht wie wichtig Stressmanagement und ein gesunder Lebensstil bei Patienten mit Migräne sind und das Präventionsbehandlungen und Verhaltenstherapien zur Stressbewältigung notwendig sind. (SHS)

### 3. Vestibuläre Migräne

#### **Morphologische ZNS-Veränderungen bei Vestibulärer Migräne: eine voxel-based morphometry Studie**

**Die Ätiologie und Pathophysiologie der vestibulären Migräne sowie die Unterschiede zu anderen Formen der Migräne sind bislang nicht geklärt. In dieser voxel-based morphometry Studie wurden bei Patienten mit vestibulärer Migräne reduzierte Volumina der grauen Substanz multisensorischer Areale gefunden, die über die bei anderen Migräneformen gefundenen Veränderungen hinaus gehen.**

\*\*\*\*Obermann M, Wurthmann, Steinberg BS, Theysohn N, Diener HC, Naegel S. Central vestibular system modulation in vestibular migraine. Cephalgia 2014 [Epub ahead of print]

Zusammenfassung: Die vestibuläre Migräne ist mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 1% die häufigste Ursache rezidivierender spontan auftretender Schwindelattacken. Lange galt diese aufgrund der Vielfalt und unterschiedlichen Kombination möglicher Symptome als das Chamäleon vestibulärer Syndrome (Anm. die Vereinheitlichung der diagnostischen Kriterien durch das Internationale Klassifikationskomitee vestibulärer Erkrankungen hat

diese Situation deutlich verbessert). Bislang ist weder die Pathophysiologie der vestibulären Migräne noch sind deren Besonderheiten gegenüber anderen Formen einer Migräne geklärt. Methodische Zugänge zur Untersuchung dieser Fragen sind zum einen die funktionelle Bildgebung mittels PET (hier wurde eine Studie zur vestibulären Migräne mit dem Nachweis aktivierter multisensorischer Areale während der Attacken kürzlich publi-

ziert) oder fMRI und zum anderen die morphologische Bildgebung mittels voxel-based morphometry.

Neuroanatomisch und physiologisch bestehen auf Hirnstammebene Verbindungen zwischen den vestibulären und nociceptiven Systemen, d.h. im Besonderen zwischen den vestibulären Kerngebieten und dem Trigeminuskerngebiet. Welche Strukturen und Verbindungen bei der vestibulären Migräne auf kortikaler Ebene eine Rolle spielen könnten, ist bislang (bis auf die o.g. PET-Studie) nicht ausreichend untersucht und war der Ausgangspunkt für diese Studie.

Die Arbeitsgruppe von Obermann hat 17 Patienten mit vestibulärer Migräne, die die oben erwähnten neuen Kriterien einer vestibulären Migräne erfüllten, und 17 alters- und geschlechtsangepasste Kontrollpersonen mittels voxel-based morphometry untersucht. Es wurden auch Krankheitsdauer sowie Frequenz und Intensität der Kopfschmerzattacken erfasst

und mit den MRT Veränderungen korreliert.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind wie folgt:

1. Bei Patienten mit vestibulärer Migräne findet sich reduziertes Volumen der grauen Substanz im Gyrus temporalis superior, medius (MT/V5) und inferior, im medialen Cingulum sowie im dorsolateralen präfrontalen, parietalen und okzipitalen Cortex und in der Insel.
2. Es besteht eine negative Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der Volumenabnahme in Cortexregionen, die funktionell für die Verarbeitung vestibulärer und nociceptiver Reize relevant sind;
3. Es findet sich eine negative Korrelation zwischen Kopfschmerzintensität und Volumen des präfrontalen Cortex.

Von den Autoren werden die Ergebnisse wie folgt interpretiert: Die beobachteten Volumenänderungen wurden auch bei anderen Formen einer Migräne bereits beschrieben. Das besondere dieser Studie ist, dass auch

Strukturen, die für die multisensorische zentrale vestibuläre Signalverarbeitung und zentrale vestibuläre Kompensation wichtig sind, betroffen sind und somit eine spezifische Rolle bei der Pathophysiologie der vestibulären Migräne (primär oder sekundär) spielen können.

Kommentar: Diese methodisch, insbesondere in Bezug auf die Rekrutierung der Patienten nach den neuen Kriterien der vestibulärer Migräne einwandfreie und aktuelle Studie zeigt überzeugend, welche kortikalen morphologischen Veränderungen sich, in Form einer Abnahme der grauen Substanz, bei vestibulären Migräne finden: zum einen Areale, die bei anderen Formen einer Migräne ebenfalls nachgewiesen worden sind (was gut damit vereinbar ist, dass die betroffene Patienten häufig un-

ter verschiedenen Formen einer Migräne leiden), zum anderen aber auch relativ spezifische kortikale multisensorische vestibuläre Areale. Diese Studie stützt dadurch auch die klinische Erfahrung, dass es sich bei der vestibulären Migräne tatsächlich um eine eigene Entität handelt und erweitert unser Wissen in Bezug auf deren Pathophysiologie. Was könnten die nächsten Schritte sein? Erstens ein direkter Vergleich der verschiedenen Formen von Migräne ohne und mit Aura einschließlich der vestibulären Migräne, um die jeweils spezifischen Veränderungen herausarbeiten zu können; zweitens eine voxel-based morphometry Studie, um zu untersuchen, ob diese Veränderungen unter suffizienter Therapie im Langzeitverlauf reversibel sind.

(MS)

## 4. Migräne, prophylaktische Therapie

### **OnabotulinumtoxinA in der Behandlung der chronischen Migräne**

**OnabotulinumtoxinA ist auch bei Anwendung in der Prophylaxe der chronischen Migräne sicher und führt nur selten zu nebenwirkungsbedingtem Abbruch der Therapie.**

\*\* Diener HC, Dodick DW, Turkel CC, Demos G, Degryse RE, Earl NL, Brin MF. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. Eur J Neurol. 2014 Mar 15. doi: 10.1111/ene.

Zusammenfassung: BotulinumtoxinA ist seit mehr als 20 Jahren für verschiedene Indikationen in der Klinik eingeführt und hat sich in diesen Indikationen auch in der Langzeitanwendung als sicher herausgestellt. Seit etwas mehr als zwei Jahren ist OnabotulinumtoxinA nun auch zur Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen. Die Frage, der die Veröffentlichung nachgeht, ist, ob sich für diese Indikation ein abweichendes Nebenwirkungsprofil findet. Es wurde daher die „adverse events“ (AE) und „serious adverse events“ (SAE) aus 4 kontrollierten Studien mit insgesamt 2436 Probanden, von denen 1997 mehrfach OnabotulinumtoxinA erhielten (mittlere Dosis 163 Units) analysiert. Etwa 73% der Patienten berichteten über mindestens einen AE (56,8% unter Placebo), dabei waren Nackenschmerzen (12,6%), Muskelschwäche (8,0%), Muskelverspannung (6,1%)

und Ptose (4,6%) am häufigsten. SAEs waren leicht häufiger unter OnabotulinumtoxinA (5,4%) als unter Placebo (3,0%), wobei am häufigsten Migräneattacken und Pneumonie genannt wurden. Letztlich brachen nur 3,4% die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Bei Patienten, die mehrere OnabotulinumtoxinA-Injektionen erhielten ging die Anzahl der berichteten AEs signifikant zurück (von 48,3% nach der ersten Injektion auf 19,1% nach der fünften Injektion). Im untersuchten Dosisbereich bestand keine klare Dosisabhängigkeit. Soweit untersucht fanden sich keine sichere Antikörperproduktion (gegen OnabotulinumtoxinA) und keine Hinweise auf eine Fernwirkung von OnabotulinumtoxinA.

Kommentar: Das Ergebnis dieser Analyse bestätigt vollumfänglich die Ergebnisse

früherer Studien bezüglich der Verträglichkeit von OnabotulinumtoxinA bei wiederholter Anwendung bei Dystonie oder auch Spastik. Auch hier sind lokale Nebenwirkungen am häufigsten und es findet sich ein Rückgang der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei wiederholter Anwendung. Neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen traten auch bei der Indikation chronische Migräne nicht auf. Die beschriebenen Nebenwirkungen waren transient und ungefährlich. Manche lassen sich durch Antizipation vermeiden, so wird eine Ptose bei Injektion in Bereiche des M. frontalis lidfern unwahrscheinlich und eine Nackenschwäche bei Reduktion der Dosis bei sehr schlanken Personen ebenso. OnabotulinumtoxinA ist eine im Wesentlichen sehr gut verträgliche Option bei der Therapie der chronischen Migräne. (AS)

## Candesartan zur Migräneprophylaxe

### Candesartan wirkt in der Prophylaxe der Migräne ebenso gut wie Propranolol und besser als Placebo

\*\*\*\*Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, Hagen K. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia. 2013 Dec 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24335848

Zusammenfassung: Bei Patienten mit häufigen Migräne-Attacken besteht die Indikation für eine medikamentöse und nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe. Zugelassen dazu sind in Deutschland Betablocker wie Propranolol und Metoprolol, Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiram. Außerdem ist Amitriptylin wirksam. Ein großes Problem bei den meisten bisher zugelassenen Migräneprophylaktika ist das Nebenwirkungsspektrum, sodass diese Substanzen beispielsweise bei Patienten mit Übergewicht oder psychiatrischen Begleiterkrankungen nicht eingesetzt werden können.

Die Arbeitsgruppe in Norwegen hatte bereits 2003 eine kleinere Studie mit Candesartan durchgeführt und eine Wirksamkeit bei der Migräne gezeigt.

Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte doppelblinde Cross over-Studie mit 12 Wochen Behandlungsperioden und einer jeweils 4-wöchigen Auswaschphase zwischen den Behandlungsperioden. Eingeschlossen wurden Patienten mit Migräne mit und ohne Aura, die mindestens 2 Migräne-Attacken pro Monat hatten. Der primäre Endpunkt waren Tage mit mittelschweren oder schweren Kopfschmerzen, die mindestens 4 Stunden anhielten oder mit Migräne-



Medikamenten behandelt wurden. Nach einer 4-wöchigen Baseline-Phase wurden die Patienten entweder mit 16 mg Candesartan, 160 mg retardiertem Propranolol oder Placebo behandelt. Die beiden aktiven Medikamente wurden zunächst in halber Dosis gegeben und dann aufdosiert.

72 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Für die Intention-to-treat-Analyse standen die Ergebnisse von 61 Patienten zur Verfügung. Die Patienten waren überwiegend weiblich (83%) und hatten ein mittleres Alter von 37 Jahren. Die mittlere Attackenfrequenz pro Monat betrug 4,8. Während der Studie brachen die Behandlung 5 Patienten ab die mit Candesartan behandelt wurden, 3 die mit Propranolol behandelt wurden und 2 die mit Placebo behandelt wurden. Die Zahl der Migränetage pro Monat reduzierte sich von 4,82 pro 4 Wochen in der Baseline auf 3,53 unter Placebo, 2,95 unter Candesartan und 2,91 unter

Propranolol. Die beiden aktiven Behandlungsgruppen waren signifikant besser wirksam als Placebo. Zwischen den beiden aktiven Behandlungen bestand kein Unterschied. Die Überlegenheit von Candesartan und Propranolol zeigte sich für fast alle andern Zielparameter insbesondere auch für eine Reduktion der Einnahme von Triptanen. Die Zahl der Responder, d. h. Patienten mit einer mindestens 50% in Reduktion der Migräne-Attacken betrug 23% für Placebo, 43% für Candesartan und 40% für Propranolol. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Propranolol waren diffuse Körperschmerzen, unsystematischer Schwindel, Schlafstörungen und Müdigkeit. Unter Candesartan waren die häufigsten Nebenwirkungen Schwindel, allgemeine Schmerzen, Schlafstörungen und Müdigkeit.

#### Kommentar:

Diese Studie legt nahe, dass Candesartan tatsächlich in der Migräneprophylaxe wirksam

ist. Neu an dieser Studie ist der Vergleich mit einer zugelassenen Therapie, nämlich mit Propranolol. Interessant war die Beobachtung in dem Cross over-Design, dass ein Teil der Patienten nur auf Propranolol und ein anderer Teil nur auf Candesartan ansprachen. Insgesamt war die Verträglichkeit beider Migräneprophylaktika gut. Therapien waren etwas weniger wirksam als bei Studien in der Vergangenheit. Dies mag daran liegen, dass bei Cross over-Studien der Placebo-Effekt ausgeprägter ist. Wichtig wäre es jetzt, noch eine größere Studie durchzu-

führen, in der Candesartan, Propranolol und Placebo in ein Parallelgruppen-Design untersucht werden. Da Candesartan in der Zwischenzeit nicht mehr patentgeschützt ist, ist es relativ unwahrscheinlich, dass eine solche Studie mit ausreichender Patientenzahl noch durchgeführt wird. (HCD)

## 5. Migräne Akuttherapie

### **Behandlung akuter Migräne-Attacken durch nicht-invasive Stimulation des Nervus vagus**

**Eine erste offene Studie mit der nicht-invasiven Stimulation des N. vagus zur Behandlung akuter Migräne-Attacken zeigt eine mögliche Wirksamkeit dieser Methode**

Goadsby P, Grosberg B, Mauskop A, Cady R, Simmons K. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: An open-label pilot study. Cephalalgia. 2014 (Epub ahead of print)

Zusammenfassung: Bei einigen Patienten sind Triptane zur Behandlung akuter Migräne-Attacken nicht wirksam, kontraindiziert oder haben für die Betroffenen nicht tolerable Nebenwirkungen. Daher ist es notwendig, weitere, insbesondere in nicht-invasive und nicht-medikamentöse Therapieverfahren zur Attackenbehandlung zu entwickeln. Dazu gehört die transkutane Stimulation des Nervus vagus. In einer Studie zur Behandlung von Asthma-Attacken mit dieser Technik wurde beobachtet, dass einzelne Patienten die zum Zeitpunkt der Stimulation eine Migräne-Attacke hatten berichteten, dass sich nicht nur die Asthma-Attacke, sondern auch die Migräne durch die nicht-invasive Stimulation des Nervus vagus besserte. Jetzt legen eine Autorengruppe und Peter Goadsby die ersten Ergebnisse einer offenen Studie vor. In die Studie wurden 30 Patienten mit Migräne eingeschlossen, davon 25 Frauen mit einem

mittleren Alter von 39 Jahren. Insgesamt behandelten die 30 Patienten 80 Migräne-Attacken. Analysiert man die jeweils erste behandelte Attacke, so hatten Patienten die zum Zeitpunkt der Behandlung mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen hatten, in 21% Schmerzfreiheit nach 2 Stunden. Schmerzlinderung von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen berichteten 47%. Nahm man alle behandelten Attacken zusammen, waren die Rate von Schmerzfreiheit nach 2 Stunden 22% und die Rate von Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden 43%. Die Verbesserung von Übelkeit berichteten 38% der Patienten, Besserung der Lichtempfindlichkeit 30% und Besserung der Lärmempfindlichkeit 52%. Berichtete Nebenwirkungen waren Verspannung im Nacken und Schmerzen an der Stimulationsstelle.

Kommentar: Diese erste offene Studie zur Stimulation

des Nervus vagus bei akuten Migräne-Attacken belegt eine mögliche Wirksamkeit dieser Methode. Die Verträglichkeit ist sehr gut. Die Ergebnisse könnten allerdings auch durch einen hohen Placebo-Effekt bedingt sein, der sehr häufig bei Stimulationsverfahren beobachtet wird. Derzeit laufen randomisierte Stu-

dien zur Behandlung akuter Migräne-Attacken mit einer Verum- und einer Schein-Stimulation. Die Ergebnisse dieser Studien müssen abgewartet werden, um herauszufinden, ob die Methode zur Behandlung akuter Migräne-Attacken wirklich wirksam ist. (HCD)

### **Aufklärung ist entscheidend für die Anwendung von Akutmedikation!**

**Nur 4 Minuten mehr an Aufklärung über den Gebrauch und die zu erwartende Wirkung einer Migräne-Akutmedikation macht den Unterschied, ob die Medikation von den Patienten als erfolgreich angesehen oder abgesetzt wird.**

\*\*\* Wells RE, Markowitz SY, Baron EP, Hentz JG, Kalidas K, Mathew PG, Halker R, Dodick DW, Schwedt TJ. Identifying the factors underlying discontinuation of triptans. Headache 2014;54(2):278-89

Zusammenfassung: An der fragebogenbasierten Studie nahmen sieben überregionale Kopfschmerzzentren in Amerika teil. Die Studie baute

dabei auf die Ergebnisse früherer Studien von Sheftell und Kollegen, Lipton und Kollegen sowie Cady und Kollegen auf. Insgesamt

wurden 296 Patienten mit einer Migräne befragt, ob sie aktuell zur Behandlung von Migräneattacken Triptane einsetzen würden bzw. eingesetzt haben oder nach initialem Gebrauch von Triptanen mittlerweile auf andere Medikamente ausgewichen sind. Daneben wurde nach sozioökonomischen Parametern (Schulbildung, Einkommen), die Aufklärung, die die Patienten von ihrem Arzt bei Erstverordnung der Medikation erhalten haben, die Einstellung der Patienten zu der Medikation und die Zufriedenheit mit der Medikation erfragt. Daneben wurde der MIDAS, der Beck Depression- Fragebogen sowie State Trait Anxiety Inventory erhoben.

276 Fragebogen konnten ausgewertet werden, 69 Patienten hatten eine frühere Therapie mit Triptanen mittlerweile beendet, 207 Patienten setzten weiterhin Triptane regelmäßig ein. Wesentliche Ergebnisse waren: Erstens Patienten, die weiterhin Triptane einnahmen, hatten im

Durchschnitt eine bessere Schulbildung und damit korrespondierend ein höheres Einkommen. Zweitens fühlten Triptan-Anwender sich besser über die Medikation informiert und hatten die Medikation auch häufiger durch einen Kopfschmerzspezialisten verschrieben bekommen. Im Mittel dauerte die Aufklärung über den Triptangebrauch 10,8 min, im Gegensatz dazu die Aufklärung bei den Abbrechern nur 7,3 min. Drittens Triptan-Anwender berichteten davon, dass etwa nur 50 % in etwa 75 % der behandelten Attacken eine komplette Beschwerdefreiheit erlebten, etwa 75 % gaben eine Besserung der Migräne-Kopfschmerzen in 75 % der behandelten Attacken an. Viertens kontinuierliche Triptan-Nutzer kombinierten signifikant häufiger Triptane mit NSARs oder Medikamente gegen Übelkeit.

Patienten, die den Triptan-Gebrauch beendet hatten, waren signifikant häufiger mit Opiaten in Kontakt ge-

kommen, gaben subjektiv stärkere, aber nicht häufigere Nebenwirkungen der Triptane an, waren häufiger mit der Triptanwirkung nicht zufrieden und zeigten häufiger einen Medikamentenübergebrauch. Darüber hinaus waren diese Patienten auch häufiger depressiv.

Kommentar: Grundsätzlich bringt diese Studie keine wirklich neuen Ergebnisse, die meisten Ergebnisse sind in ähnlicher Form schon in den oben genannten Studien beschrieben worden. Darüber hinaus erliegt die Arbeit der Versuchung alle in den Fragebögen erfassten Parameter zu berichten und in statistischen Modellen aufzunehmen. Dieses führt zu einer gewissen Unübersichtlichkeit des Textes und der „Take Home Message“. Trotz allem kann man aus dieser Studie einige wesentliche Schlussfolgerungen für die tägliche Arbeit ziehen. Der wichtigste Punkt ist, dass es sich lohnt bei der Erstverschreibung eines Medikamentes, z.B.

einer Akutmedikation für die Behandlung einer Migräneattacke, sich ausreichend Zeit für die Erklärung des zu erwartenden Effektes (realistische Erwartungen) und aber auch möglicher Nebenwirkungen (Relativierung des Beipackzettels) zu nehmen. Darüber hinaus zeigt sich, dass selbstbewusste Patienten mit einer Erkrankung besser umgehen können als Patienten, die sich insgesamt als hilflos erleben. Darüber hinaus zeigt sich wieder, dass der Einsatz von Opiaten als Akutmedikation bei Migräneattacken höchst kritisch zu sehen ist. Ein Nebenbefund der Studie ist, dass sich wieder zeigte, dass auch Triptane nicht jede Migräneattacke ausreichend unterdrücken können. Interessant ist, wie subjektiv das Erleben von Nebenwirkungen ist, da die Patienten, die die Triptane abgesetzt haben, über stärkere, aber insgesamt nicht häufigere Nebenwirkungen der Triptane klagten. Möglicherweise liegt dieses aber auch an der schlechteren Aufklä-

rung dieser Patientengruppe. (AS)

Literatur:

1. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. Cephalalgia. 2013;31(5):550-61

### **Behandlung akuter Migräne-Attacken bei Kindern und Jugendlichen**

**In einer multizentrischen doppelblinden randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie waren Sumatriptan 25 und 50 mg verglichen mit Placebo bei Kindern und Jugendlichen in Japan im Alter zwischen 10 und 17 Jahren zur Behandlung akuter Migräne-Attacken nicht wirksam.**

\*\*\*Fujita M, Sato K, Nishioka H, Sakai F. Oral sumatriptan for migraine in children and adolescents: A randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel group study. Cephalalgia. 2014;34(5):365-375.

Zusammenfassung: Triptane sind eine hochwirksame Therapie zur Behandlung von Migräne-Attacken bei Erwachsenen. Es gibt viele Studien bei Jugendlichen und Kindern die nahelegen, dass Triptane in dieser Altersgruppe entweder nicht oder weniger wirksam sind als bei Erwachsenen. Offenbar muss das Gehirn einen gewissen Reifegrad erreichen, damit Triptane wirksam sind. Die Autoren aus Japan führten eine prospektive multizentrische doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte

Parallelgruppen-Studie durch, bei der Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit 25 oder 50 mg Sumatriptan, oder Placebo behandelt wurden. Die Schmerzintensität wurde auf einer 5-Punkte-Skala erfasst. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:2. Für die Studie wurden 178 Patienten rekrutiert, von denen 144 eine Migräne-Attacke behandelten. Das mittlere Alter betrug 14 Jahre und jeweils die Hälfte der Kinder und Jugendlichen waren männlich oder weiblich, die meisten hatten eine Migräne ohne Aura. 2/3 der Kinder hatten leicht bis mittelschwere Kopfschmerzen und 1/3 mittelschwere bis schwere. Eine Besserung der Kopfschmerzen berichteten 38,6% der Kinder und Jugendlichen die mit Sumatriptan behandelt wurden und 31% die mit Placebo behandelt wurden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Dasselbe galt wenn die Ergebnisse nach 4 Stunden erfasst wurden. Für alle anderen Endpunkte gab es eine

numerische Überlegenheit von Sumatriptan, die aber statistisch nicht signifikant war. Sumatriptan wurde insgesamt gut vertragen.

Kommentar: Diese Studie zeigt wie viele andere, dass Sumatriptan in einer Dosis von 25 und 50 mg bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend wirksam ist zur Behandlung akuter Migräne-Attacken. Dies könnte zum einen biologische Ursachen haben, zum anderen auch daran liegen, dass paradoxerweise Kinder und Jugendliche eventuell höhere Dosen von Triptanen benötigen. So gibt es Hinweise darauf, dass 100 mg Sumatriptan zumindest bei Jugendlichen besser wirksam sind als Placebo. Die Ergebnisse zeigen, dass man bei Kindern und Jugendlichen die auf Triptane nicht ansprechen, diese Therapie nicht permanent streichen sollte, sondern einen erneuten Anlauf machen sollte wenn die Jugendlichen älter als 16 Jahre sind. (HCD)



## **Welches Triptan ist bei der Behandlung der akuten Migräne-Attacke am besten wirksam?**

**Eine große Metaanalyse setzt sich mit der Wirksamkeit der einzelnen Triptane auseinander. Dabei weisen Eletriptan, Rizatriptan und Frovatriptan die beste Effizienz auf.**

\*\*\*Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E, Goadsby PJ. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014;34(4):258-267.

Die Zulassung der Triptane zu Beginn der 90iger Jahre war ein echter Durchbruch für die Behandlung von Migräne-Attacken. Erstmals stand jetzt eine hochwirksame Therapie mit vertretbaren Nebenwirkungen zur Verfügung. Im Laufe der Zeit wurden sieben Triptane zugelassen. Die meisten Studien zur Behandlung akuter Migräne-Attacken wurden Placebo-kontrolliert durchgeführt. In Einzelfällen gab es auch direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Triptanen. Die letzte Meta-Analyse von 53 Studien liegt allerdings mit dem Jahr 2001 schon lange zurück (1). Die Autoren führten eine Meta-Analyse von

74 randomisierten Studien zum Einsatz von Triptanen durch. Der primäre Endpunkt war Schmerzfreiheit nach 2 Stunden. Erfasst wurden außerdem der Prozentsatz der Patienten, der nach 24 Stunden schmerzfrei war, der Prozentsatz der Patienten mit einer Besserung der Kopfschmerzen von schwer und mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen nach 2 Stunden und der Prozentsatz der Patienten mit 24 Stunden Reduktion der Kopfschmerzen. Berechnet wurden Odds Ratio's zwischen den Triptanen verglichen mit Placebo und verglichen mit den einzelnen Triptanen.

Alle Triptane waren signifikant besser wirksam als Placebo. Dies galt für alle Endpunkte. Verglichen mit Placebo betrug die Odds Ratio für Schmerzfreiheit nach 2 Stunden in abnehmender Reihung für Eletriptan 40 mg 4,95, für Rizatriptan 10 mg 4,44, für Frovatriptan 2,5 mg 3,52, für Zolmitriptan 12,5 mg 3,40, für Sumatriptan 50 mg 3,24, für Almotriptan 2,5 mg 2,45 und für Naratriptan 2,5 mg 1,68. Für 24 Stunden Schmerzfreiheit betrug die Reihenfolge: Eletriptan, Zolmitriptan, Almotriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Naratriptan, Daten für Frovatriptan lagen nicht vor.

Kommentar: Diese neue Meta-Analyse mit insgesamt 74 randomisierten Studien belegt die Ergebnisse der Meta-Analyse von 2001. Die drei wirksamsten Triptane sind Eletriptan, Rizatriptan und Frovatriptan. Dies hat allerdings kaum Auswirkungen auf den deutschen Verschreibungsmarkt. Dadurch das Sumatriptan und Rizatriptan

in der Zwischenzeit aus dem Patientenschutz sind, verweigern viele Krankenkassen die Verordnung von Eletriptan. Die Meta-Analyse krankt daran, dass die Vergleichsdosis von Sumatriptan 50 mg betrug. Dies beruht darauf, dass dies die am häufigsten verschriebene Dosis in den Vereinigten Staaten ist. In Deutschland werden überwiegend 100 mg Sumatriptan verschrieben, die fast genauso gut wirksam sind wie Rizatriptan und Zolmitriptan. Diese Meta-Analyse kann als wahrscheinlich abschließende Meta-Analyse betrachtet werden, da es sehr unwahrscheinlich ist, dass in Zukunft noch randomisierte Studien mit den etablierten Triptanen durchgeführt werden. Störend an der Publikation ist die Tatsache, dass einige Autoren von der Firma Pfizer stammen, dem Hersteller von Eletriptan. Hier wäre es sicher ein besserer Ansatz gewesen, eine Meta-Analyse unabhängig von einer pharmazeutischen Firma durchzuführen. (HCD)

1. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby P. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358:1668-75.

## **Neue französische Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der Migräne**

### **Die französische Kopfschmerzgesellschaft hat neue Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Migräne bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern veröffentlicht**

\*\*\*\*Lanteri-Minet M<sup>1</sup>, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain. 2014;15:2.

Zusammenfassung: Die französische Kopfschmerzgesellschaft hat aktualisierte Leitlinien zur Behandlung der Migräne vorgelegt. Für die Behandlung von akuten Migräne-Attacken werden Analgetika wie Naproxen, Ibuprofen, Ketoprofen oder Diclofenac, Acetylsalicylsäure oder Paracetamol empfohlen. Außerdem werden die Triptane empfohlen. Zwischen den einzelnen Triptanen be-

stehen keine großen Unterschiede. Als Non-Responder gegenüber einem Triptan kann ein Patient erst eingestuft werden, wenn er mindestens 3 Attacken behandelt hat und die Medikamenteneinnahme rechtzeitig erfolgte. Bei Patienten die nicht ausreichend auf ein Triptan ansprechen, wird die Kombination mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum empfohlen. Für die Migräne-

Prophylaxe werden mit hoher Evidenz empfohlen: Valproinsäure, Metoprolol, Propranolol und Topiramate. Mit geringerer Evidenzwertung werden empfohlen: Amitriptylin, Atenolol, Candesartan, Flunarizin, Timolol und Venlafaxin. Für die Behandlung von Migräne-Attacken bei Kindern wird Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Acetylsalicylsäure oder Paracetamol empfohlen. Für die Prophylaxe sollten bei Kindern nicht-medikamentöse Verfahren bevorzugt werden. Während der Schwangerschaft wird die Behandlung akuter Attacken mit Paracetamol oder nicht-steroidalen Antirheumatika empfohlen.

Als Prophylaxe kommen Betablocker und Amitriptylin in Betracht.

Kommentar: Die französischen Leitlinien zur Behandlung und Prophylaxe der Migräne unterscheiden sich nur unwesentlich von den deutschen Leitlinien. Formal handelt es sich um Expertenmeinungen, da den einzelnen Empfehlungen keine systematische Literaturrecherche zugrunde liegt. Geringe Unterschiede ergeben sich bei der Empfehlung von Mutterkornalkaloide, die in Frankreich immer noch benutzt werden. Es wird auch u. a. Methysergid empfohlen, was in Europa nicht mehr erhältlich ist. (HCD)

## 6. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

### Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH) und psychiatrische Ko-Morbidität

**Diese große offene prospektive Studie zeigt, dass die Beendigung des Medikamentenübergebrauchs bei Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch nicht nur die Kopfschmerzsymptomatik signifikant beeinflusst, sondern auch**

## **positiven Einfluss auf die psychiatrischen Komorbiditäten hat.**

\*\*\* Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, Nappi G, Katsarava Z, Lainez M, Leston J, Fadic R, Spadafora S, Stoppini A, Jensen R; COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia*. 2014 May;34(6):426-33.

Zusammenfassung: Die häufige oder regelmäßige Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln kann zur Entwicklung medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerzen führen. Voraussetzung ist allerdings eine primäre Kopfschmerzkrankung wie Migräne oder Spannungskopfschmerz. Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Medikamentenübergebrauch haben eine signifikante psychiatrische Komorbidität, wobei ganz im Vordergrund Depression und Angsterkrankungen stehen. COMOESTAS ist ein großes von der europäischen Union gefördertes Projekt zur Prognose des

medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. In der hier vorliegenden Studie wurden 694 Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen aufgenommen und bei 492 war ein prospektiver Verlauf über 6 Monate möglich. Die Einschränkung der Lebensqualität wurde mit dem MIDAS-Score und das Ausmaß einer Depression mit der HADS-Skala erfasst. 80% der Patienten waren weiblich und die meisten litten unter einer Migräne. Die durchschnittliche Zahl der Kopfschmerztage pro Monat betrug 24, die chronischen Kopfschmerzen bestanden im Mittel seit 5 bis

6 Jahren. Am häufigsten wurden Analgetika missbraucht, an zweiter Stelle standen Kombinationsanalgetika und Triptane, dann folgten Mutterkornalkaloide. Opioide spielten praktisch keine Rolle. Durch Medikamentenentzug und Einleitung einer strukturierten Migräne-Prophylaxe reduzierte sich die Zahl der Kopfschmerz-tage um 60% von durchschnittlich 24 auf 10 Tage. Die Einschränkung der Lebensqualität auf der MIDAS-Skala verbesserte sich um 57%. Die Zahl der Patienten mit einer Depression gingen von 195 auf 96 um 50% zurück und Patienten mit Angsterkrankungen von 284 zu 207 entsprechend einer Reduktion von 27%.

Kommentar: Diese große offene prospektive Studie

zeigt, dass Medikamentenentzug nicht nur zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerzen führt, sondern auch zu einer Reduktion der eingeschränkten Lebensqualität sowie der psychiatrischen Komorbidität. Sehr wahrscheinlich beeinflussen sich die einzelnen Erfolgsparameter gegenseitig. Wenn die Kopfschmerzen besser werden, ist davon auszugehen, dass sich auch häufig die Begleitdepression bessert und umgekehrt. Die Studie krankt allerdings daran, dass es keine Kontrollgruppe gibt und dass die Studie nicht randomisiert war. Trotz allem hat sie eine erhebliche praktische Bedeutung für das Handling von Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen. (HCD)

## **Medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen**

**Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika an weniger als 10 Tagen im Monat ist kein Risikofaktor für**

## **die Entwicklung von medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzen. Bei Triptanen besteht eine klare Beziehung zwischen der Zahl der Einnahmetage und dem Risiko von medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzen**

\*\*\*\*Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA, Buse DC, Runken MC, Reed ML. Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013;53:1548-1563.

Zusammenfassung: Bei vielen Patienten mit chronischer Migräne spielt ein Übergebrauch von Akut-Medikation eine Rolle beim Übergang von episodischer zur chronischen Migräne. Die amerikanische Migräne-Prävalenz und Prevention-Studie ist eine populationsbezogene Studie in den Vereinigten Staaten mit 5-jährigem Follow up. Die Analyse stützt sich auf 11.249 Migräne-Patienten mit episodischer Migräne aus dem Jahr 2005, die über einen Zeitraum von 5 Jahren 1-mal jährlich nachbefragt wurden. Die Analyse konzentrierte sich auf Patienten, bei denen es zu einem Übergang von episodischer zur chronischen Migräne

kam. Für diese Patienten wurde im Beobachtungszeitraum die Medikamenteneinnahme analysiert. Für die endgültige Auswertung standen 9031 Individuen mit episodischer Migräne zur Verfügung. 55% der Patienten benutzen zur Behandlung ihrer Migräne-Attacken nicht-steroidale Antirheumatika und 2% entwickelten einen chronischen Kopfschmerz. Bei den 20% der Teilnehmer die Triptane benutzten, kam es bei 3% pro Jahr zu einem Übergang zu einer chronischen Migräne. Wurden die Personen analysiert mit weniger als 10 Kopfschmerztagen pro Monat, führte die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika

nicht zu einem erhöhten Risiko für eine Chronifizierung. Patienten die an 10 bis 14 Tagen nicht-steroidale Antirheumatika einnahmen, hatten ein erhöhtes Risiko eine chronische Migräne zu entwickeln. Bei den Triptanen gab es fast eine lineare Beziehung zwischen Einnahmetagen und Chronifizierung.

Kommentar: Diese Studie belegt was wir aus deutschen Daten schon lange vermutet hatten, nämlich das die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika an unter 10 Tagen pro Monat das Risiko des Übergangs von einer episodischen zu einer chroni-

schen Migräne nicht erhöht. Dies ist bei Triptanen nicht der Fall. Das Risiko eine chronische Migräne zu entwickeln ist bei Patienten die Triptane einnehmen höher und es besteht hier eine lineare Beziehung zwischen Einnahmehäufigkeit und Chronifizierung. Daher ist es bei Patienten die Triptane einnehmen besonders wichtig, darauf zu achten, dass die Einnahme an nicht mehr als 10 Tagen im Monat erfolgt. (HCD)

## 7. Migräne, Schwangerschaft

### Risiken der Triptan-Einnahme in der Schwangerschaft

**Das Risiko von vaskulären Ereignissen und schwangerschafts-assoziierten vaskulären Ereignissen werden möglicherweise durch die Einnahme von Triptanen erhöht. Ergebnisse einer Pharmako-Vigilanz-Erhebung der FDA**

\*\* Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: Data mining of the FDA



Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia. 2014 Jan;34(1):5-13

Zusammenfassung: Die Autoren fassen die Ergebnisse einer Datenbank der FDA, mit der spontane Meldungen von Medikamenten-Nebenwirkungen erfasst werden, zusammen. Es wurden die Meldungen der Jahre 2004-2010 analysiert. Meldungen bei denen die Stichworte Herzerkrankung oder vaskuläre Erkrankung benutzt wurden, wurden eingeschlossen, alle anderen Meldungen dienten als Vergleichsgruppe. Insgesamt wurden von 2.131.000 Berichten 7800 im Zusammenhang mit der Einnahme von Triptanen gemeldet. 2590 von diesen erschien im Zusammenhang mit den Stichworten Herzerkrankung und vaskuläre Erkrankung. **Es zeigten sich überzufällig häufig eine Kombination von Triptaneinnahme mit cerebro-vaskulären Ereignissen, spinale Nekrosen und vaskulärer Insuffizienz, darüber hinaus mit Aneurysmen und Dissektionen**

**sowie schwangerschafts-assoziiertes Hypertension.** Die Autoren schließen daraus, dass bei der Verschreibung von Triptanen auf die Kontraindikationen (vaskuläre Vorerkrankungen) streng zu achten ist und dass die gefundenen Zusammenhänge durch weitere Studien zu erhärten sind.

Kommentar: Der Referent dieser Arbeit hat mit den Schlussfolgerungen als auch der Methode des Papers einige Probleme. Ein nicht zu unterschätzender Bias bei den spontanen Meldungen von Komplikationen liegt schon allein darin begründet, dass durch die Beipackzettel eine entsprechende Erwartungshaltung aufgebaut wird. Auch sind einige von den genannten Nebenwirkungen, zum Beispiel spinale Nekrose, so selten, dass hier eher eine zufälliges Zusammentreffen anzunehmen ist. Darüber hinaus wird in diesen Meldesys-

temen nicht sichergestellt, wie die vermuteten Diagnosen abgesichert wurden. Ein weiteres, wohl in der Arbeit diskutiertes, aber letztlich nicht befriedigend gelöstes Problem ist, die Unterscheidung inwieweit die gefundene Assoziation nicht allein durch die Grunderkrankung Migräne allein bedingt ist. So gibt es einige Studien, die eine vermehrte Komplikationsrate bei Schwangerschaft von Patientinnen mit einer Migräne beschreiben. Gerade bei Patientinnen mit Migräne sind Eklampsie in der

Schwangerschaft vermehrt beschrieben worden. Darüber hinaus wurde gerade in früheren Studien und Auswertungen ein extrem niedriges Nebenwirkungsrisiko der Triptane beschrieben. Selbstverständlich soll dieses aber nicht dahin verstanden werden, Triptane außerhalb der Indikation und unter Nichtbeachtung der Kontraindikationen zu verschreiben. Die Arbeit verwirrt mehr, als dass sie zu einer Lösung bzw. sichereren Verschreibungspraxis führt. (AS)

### Literatur:

1. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(9):759-69.
2. Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, MaassenVanDenBrink A, Loutfi H, Welch KM, Goadsby PJ, Hahn S, Hutchinson S, Matchar D, Silberstein S, Smith TR, Purdy RA, Saiers J; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache.* 2004;44(5):414-25. Review

3. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004;62(4):563-8.

## 8. Clusterkopfschmerz

### Strukturelle cerebrale Veränderungen bei Clusterkopfschmerzen.

**Mehr und mehr Studien haben in den letzten Jahren mittels Kernspintomographie strukturelle Veränderungen des Gehirns bei Clusterkopfschmerzpatienten untersucht. Während in den frühen Studien Veränderungen im Hypothalamus sehr stark im Vordergrund zu stehen schienen, deuten neuere Untersuchungen eher auf komplexe Netzwerkveränderungen hin. Naegel et al haben den aktuellen Stand der Literatur nun übersichtlich zusammengefasst.**

\*\*\*\*Naegel S, Holle D, Obermann M. Structural Imaging in Cluster Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:415

Zusammenfassung: In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Arbeiten mit verschiedenen methodischen Ansätzen wie der voxelbasierten Morphometrie (VBM), Diffusions-Tensor-Bildgebung, Spektroskopie sowie Untersuchungen zu Veränderungen der kortikalen Dicke bei Clusterkopfschmerzpatienten publiziert. Während die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen Veränderungen bei den Clusterkopfs-

schmerzpatienten feststellten, sind die Ergebnisse doch recht heterogen und nicht zwanglos in ein simples pathophysiologisches Konzept zu integrieren. Nagel et al. haben nun einen Uebersichtsbeitrag der entsprechenden Studien publiziert und die Studien in Kontext gesetzt.

Nachdem die erste publizierte VBM Studie zu Clusterkopfschmerzen 1999 Veränderungen im Hypothalamus gezeigt hatte und nahezu zeitgleich eine weitere Studie eine Aktivierung des Hypothalamus mittels PET während akuter Attacken zeigte, fokussierten pathophysiologische Konzepte zum Clusterkopfschmerz sehr stark auf Veränderungen im Hypothalamus. Allerdings wurden nun zwischenzeitlich mehrere neuere Studien publiziert die diese strukturellen Veränderungen nicht reproduzieren konnten, so dass vermutlich ein Konzept welches monokausal auf einer Fehlfunktion im Hypothalamus basiert zu kurz greift. Vielmehr berichten Nagel et al. nun, dass die Mehrzahl der

neueren Studien Veränderungen (meist eine Reduktion der grauen Substanz) in einer Vielzahl von Hirnstrukturen zeigen, welche zum cerebralen Schmerznetzwerk gezählt werden. Eine Netzwerkfehlfunktion, möglicherweise v.a. durch Fehlfunktion antinozeptiver Regelkreise scheint somit mindestens einen Beitrag im Rahmen einer komplexeren Pathophysiologie von Clusterkopfschmerzen zu leisten.

Kommentar: Dieses fokussierte narrative Review bietet einen guten Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zur Clusterkopfschmerz-pathophysiologie mit strukturellen kernspintomographischen Methoden. Die Autoren besprechen die Artikel übersichtlich geordnet nach verwendeter Methodik, so dass ein guter Vergleich der verschiedenen Studienergebnisse möglich wird. Ein kurzer Abschnitt ist zudem Fallberichten symptomatischer Clusterkopfschmerzen gewidmet. Es wird schnell

klar, dass die Studienlage mit jeder publizierten Studienkomplexer wird und die Autoren fordern zurecht, dass insbesondere mehr longitudinale Studien publiziert wer-

den sollten, um scheinbare Widersprüche der existierenden mehrheitlich Querschnittstudien aufzulösen. (TS)

## 9. Pseudotumor cerebri

### Behandlung des Pseudotumors cerebri mit Acetazolamid

**In einer großen randomisierten Studie ergab sich, dass bei Patienten mit Pseudotumor cerebri eine medikamentöse Therapie mit Acetazolamid in Kombination mit einem strukturierten Programm zur Gewichtsabnahme, zur Verbesserung des Visus besser wirksam ist, als eine reine Gewichtsabnahme.**

\*\*\*\*The NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial. JAMA 2014;311:1641-1651.

Zusammenfassung: Der Pseudotumor cerebri auch idiopathische intracraniale Hypertension (IIH) genannt ist eine Erkrankung Übergewichtiger Frauen im gebärfähigen Alter. Das Krankheitsbild geht mit Visusminderung, Gesichtsfeldeinschrän-

kungen, Stauungspapillen und Kopfschmerzen einher. Beweisendes diagnostisches Kriterium ist ein erhöhter Liquordruck bei der Liquorpunktion. Die einzig bisher etablierte Therapie in randomisierten Studien war eine signifikante Gewichtsreduk-

tion. Topiramate und Acetazolamid werden seit langem therapeutisch eingesetzt, ohne dass es hierfür bisher eine gute wissenschaftliche Evidenz gab. Eine große Arbeitsgruppe in den Vereinigten Staaten finanziert durch das National Eye Institute der Vereinigten Staaten führte daher eine große randomisierte Studie zum Einsatz von Acetazolamid durch.

Es handelte sich um eine multizentrische randomisierte, Placebo-kontrollierte und verblindete Studie an 38 akademischen Zentren in den Vereinigten Staaten, die zwischen März 2010 und November 2012 durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde eine automatisierte Perimetrie durchgeführt, wobei die Werte hier zwischen 0 dB bei völlig normalem Gesichtsfeld und um -50 dB bei Erblindung variieren können. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer mittleren perimetrischen Abweichung von -2 bis -7 dB, das mittlere Alter war 29 Jahre und fast alle Teil-

nehmer waren Frauen. Bei allen Patienten wurde ein Gewichtsreduktionsprogramm mit reduziertem Kochsalz durchgeführt. Die Patienten die in die aktive Behandlungsgruppe eingeschlossen wurden, begannen eine medikamentöse Therapie mit Acetazolamid 2 x 500 mg und erhöhten dann die Dosis bis zur maximal tolerierten Dosis. Die geplante Höchstdosis war 4 g pro Tag. Die anderen Patienten erhielten Placebo. Die Behandlungsdauer erstreckte sich über 6 Monate. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Änderung der mittleren Abweichung in der Perimetrie zwischen Einschluss in der Studie und der letzten Untersuchung nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren das Ausmaß der Stauungspapille, ein Lebensqualitätsinstrument für Patienten mit eingeschränkter Sehfunktion, die Intensität der Kopfschmerzen und das Körpergewicht.

79 Patienten erhielten Placebo. 86 Patienten wurden mit

Acetazolamid behandelt, wobei die mittlere Dosis 2,5 g pro Tag betrug. In dieser Gruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Gesichtsfeldes. Der Unterschied zu Placebo war statistisch signifikant. Es ergaben sich auch statistisch signifikante Besserungen im Ausmaß der Stauungspapille, für das Lebensqualitätsinstrument für Patienten mit Sehstörungen. Die Patienten in der Verum-Gruppe erzielten eine Gewichtsabnahme von 7,5 kg, die in der Placebo-Gruppe von 3,45 kg. Die Kopfschmerzintensität und die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen waren allerdings statistisch nicht signifikant.

Kommentar: Dies ist die erste und damit auch wichtigste Studie zum Einsatz von Acetazolamid bei Patienten mit Pseudotumor cerebri. Bei den meisten der eingeschlossenen Patienten waren das Ausmaß der Stauungspapille und die Einschränkung der Gesichtsfeldfunktion relativ gering,

sodass dramatische Therapieeffekte auch nicht zu erwarten waren. Beruhigend ist, dass nicht nur der primäre Endpunkt, sondern fast alle sekundäre Endpunkte durch Acetazolamid positiv beeinflusst wurden und sich von Placebo unterschieden. Interessant ist insbesondere die Beobachtung, dass es bei den Frauen, die alle ein Gewichtsreduktionsprogramm durchliefen unter Acetazolamid zu einer höheren Gewichtsreduktion kam, als unter Placebo, was zum Therapieeffekt beitragen dürfte. Bezüglich Nebenwirkungen gab es keine Überraschung, da Acetazolamid wie bekannt, zu Durchfall, Geschmacksstörungen, Müdigkeit und Kribbelparästhesien führt. Wünschenswert wäre jetzt eine weitere randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Topiramat, das ebenfalls ein Carboanhydrasehemmer ist. (HCD)