

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 und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Dipl.-Psych. Dr. Fritsche, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (GF)
- PD Dr. med. A. Gantenbein, RehaClinic, Quellenstr. 34, 5330 Bad Zurzach, Schweiz (AG)
- 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 Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Dr. med. S. Nägel, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (SN)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (AS)
- Prof. Dr. med. T. Sprenger, Neurologisch-Neurochirurgische Poliklinik/Neuroradiologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel, Schweiz (TS)

Redaktion:

PD. Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik Essen und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, www.kopfschmerz-news.de

- 25. Jahrgang
- Nummer 1
- Mai 2015
- 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:

Inhalt:	Seite:
1. Migräne, Akuttherapie	04
2. Migräne, prophylaktische Therapie	14
3. Migräne, Bildgebung	16
4. Kopfschmerz vom Spannungstyp	19
5. Clusterkopfschmerz	20
6. Hemicrania continua	22
7. Symptomatischer Kopfschmerz	24

©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 kann Ihnen die erfreuliche Mitteilung machen, dass dank der Unterstützung durch die Firmen Bayer Vital GmbH und Allergan es auch im Jahr 2015 möglich sein wird, Ausgaben der Kopfschmerz-News zu finanzieren. Wie Sie wissen, nehmen die Firmen die uns unterstützen grundsätzlich nie Einfluss auf die Inhalte unserer kritischen Literaturreviews. Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Holle, die in der Zwischenzeit die Redaktion der Kopfschmerz-News übernommen hat.

Essen, im Juni 2015



H.C. Diener

1. Migräne, Akuttherapie

Neue Leitlinien der Kanadischen Kopfschmerzgesellschaft zur Akuttherapie der Migräne-Attacke

Die Kanadische Kopfschmerzgesellschaft legt neue Leitlinien, die evidenzbasiert sind, zur Notfallbehandlung akuter Migräne-Attacken vor.

*****Orr SL, Aubé M, Becker WJ, Davenport WJ, Dilli E, Dodick D, Giammarco R, Gladstone J, Leroux E, Pim H, Dickinson G, Christie SN. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia*. 2015;35(3):271-284.

Zusammenfassung: Die Autoren der Publikation analysierten die Daten aus insgesamt 44 Studien, die die Behandlung akuter Migräne-Attacken im Notfall-Setting untersuchten. Bezüglich der Evidenzgrade wurde das GRADE-System benutzt (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working-Group). An erster Stelle wird subkutanes Sumatriptan empfohlen in einer Dosis von 6 mg, wobei die Odds Ratio für Schmerzfreiheit nach 2 Stunden im Vergleich zu Placebo 8,66 beträgt. An zweiter Stelle wird die intravenöse Gabe von 10 mg Prochlorperazin empfohlen. Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen werden 10 bis 20 mg Metoclopramid empfohlen. Bei den nicht-steroidalen Antirheumatika wird an erster Stelle das in Deutschland nicht erhältliche Ketorolac empfohlen. Weitere Empfehlungen umfassen die intramuskuläre Gabe von Diclofenac und die intravenöse Gabe von lysinierter Acetylsalicylsäure. Mutterkornalkaloide haben nur noch eine schwache Empfehlung. Die Evidenz für den Einsatz von Opioiden ist schwach.

Kommentar: Die kanadischen Leitlinien stimmen in Teilen mit den deutschen überein. Auch in den deutschen Leitlinien stehen die intravenöse Gabe von Acetylsalicylsäure und die subkutane Gabe von Sumatriptan an erster Stelle. Mutterkornalkaloide werden nicht mehr empfohlen. Dexamethason, Neuroleptika und Opiode werden ebenfalls nicht empfohlen. Eine interessante Beobachtung in Deutschland ist, dass in vielen Notaufnahmen die intravenöse Gabe von Paracetamol erfolgt, obwohl es hierfür keine wissenschaftliche Evidenz gibt. Die stark evidenzbasierte Empfehlung für die intravenöse Gabe von Acetylsalicylsäure spiegelt sich im klinischen Alltag kaum wieder. (HCD)

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Triptanen und Mutterkornalkaloiden: Gibt es Anlass zur Sorge?

In einer systematischen Literaturrecherche gab es keine Anhaltspunkte dafür, dass Triptane das Risiko kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen. Mutterkornalkaloide sind

allerdings mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert.

****Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, De Ponti F, Poluzzi E. *Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. Cephalalgia. 2015;35(2):118-131.*

Zusammenfassung: Mutterkornalkaloide und Triptane sind vasokonstriktive Substanzen. Dieser Mechanismus soll für einen Teil der therapeutischen Wirkung bei der Behandlung akuter Migräne-Attacken verantwortlich sein. Daher entstand die theoretische Befürchtung, dass diese Substanzen das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen oder Risikofaktoren erhöhen könnten. Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen sind daher von einer Behandlung mit Mutterkornalkaloiden und Triptanen ausgeschlossen. Die italienischen Autoren führten eine systematische Literaturrecherche zu der Frage durch, ob es bei der Behandlung von Migräne-Attacken mit Triptanen und Mutterkornalkaloiden zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse kommt. Insgesamt wurden nur vier Studien gefunden, wobei es sich bei drei Studien um Fall-Kontrollstudien und einmal um eine retrospektive Kohortenstudie handelt. Dabei zeigte sich für die Anwendung von Mutterkornalkaloiden ein um den Faktor 2,28 erhöhtes Risiko, was signifikant war, und für Triptane kein erhöhtes Risiko. Bei Mutterkornalkaloiden zeigte sich bei Patienten, die diese Substanzen derzeit einnehmen, ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, wenn die Anwendung an mehr als 10 Tagen im Monat erfolgte.

Kommentar: Die derzeit vorliegenden Ergebnisse aus großen Fall-Kontroll-Studien legen nahe, dass die Einnahme von Triptanen nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Schlaganfälle einhergeht. Das ist für Mutterkornalkaloide nicht der Fall. Ob dies allerdings auch für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen gilt, ist leider bisher nicht untersucht. Da Mutterkornalkaloide in Deutschland praktisch nicht mehr eingesetzt werden, ist die praktische Relevanz für unsere Patienten eingeschränkt. (HCD)

Migräne-Akuttherapie und Prophylaxe: Was gibt es Neues im Studiensektor Kopfschmerz 2014?

Stephen Peroutka hat in seinem jährlichen Überblick in der Zeitschrift Headache derzeit laufende Studien zur Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne dargestellt.

****Peroutka SJ *Clinical trials update 2014: year in review. Headache. 2014 publiziert online 19.12.2014.*

Zusammenfassung: Stephen Peroutka publiziert regelmäßig zum Jahresbeginn ein Update über derzeit laufende Studien in der Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Kurz vor der Zulassung in den Vereinigten Staaten steht die intranasale Anwendung von Sumatriptan. Die Substanz ist ein Trockenpulver mit der Bezeichnung AVP-825. Darüber hinaus wurde die Anwendung von inhaliertem Dihydroergotamin, früher als MAP0004 bezeichnet, eingereicht. Der Markenname lautet jetzt Semprana. Insgesamt befinden sich vier Substanzen, die Antikörper gegen CGRP sind, in der Entwicklung zur Migräneprophylaxe. Die Entwicklung mit Lasmiditan einem 5-HT_{1F} Rezeptor-Agonisten wird fortgeführt. Der AMPA/Kainat-Antagonist Selurampanel war in einer randomisierten Studie nicht wirksamer als Sumatriptan oder Placebo und die Entwicklung wird nicht weiter verfolgt. Für die Migräne-Prophylaxe befindet sich in Erprobung ein Antagonist des Orexin 1- und 2-Rezeptors sowie eine Studie zur intranasalen Gabe von Oxytocin. Weitere Studien befassen sich mit der Gabe von subkutanem Histamin. Ob eine derzeit laufende Studie zur Stimulation des Nervus occipitalis major bei Migräne beendet wird, ist im Moment noch nicht abzusehen.

Kommentar: Die Pipeline für die Akuttherapie von akuten Migräne-Attacken ist im Moment relativ schwach besetzt. Die größte Hoffnung liegt auf den vier neuen Substanzen, die Antikörper gegen das CGRP Molekül sind. Hier gibt es für drei der Substanzen sehr ermutigende Ergebnisse aus Dosisfindungsstudien. Wenn überhaupt, wird dieser Therapieansatz am ehesten erfolgversprechend sein. Die absoluten Therapieeffekte sind relativ gering, die Substanzen werden aber offenbar sehr gut vertragen. (HCD)

Intranasale Kühlung könnte ein wirksame Migräne-Akuttherapie sein

Physikalische Kühlung ist eine der ältesten und auch unter Patienten weitverbreitetsten Methode, Kopfschmerzsymptome insbesondere bei der Migräne zu lindern. Klinische Studien zu diesem generell akzeptierten Vorgehen gibt es kaum. Im Zuge der weiteren Ausbreitung von Medizinprodukten und Geräten untersuchte eine Pilotstudie die intranasale Kühlung zur Behandlung der Migräne.

*****Vanderpol J, Bishop B, Matharu M, Glencorse M. Therapeutic effect of intranasal evaporative cooling in patients with migraine: a pilot study. J Headache Pain 2015 Jan 26;16:5. doi: 10.1186/1129-2377-16-5.*

Zusammenfassung: In der Einleitung stellt die Publikation Mechanismen mit denen eine Kühlung zur Kopfschmerzlinderung führen können dar, genannt werden: 1. Neurovaskuläre Effekte durch eine kälteinduzierte Vasokonstriktion und eine verminderte Freisetzung inflammatorischer Mediatoren und Reduktion eines lokalen Gewebeödems; 2. Kälteinduzierte Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit, insbesondere kleiner myelinisierten nozizeptiver Fasern; 3. Reduktion metabolischer Prozesse; 4. Veränderung des Transienten Rezeptor Potentials (TRP) an Ionenkanälen. Basierend auf diesen theoretischen Überlegungen und dem verbreiteten klinischen Einsatz, wurde eine Pilotstudie mit einem

System zur intranasalen Kühlung (RhinoChill®), das ursprünglich zur Induktion einer Hypothermie nach Reanimation entwickelt wurde, durchgeführt. Das System kann wahlweise mit einer Druckluft- oder Sauerstoffflasche betrieben werden. Nachgeschaltet ist eine Kühleinheit, die Perfluorohexan enthält, dabei handelt es sich um eine Flüssigkeit, die über Verdampfung kühlt und in der Medizin bereits verbreitet ist. Erreicht wird damit eine Kühlung des eingesetzten Gases auf 2°C. Für die Anwendung in der Migräneattacke wurde eine kurzzeitige Anwendung untersucht. Nach Screening und Studieneinschluss stellten sich die Patienten im Fall einer akuten Migräneattacke in der Klinik vor. Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung die pyrometrischen Infrarotabstrahlung (Ohr-Thermometer) wurden erfasst. Außerdem die Kopfschmerzintensität mit einer Visuellen-Analog-Skala (0-10), und das Ausmaß der Begleitsymptome der Migräne (Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Geräuschempfindlichkeit, Nackenschmerzen und weitere). Das Kühlgas wurde dann über einen Nasenkatheter, der in beide Nasenlöcher eingeführt wurde eingeleitet und eine Kühlung über maximal 20 Minuten durchgeführt. Die Behandlung wurde beendet, wenn Symptomfreiheit erreicht wurde oder die Studienteilnehmer eine weitere Behandlung als unangenehm empfanden.

Während der Behandlung wurden Temperatur, Blutdruck und Schmerzintensität alle 5 Minuten erhoben. Schmerz und Begleitsymptome dann unmittelbar bei Behandlungsende, 2 Stunden nach der Behandlung und 24 Stunden nach der Behandlung. Ebenso wurden unmittelbar nach Behandlungsende, 2 und 24 Stunden nach Behandlung Schmerzintensität und Begleitsymptome erhoben. Primärer Endpunkt der Pilotstudie waren die Reduktion von Schmerzen und Begleitsymptomen zum Zeitpunkt des Behandlungsendes, nach 2 und nach 24 Stunden. Sekundärer Endpunkt war die Tolerabilität der Behandlung. 28 erwachsene Patienten mit Migräne wurden in die Studie eingeschlossen, bei 15 Patienten wurde einmalig oder mehrfach eine Behandlung durchgeführt, so dass insgesamt zur Auswertung die Daten von 20 behandelten Migräneattacken vorlagen. Die Patienten, die keine Attacke behandelten waren nicht in der Lage zu den Öffnungszeiten der Kopfschmerzprechstunde im Anfall zur Klinik zu kommen. 80% der Teilnehmer waren Frauen im mittleren Alter von 43 Jahren. 93% der Patienten berichteten, dass ihre Migräneattacken üblicherweise länger als 24 Stunden andauern. Unmittelbar bei Behandlungsende (nach maximal 20 Minuten Kühlung) waren 40% der Patienten symptomfrei. Weitere 10 Patienten (50%) berichteten einen Schmerzrückgang sowie einen Rückgang der Begleitsymptome. Zwei Stunden nach der Behandlung waren 45% aller Studienteilnehmer symptomfrei und weitere 45% berichteten eine Verbesserung des Schmerzes sowie der Begleitsymptome. 24 Stunden nach Behandlung waren 50% der Patienten kopfschmerz- und symptomfrei. Bei weiteren 15% bestand eine Symptomreduktion. Ein Viertel der Patienten hatte nach 24 Stunden erneut Kopfschmerzen. Nur bei zwei Behandlungen (10%) zeigte sich überhaupt kein Effekt der intranasale Kühlung. Es fand sich kein Unterschied im Ansprechen bei Studienteilnehmern mit einer chronische Migräne im Vergleich zu solchen mit episodischer Migräne. Zwei Studienteilnehmer (13%) gaben an, dass die Behandlung so unangenehm gewesen sei, dass dies den Benefit überwogen habe. 60% der Studienteilnehmer gaben an, dass die intranasale Kühlung besser sei als ihre übliche Attackenmedikation, 26% gaben sie als gleich gut an. Aufgrund der kurzen Behandlungszeit zeigte sich keine signifikante Veränderung der im Ohr gemessenen Körpertemperatur. Bei drei Behandlungen wurde der in die Nase eingeführte Katheter als schmerzhaft angegeben, zweimal die Kühlung selbst. Vereinzelt

genannte Nebenwirkungen waren Naselaufen, merkwürdiger Geschmack oder Geruch, trockene Augen, Benommenheit, Druck im Bereich der Nasennebenhöhlen, einmalig Nasenbluten und eine transiente arterielle Hypertension. Durch die Studien wurden die Autoren motiviert, das Verfahren weiter zu verfolgen, es zeige nebenwirkungsarme, gute Effekte auf die Kopfschmerzattacken. Im nächsten Schritt sei eine Placebo kontrollierte Studie anzustreben.

Kommentar: Mit Kühlung im Migräneanfall zur Linderung der Symptome haben unsere Patienten langjährig Erfahrung. Die Idee dieses Konzept intranasal als nichtmedikamentöse Akuttherapie im Migräneanfall anzuwenden, ist bestechend. Aus der kleinen Pilotstudie, kann allerdings noch nicht auf die Wirksamkeit des Verfahrens geschlossen werden. Der Placeboeffekt des beeindruckenden Systems dürfe hoch sein. Arzneimittelmarkt und der Markt für Medizinprodukte unterscheiden sich erheblich: Das System ist in Deutschland bereits zu erwerben, die Therapiekosten sind aktuell jedoch außerordentlich hoch. Eine Chance auf eine weitere Verbreitung besteht nur, wenn randomisierte, kontrollierte, klinische Studien durchgeführt werden und die Therapiekosten für die Behandlung einer einzelnen Migräneattacke erheblich sinken. Die Idee eine medikamentöse Akuttherapie zu vermeiden und eine so rasche Schmerzfreiheit zu erreichen, dürfte viele Patienten interessieren. Schmerzfreiheit 20 Minuten nach Einnahme ist mit einem oralen Triptan in aller Regel nicht zu erzielen. Das System macht auf weitere klinische Daten ausgesprochen neugierig, für den Einsatz zuhause sind technische Weiterentwicklungen und eine deutliche Preisreduktion erforderlich.(CG)

Intranasale „mechanische“ Behandlung der Migräneattacke

Erste klinische Daten zeigen, dass über ein spezielles Ballonsystem, welches in die Nase eingeführt wird, eine „mechanische“ Akutbehandlung der Migräne möglich sein könnte. Pathophysiologisch liegt dieser Beobachtung wahrscheinlich eine Aktivierung des Parasympathikus durch Reizung der Nasenschleimhaut zugrunde.

**** *Juto J-E, Hallin RG. Kinetic Oscillation Stimulation as Treatment of Acute Migraine: A Randomized, Controlled Pilot Study. Headache 2015;55(1):117-27*

Zusammenfassung: Die schwedischen Kollegen berichten über eine erste kleine (n=36) Studie zum Effekt einer mechanischen Stimulation der Nasenschleimhaut zur Attackentherapie der Migräne. Dafür wurden insgesamt 36 Patienten, die innerhalb einer Migräneattacke in das Karolinska Universitätshospital kamen, mit einem Ballonsystem, welches in das untere Cavum der Nase eingeführt wurde und dort dann entfaltet wurde, behandelt. Die Behandlung wurde randomisiert zugeordnet und war doppelblind und placebo-kontrolliert. Bei 18 der Patienten wurde der Ballon oszillierend aufgepumpt (68Hz) bei 17 Patienten nur statisch (Placebo-Gruppe). Die Behandlung dauerte 15 min und die Schmerzintensität (numerische Analogskala) wurde alle 5 min und später nach 15 min, 2 h und 24 h abgefragt, darüber wurde der Verlauf der Migräne über 30 Tage evaluiert. 35

Patienten konnten ausgewertet werden. Der primäre Endpunkt (Schmerzreduktion nach 15 min) zeigte hochsignifikant eine Besserung in der Verumgruppe, auch alle sekundären Endpunkte zeigten eine Überlegenheit der Stimulation. Ein signifikanter Wirkbeginn schon nach 5 min und auch nach 24 h zeigten 83% eine Besserung. Nach 15 min waren 50% schmerzfrei, ebenso nach 2 h, nach 24 h 78%. Ein anhaltender prophylaktischer Effekt nach der einmaligen Anwendung fand sich nicht. Ein Patient zeigte unter der Therapie eine vasovagale Reaktion.

Kommentar: Die hier publizierten Ergebnisse sind im Vergleich zu den Standardtherapien beeindruckend, insbesondere wenn man noch ins Kalkül zieht, dass die Patienten eher relativ spät ihre Attacken therapierten, da es eine hospital-basierte Studie war. Die initiale Schmerzstärke war aber mit einem NAS von 5,5 (Verum) bzw. 4,9 (Plazebo) eher nur im mittleren Schmerzbereich. Hervorzuheben ist aber, dass schon nach 15 min eine Reduktion auf 2,1 NAS im Mittel sich fand. Es handelt sich also bei dieser Therapie, um eine sehr schnell wirkende. Der Rezipient des Artikels ist mit dem Gerät vertraut und kann die Wirkung bestätigen, wobei wegen der starken Parasympathikus-Aktivierung (Salivation und Augentränen) unter der oszillierenden Stimulation eine Verbindung nicht wirklich möglich ist. Es ist wissenschaftlich sehr interessant, dass die Aktivierung von parasympathischen Afferenzen, entweder über den trigemino-parasympathischen Reflex oder durch direkte parasympathische Afferenzen in der Nasenschleimhaut diese Effekte auf den Migräneschmerz zeigt. Letztlich steht dieses auch in Verbindung mit den Untersuchungen zu der SPG-Stimulation bzw. den Verfahren mit direkter Stimulation des Nervus vagus. (AS)

Mangelnde Wirksamkeit von Akuttherapie stellt einen Risikofaktor für Kopfschmerzchronifizierung dar

In zahlreichen Studien wurden mittlerweile Risikofaktoren der Kopfschmerzchronifizierung untersucht. Dass die Häufigkeit der Einnahme und die Art der Akutmedikation, einen Einfluss auf die Kopfschmerzchronifizierung haben, ist mit dem Konzept des Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch seit vielen Jahren fest etabliert. Dass die Wirksamkeit der Akuttherapie in einzelnen Kopfschmerzattacken Einfluss auf das Chronifizierungsrisiko hat, ist eine verblüffende Erkenntnis, die jetzt in Neurology publiziert wurde.

******Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. Neurology 2015;84:688-95.*

Zusammenfassung: In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass ein kleiner Anteil von Patienten mit episodischer Migräne im Verlauf eines Jahres in einen chronischen Erkrankungsverlauf (≥ 15 Kopfschmerztage) wechselt. Bisher aufgedeckte Risikofaktoren

für die Chronifizierung sind eine hohe Ausgangskopfschmerzfrequenz, das Ausmaß der kopfschmerzbezogenen Beeinträchtigung, Akutmedikation mit Opioiden und Barbituraten, Übergewicht, weibliches Geschlecht und viele weitere. Aus den Befragungen der American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP) wurden nun die Daten der Patienten bezüglich des Risikos in einen chronischen Verlauf überzugehen und der Wirksamkeit ihrer Akutmedikation analysiert. Bei der AMPP-Studie handelt es sich um eine große amerikanische epidemiologische Studie zur Migräne, aus der bereits zahlreiche Publikationen hervorgegangen sind. 2006 erhielten 20639 Personen einen Fragebogen, der mit einer Rücklaufquote von 70,4% beantwortet wurde, 2007 erfolgte eine Folgebefragung. Für die Auswertung standen 5681 Personen mit episodischer Migräne (<15 Kopfschmerztage) zur Verfügung, die Patienten erhielten neben dem Fragesatz der AMPP-Studie den Fragebogen mTOQ-4. Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um mit vier Fragen die Wirksamkeit der Akutmedikation zu erfassen. Erfragt wird die Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, die anhaltende Schmerzfreiheit nach 24 Stunden, die Fähigkeit, nach Einnahme der Medikation der üblichen Tagesaktivität nachzugehen und das Gefühl, der „Sicherheit“ der Wirksamkeit der Medikation im weiteren Tagesverlauf vertrauen zu können. Die Patienten sollten zu diesen Punkten jeweils antworten, ob sie die Endpunkte niemals, bei weniger als der Hälfte der Einnahmen oder bei mehr als der Hälfte der Einnahmen erreichen. Aus dem Fragebogen wurde ein Wirksamkeitsscore der Akutmedikation berechnet. Als Definition für eine chronische Migräne wurden die Silberstein-Lipton-Kriterien angenommen, die im Wesentlichen den Diagnosekriterien der chronischen Migräne in der ICHD-3 beta entsprechen, jedoch nicht erfassen, ob von den 15 oder mehr Kopfschmerztagen wenigstens 8 migränetypische Kriterien erfüllen. Die Akutmedikation wurde in einfache Analgetika, Kombinationsanalgetika, NSAR, Triptane, Opioide und Barbiturate (in den USA durchaus gebräuchlich) klassifiziert. Die Wirksamkeit der Akutmedikation wurde aus dem Score in die Klassen sehr schlechter Behandlungseffekt, schlechter Therapieeffekt, moderater Therapieeffekt, guter Therapieeffekt klassifiziert. Die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen wurde mit dem MIDAS erhoben, aus den Angaben im MIDAS, der die Kopfschmerzfrequenz über drei Monaten erfragt, wurden die monatlichen Kopfschmerztage berechnet. Darüber hinaus wurde das Auftreten einer Allodynie erfragt und die Depressivität mit dem PHQ-9 abgefragt. Erfasst wurde außerdem das Jahreseinkommen (< oder > 50000\$).

Von den 5681 Teilnehmern wurden 396 als Teilnehmer mit sehr schlechtem Effekt der Akuttherapie (6,5%), 17,6% mit schlechtem Therapieeffekt, 46,8% mit moderatem Therapieerfolg und 29% mit gutem Therapieeffekt klassifiziert. Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf den Therapieeffekt. Der Anteil, der Personen mit hohem Jahreseinkommen steigt mit dem Therapieerfolg an. Die Beeinträchtigung, gemessen mit dem MIDAS, wird bei abnehmendem Therapieerfolg immer höher. Die Wahrscheinlichkeit, einen guten Therapieeffekt zu erreichen, war für mit Triptanen behandelte Patienten am höchsten. Einfache Analgetika und NSAR waren weniger effektiv. Das Auftreten einer Allodynie ist bei Personen mit gutem Therapieeffekt geringer als bei solchen mit sehr schlechtem Therapieeffekt (48% vs. 68%). 3,1% aller Patienten wechselten in einen chronischen Erkrankungsverlauf. Aus der Gruppe der Teilnehmer mit gutem Therapieeffekt waren dies nur 1,9%, bei moderatem Effekt der Akuttherapie 2,7%, bei schlechtem Effekt der Akuttherapie 4,4% und bei sehr schlechtem Ansprechen auf die Akutmedikation 6,8%.

Das Risiko, eine chronische Migräne zu entwickeln, ist bei ineffektiver Akuttherapie also mehr als doppelt so hoch wie bei gut wirksamer Akuttherapie. In der Arbeit werden Mechanismen und Modelle vorgestellt, die diese Befunde erklären können. Möglicherweise führt eine längere Aktivierung des nozizeptiven Systems zur Begünstigung der Chronifizierung.

Kommentar: Die Studie untersucht, mit einem im Grunde einfachen Ansatz, eine klinisch sehr relevante Frage. Wenn eine schlecht wirksame Akutmedikation einen erheblicher Risikofaktor für die Chronifizierung einer Migräne darstellt – unabhängig welcher Mechanismus möglicherweise zu Grunde liegt – muss die Kopfschmerzversorgung früher effektiv einsetzen. Patienten dürfen nicht erst dann beim Kopfschmerzspezialisten gesehen werden, wenn sie über Jahre chronifiziert werden, sondern ein Filtersystem müsste frühzeitig die Patienten identifizieren, die auf die Akutmedikation, die der Primärversorger wählt, schlecht ansprechen und dafür Sorge tragen, dass sie rasch eine effektive Akutmedikation erhalten. Die Studienergebnisse sind ein Plädoyer gegen den Einsatz einfacher Analgetika, wie Paracetamol, mit nur mäßiger Wirksamkeit und für den frühen Einsatz von Triptanen ein NSAR nicht ausreichend effektiv sind. Das europäische Vorgehen, Opioide und Barbiturate bei der Akutbehandlung von Kopfschmerzen überhaupt nicht einzusetzen, wird durch dieses Vorgehen nochmals bestärkt. Für den Einsatz dieser Substanzen gibt es keine Evidenz (1). Je früher eine gute Akuttherapie zum Einsatz kommt, desto besser können wir unseren Patienten helfen. Eine gute Akuttherapie kürzt Kopfschmerzattacken ab, verbessert den Umgang der Patienten mit der Erkrankung, der er sich dann nicht mehr hilflos ausgeliefert fühlt, kann den internen Locus of Control stärken und der Komplikation der Chronifizierung vorbeugen (CG).

Literatur:

1. Totzeck A, Gaul C. Stellenwert von Opioiden in der Therapie von primären Kopfschmerzerkrankungen. Schmerz 2014;28:135-40.

Intranasale Lokalanästhetika zur Akut-Behandlung der Migräne

Die akute intranasale Applikation von Lokalanästhetika im Bereich des Ganglions sphenopalatinum bei Migräneattacken zeigt im Zeitfenster von 24 h einen positiven Effekt.

*** Schaffler JT, Hunter BR, Ball KM, Weaver CS. Noninvasive sphenopalatine ganglion block for acute headache in the emergency department: a randomized placebo-controlled trial. Annals of Emergency Medicine 2015, article in press.*

Zusammenfassung: Akute Kopfschmerzen ist der häufigste Grund einer Vorstellung in einer Notfallambulanz und bedingt etwa 2% aller Vorstellungen. In den letzten Jahren ist das Ganglion sphenopalatinum vermehrt in den Fokus im Rahmen von Interventionen bei verschiedenen Formen von Kopfschmerzen gerückt. Dieses parasymphatische Ganglion ist

der Ursprung der Fasern, die die meningealen Gefäße innervieren. Eine Aktivierung führt zu einer Vasodilatation dieser Gefäße. Die Aktivierung der parasympathischen Bahnen wird als ein wesentlicher Bestandteil der Schmerzentstehung bei der Migräne angesehen. In der vorliegenden Studie, die in zwei universitären Notfallambulanzen durchgeführt wurde, wurde jetzt untersucht, ob die lokale Applikation von Lokalanästhetika (Bupivacain) über einen speziellen Mikrokatheter direkt in das untere Nasenostium im Bereich des Ganglions sphenopalatinum einen Effekt auf akute frontal betonte Kopfschmerzen hat. Patienten mussten frontal betonte Kopfschmerzen und eine unauffällige neurologische Untersuchung sowie kein Hinweis auf eine symptomatische Ursache haben. Es wurde über ein starres Rohr dann ein spezieller Mikrokatheter in das untere Nasenostium bds. (konsekutiv) geschoben und der Katheter so positioniert, dass die applizierte Flüssigkeit nach oben gerichtet spritzte, um so die Schleimhaut über dem Ganglion zu erreichen. In jedes Ostium wurden 0,3 ml 0,5% Bupivacain oder NaCl gespritzt. Die Kopfschmerz-Intensität wurde mittels VAS bei Baseline, nach 5 und 15 min gemessen und die Patienten wurden nach 24 h angerufen und der Schmerz dann auf einer 11-stelligen NAS abgefragt. Primärer Endpunkt war eine Schmerzreduktion um 50% nach 15 min. 165 Patienten wurden gescreent, 93 eingeschlossen und letztlich 87 Patienten erhielten eine Injektion. Nach 15 min waren 48,8% der Verum-Gruppe und 41,3% der Plazebo-Gruppe um 50% gebessert, der Unterschied war nicht signifikant. Nach 24 h gaben 72,2% der Verum- und 47,5% der Plazebo-Gruppe an schmerzfrei zu sein. Insgesamt waren auch die angegebenen Schmerzen im Durchschnitt größer in der Plazebo-Gruppe nach 24 h.

Kommentar: Die hier publizierte Studie ist ein Beispiel wie eine schlecht geplante Studie ein eigentlich interessantes Verfahren belasten kann. Hauptkritikpunkt ist, dass die benutzte Definition des Kopfschmerzes mit Einschluss nur von frontal betonten Kopfschmerzen ohne weiteres Kriterium sehr wahrscheinlich eine komplett heterogene Gruppe von Patienten eingeschlossen hat. Des Weiteren war der gewählte Endpunkt mit 50% Schmerzreduktion nach 15 min sehr ambitioniert und auch die benutzte Dosierung von nur 2 x 0,3 ml eher sehr niedrig. Die hohe Responderrate in der Plazebostimulation (41% Besserung nach 15 min) kann man entweder mit dem invasiven Charakter (intranasal) oder einer Eigenwirkung von Kochsalz erklären. Insgesamt sprechen aber die Ergebnisse und auch die schon bisher bestehende Evidenz dafür diesen Weg weiter zu erforschen. Die Applikation von Lokalanästhetika wird schon länger bei Clusterkopfschmerzen aber auch schon früher bei Migräne (z.B. S. Freud) durchgeführt. Bei einer erneuten Studie sollte die IHS-Klassifikation angewendet werden (Migräne) und auch die Kopfschmerzen nach 30, 60 und 120 min erhoben werden.(AS)

Literatur:

1. G Bernatzky, R Likar – 2009. Der Schmerz ist älter als die Menschheit. Springer

Intranasaler Sumatriptan-Puder (AVP-825): eine neue Applikationsform für die Attackentherapie der Migräne

In der Target-Studie wurde Plazebo-kontrolliert die Wirksamkeit von AVP-825, einem atmungskontrollierten Device zur intranasalen Applikation eines niedrig dosiertem Sumatriptan-Puders (22mg), untersucht. Bezüglich des primären Endpunktes (2 Stunden Kopfschmerzbesserung) zeigte sich eine Überlegenheit des Verums gegenüber der Plazebokontrolle. Es bleibt abzuwarten, ob dieses Device einen wirklichen klinischen Vorteil gegenüber den aktuell zur Verfügung stehenden Triptanen erbringt.

****Cady R, McAllister PJ, Spierings ELH, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, Mahmoud RA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Breath Powered Nasal Delivery of Sumatriptan Powder (AVP-825) in Treatment of Acute Migraine (The TARGET Study), Headache 2014;*

Zusammenfassung: In der doppelblinden TARGET-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von nasalem Sumatriptan-Puder untersucht, welches mittels eines speziellen Applikators atemkontrolliert eingebracht wird (AVP-825). Als Plazebo-Kontrolle wurde Laktose-Pulver mittels des gleichen Devices appliziert. Dieser Applikator soll sicherstellen, dass der Wirkstoff direkt und (nahezu) ausschließlich über die Nasenschleimhaut resorbiert wird. 230 Patienten mit Migräne ohne Aura wurden in die Studie eingeschlossen, wobei insgesamt 223 Patienten eine Migräneattacke mittels des Devices behandelten. Bezüglich des primären Endpunktes (Kopfschmerzreduktion nach 2 Stunden) zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Verumbehandlung (68% vs. 45%, $p=0,002$). 30 Minuten nach Behandlung ließ sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich des sekundären Endpunktes Kopfschmerzbesserung nachweisen. Auch bezüglich weiterer sekundärer Endpunkte (Schmerzreduktion nach 24 und 48 Stunden, Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, Verwendung von Notfall-Akutmedikation), ließ sich ein Überlegenheit von AVP-825 verglichen mit Plazebo nachweisen. Triptan-typische Nebenwirkungen traten nur bei wenigen Patienten auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen der Behandlung traten in dieser Studie nicht auf.

Kommentar: Triptane stellen die First-line Therapie zur Behandlung akuter Migräneattacken dar. Trotz vorhandener verschiedener Präparate und Applikationsformen (oral, s.c., nasal, Supp.) kann nicht bei allen Anwendern ein optimaler Therapieerfolg erreicht werden. Insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen ist die Wirkung der Triptane oftmals eingeschränkt. Zudem kommt es generell häufig zum Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen nach initial erfolgreicher Behandlung. Auch Nebenwirkungen wie Parästhesien und Engegefühl in der Brust limitieren bei einigen Patienten die Anwendung von Triptanen.

Mit dem AVP-824 steht nun ein neues Device zur nasalen Applikation zur Verfügung, welches sich insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen anbieten könnte und durch Resorption über die Nasenschleimhaut eine schnellere Wirksamkeit verglichen mit oral eingenommenen Triptanen verspricht. Vorstudien haben gezeigt, dass der größte Teil des Sumatriptans durch diese Applikationsform in die Nasenhöhle

eingebraucht wird^{1,2} und nicht (wie es bei herkömmlichen Triptan-Nasensprays üblich ist) zu erheblichen Anteilen geschluckt und dann doch intestinal resorbiert wird. Allerdings ist noch nicht eindeutig belegt, ob diese Applikationsform wirklich eine klinische Überlegenheit gegenüber anderen Triptanen erbringt. In dieser Studie zeigt sich der ausgeprägteste Therapieeffekt erst nach 90 Minuten, was anzweifeln lässt, ob dies wirklich eine schnellere Wirksamkeit als bei oralen Triptanen darstellt. Auch der erwartungsgemäß Device-assoziierte hohe Placeboeffekt macht eine Beurteilung der Wirksamkeit von AVP-824 schwierig. Letztendlich muss AVP-824 seine Überlegenheit in Head-to-Head-Studien verglichen mit oralen Triptanen, Triptan-Nasensprays und Sumatriptan s.c. noch unter Beweis stellen, um abschätzen zu können, ob Patienten von diesem Produkt wirklich eine Therapieverbesserung bezüglich Schnelligkeit des Therapieeffektes, Nebenwirkungen usw. erwarten können, die die sicherlich höheren Kosten des Devices rechtfertigen kann.

Literatur:

1. Djupesland PG, Skretting A, Winderen M, Holand T. Breath actuated device improves delivery to target sites beyond the nasal valve. *Laryngoscope*.2006; 116:466-472
2. Djupesland PG, Skretting A. Nasal deposition and clearance in man: Comparison of a bidirectional powder device and a traditional liquid spray pump. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012; 25:280-289.

2. Migräne, Prophylaktische Therapie

Kein prophylaktischer Effekt von Clopidogrel bei Migräne

Offene Studien bzw. Fallberichte haben gewisse Hinweise für eine mögliche Wirksamkeit des Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel zur Migräneprophylaxe ergeben. Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Thema lagen bislang nicht vor.

****Chambers JB, Seed PT, Ridsdale L. Clopidogrel as prophylactic treatment for migraine: a pilot randomised, controlled study. Cephalalgia. 2014;34(14):1163-8.*

Zusammenfassung: Clopidogrel ist ein irreversibler Hemmer des Adenosindiphosphatrezeptors und damit Hemmer der Aktivierung des Glykoprotein IIb/IIIa Komplexes und der Thrombozytenaggregation. In dieser doppelblinden randomisierten, placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie ("investigator-initiated") wurden Patienten (n=80) mit Migräne mit oder ohne Aura und vier bis 15 Kopfschmerztagen pro Monat eingeschlossen. Die Kopfschmerzfrequenz wurde zunächst in einer einmonatigen Run-in Phase mittels Kopfschmerzkalender dokumentiert. Anschliessend folgte eine 3-monatige Behandlungsphase mit Clopidogrel 75 mg einmal täglich oder Placebo (1:1 Randomisierung). Die Studienmedikamentengabe konnte dabei zusätzlich zu einer bereits im Vorfeld erfolgten Migräneprophylaxe bzw. Gabe von Migräneakutmedikamenten erfolgen. Aus der Publikation geht jedoch nicht hervor bei wie

vielen Patienten dies der Fall war. Die Patientenrekrutierung erfolgte an einer Neurologischen Klinikambulanz bzw. in Hausärztesprechstunden. 38% der Clopidogrel-behandelten und 29% der Placebo-behandelten Patienten hatten Auraepisoden während der Run-in Phase. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Anzahl Kopfschmerztage im dritten Behandlungsmonat (dokumentiert durch Kopfschmerzkalender). Sekundäre Endpunkte waren die Dauer und Intensität der Attacken im dritten Behandlungsmonat. Zudem wurden hinsichtlich des primären Endpunkts Subgruppenanalysen in a) Patienten mit versus ohne Aura, b) Patienten mit versus ohne PFO sowie c) Patienten mit versus ohne Vorhofseptumaneurysma durchgeführt. Veränderungen der Anzahl von migränetypischen Kopfschmerztagen wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Die Behandlung wurde generell gut toleriert. In der Clopidogrelgruppe nahm die Anzahl monatlicher Kopfschmerztage von 9,6 Tagen in der Run-in Phase bis zum 3. Behandlungsmonat um 1,9 Tage ab, in der Placebogruppe von 9,1 Tagen um 1,8 Tage. Damit waren weder der primäre Endpunkt noch die sekundären Endpunkte dieser Studien positiv. Es zeigten sich auch keine wesentlichen Trends, welche die Clopidogrelbehandlung favorisierten. Ebenfalls war Clopidogrel in keiner der Subgruppen überlegen. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Studie ausreichend gepowert war, um eine Differenz von mindestens 3 Kopfschmerztagen pro Monat zwischen den Gruppen zu detektieren.

Kommentar: Tierexperimentelle Studien haben Hinweise geliefert, dass Mikroemboli *spreading depression* auslösen können. *Spreading depression* wiederum wird als wahrscheinliches pathophysiologisches Korrelat von Migräneanfällen angesehen. Patienten mit Migräne mit Aura besitzen gehäuft ein persistierendes Foramen ovale besitzen. Es wäre daher denkbar, dass bei einer Subgruppe von Patienten Migräne(aura)attacken mikroembolisch via rechts-links Shunts entstehen und auf eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern ansprechen. Diese Studie mit für eine Migräneprophylaxestudie recht typischem Design ergab jedoch keinerlei Hinweise auf einen prophylaktischen Effekt von Clopidogrel. Auch das Vorliegen von Auren, eines PFOs bzw. Vorhofseptumaneurysmata spielte keine Rolle. Die Autoren empfehlen eine zukünftige multizentrische Untersuchung von Clopidogrel bei Migräne. Angesichts der gänzlich negativen Studienergebnisse und etwas wackeligen pathophysiologischen Rationale erscheint mir dies jedoch nicht vordringlich.

Für Migränepatienten, welche aufgrund einer kardio-/cerebrovaskulären Vorgeschichte eine Sekundärprophylaxe benötigen, erscheint aus migränetherapeutischer Sicht grundsätzlich eher niedrig dosiertes ASS geeignet, da hierfür aus der Literatur zumindest gewisse Hinweise bestehen, dass positive Effekte auf die Migränefrequenz bestehen könnten. (TS)

Filorexant in der prophylaktischen Therapie der Migräne

In einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Pilot-Studie war der Orexin-Rezeptor Antagonist Filorexant in der Migräneprophylaxe nicht wirksam.

****Chabi A, Zhang Y, Jackson S, Cady R, Lines C, Herring WJ, Connor KM, Michelson D. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 2015;35(5):379-38

Zusammenfassung: In den letzten 20 Jahren gab es relativ wenig Fortschritte in der Prophylaxe der Migräne, erfolgsversprechend sind im Moment nur die Antikörper gegen zirkulierendes CGRP. Das Orexin-System im Hypothalamus spielt eine wichtige Rolle in der Schlafinduktion und für die biologische innere Uhr. So wurden Orexin-Rezeptor Antagonisten als neue Schlafmittel entwickelt. Schlaf und Schlafmangel spielen eine wichtige Rolle als Triggerfaktoren für die Migräne. Daher wurde jetzt untersucht, ob der Orexin-Rezeptor Antagonist Filorexant (MK-6096) in der Migräneprophylaxe wirksam ist. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit Migräne eingeschlossen, die an 4 bis 14 Tagen pro Monat Migräne hatten. Es galten die üblichen Ausschlusskriterien. Die Studie wurde als randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt, wobei die Patienten entweder 10 mg Filorexant oder Placebo über einen Zeitraum von 3 Monaten bekamen. Der primäre Endpunkt war die mittlere monatliche Rate an Migränetagen und die Kopfschmerztage. 120 Patienten wurden in der Filorexant- und 115 Patienten in die Placebo-Gruppe randomisiert. 85% der Patienten waren Frauen und das mittlere Alter betrug 42 Jahre. Die meisten der Patientinnen behandelten ihre Migräne-Attacken mit nicht-steroidalen Antirheumatika und Triptanen. Die mittlere Zahl der Migränetage in der Baseline betrug 8 und die mittlere Zahl der Kopfschmerztage 9, 2/3 der Migränetage führten zu einer Medikamenteneinnahme. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Filorexant und Placebo bzgl. der Reduktion der Migränetage oder der Kopfschmerztage. Die Substanz wurde gut vertragen, die einzige häufiger beschriebene Nebenwirkung war Müdigkeit.

Kommentar: Diese relativ große Pilot-Studie ergibt keine Hinweise darauf, dass ein selektiver Orexin-Rezeptor Antagonist in der Migräne-Prophylaxe wirksam ist. Daher ist anzunehmen, dass in diesem Bereich der Migräneprophylaxe keine weiteren Studien mehr erfolgen werden. (HCD)

3. Migräne, Bildgebung

Die Migräne-Aura hinterlässt kein strukturelles Korrelat in der grauen Substanz

Lange ist bekannt, dass es bei der Migräne wie auch bei anderen Schmerzerkrankungen zu strukturellen Veränderungen der grauen Substanz kommt.

Mittlerweise besteht weitgehend Übereinstimmung, dass die Mehrzahl dieser Veränderungen Folge des rezidiert auftretenden Schmerzreize ist. Diese Arbeit beschäftigt sich erstmals mit der Fragestellung, ob auch die Migräneaura mit strukturellen Veränderungen assoziiert ist.

***Hougaard A, Amin FM, Hoffmann MB, Larsson HBW, Magno S., Sprenger T, Ashina M. Structural gray matter abnormalities in migraine relate to headache lateralization, but not to Aura. Cephalalgia 2015;35:3-9.*

Zusammenfassung: Die Migräneaura ist eine transiente kortikale Dysfunktion, deren pathophysiologisches Korrelat die „cortical spreading depression“ ist. Strukturelle Veränderungen der grauen Substanz bei Migräne-Patienten wurden in multiplen Studien untersucht und werden heute größtenteils als Folge der rezidivierenden Schmerzen interpretiert. Wenig ist allerdings über strukturelle Alterationen als Folge oder Ursache der Migräne Aura bekannt.

Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurden 20 Patienten mit seitenkonstanter immer im gleichen Halbfeld auftretenden visueller Migräneaura untersucht. Weitere Aurasymptome waren kein Ausschlusskriterium. Bei 10 der Patienten war der Migräne-Kopfschmerz ebenfalls seitenkonstant, 7 beschrieben bilateralen Kopfschmerzen.

Bei allen Studienteilnehmer wurde ein strukturelles MRT akquiriert (3T). In den Analysen wurde die symptomatische vs. asymptotische Hemisphäre (bezüglich der Aura 20 vs. 20, bzgl. Kopfschmerz 13 vs. 13) verglichen. Dafür wurden sowohl Voxel-basierte- (FSL-VBM), als auch Oberflächen-basierte-Morphometrie (SBM, Freesurfer) genutzt. Beide Analyseverfahren wurden zum Vergleich der gesamten Hemisphären und in zuvor spezifizierte ROIs genutzt. Eine Korrektur für multiple Vergleiche wurde angewandt. Bezüglich der Migräne-Aura konnten in keiner der Analysen strukturelle Alterationen detektiert werden. Bezüglich der Kopfschmerzen zeigte sich in der VBM- Analyse eine signifikante Veränderung der grauen Substanz (Kopfschmerzseite>Nicht-Kopfschmerzseite) im inferioren frontalen Gyrus (Pars orbicularis), welche mit der Attackenfrequenz korrelierte. Diese Alteration wird durch die Autoren als morphologisches Korrelat einer strukturelle Reorganisation Schmerz-inhibitorischer Netzwerke diskutiert.

Kommentar: In dieser interessanten Arbeit gehen die Autoren der bisher schlecht adressierten Fragestellung nach, ob die Migräneaura mit strukturellen Veränderung der grauen Substanz vergesellschaftet ist. Dieses konnte nicht nachgewiesen werden. Bezüglich der sekundären Fragestellung finden die Autoren eine einzige Region mit Seitendifferenz. Eine sichere Aussage darüber, ob es sich um eine Reduktion oder Zunahme der grauen Substanz handelt ist Studiendesign- bedingt leider nicht möglich. Zudem hätten mit einer größeren Patientenzahl möglicherweise mehr veränderte Areale detektiert werden können. Zudem können Design-bedingt nicht-lateralisierte Alterationen nicht detektiert werden. Bezüglich des Verständnisses für die Pathophysiologie der Migräneaura ist die Arbeit trotzdem durchaus wertvoll, da sie die Hypothese einer reinen Funktionsstörung indirekt stützt.(SN)

Chronische Migräne – Scheinbar kein Risiko für mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz.

Mittels Diffusion-Tensor Imaging (DTI) können Veränderungen der weißen Substanz im Gehirn untersucht werden. Bisherige Arbeiten bei episodischer Migräne zeigten dabei Veränderungen der weißen Substanz, welche teilweise mit der Erkrankungsdauer und Attackenfrequenz korrelierten. In dieser neuen DTI-Studie konnten nun dagegen weder Veränderungen für chronische noch episodische Migräne verglichen mit gesunden Kontrollen nachgewiesen werden.

*****Neeb L, Bastian K, Villringer K, Gits HC, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case-control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. Headache 2015;55:241-51.*

Zusammenfassung: Die Autoren dieser Studien untersuchten Veränderungen der weißen Substanz von Patienten mit chronischer und episodischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Genutzt wurde hierzu eine Diffusions tensor (DTI) basierte Analyse mit den an einem 3T MRT akquirierten Bildern. Insgesamt wurden 34 Patienten mit chronischer und 39 Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen. Die finale Auswertung konnte mit je 21 Patienten (CM und EM) und Kontrollpersonen durchgeführt werden. Frühe DTI arbeiten nutzten Histogramm-, region-of-interest- oder voxel-basierte Analysen. Diese, wie auch andere neuere Arbeiten, hingegen nutzt die Trakt-basierter-örtliche Statistik (TBSS) mittels nichtparametrischen Permutationstest. Als Software wurde das frei verfügbare FSL-Paket eingesetzt. Sowohl die fraktionierte Anisotropie (FA), axonale Diffusivität (AD), radiale Diffusivität (RD), und mittlere Diffusivität wurden untersucht. Nach dem aktuellen Kenntnisstand spiegeln Änderungen der AD a.e. axonale Veränderungen wieder, während die RD als möglicher Parameter für Myelinschäden diskutiert wird. Reduzierte FA hingegen scheint diesbezüglich nicht trennen zu können. Statistische Analysen wurden zur Testung aller Gruppen gegeneinander gerechnet, eine zusätzliche Analyse umfasste alle Migräne Patienten (EM+CM) vs. gesunde Kontrollen. Unter Anwendung der Korrektur für multiple Vergleiche, als auch in einer unkorrigierten Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen detektiert werden. Es zeigte sich lediglich der Trend reduzierter FA bei Patienten mit chronischer Migräne im Bereich des linksseitigen Balkens.

Kommentar: Dies ist eine trotz oder insbesondere wegen des negativen Ergebnisses für EM und CM wichtige Studie. Die Studien scheinen ausreichend gepowert und methodisch korrekt durchgeführt zu sein. Bezüglich der episodischen Migräne existieren bereits diverse Vorstudien, welche Anomalitäten in multiplen verschiedenen Arealen der weißen Substanz beschrieben haben. Insgesamt sind diese Arbeiten in ihren Ergebnissen nicht konsistent. Ob diese Studie nun zu einem „richtigeren“ Ergebnis kommt kann aktuell nicht beantwortet werden. Sie setzt allerdings ein Fragezeichen hinter die teils widersprüchlichen Ergebnisse der Vorarbeiten. Insgesamt zeigen sich somit also Parallelen zu Arbeiten, die Voxel-

basierten Morphometrie nutzen, da es auch hier und insbesondere bei frühen Arbeiten zu teils erheblichen Unterschieden bei den Ergebnissen kam und kommt. (SN)

4. Kopfschmerz vom Spannungstyp

Welche Akutmedikamente sind in randomisierten Studien wirksam?

Die Autorengruppe führte eine systematische Literaturrecherche, gefolgt von einer Meta-Analyse, zum Einsatz verschiedener Substanzen zur Behandlung von Spannungskopfschmerz durch.

***Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Bendtsen L. Evidence for efficacy of acute treatment of episodic tension-type headache: methodological critique of randomised trials for oral treatments. *Pain*. 2014;155(11):2220-2228.

Zusammenfassung: Spannungskopfschmerzen sind die häufigsten Kopfschmerzen. Sie werden in den meisten Fällen mit freiverkäuflichen Analgetika behandelt. Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche zu Placebo-kontrollierten Studien zur Behandlung des episodischen Spannungskopfschmerzes durch. Sie fanden dabei 40 Studien mit insgesamt 12.143 Patienten. Der primäre Endpunkt war Schmerzfreiheit nach 2 Stunden. Die Number needed to treat um Schmerzfreiheit nach 2 Stunden zu erreichen, verglichen mit Placebo, war 8,7 für 1000 mg Paracetamol, 8,9 für 400 mg Ibuprofen und 9,8 für 25 mg Ketoprofen. Bezogen auf den Endpunkt Schmerzfreiheit oder Schmerzlinderung nach 2 Stunden, gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen Paracetamol, Naproxen, Ketoprofen und Aspirin.

Kommentar: Diese Studie zeigt, dass insgesamt die Datenlage zur Behandlung des episodischen Spannungskopfschmerzes relativ schlecht ist. Insgesamt ist die Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen schlecht. Es gibt fast keine Unterschiede zwischen Paracetamol und nicht-steroidalen Antirheumatika und Acetylsalicylsäure. Hier wären weitere prospektive randomisierte Studien wünschenswert, die insbesondere rasch lösliche Formulierungen dieser Analgetika untersuchen oder andere Applikationsformen wie beispielsweise Nasenspray. Leider haben die Autoren die Ergebnisse von Studien die Kombinationstherapie mit Monotherapie verglichen, nicht analysiert. (HCD)

5. Clusterkopfschmerz

Strukturelle Unterschiede bei Cluster-Kopfschmerzen

Die funktionelle und strukturelle Bildgebung zu Cluster-Kopfschmerzen ergab in der jüngsten Zeit unterschiedliche Resultate. Was wurde dargestellt - die Schmerzentstehung, die Schmerzverarbeitung oder allenfalls nur die Schmerzempfindung im Gesicht? Diese methodologisch gelungene Querschnittsstudie über verschiedene Phasen in der Cluster-Kopfschmerz-Erkrankung bringt mehr Licht ins Dunkle. Sie unterstützt dabei die Theorie einer Dysfunktion eines grösseren Netzwerks, nicht nur vom posterioren Hypothalamus.

****Naegel S, Holle D, Desmarattes N, Theysohn N, Diener HC, Katsarava Z, Obermann M. *Cortical plasticity in episodic and chronic cluster headache. Neuroimage Clin* 2014; 6:415-23

Zusammenfassung: Die Pathophysiologie der strikt halbseitigen, äußerst starken Kopfschmerzattacken, ist trotz des charakteristischen Phänotyps mit den autonomen Begleitsymptomen nicht gänzlich geklärt. Während frühe zerebrale Blutflussuntersuchungen mittels SPECT noch relativ unspezifische Resultate lieferten, wiesen bessere Auflösungen und neuere Methoden auf den Hypothalamus als zentrales Element hin. Die Verbindung der rhythmisch auftretenden Kopfschmerzen mit dem "inneren Zeitgeber" erschien naheliegend. Jüngere Studien stellen diese Verbindung jedoch in Frage und favorisieren eine Netzwerk-Dysfunktion vom trigeminovaskulären System, respektive der gesamten zerebralen Schmerzmatrix.

Die Arbeitsgruppe vom Westdeutschen Kopfschmerzzentrum in Essen führte eine prospektive Studie an 91 Cluster-Kopfschmerz-Patienten im Vergleich zu 78 Kontrollpersonen durch. Hierbei suchten sie mittels VBM (Voxel-basierter Morphometrie) Unterschiede bei episodischen (innerhalb und ausserhalb der Episode, "inside/outside bout") sowie chronischen Cluster-Kopfschmerzen. Für die Berechnungen mit SPM8 wurden T1-Bilder von einem 1.5 Tesla MR-Tomographen verwendet. Falls nötig wurden die Bilder vor der Bearbeitung gedreht, sodass alle einem rechtsseitigen Cluster-Kopfschmerz entsprachen. Bezüglich Alter und Geschlecht fanden sich keine Unterschiede in den Kohorten und Untergruppen. Die episodischen Cluster-Kopfschmerz-Patienten hatten - nicht signifikant - etwas häufigere und längerdauernde Attacken. Bei der Zeit zur letzten Attacke ergaben sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede in den Subgruppen (aktiv vs. inaktiv), ebenso bei der Erkrankungsdauer.

Keine Veränderung im Hypothalamus

Bei Vergleich aller Cluster-Kopfschmerz-Patienten zu den gesunden Probanden fand sich eine Verminderung im ipsilateralen Temporallappen und im kontralateralen dorsalen Hippocampus, eine Vermehrung der grauen Substanz bilateral im Kleinhirn sowie ipsilateral in der posterioren Insel. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen mit Erkrankungsdauer, Attackenfrequenz und Dauer seit der letzten Attacke.

In den Subgruppenanalysen fand sich in nahezu allen untersuchten Arealen eine vermehrte graue Substanz bei episodischen Patienten "inside bout" und eine verminderte graue Substanz bei den chronischen Cluster-Kopfschmerz-Patienten im Vergleich zu den anderen Subgruppen.

Kommentar: Diese Querschnittsstudie illustriert sehr schön die verschiedenen Zustände bei Cluster-Kopfschmerzen. Die große Patientenzahl in allen drei Subgruppen lässt stabile Vergleiche zu und stärkt die Erkenntnisse. Das pathophysiologische Verständnis bewegt sich weg von zentralen Generatoren hin zu dysfunktionalen Netzwerken.

Parallelen zwischen chronischen Clusterkopfschmerzen und anderen chronischen Schmerzen werden dargestellt und diskutiert. Streng genommen handelt es sich jedoch nicht um einen anhaltenden Schmerzzustand, sondern um ein anhaltendes Leiden, im eigentlichen Sinne eine anhaltende "inside bout"-Situation (Anmerkung: Attackenfrequenz und -dauer waren bei den episodischen Patienten sogar höher). Weshalb die Unterschiede zwischen diesen beiden "nahen Gegensätzen" trotzdem am größten sind, lässt die Diskussion über Entstehung und Verarbeitung der Schmerzen weiter offen. Insgesamt eine gelungene und umfassende Arbeit, die uns auf longitudinale Verlaufsdaten gespannt macht. (AG)

Neuropsychologische Untersuchungen beim Clusterkopfschmerz

Patienten mit Clusterkopfschmerzen weisen häufiger eine depressive Stimmungslage auf und zeigen sich durch die Erkrankung deutlich beeinträchtigt. Methodische Mängel schränken die Aussagekraft dieser Studie jedoch maßgeblich ein, so dass keine weiteren Schlüsse aus den vorliegenden Ergebnissen gezogen werden können.

* *Torkamani M, Ernst L, Cheung LS, Lambrou G, Matharu M, Jahanshahi M. The Neuropsychology of Cluster Headache: Cognition, Mood, Disability, and Quality of Life of Patients with Chronic and Episodic Cluster Headache. Headache 2015;55:287-300.*

Zusammenfassung: Die Londoner Neuropsychologen wollten untersuchen, wie sich episodischer und chronischer Clusterkopfschmerz (CK) auf die Lebensqualität, die Beeinträchtigung, die Stimmung und diverse kognitive Funktionen der Betroffenen auswirken. Es wurden 11 Patienten mit chronischem CK, 11 Patienten mit episodischem CK und 12 gesunde altersgematchte Kontrollpersonen untersucht, bei denen jeweils 11 kognitive Funktionen (Intelligenz, Exekutive, Gedächtnis) und 8 affektive Dimensionen (Angst, Depression, Beeinträchtigung) mit Fragebögen erfasst wurden. CK-Patienten erzielten signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollpersonen in den Tests zum Arbeitsgedächtnis und zur kognitiven Flexibilität. Allerdings waren diese Unterschiede von geringer klinischer Relevanz. Alle anderen kognitiven Tests verliefen unauffällig. In den affektiven Instrumenten erzielten CK-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse in den Tests, die Depression, Angst, Hoffnungslosigkeit und autonome Symptome gemessen haben. Unter den chronische CK-Patienten wurde der kritische Cut-off für das Vorliegen

einer Angststörung signifikant häufiger überschritten als unter den episodischen Patienten (75% vs. 38%). Diese Patientengruppe wies auch mehr autonome Symptome auf als die episodischen Patienten. In allen weiteren Dimensionen – auch nicht in Beeinträchtigung und Lebensqualität - unterschieden sich chronische nicht von episodischen Patienten.

Kommentar:

Die methodischen Schwächen dieser Studie sind so zahlreich und eklatant, dass hier nur die wichtigsten angemerkt werden:

Die Zellenbesetzungen (11,11,12) sind völlig „underpowered“ und haben somit eine für eine Inferenz-Statistik absolut ungenügende Trennschärfe. Eine Verallgemeinerung der empirischen Ergebnisse auf eine Population ist nicht zulässig. Konfirmatorische (beweisende) Signifikanzaussagen sind nicht zulässig. Zudem setzen die Autoren mehrere Zielkriterien gleichzeitig und gleichgewichtig ein. Dadurch müsste sich die Fallzahl wegen der notwendigen Testadjustierungen eigentlich noch einmal beträchtlich erhöhen. Konkret setzen die Autoren 19 Fragebögen mit 40 Subdimensionen ein, über die alle eine Testhypothese angelegt wurde. Durch ein solches multiples Testen in derselben Stichprobe kommt es zu einer Kumulierung des Alphafehlers (α -Fehler-Inflation) und somit zu einer hohen Wahrscheinlichkeit des Nichterkennens des Normalzustandes.

Eine Verlagerung der Perspektive weg von der Stichprobengröße und hin zur methodischen Qualität könnte die Studie doch noch bedeutsam machen. Doch auch bezüglich etwaiger Biases ist die Studie nicht unverzerrt: Die Patienten sind alle von der gleichen Klinik. Kontrollpersonen waren deren Partner. Medikationen mit z.B. kognitiv oder affektiv wirksamen Komponenten wurden nicht kontrolliert.

Zudem ist die Auswahl der Tests oft nicht nachvollziehbar: Es wurden z.T. sehr globale Screening-Tests (z.B. MMSE) eingesetzt. Die autonomen Zeichen wurden mit einem Test für Parkinson Patienten erhoben. Die Methodik ist fehlerhaft. Das Design ist unscharf. Die Ergebnisse sind nicht neu. Die Schlussfolgerungen sind überzogen. Überzeugungskraft und Erkenntnisgewinn dieser Studie sind als sehr gering einzustufen. (GF)

Literatur:

Schulz KF & Grimes DA. Sample size calculation in randomized trials: mandatory and mystical. Lancet 2005; 365: 1348–53.

6. Hemicrania continua

Botulinumtoxin ist möglicherweise auch in der Behandlung der Hemicrania continua wirksam.

Botulinumtoxin ist für die Behandlung der chronischen Migräne mittlerweile in spezialisierten Zentren etabliert, die wissenschaftliche Datenlage in den Zulassungsstudien und weiteren Untersuchungen gut abgesichert. Möglicherweise kann eine Behandlung mit Botulinumtoxin auch bei anderen chronischen

Kopfschmerzerkrankungen wirksam sein. Publiziert wurde jetzt eine Fallserie von 9 Patienten mit Hemicrania continua.

*****Miller S, Coreela F, Lagrata S, Matharu M. OnabotulinumtoxinA for Hemicrania continua: open label experiences in 9 patients. TJHP 2015;16:19*

Zusammenfassung: Die Hemicrania continua ist durch einen strikt einseitigen, kontinuierlichen Kopfschmerz moderater Intensität gekennzeichnet. Bei Exazerbation der Schmerzen kommt es zu cranial-autonomen Begleitsymptomen, zum Teil auch zu migräneartigen Begleitsymptomen. Die internationale Kopfschmerzklassifikation fordert ein Ansprechen auf Indometacin als Diagnosekriterium. Gleichwohl Indometacin meist wirksam ist, führt es bei 30% der Behandelten zu Nebenwirkungen und letztlich bei 20% zum Absetzen des Präparates. Alternativen sind die Behandlung mit Cox-2-Hemmern, Topiramat, Gabapentin, Occipitalisblockaden und anderer mit häufig unzureichender Wirksamkeit. Auch Neurostimulationsverfahren, wie die Occipitalisstimulation, wurden eingesetzt. Bislang wurden zwei Kasuistiken einer Botulinumtoxinbehandlung bei Hemicrania continua publiziert. Die Autoren aus dem Queen Square Hospital in London stellen nun eine Serie von 9 Patienten mit Hemicrania continua, die sie mit Botulinumtoxin behandelten, vor. Eingesetzt wurde das Therapieschema der PREEMPT-Studien, wie es für die Migräne etabliert ist. 6 der 9 Patienten waren Frauen, das mittlere Alter lag bei 48 Jahren, die Erkrankungsdauer bei im Mittel 8 Jahren. Alle zeigten bei Schmerzexazerbation cranial-autonome Symptome, sechs zeigten darüber migränetypische Begleitsymptome, drei auch Auren. Bei vier Patienten wurde zusätzlich die Diagnose einer episodischen Migräne, bei einem die Diagnose eines idiopathischen Stabbing Headache gestellt. Acht der Patienten hatten Indometacin wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen, zwei hatten eine Zunahme ihrer Migräne unter der kontinuierlichen Indometacin-Therapie berichtet. Bei 3 der 9 Patienten war bereits eine occipitale Nervenstimulation durchgeführt worden, hier wurden die entsprechenden occipitalen Areale bei der Injektion ausgelassen. Erhoben wurden die Schmerzintensität und ein Score (Headache-Load), der aus täglicher Schmerzdauer in Stunden und Schmerzintensität erhoben wurden. Die Beeinträchtigung wurde mit dem HIT-6 und dem MIDAS erfasst, das psychische Befinden mit dem HADS. Als Responder galten Patienten, die eine mindestens 50%-ige Reduktion der moderaten oder schweren Kopfschmerztagen erfuhren, weitere Outcome-Parameter waren 30% und 50% Verbesserung im Headache-Score und den Kopfschmerztagen. Im Mittel wurden 167 Einheiten Botulinumtoxin (Spanne: 110-185 Einheiten) bei jeder Behandlung injiziert. Fünf Patienten zeigten einen Rückgang der moderaten und schweren Kopfschmerztagen um 50% oder mehr, sechs Patienten eine $\geq 30\%$ Respons. Die mittlere Reduktion der Kopfschmerztagen lag bei 90% und der Rückgang schwerer Kopfschmerztagen bei 80%. Der Headache-Load-Score zeigte eine mittlere Verbesserung um 62%. Im Mittel hielt die Verbesserung der Responder 11 Wochen an (Spanne: 6-20 Wochen). 5 Patienten berichteten eine Verbesserung um 80% oder mehr. Der HIT-6 sank im Mittel um 12 Punkte (als klinisch relevant gilt eine Verbesserung um 3 Punkte), der MIDAS-Score sank um 51 Punkte. Nebenwirkungen wurden bei 3 Patienten beobachtet (einmal Ptose, einmal M. frontalis-Überaktivität und einmal vorübergehende Kopfschmerzverschlechterung). Die Patienten

erhielten in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit zwischen 2 und 6 Behandlungen mit Botulinumtoxin.

Kommentar: Es ist erfreulich, dass Erfahrungen mit Botulinumtoxin auch bei weiteren Kopfschmerzerkrankungen als der Migräne publiziert werden. Gerade die Hemicrania continua ist aufgrund der nicht selten unzureichenden Verträglichkeit von Indometacin immer wieder therapeutisch eine Herausforderung. Sicherlich ist der stets vorgebrachte Einwand korrekt, dass Erfahrungsberichte aus offenen Fallserien zurückhaltend zu interpretieren sind. Tatsächlich weiß niemand, wie viele Patienten darüber hinaus erfolglos mit Botulinumtoxin behandelt wurden und eben nicht publiziert sind, der Publikationsbias könnte erheblich sein. Es ist jedoch nicht realistisch anzunehmen, dass man zu jeder auch noch so seltenen Kopfschmerzerkrankung eine placebokontrollierte Studie, zugleich welcher Therapie auch immer, durchführen könnte. Das Ansprechen der Hemicrania continua auf die Behandlung mit Botulinumtoxin bei der Mehrzahl der hier vorgestellten Patienten spricht vor allem für einen nicht migränespezifischen Wirkmechanismus des Botulinumtoxins. Diskutiert werden der Einfluss auf die periphere und zentrale Sensitivierung auf die Ausschüttung von CGRP und anderen Neurotransmittern. Sollten diese Hypothesen korrekt sein, ist es nicht verwunderlich, dass andere Kopfschmerzerkrankungen, bei denen diese Mechanismen ebenso relevant sind wie bei der Migräne, ebenfalls ein Ansprechen auf Botulinumtoxin zeigen. Die Fallserie kann ermutigen, eine in der Regel gut verträgliche Behandlung mit Botulinumtoxin bei Unverträglichkeit einer ausreichend hohen Indometacin-Dosis einzusetzen. Diese Fallserien können genutzt werden, um gegenüber den Kostenträgern eine entsprechende Erstattung auch wissenschaftlich begründen zu können. (CG)

7. Symptomatischer Kopfschmerz

Symptomatischer Kopfschmerz bei Vertebralis-Dissektion

Die Kopfschmerzen bei Vertebralis-Dissektionen beginnen meist akut und haben einen pulsierenden Charakter mit hoher Intensität und werden ipsilateral okzipital und nuchal wahrgenommen.

****Kim JG, Choi JY, Kim SU, Jung JM, Kwon DY, Park MH, Oh K. Headache characteristics of uncomplicated intracranial vertebral artery dissection and validation of ICHD-3 beta diagnostic criteria for headache attributed to intracranial artery dissection. Cephalalgia. 2015;35(6):516-526.*

Zusammenfassung: Ein typisches Symptom der Vertebralis-Dissektion ist der ipsilaterale Kopfschmerz im Bereich von Hinterkopf und Nacken. Die Kolleginnen und Kollegen aus Süd-Korea haben 6 eigene Patienten und 8 Patienten aus der Literatur mit unkomplizierten Vertebralis-Dissektionen gesammelt und die Kopfschmerzcharakteristika beschrieben. Bei

allen Patienten waren die Kopfschmerzen das initiale Symptom der Vertebralis-Dissektion. Im Mittel vergingen 10 Tage zwischen Beginn der Kopfschmerzen und Vorstellung in einer neurologischen Klinik. 36% der Patienten hatten eine vorbestehende Migräne. Bei 80% begann der Kopfschmerz plötzlich. 70% der Patienten berichteten über einen Dauerkopfschmerz, der üblicherweise ipsilateral und okzipito-nuchal auftrat. 93% der Patienten gaben eine hohe Kopfschmerzintensität an. In der Regel sprachen die Kopfschmerzen nicht auf Analgetika an. 64% beschrieben den Kopfschmerz als pulsierend und pochend und 5 der 14 Patienten beschrieben ihn als stechend. Die Hälfte der Patienten gab eine Verstärkung der Kopfschmerzen bei Bewegung des Kopfes an. Die Mittlere Dauer des Kopfschmerzes betrug 30 Tage. Bezogen auf die Kriterien der International Classification of Headache Disorders-3 beta waren einige Charakteristika nicht erfüllt wie beispielsweise der Punkt C 2, dass der Kopfschmerz innerhalb eines Monats abklingen sollte. Die anderen Kriterien wurden relativ gut erfüllt.

Kommentar: Dies ist eine kleine Studie, die aber zum ersten Mal detaillierte Kopfschmerzcharakteristika von Patientinnen und Patienten mit Vertebralis-Dissektionen beschreibt. Die Studie zeigt, dass einige der Charakteristika die in der ICHD-Klassifikation gefordert werden, gut erfüllt werden, wie beispielsweise der akute Beginn und die hohe Kopfschmerzintensität. Andere Charakteristika wie die Forderung dass der Kopfschmerz innerhalb von 30 Tagen abklingen sollte, wurden nur bei der Hälfte der Patienten erfüllt. Für den klinischen Alltag ist bedeutsam, dass bei Patientinnen und Patienten mit neu-aufgetretenen okzipitalen und nuchalen Kopfschmerzen hoher Intensität im Alter unter 50 Jahren eine Vertebralis-Dissektion ausgeschlossen werden muss. (HCD)

