

KOPFSCHMERZ NEWS

Aktuelle Literatur

zur Pathophysiologie

und Behandlung

von Kopfschmerzen



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. G. Fritsche, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (GF)
- PD Dr. med. D. Holle-Lee, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DHL)
- Prof. Dr. Karl Meßlinger, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen (KM)
- Dr. med. S. Nägel, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (SN)
- 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)

Redaktion:

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

• 27. Jahrgang • Nummer 2 • Juni 2016 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma Allergan, Frankfurt
- 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:	Seite:
1. Migräne, Epidemiologie	4-5
2. Migräne, Klinische Präsentation	5-6
3. Migräne, Pathophysiologie	6-9
4. Migräne, Akuttherapie	9-10
5. Migräne, Prophylaktische Therapie	10-15
6. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	15-19
7. Sekundäre Kopfschmerzen	19-20
8. Nervus vagus-Stimulation	20-22
9. Trigeminusneuralgie	22
10. Clusterkopfschmerz	23-24

©2016 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 27. Jahrgang der Kopfschmerz-News begrüßen.

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

Menopause und Migräne

Die Perimenopause stellt eine Phase erhöhter Vulnerabilität für eine hochfrequente Migräne dar. Auch in der Menopause ist im Vergleich zur Prämenopause das Risiko für eine hochfrequente (> 10 Tage/Monat) Migräne erhöht, was höchstwahrscheinlich daran liegt, dass in dieser Phase häufiger ein Medikamentenübergebrauch besteht und die Patientinnen öfter an einer Depression leiden.

**** *Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause are associated with high frequency headache in Women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and prevention study. Headache 2016;56:292-305.*

Zusammenfassung:

Für diese Querschnittsstudie wurden Daten von der amerikanischen Migräneprävalenz- und Präventionsstudie (AMPP) ausgewertet. Bei der AMPP Studie handelt es sich um eine groß angelegte longitudinale (2004 bis 2009) populationsbasierte Studie mit umfangreichen Migränefragebögen, die von den angeschriebenen Personen selbst ausgefüllt wurden. Für die vorliegende Studie wurden die Daten von 2006 ausgewertet, in diesem Jahr wurden detaillierte Fragen zum Menstruationszyklus gestellt. Das primäre Studienziel war, zu bestimmen wie hoch das Risiko ist, in der perimenopausalen bzw. menopausalen Phase im Vergleich zur Prämenopause an einer hochfrequenten Migräne (> 10 Tage/Monat) zu leiden. Die Ergebnisse wurden nach Anpassung soziodemographischer Faktoren bzw. nach Anpassung weiterer möglicher Einflussfaktoren, nämlich Einnahme einer Prophylaxe, BMI, Medikamentenübergebrauch und Depression statistisch ausgewertet. Als sekundäres Studienziel wurde untersucht, ob eine Zunahme von hochfrequenter Migräne in Zusammenhang mit der frühen oder späten Phase der Peri-/Menopause steht. Insgesamt wurden 3664 Patientinnen zwischen 35 und 65 Jahren mit episodischer Migräne rekrutiert, davon waren 1263 in der Prämenopause, 1283 in der Perimenopause (frühe Phase 592, späte Phase 691) und 1118 Patientinnen in der Menopause (frühe 513, späte 605). In der Prämenopause war eine hochfrequente Migräne mit 8%, in der Perimenopause mit 12,2 % und in der Menopause mit 12% vertreten. Das Risiko an einer hochfrequenten Migräne zu leiden war nach Anpassung soziodemographischer Daten sowohl in der Perimenopause als auch in der Menopause statistisch signifikant erhöht (Perimenopause OR 1,62, Menopause OR 1,76). Nach Anpassung sämtlicher oben erwähnter Einflussfaktoren war das Risiko in der Perimenopause weiterhin signifikant erhöht (OR 1,42), hingegen in der Menopause nur mehr geringfügig erhöht (OR mit 1,27 nicht signifikant). Eine begleitende Depression und Medikamentenübergebrauch sind mit einem signifikant gesteigerten Risiko für eine hochfrequente Migräne (OR 2,15 bzw. OR 7,07) assoziiert. Diese beiden Einflussfaktoren waren in der Menopause häufiger.

In der frühen Menopause war das Risiko für eine hochfrequente Migräne nur nach Anpassung der soziodemographischen Faktoren signifikant erhöht (OR 1,42), hingegen nicht nach Anpassung aller Faktoren, das Risiko in der späten Perimenopause war sowohl nach Anpassung der soziodemographischen Daten als auch sämtlicher anderer Faktoren signifikant (OR 1,86 bzw. OR 1,72). In der Menopause hingegen wurde nur in der frühen Phase nach Anpassung allein der soziodemographischen Daten ein erhöhtes

Risiko für eine hochfrequente Migräne festgestellt (OR 1.74), nicht nach Anpassung aller Faktoren und nicht in der späten Menopause.

Aus den Ergebnissen werden folgende Schlussfolgerungen gezogen: die Perimenopause ist eine Phase mit erhöhter Vulnerabilität für hochfrequente Migräne. Am wahrscheinlichsten ist es, dass in der Menopause Depression und Medikamentenübergebrauch(2,3-fach häufiger) für das Auftreten der hochfrequenten Migräne verantwortlich sind. Die Studie beschäftigt sich nicht mit der Migräneprävalenz sondern mit dem Auftreten hochfrequenter Migräne. Es kann also keine Aussage über die absolute Prävalenz der Migräne in der Perimenopause bzw. Menopause im Vergleich zur Prämenopause getroffen werden, es können nur Aussagen zur hochfrequenten Migräne getroffen werden.

Kommentar:

Die Stärke der Studie ist, dass es sich um eine sehr große populationsbasierte Untersuchung handelt (3664 Patientinnen rekrutiert), bei der gut validierte Fragebögen verwendet wurden. Bei der Auswertung wurden verschiedenste wichtige Einflussfaktoren, die die Migränezfrequenz zweifelsohne beeinflussen können berücksichtigt. Schade ist es, dass keine zusätzlichen Aussagen zur Prävalenz der Migräne in den verschiedenen Reproduktionsphasen gemacht werden können und keine Unterteilung in Migräne mit und ohne Aura bzw. isolierte Auren stattfand. (GJS)

2. Migräne, Klinische Präsentation

Prodromalsymptome - mehr als nur Anamnesespielerei

Lange herrscht Einigung darüber, dass die Migräneattacke deutlich vor dem einsetzenden Kopfschmerz beginnt. Allgemein bekannt und offensichtlich ist dies bei der Migräne mit Aura. Oft subtiler sind die Symptome der Prodromalphase, welche der Kopfschmerzattacke bis zu 48 Stunden vorausziehen können. Diese Studie untersucht die Prodromi selbst wie auch Ihren Zusammenhang mit anderen Charakteristika der Migräne.

***Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Häggström J, Linde M, et al. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. Cephalalgia. 2015 Dec 6;333102415620251.

Zusammenfassung:

In dieser Studie wurden binnen 11 Jahren 2219 Migränepatienten (bei ca. 3400 verschickte Fragebögen) und 491 Personen mit „non-migraine-headache“ aus finnischen Migränefamilien mittels Fragebogen bezüglich 14 vordefinierten Prodromalsymptomen, demographischen Faktoren und Migränecharakteristika befragt. 77% der Migränepatienten (53% mit Aura) berichteten über Prodromalsymptome (PS). Im Mittel ergab sich eine Anzahl von drei verschiedenen Symptomen. Bei den Befragten welche die ICHD3Beta-Kriterien der Migräne nicht erfüllten hingegen berichteten nur 30% das Auftreten von im PS. Die am häufigsten berichteten PS waren, Gähnen, Stimmungsschwankungen, Lethargie, Nackenbeschwerden und Photophobie. Isoliert betrachtet waren Faktoren für stärkere und mehr PS weibliches Geschlecht, Kopfschmerz -frequenz, -dauer und -intensität, Einschränkung der Arbeitsfähigkeit, nötige Bettruhe sowie das Auftreten von Migränebegleitsymptome. Eine diskrete Erhöhung der PS konnte für die Migräne mit Aura (insbesondere hemiplegische Auren)

beobachtet werden. Interessanterweise zeigte sich Gähnen besonders oft zusammen mit Stimmungsschwankungen, Lethargie oder Craving.

Kommentar:

In diese Studie zeigten sich alle Parameter der Migränestärke assoziiert mit einer größeren Beeinträchtigung durch Prodromalsymptome. Die beobachtete Assoziation mit dem Geschlecht ist wahrscheinlich auch in diesem Kontext zu interpretieren, da Frauen im Schnitt unter stärkerer Migräne leiden als Männer. Die Studie hat einige methodische bedingte Limitationen. Sie repräsentiert kein normales Kollektiv, ist retrospektiv und mit geschlossenen Fragen durchgeführt, was ein erhöhtes Risiko für eine Recall-bias bedingt. Diese Studie bestätigt aber mit großer Patientenzahl den klinischen Eindruck des Zusammenhangs zwischen Migräne- und Prodromalsymptomstärke. (SN)

3. Migräne, Pathophysiologie

Im Periost von Patienten mit chronischer Migräne sind Gene exprimiert, die für Entzündungsprozesse kodieren – weitere Hinweise auf extrakraniale Quellen von Migräneschmerz.

Bei Patienten mit chronischer Migräne wurden Biopsate aus dem Periost des Schädels im occipitalen Bereich entnommen und daraus die Gentranskripte (mRNA) bestimmt, als Vergleichsgruppe wurden Parkinsonpatienten ohne Kopfschmerzen untersucht. Bei den Migränepatienten fanden sich 26 differentiell hochregulierte Gene, von denen die meisten für proinflammatorische Proteine kodieren. Das entzündlich veränderte Periost spricht dafür, dass bei chronischer Migräne auch nozizeptive Vorgänge außerhalb des Schädels zum Kopfschmerzgeschehen beitragen.

***** Perry CJ, Blake P, Buettner C, Papavassiliou E, Schain AJ, Bhasin MK, Burstein R. *Upregulation of inflammatory gene transcripts in periosteum of chronic migraineurs: Implications for extracranial origin of headache. Ann Neurol. 2016; 79: 1000-1013.*

Zusammenfassung

Für die Untersuchung wurden 18 Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Druckschmerzempfindlichkeit im Bereich der Nn. occipitales und der Nackenmuskulatur rekrutiert, bei 15 Patienten waren die IHS-Kriterien für chronische Migräne erfüllt. Die Patienten waren für eine Dekompressionsoperation vorgesehen. Als Vergleichsgruppe wurden 7 Patienten mit M. Parkinson ohne Kopfschmerz-Vorgeschichte untersucht, die sich einer Operation zur Tiefenhirnstimulation unterzogen. Von allen Patienten wurden intraoperativ kleine Proben aus dem Periost des Operationsbereichs entnommen und daraus mit Hilfe modernster molekulargenetischer Techniken das Transkriptom untersucht, d.h. die spezifischen mRNAs, die im Vergleich zur Kontrollgruppe im Gewebe entweder hoch- oder herunterreguliert waren. Insgesamt wurden 37 Gene identifiziert, von denen 26 verstärkte und 11 verminderte Expression zeigten. Die meisten der verstärkt exprimierten Gene kodieren für proentzündliche Zytokine, z.B. Interleukin 6 (IL-6), während den vermindert gebildeten Genprodukte Aufgaben bei der Apoptose und Osteoklastendifferenzierung zukommen. Mit Hilfe einer Netzwerkanalyse konnten aus

dem Transkriptom auch die wahrscheinlichen funktionellen Zusammenhänge der Genprodukte erschlossen werden. Das Netzwerk verbindet Immunantworten und Entzündungsvorgänge, wobei IL-6 mit den meisten anderen Genprodukten funktionell in Verbindung steht. Daraus kann geschlossen werden, dass sich im Periost Entzündungsvorgänge abspielen, die zur Aktivierung von nozizeptiven trigeminalen Afferenzen und damit zum Kopfschmerz beitragen.

Kommentar

Für diese schwer zu reproduzierende, hochrangig publizierte Arbeit hat der Seniorautor als Neurologe und Neurophysiologe die einmaligen Vernetzungsmöglichkeiten von Harvard genutzt und sich mit Chirurgen und Molekulargenetikern zusammengetan. Er arbeitet bereits seit Jahren mit der Hypothese, dass es zwei Kategorien von Migräneschmerz gibt, dem „exploding“ und dem „imploding headache“, wobei letztere Entität wesentlich durch extrakranielle Strukturen beeinflusst sein soll. Dafür spricht unter anderem, dass die perikranielle Injektion von Botulinumtoxin vor allem bei Patienten mit chronischer Migräne und dem „imploding headache“ Typ wirksam ist.¹ Bislang glaubte man meist, dass die Verbindung von extra- und intrakraniellen nozizeptiven Vorgängen durch konvergenten afferenten Zustrom auf der Ebene der sekundären Neurone im spinalen Trigeminuskern zu erklären ist. Daneben gab es sehr alte anatomische Beobachtungen, dass Nervenfasern der Dura mater in die Schädeldecke hineinziehen, und in jüngeren Jahren hat man ähnliche Befunde an der Maus wieder entdeckt.² Erst kürzlich konnte aber durch neuronales Tracing auch an menschlichem Material und durch verschiedene tierexperimentelle funktionelle Untersuchungen zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass Kollaterale von sensorischen Hirnhautafferenzen durch Suturen und Knochenkanälen aus dem Schädel herausziehen und Periost sowie tiefe Schichten der perikraniellen Muskulatur innervieren.^{3,4} So muss man davon ausgehen, dass die meningeale Nozizeption und das Kopfschmerzentstehen auch beim Menschen durch extrakranielle Vorgänge und Manipulationen beeinflussbar sind. Dazu gehören wohl auch Entzündungsvorgänge des Periosts, die in der hier diskutierten Arbeit auf der Ebene der mRNA untersucht worden sind. Die hochregulierten Genprodukte betreffen klassische Interleukine und Mediatoren wie IL-6 oder das TNF α -induzierte Protein, aber auch viele unbekanntere Produkte, die alle mit Zelladhäsion, Aktivierung des Immunsystems und Entzündungsantworten zu tun haben, während die herunter regulierten Gene meist mit apoptotischen Vorgängen assoziiert sind. Die Genprodukte bilden ein Netzwerk von Funktionen, das erst durch eine komplizierte Analyse sichtbar wird, und in dem IL-6 eine zentrale Stellung einnimmt. Dieses Zytokin ist allerdings bei vielen Erkrankungen von Bedeutung (z.B. Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, Krebs), so dass die Entzündungsvorgänge nicht als spezifisch für chronische Migräne gelten können. Seit der Blütezeit der neurogenen Entzündungshypothese, auf deren Tradition auch die wissenschaftliche Arbeit des Seniorautors aufbaut, wird die Bedeutung von Entzündungsvorgängen bei der Migräneentstehung immer wieder in modifizierter Form diskutiert, neuerdings auch im Kontext mit Zytokinen.⁵ Insofern stellt die vorliegende Publikation keine grundsätzlich neue Hypothese auf, sondern konkretisiert die Vorstellung, dass Entzündungsvorgänge bei der Migränepathologie eine wichtige Rolle spielen können, was ja bereits die alte klinische Erfahrung der therapeutischen Wirksamkeit antiphlogistischer Substanzen bei Migräne nahelegt. (KM)

Literatur:

1. Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa ZH, Ward TN, Smith P, Burstein R. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with Botulinum Toxin A. *Pain* 2006; 125: 286-95
2. Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, Burstein R. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *J Comp Neurol.* 2009; 515: 331-348
3. Schueler M, Messlinger K, Dux M, Neuhuber WL, De Col R. Extracranial projections of meningeal afferents and their impact on meningeal nociception and headache. *Pain* 2013; 154: 1622-1631
4. Schueler M, Neuhuber WL, De Col R, Messlinger K. Innervation of rat and human dura mater and pericranial tissues in the parieto-temporal region by meningeal afferents. *Headache* 2014; 54: 996-1009
5. Zhang X, Burstein R, Levy D. Local action of the proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 on intracranial meningeal nociceptors. *Cephalalgia* 2012; 32: 66-72

Häufige Nutzung moderner Bildschirmmedien ist mit dem Auftreten von Migräne im jungen Erwachsenenalter assoziiert

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Kopfschmerzen und häufigem TV-Konsum ist seit längerem bekannt. Neue Daten zeigen nun, dass neben häufigem Fernsehen auch die häufige Verwendung anderer Medien (Computer, Tablet, Smartphone) mit einem gehäuften Auftreten von Migräne assoziiert ist. Dies könnte zur hohen Prävalenz von Migräne unter Studenten beitragen.

****Montagni I, Guichard E, Carpenet C, Tzourio C, Kurth T. Screen time exposure and reporting of headaches in young adults: A cross-sectional study. Cephalalgia. 2015 Dec 2. pii: 0333102415620286. [Epub ahead of print]*

Zusammenfassung:

In dieser Cross-sektionalen Studie unter 4927 Teilnehmern der französischen i-Share-Kohorte (Internet-basiertes Students health Research Enterprise-Projekt) wurde der Zusammenhang zwischen der Nutzung von Bildschirmmedien („Screen time exposure“) und dem Auftreten von Kopfschmerzen und Migräne bei jungen Erwachsenen untersucht. Hierbei handelte es sich um Studenten Französisch-sprechender Universitäten sowie höherer Bildungseinrichtungen. Die Bildschirmexpositionszeiten wurden mittels eines Fragebogens erhoben, wobei 5 verschiedenen Aktivitäten abgefragt wurden: 1. Arbeiten am Computer/Tablet; 2.) Videospiele am Computer/Tablet; 3.) im Internet surfen am Computer/Tablet; 4.) TV oder Video schauen auf einem Computer/Tablet; 5.) ein Smartphone verwenden. Dabei wurde der Medienkonsum anhand einer 6-Punkte-Skala bewertet: 0=nie; 1=weniger als 30 Minuten; 2= 30 Minuten bis 2 Stunden; 3= 2 Stunden bis 4 Stunden; 4=4 bis 8 Stunden, 5= mehr als 8 Stunden.

Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 20,8 Jahre, wobei $\frac{3}{4}$ der Teilnehmer Frauen waren. Studenten mit den längsten Medien-Expositionszeiten zeigten dabei ein erhöhtes Risiko für Migräne (Odds Ratio (OR) 1,37) verglichen mit Studenten ohne Kopfschmerzen und mit niedrigeren Medienexpositionszeiten. Dies war vor allem für Migräne mit Aura der Fall (OR 1,50). Ein erhöhtes Auftreten anderer Kopfschmerzarten fand sich dabei bei hohem Medienkonsum nicht.

Kommentar:

Viele Menschen verbringen heutzutage lange Zeiten vor dem Bildschirm, sowohl im beruflichen als auch im privaten Rahmen. Die nachgewiesene Assoziation zwischen langen Bildschirm-Expositionszeiten und Migräne ist daher gesamtgesellschaftlich durchaus relevant. Allerdings sind einige Schwächen der Studie zu beachten. Leider handelt es sich bei den erhobenen Daten nicht um prospektiv longitudinales Studiendesign, was die Aussagekraft deutlich erhöhen würde. Zudem basieren die Daten auf von Studenten eigenständig ausgefüllten Fragebögen, so dass auch hier Fehlermöglichkeiten liegen können.

Für zukünftige Studien wird eine interessante Fragestellung sein sein, ob eine Veränderung des Medienkonsums auch zu einer Änderung der Migränehäufigkeit/intensität führt. Trotzdem sollten Patienten schon jetzt über einen möglichen Zusammenhang informiert werden, da es sich hierbei um eine oftmals leicht umzusetzende Modifikation des Alltags handelt. (DHL)

4. Migräne, Akuttherapie**Akuttherapie der hemiplegischen Migräne sowie der Basilaris-Migräne: Was ist erlaubt?**

Triptane als auch Dihydroergotamine können zur Akuttherapie einer hemiplegischen Migräneattacke bzw. Attacke im Rahmen einer Basilaris-Migräne ohne erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse eingesetzt werden.

***Mathew PG, Krel R, Buddhdev B, Ansari H, Joshi SG, Spinner WD, Klein BC.*

A retrospective analysis of triptan and the use for basilar and hemiplegic migraine.

Headache. 2016 Apr 8. doi: 10.1111/head.12804. [Epub ahead of print]. PMID:27062528

Zusammenfassung:

Laut medizinischer Fachinformation und Beipackzettel sind Dihydroergotamine (DHE) als auch Triptane nicht für die Attackentherapie einer hemiplegischen oder basilären Migräne zugelassen. Hintergrund ist die Befürchtung eines erhöhten Risikos für ischämische Ereignisse, insbesondere Schlaganfälle, bei dieser Patientengruppe. Bisherige Fallserien über den Einsatz dieser Medikamente bei diesen Patienten aus Finnland (47 Patienten) und den USA (13 Patienten) berichteten über keine entsprechenden Ereignisse. In der hier nun publizierten retrospektiven Analyse wurden die Datenblätter von vier amerikanischen Kopfschmerzzentren für verschiedene Erhebungszeiträume bezüglich der Behandlung von Attacken einer Migräne mit Hirnstamm-Aura (BM) bzw. hemiplegischen Aura (HM) (nach ICDH II) mit einem Triptan bzw. DHE i.v. und dem Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Insgesamt wurden 67 Patienten mit BM und 13 Patienten mit HM eingeschlossen, 45 Patienten erhielten Triptane und 35 Patienten DHE. Kein einziges ischämisches Ereignis wurde berichtet. Für die Triptan-Gruppe wurden von 5 Patienten Nebenwirkungen (Flush, Albträume, GI-Beschwerden, Dystonie des Nackens, Schwellungsgefühl Hals) und in der DHE-Gruppe ebenfalls von 5 Patienten (2x Gefühl der Brustenge, Dystonie (nach gleichzeitiger Haldolgabe!!), transiente asymptomatische T-Wellen Inversion ohne Troponinanstieg, Agitation) Nebenwirkungen berichtet. Statistisch schließt diese Beobachtung eine Ereignisrate größer als 4,5% aus und für HM größer als 23%.

Kommentar:

Diese kleine retrospektive Fallserie bestätigt, was in der klinischen Praxis schon alltäglich umgesetzt wird. Es ergeben sich keine Hinweise für eine primär größere Nebenwirkungsrate bei Behandlung einer Migräne mit Aura mit Triptanen und hier

wird dieses auch auf die Sonderformen hemiplegische Migräne und Migräne mit Hirnstammauren ausgedehnt. Auch für die Gabe von DHE i.v. scheint diese zu gelten. Die Autoren weisen in der Diskussion mit Recht daraufhin, dass die Definition der Migräne mit Hirnstammaura zu diskutieren ist, da die aufgeführten Symptome teilweise sicher auch einen kortikalen Ursprung haben können (Bewusstseinsbeschränkung, Schwindel, Hyperakusis, Gesichtsfeldeinschränkung nasal als auch temporal, beidseitige gleichzeitige Paraesthesien, Ataxie), so dass es sich bei einigen der Patienten auch um beidseitige kortikale Phänomene handeln dürfte. Patienten mit einer solchen Symptomatik können aber wenn notwendig mit einem Triptan behandelt werden. (AS)

5. Migräne, Prophylaktische Therapie

Onabotulinumtoxin A und Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Eine italienische Studie untersuchte die Langzeiteffekte einer Behandlung mit Onabotulinumtoxin A bei Patienten mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch.

***Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Pini LA. Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment. J Headache Pain. 2016 ;17(1):48.*

Zusammenfassung:

In den beiden PREEMPT Studien zeigte sich eine Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A bei der chronischen Migräne sowohl bei Patienten mit und ohne Medikamenten-induziertem Dauerkopfschmerz (1). In der PREEMPT Studie war allerdings die Behandlungsdauer mit Onabotulinumtoxin im verblindeten Abschnitt auf 6 Monate beschränkt mit einer 6-monatigen offenen Behandlungsphase. Jenseits von 12 Monaten Behandlungszeit liegen keine Daten vor. Die italienischen Autoren verfolgten 57 Patienten mit chronischer Migräne, Medikamentenübergebrauch und einer Therapie mit Onabotulinumtoxin A. Sie erfassten die Kopfschmerzhäufigkeit, die Einnahme von Akut-Medikation, die Schmerzintensität, Angst- und Depressionssymptome sowie die Lebensqualität und die kopfschmerzbedingte Behinderung. 80% der Patienten waren Frauen und das mittlere Alter betrug 50 Jahre. Die am häufigsten übergebrauchten Medikamente waren Triptane, nicht-steroidale Antirheumatika und Codein. Die Behandlung mit Onabotulinumtoxin erfolgte alle 3 Monate über mindestens 7 Zyklen. Zwischen dem Behandlungsbeginn und dem Beobachtungsende nach 18 Monaten, kam es zu einer signifikanten Besserung der Kopfschmerzen und der Einnahme von Schmerz- und Migränemitteln. Weitere signifikante Verbesserungen fanden sich im HIT-6 Score und in der Lebensqualität. Die Depressions- und Angstskalen zeigten keine Veränderung.

Kommentar:

Diese offene Beobachtungsstudie belegt eine anhaltende Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A über einen Zeitraum von 18 Monaten bei Patienten mit chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauch. Die Wirkung umfasste nicht nur eine Besserung der Kopfschmerzhäufigkeit und der Lebensqualität, sondern auch eine signifikante Reduktion der Einnahme von Akut-Medikamenten. Durch diese

Beobachtungsstudie werden die Empfehlungen gestützt, in dieser Patientengruppe zunächst eine Migräne-Prophylaxe mit Onabotulinumtoxin A oder Topiramate zu beginnen. Wenn diese nicht in der Lage ist, die Einnahme von Akut-Medikation unter die kritische Grenze von 10 bis 15 Tage im Monat zu drücken, muss dann ein formaler Medikamentenentzug erfolgen. (HCD)

1. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.

AMG 334 ein monoklonaler Antikörper gegen CGRP zur Prophylaxe der episodischen Migräne

Eine 70 mg Dosis von AMG 334 einem Antikörper gegen der CGRP-Rezeptor, injiziert alle 4 Wochen ist in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam und rechtfertigt den Einsatz in einer größeren Phase III Studie zur Prophylaxe der episodischen Migräne.

****Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):382-390.*

Zusammenfassung:

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) ist ein wichtiger Botenstoff in der Pathophysiologie der Migräne. CGRP wird während Migräne-Attacken ausgeschüttet. Die parenterale Gabe von Sumatriptan reduziert die CGRP-Spiegel dramatisch und in zeitlicher Assoziation mit der Besserung der Migräne-Symptome. Daher wurden humanisierte Antikörper gegen das Peptid selbst oder gegen den CGRP-Rezeptor entwickelt mit der Intention diese Substanzen als Prophylaktika einzusetzen. Für eine Reihe der CRGP-Antagonisten liegen bereits die positiven Daten von Phase II Studien vor. AMG 334 ist ein humanisierter IgG-2 monoklonaler Antikörper, der hochpotent und selektiv an den CRGP-Rezeptor bindet. Die Halbwertszeit beträgt 21 Tage und der Antikörper muss subkutan einmal im Monat injiziert werden. Er hat eine Größe, die es ihm nicht erlaubt die Bluthirnschranke zu überwinden und zentrale CRGP-Rezeptoren anzugreifen.

Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, in die Migräne-Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen wurden. Es handelte sich um eine Dosisfindungsstudie, in der AMG 334 7mg, 21mg und 70mg mit Placebo verglichen wurden. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migränetage pro Monat zwischen einer Baseline von 4 Wochen und der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Außerdem wurden Nebenwirkungen erfasst. Nach der randomisierten Studie konnten die Patienten in eine offene Studie wechseln.

Zwischen August 2013 und Juni 2014 wurden 483 Patienten in die Studie eingeschlossen. 160 erhielten Placebo, 108 7mg, 108 21mg und 107 70mg AMG 334. Der

Antikörper wurde alle 4 Wochen subkutan injiziert. Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt und 82% waren Frauen. Die mittlere Dauer der Migräne betrug 20 Jahre, die durchschnittliche Zahl der Migränetage pro Monat betrug 8,7 und die Zahl der Migräne-Attacken 5,4. Unter Placebo betrug die Reduktion der Migränetage pro Monat 2,3. Unter 7mg AMG 334 betrug die Reduktion 2,2 Tage und war nicht signifikant von Placebo unterschiedlich. Die Reduktion für die 21mg Dosis betrug 2,4 Tage und war ebenfalls nicht signifikant von Placebo unterschieden. Die 70mg Dosis war signifikant wirksamer und führte zu einer Reduktion um 3,4 Migränetage pro Monat. Dieser Unterschied war mit einem P-Wert von 0,021 signifikant. Die 50% Responderrate betrug 30% für Placebo, 29% für 7mg AMG 334, 34% für 21mg AMG 334 und 46% für die 70mg Dosis. Dieser Unterschied war für die hohe Dosis signifikant. AMG 334 wurde sehr gut vertragen. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen die mit der Behandlung assoziiert waren. Alle anderen Nebenwirkungen waren in der Placebogruppe gleich häufig wie in den 3 Verum-Gruppen. Neun der 316 Patienten, entsprechen 2%, entwickelten neutralisierende Antikörper. Bei den Laboruntersuchungen ergaben sich keine Veränderungen.

Kommentar:

Die Ergebnisse des Antikörpers der Firma Amgen sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Phase II Studien der CGRP-Antikörper von Lilly, Teva und Alder. Die Antikörper selbst unterscheiden sich, bei den Substanzen von Lilly, Alder und Teva handelt es sich um Antikörper gegen das CGRP-Molekül, beim Antikörper der Firma Amgen um ein Antikörper der an den CGRP-Rezeptor bindet. Offenbar hat dies aber weder Konsequenzen für die Wirksamkeit, noch für Nebenwirkungen. Besonders hervorzuheben, ist das gute Nebenwirkungsprofil der CGRP-Antikörper. Die Wirksamkeit ist in etwa vergleichbar mit der Wirksamkeit von Betablockern oder Antiepileptika. Die neuen CGRP-Antikörper sind daher am ehesten geeignet, wenn sie in den Phase III Studien ihre Wirksamkeit belegen bei Patienten bei denen die derzeitige prophylaktische medikamentöse Therapie nicht wirkt, nicht toleriert wird oder kontraindiziert ist. (HCD)

PFO und Migräne

Eine Analyse von 14 Beobachtungsstudien ergibt keine überzeugende Hinweise darauf, dass der Verschluss eines offenen Foramen ovale eine positive Wirkung auf die Häufigkeit von Migräne-Attacken hat.

****Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS. Patent foramen ovale and migraine: Closing the debate - A review. Headache. 2016;56(3):462-478.*

Zusammenfassung:

Seit den ersten Publikationen im Jahre 2000 gab es eine Vielzahl von krankenhausbasierten und nur wenige populationsbezogene Studien, die den Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale (patent foramen ovale, PFO) und der Migräne fanden. Die Beziehung schien bidirektional zu sein, Patienten mit häufiger Migräne hatten signifikant häufiger ein PFO und Patienten mit einem PFO hatten signifikant häufiger eine Migräne mit Aura. Im Jahr 2000 erschien auch die erste Publikation die behauptete, dass der Verschluss eines offenen Foramen ovale eine positive Wirkung auf die Migräne habe. Die amerikanischen Autoren führten eine systematische Literaturrecherche durch, um alle Studien zu identifizieren, die den

Zusammenhang zwischen PFO, Migräne und einem Verschluss des offenen Foramen ovale untersuchten. Es wurden insgesamt 14 Beobachtungsstudien identifiziert mit insgesamt 2.602 Personen, die ein offenes Foramen ovale aufwiesen. Die Prävalenz der Migräne über diesen Studien hinweg, lag zwischen 16% und 61%, wobei bei den meisten Studien die Prävalenz der Migräne mit Aura höher war, als der Migräne ohne Aura. Fast alle diese Studien waren aber krankenhausbasiert. In einem zweiten Abschnitt wurden 20 Studien mit 2.444 Migräne-Patienten analysiert, in denen die Prävalenz eines offenen Foramen ovale bestimmt wurde. Diese lag zwischen 15% und 90%. Die Prävalenz eines offenen Foramen ovale war bei Patienten die eine Migräne mit Aura hatten, höher als bei Patienten die eine Migräne ohne Aura hatten. Vier der Studien berichteten über eine signifikant erhöhte Odds Ratio. sieben Studien fanden keine erhöhte Odds Ratio und die übrigen Studien hatten keine Odds Ratio berechnet. Zwanzig 20 Beobachtungsstudien mit 1.194 Patienten untersuchten die Wirkung eines PFO-Verschlusses bei Patienten mit Migräne. Dabei wurde über eine Heilung der Migräne bei 10 bis 83% der Patienten berichtet, eine Besserung bei 14 bis 83%, keine Änderung bei 1 bis 54% und eine Verschlechterung bei 4 bis 8%. Darüber hinaus gab es 3 randomisierte Studien, wobei die MIST Studie 177 Patienten einschloss, die PRIMA Studie 95 Patienten und die PREMIUM Studie 230 Patienten. In keiner der randomisierten Studien ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Migräne-Häufigkeit zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein PFO-Verschluss zur Migräne-Prophylaxe nicht wirksam ist und deshalb nicht empfohlen werden kann.

Kommentar:

Die amerikanische Autoren haben die dankenswerte Aufgabe übernommen, die publizierten Daten zum Zusammenhang zwischen Migräne und PFO und PFO und Migräne zu berichten und darüber hinaus die bisher durchgeführten Interventionsstudien. Leider wurde keine formale Meta-Analyse durchgeführt, was erklärt, warum die angegebenen Prozentzahlen für Prävalenzen und Therapieerfolge eine große Streuung aufweisen. Letztendlich wurde das Problem durch die Durchführung von 3 randomisierten kontrollierten Studien gelöst. Alle 3 Studien waren negativ, so dass es heute keine Rechtfertigung mehr gibt bei Patienten, die unter einer Migräne leiden ein offenes Foramen ovale zu verschließen. (HCD)

Telcagepant, ein CGRP-Rezeptor-Antagonist zur Kopfschmerzprophylaxe bei Frauen mit perimenstrueller Migräne. Die perimenstruelle Gabe von Telcagepant reduziert im Vergleich zu Placebo nicht die Zahl der Kopfschmerztage pro Monat. Die Langzeitgabe führte allerdings zu erhöhten Leberwerten.

****Ho TW, Ho AP, Ge YJ, Assaid C, Gottwald R, MacGregor EA, Mannix LK, van Oosterhout WP, Kopenhagen J, Lines C, Ferrari MD, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. Cephalalgia. 2016;36(2):148-161.*

Zusammenfassung:

Der CGRP-Rezeptor-Antagonist Telcagepant wurde zur Behandlung akuter Migräne-Attacken entwickelt. Es handelt sich um einen Antagonisten des CGRP-Rezeptors. In den entsprechenden Studien zur Behandlung akuter Migräne-Attacken war die Substanz besser wirksam als Placebo und hatte ein relativ gutes Nebenwirkungsprofil. In der vorliegenden Studie sollte die Langzeitverträglichkeit bei wiederholter Gabe untersucht werden. Als Studien-Paradigma wurde daher die perimenstruelle Migräne verwendet. Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, bei Frauen mit perimenstruellen Kopfschmerzen. Die Frauen erhielten entweder 140 mg Telcagepant oder Placebo in einem Verhältnis von 2:1 über 7 konsekutive Tage während der Menstruation. Der primäre Endpunkt war die Zahl der Kopfschmerztage pro Monat. In die Verum-Gruppe wurden 2.659 Frauen und in der Placebo-Gruppe 1.327 Frauen eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 36 Jahre. Fast alle Frauen hatten in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn Migräne-Attacken während der Periode. Die Migräne-Attacken wurden üblicherweise mit nicht-steroidalen Antirheumatika (50%) oder Triptanen (29%) behandelt. 17% der Frauen hatten eine Migräne-Prophylaxe und 23% nahmen oralen Kontrazeptiva ein. Bezüglich des primären Endpunktes war die Studie negativ. Die mittlere Zahl der Kopfschmerztage pro Monat betrug unter Telcagepant 8,8 und unter Placebo 9,3. Die Zahl der Kopfschmerztage in den 7 Tagen der Behandlung war allerdings unter Telcagepant signifikant geringer, der absolute Unterschied war aber sehr gering. Bedeutsam an der Studie war, dass es bei 3 Frauen zu einer massiven Erhöhung der Leberwerte kam.

Kommentar:

Diese Studie ist für die Entwicklung neuer Migränemittel extrem wichtig, da sie zeigt, dass Medikamente wenn sie nur intermittierend zur Behandlung akuter Migräne-Attacken eingesetzt werden, durchaus sicher sein können. Hier zeigt sich, dass eine Einnahme über 7 konsekutive Tage bei einigen Patientinnen zu erheblichen Leberschäden führte. Aufgrund dieser Daten wurde die weitere Entwicklung von Telcagepant eingestellt. Unklar ist allerdings, ob es sich um einen Moleküleffekt oder um einen Klasseneffekt handelt. Dies wird sich erst klären lassen, wenn die derzeit in Entwicklung befindlichen anderen CGRP-Antagonisten in Langzeit-Sicherheitsstudien untersucht werden. (HCD)

Memantine zur Migräneprophylaxe

In einer kleinen randomisierten Studie zeigte sich eine Wirkung von Memantine im Vergleich zu Placebo in der Migräneprophylaxe bei Patienten mit Migräne ohne Aura.

***Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollai V, Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, Nikbakht N, Noruzi N, Tafakhori A. Memantine for prophylactic treatment of migraine without aura: A randomized double-blind placebo-controlled study. Headache. 2016;56(1):95-103.*

Zusammenfassung:

Memantine ist ein schwacher Glutamat-Rezeptor-Antagonist, der eine Zulassung für die symptomatische Therapie der fortgeschrittenen Demenz hat. Es gab immer wieder anekdotische Berichte über eine mögliche Wirksamkeit von Memantine in der Prophylaxe der Migräne und des Spannungskopfschmerzes. Die Autoren aus dem Iran

fürten eine 12-wöchige randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie durch. In die Studie wurden 60 Patienten mit Migräne ohne Aura aufgenommen und erhielten entweder 10 mg Memantine pro Tag oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war, die Differenz der monatlichen Attackenfrequenz in den letzten 4 Wochen verglichen zur Baseline. 77% der Patienten waren Frauen, das mittlere Alter betrug 34 Jahre. Die meisten Patienten behandelten ihre Migräne-Attacken mit einfachen Analgetika. Die mittlere monatliche Attackenfrequenz betrug 5,4 in der Memantine-Gruppe und 4,0 in der Placebo-Gruppe. Die Werte auf der MIDAS-Skala sowie Lebensqualität und Depressionsskalen waren zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Die Reduktion der Migräne-Attacken pro Monat nach 12 Wochen betrug 3,4 unter Memantine und 1,0 in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Signifikant unterschiedlich waren auch die Zahl der Fehltage am Arbeitsplatz und das Ausmaß der Behinderung. Die übrigen Skalen bzgl. Lebensqualität, Schlaf, Depression und Angst war nicht unterschiedlich. Drei Patienten in der Memantine-Gruppe klagten über Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel und Übelkeit.

Kommentar:

Diese sehr kleine Studie zeigt einen möglichen Behandlungseffekt von Memantine zur Prophylaxe der Migräne. Hauptkritikpunkt ist die kleine Patientenzahl und das Fehlen einer statistisch validen Powerkalkulation. Auffällig ist, dass zwar die Zahl der Migräne-Attacken signifikant reduziert war, dass dies aber keine Auswirkung auf die Lebensqualität hatte. Diese Ergebnisse können daher nicht in die Behandlungsrealität umgesetzt werden, bevor sie nicht in einer anderen größeren Placebo-kontrollierten Studie validiert werden. (HCD)

6. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Metabolisches Syndrom und Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Eine chinesische Studie legt nahe, dass es bei Frauen mit Migräne einen Zusammenhang zwischen einem metabolischen Syndrom und der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch gibt.

****He Z, Dong L, Zhang Y, Kong Q, Tan G, Zhou J. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. Eur J Neurol. 2015;22(8):1228-1234.*

Zusammenfassung:

Viele epidemiologische Studien finden Zusammenhänge zwischen Migräne und einer Reihe von Komorbiditäten. So gibt es Daten, dass bei übergewichtigen Frauen die Migräne häufiger ist und das auch die Entwicklung einer chronischen Migräne bei übergewichtigen Patientinnen häufiger ist. Die chinesische Studie wollte jetzt untersuchen, ob Frauen mit metabolischem Syndrom ein höheres Risiko haben einen Medikament-induzierten Dauerkopfschmerz zu entwickeln. In die Studie in China wurden 142 Frauen mit Migräne aufgenommen. Von den 142 teilnehmenden Frauen hatten 72% eine Komorbidität mit Übergewicht, Bluthochdruck, gestörter Glukosetoleranz oder eine Lipidstoffwechselstörung. 12% erfüllten die Kriterien für ein metabolisches Syndrom. In einer multivariaten Analyse mit Adjustierung für Alter, Body-Mass-Index, Rauchen und Alkoholkonsum fand sich eine Odds Ratio von 5,3 für

Assoziation zwischen chronischer Migräne und metabolischem Syndrom. Bei Frauen, bei denen neben der chronischen Migräne ein Medikamenten-induzierter Dauerkopfschmerz bestand, erhöhte sich das Risiko auf eine Odds Ratio von 12,7.

Kommentar:

Die chinesische Studie zeigt eine klare Assoziation zwischen chronischer Migräne mit Medikamenten-Übergebrauch und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms. Diese Erkenntnis hätte eindeutig therapeutische Implikationen. Es gibt zwar jetzt eine Reihe von epidemiologischen Studien, die einen Zusammenhang zwischen chronischer Migräne und Übergewicht fanden. Es gibt allerdings bisher relativ wenige Studien die zeigen konnten, dass eine signifikante Gewichtsreduktion bei diesen Frauen zu einer Besserung der Migräne-Häufigkeit führt. Bei diesen Patientinnen ist es wahrscheinlich in erster Linie wichtig, zunächst den Medikamenten-Übergebrauch zu reduzieren und dann anschließend Anstrengungen zu unternehmen, durch Sport und Ernährungsumstellung das Gewicht zu reduzieren. (HCD)

Rolle einer „Kopfschmerzschwester“ bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch

Betreuung durch eine spezialisierte Krankenschwester erhöht die Erfolgsaussichten bei Medikamenten-Entzug bei Medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzen.

*****Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, Terwindt GM. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? Cephalalgia. 2016;36(2):122-130.*

Zusammenfassung:

Die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Behandlung des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch ist eine gründliche Schulung der betroffenen Patienten bevor die Entzugsbehandlung beginnt. Die holländischen Kollegen führten eine retrospektive Studie durch, die zwei Perioden hatten, in den Jahren 2006 bis 2008 wurden 163 Patienten entzogen ohne Hilfe einer „Kopfschmerzschwester“ und in den Jahren 2008 bis 2010 253 mit Unterstützungen einer „Kopfschmerzschwester“. Bei 3/4 der Patienten handelte es sich um Frauen und das mittlere Alter betrug 46 Jahre. 60% hatten tägliche Kopfschmerzen und die meisten Patienten hatten einen Übergebrauch von Analgetika oder Analgetika in Kombination mit Triptanen. Zwischen 73 und 95% der Patienten nahmen ihre Kopfschmerz-Medikamente täglich ein. Endpunkte der Studie waren ein erfolgreicher Medikamentenentzug und eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerz tage. Ein erfolgreicher Medikamentenentzug war bei 60,7% der Patienten ohne „Kopfschmerzschwester“ möglich, verglichen mit 73,1% bei den Patienten die mit Unterstützung einer „Kopfschmerzschwester“ entzogen wurden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Signifikante Prädiktoren für einen erfolgreichen Entzug waren jüngeres Alter, Unterstützung durch eine „Kopfschmerzschwester“ und Prädiktoren für einen schlechten Therapieerfolg war die tägliche Einnahme von Medikamenten. Die Therapieerfolge waren deutlich besser bei Patienten die mit Migräne entzogen wurden.

Kommentar:

Diese Studie aus Holland zeigt, dass ein Medikamentenentzug erfolgreicher sein kann, wenn die Patienten nicht nur durch Neurologen und Psychologen, sondern auch durch gut trainierte Headache Nurses betreut werden. Diese können durchaus einen Teil der Aufgaben der Ärzte und Psychologen übernehmen, insbesondere wenn es um die Nachbetreuung der Patienten geht. Dieses Prinzip ist allerdings bei den meisten Kopfschmerzzentren in Deutschland bereits umgesetzt. (HCD)

Hausärztliche Kurzintervention ist in der Therapie des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch wirksam.

Im Setting von niedergelassenen Allgemeinmediziner ist eine kurze Intervention zur Behandlung von Patienten mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch wirksamer als eine Fortführung der bisherigen Therapie.

****Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, Lundqvist C. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care - the BIMOH study. Eur J Neurol. 2016;23 Suppl 1:28-35.*

Zusammenfassung:

Etwa 1% der Bevölkerung leiden unter einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch. Die Therapie besteht in einem Medikamentenentzug der entweder ambulant oder teilstationär durchgeführt werden kann. Italienische Studien haben gezeigt, dass bei einem Teil der Patienten bereits die Aufklärung über den pathophysiologischen Zusammenhang ausreicht um zu einer Reduktion der Akut-Medikation zu kommen. Die vorliegende Studie wurde in den Jahren 2011 und 2012 in Norwegen durchgeführt. An der Studie nahmen 50 Allgemeinmediziner teil, denen in einer 1-tägigen Schulung ein Interventionstraining vermittelt wurde. Dieses enthielt Informationen über den Zusammenhang zwischen primären Kopfschmerz, häufiger Medikamenten-Einnahme und Chronifizierung der Kopfschmerzen sowie Empfehlungen zur Reduktion der zu häufigen Medikamenten-Einnahme. Die Patienten hatten nach dem Training die Möglichkeit ihren Allgemeinarzt weiterhin telefonisch zu kontaktieren. Aufgenommen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 50 Jahre, die aus den Datenbanken der Allgemeinärzte rekrutiert wurden. Sie mussten an mindestens 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen haben und an mehr als 10 Tagen im Monat Kopfschmerz-Medikamente einnehmen. Die Praxen der Allgemeinmediziner wurden in einem Cluster-randomisierten Design den beiden Therapie-Armen zugeordnet. Die Evaluation erfolgte nach 3 Monaten durch einen Untersucher, dem die Zuordnung der Patienten in die beiden Therapie-Gruppen nicht bekannt war. Der primäre Endpunkt waren Kopfschmerztage und Einnahmetage von Medikamenten pro Monat nach 3 Monaten, außerdem wurden Migraine Disability Assessment (MIDAS) Score, der Headache Impact Test und die Hospital Anxiety and Depression Scale verwendet.

An der Studie nahmen 75 Patienten teil, von denen 30 in die Interventionsgruppe und 45 in die Kontrollgruppe randomisiert wurden. Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt. Zwischen 83 und 92% waren Frauen. Der Medikamentenmissbrauch bestand im Mittel seit 8,7 Jahren. Die mittlere Zahl der Kopfschmerztage pro Monat betrug 25 und die Einnahmetage von Medikamenten 23. Am häufigsten wurden einfache Analgetika eingenommen. In der Interventionsgruppe ging die Zahl der Kopfschmerztage pro Monat auf 17,4 zurück und in der Vergleichsgruppe war die Zahl der Kopfschmerztage

pro Monat 24,6. Die Einnahmetage mit Kopfschmerz-Medikamenten betrug 13,4, in der Interventionsgruppe und 21,7 in der Kontrollgruppe. 67% der Patienten in der Interventionsgruppe betrieben keinen Medikamenten-Missbrauch mehr und bei 50% bestanden keine chronischen Kopfschmerzen mehr. In der Kontrollgruppe waren dies 3% und 6%. Für den MIDAS Score und die Lebensqualitätsinstrumente fanden sich keine Unterschiede.

Kommentar:

Diese wichtige Studie aus Norwegen zeigt, dass bereits auf dem Versorgungsniveau von Hausärzten eine wirksame Behandlung des Medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzes erfolgen kann, wenn keine ausgeprägte Komorbidität besteht. Als wirksam erweist sich eine Kurzintervention die über die Zusammenhänge zwischen primären Kopfschmerz, Medikamenten-Einnahme und Chronifizierung aufklärt und die Patienten darin unterstützt, die Medikamenten-Einnahme zu reduzieren. Bezogen auf das Gesundheitssystem könnte dies bedeuten, dass Patienten die einen Übergebrauch von Analgetika betreiben, zunächst vom Hausarzt behandelt werden. Wenn die Intervention durch den Hausarzt nicht reicht um das Problem zu lösen, können die Patienten dann in ein Kopfschmerzzentrum zu einer professionellen Therapie und Entzugsbehandlung überwiesen werden. (HCD)

Stress ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch

Anhand eines großen dänischen Bevölkerungsregisters wurden die Einflüsse von Life-Style-Faktoren (Rauchen, körperliche Schonung, Übergewicht, Alkohol- und Drogenmissbrauch) sowie Stress auf chronische Kopfschmerzen mit und ohne Medikamentenübergebrauch haben. Dafür wurden insgesamt 130.000 Personen befragt.

*** *Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, Jensen RH. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. Cephalalgia. 2016 Jan;36(1):15-28.*

Zusammenfassung:

Die international anerkannte dänische Arbeitsgruppe von Rigmor Jensen untersuchte anhand eines großen Bevölkerungsregisters bei Kopfschmerzpatienten die Prävalenz und den Zusammenhang zwischen Medikamentenübergebrauch (medication overuse headache; MOH) und diversem Alltagsverhalten (Rauchen, körperliche Schonung, Übergewicht, Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch) sowie die Frage, ob ein etwaiger Zusammenhang durch Stress zustande kommt. Die Autoren gingen in ihrer Hypothese davon aus, dass „ ... Medikamentenübergebrauch wahrscheinlicher bei Menschen vorkommt, die andere schädliche Gesundheitsverhaltensweisen zeigen und ... dass die Beziehung zwischen Gesundheitsverhalten und Übergebrauch durch Stress modifiziert wird.“ Für die Studie wurden 2010 per Zufallsprinzip knapp 130.000 Personen ab 16 Jahren aus dem dänischen Bevölkerungsregister (Civil Registration System, CRS) ausgewählt und im Rahmen einer Nationalen Gesundheitserhebung (National Health Survey, DNHS) aufgefordert, folgende Angaben zu machen: Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen pro Monat, Nutzung von Schmerzmitteln, Stressbelastung, Körpergewicht, Alltagsbeweglichkeit und Gebrauch von Drogen (Alkohol, Tabak, Cannabis).

Die Ergebnisse zeigten eine große Assoziation zwischen chronischem Kopfschmerz mit und ohne Übergebrauch und der Stressbelastung. Rauchen, physikalische Inaktivität und Übergewicht kamen nur bei Patienten mit MOH signifikant häufiger vor. Mit der Anzahl der Risikofaktoren stieg auch die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung eines MOH. Ein synergistischer Effekt von hohem Stress und ungesundem Verhalten trat nur bei Patienten mit MOH auf. Die Prävalenzdaten werden anderweitig berichtet (Westergaard et al. 2014).

Kommentar:

Die Studie ist methodisch sehr hochwertig durchgeführt worden. Die Kopfschmerz-Klassifikationen entsprechen dem aktuellsten Klassifikationsschema (ICHD 3, Beta Version). Response-rate (53,1%), Prävalenz der CH (3,3%) sowie MOH-Prävalenz (1,8%) entsprechen der Literatur und bieten demzufolge plausible Studiendaten. Die Literatur ist für die relevanten Fakten der Fragestellung mit renommierten Autoren und verlässlichen Quellen gut aufbereitet.

Assoziationsstudien wie die vorliegende sind im Kopfschmerzbereich sehr häufig (z.B. Scher et al. 2008). Jedoch ist die Aussagekraft dieser Studien eingeschränkt. Assoziationen liefern keine Kausalitäten, nur eine deskriptive Zuordnung. Angesichts der Vielzahl von möglichen Konfundierungen ist naheliegend, dass durch diese Studien sehr große und zahlreiche Datensätze produziert werden, die aber den eigentlichen Zweck, Risikogruppen zu identifizieren, nicht erreichen können. Verlässlichere Aussagen über einen qualitativen und quantitativen Zusammenhang von z.B. Gesundheitsverhalten, Kopfschmerzen und Medikamentenfehlgebrauch sind von longitudinalen Studien zu erwarten, in denen sich z.B. die ökonomische Lage und der Kopfschmerzstatus der Betroffenen in positiver und negativer Richtung hypothesenkonform verändern und somit Kausalitätsannahmen erlauben.

Kritisch anzumerken sind an der vorliegenden Studie noch folgende Studien-Details:

- Alle Informationen wurden aus schriftlich vorgelegten bzw. Online-Selbstbeschreibungsinstrumenten gewonnen. Aus diesem designbedingten Verzicht auf Experten-Interviews können unscharfe Gruppenzuordnungen entstanden sein. So sind z.B. zur Differentialdiagnostik des MOH notwendige Angaben über Verlauf und Entwicklung der Kopfschmerzen und der Medikamenteneinnahme (C-Kriterium) mit einem solchen Design nicht erhältlich. Eine 'Möglichkeit der qualifizierten Erfassung wäre der Einsatz eines validierten ICHD-basierten Kopfschmerzfragebogens (z.B. Fritsche et al. 2007).

- Aus der Literatur weiß man, dass Patienten mit Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp zum Teil sehr unterschiedliche Komorbiditäten aufweisen. Die hier vorliegende Studie hat keine Unterscheidung in diese beiden großen Kopfschmerzsyndrome vorgenommen. Die Komorbiditäten können aber die Zugehörigkeit in die CH- und MOH-Gruppe durchaus beeinflusst und somit die Ergebnisse der Studie konfundiert haben. (GF)

7. Sekundäre Kopfschmerzen

Ätiologie von Kopfschmerzen nach akutem ischämischen Schlaganfall
Bei Patienten die nach einem Schlaganfall unter Kopfschmerzen leiden findet sich im MR-Mapping Läsionen im Bereich der Insula und des somatosensorischen Cortex.

****Seifert CL, Schönbach EM, Magon S, Gross E, Zimmer C, Förschler A, Tölle TR, Mühlau M, Sprenger T, Poppert H. Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study. *Brain*. 2016;139:217-226.

Zusammenfassung:

Etwa 20% aller Patienten leiden nach einem akuten ischämischen Insult unter Kopfschmerzen. Kopfschmerzen sind besonders häufig, wenn die Ischämie in der hinteren Strombahn auftritt. Phänotypisch ähnelt der Kopfschmerz meist einem Spannungskopfschmerz. Die Autorengruppe von der TU-München und der Universität Basel untersuchten 100 Patienten mit akutem ischämischen Insult mit einem 3-Tesla Kernspintomographen einschließlich diffusionsgewichteter Aufnahmen. Es wurden 50 Patienten rekrutiert, die mit ihrem Schlaganfall Kopfschmerzen entwickelten und 50 Patienten mit einem Schlaganfall, aber ohne Kopfschmerzen. Bei den meisten Patienten ähnelte der Kopfschmerz einem Spannungskopfschmerz. Die Infarkte wurden im MR manuell umfahren und die Bilder wurden dann in einem standardisierten stereotaktischen Raum übertragen. Zwischen den beiden Patientengruppen ergaben sich keine Unterschiede in der Größe der Infarkte oder bzgl. der Schwere des Schlaganfalls. Eine Subtraktionsanalyse zeigte, dass bei Patienten die nach Schlaganfall unter Kopfschmerzen leiden, es häufiger Infarkte gab im Bereich der Insula und des somatosensorischen Cortex. Beides sind wichtige Strukturen für die zentrale Schmerzverarbeitung.

Kommentar:

Dies ist die erste Studie, die versucht, die Pathophysiologie von Kopfschmerzen nach Schlaganfall zu klären. Bisher war vermutet worden, dass Teile der Dura der hinteren Schädelgrube und im Bereich des okzipitalen Cortexes von der Arteria cerebri posterior versorgt werden und dies die Kopfschmerzen erklären könnte. Die hier vorliegende Studie legt allerdings nahe, dass mit deutlich größerer Wahrscheinlichkeit die Ursache darin liegt, dass bei den entsprechenden Schlaganfällen Bestandteile der zentralen Schmerzmatrix geschädigt werden. Erfreulicherweise ist der Kopfschmerz nach Schlaganfällen meist temporär mit einer guten Spontanprognose. (HCD)

8. Nervus vagus-Stimulation

Vagusnervstimulation unterdrückt die cortical spreading depression

Die Vagusnervstimulation ist eine neue Therapieoption. Sowohl für Clusterkopfschmerz, als auch für Migräne liegen erste nicht kontrollierte Daten bezüglich der Wirksamkeit des Verfahrens vor. Unklar bleibt bislang allerdings der Wirkmechanismus des Verfahrens. Diese Studie demonstriert nun erstmals im Tierexperiment Auswirkungen der Stimulation auf die cortical spreading depression (CSD).

****Chen S-P, Ay I, Lopes de Morais A, Qin T, Zheng Y, Sadeghian H, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression: *PAIN*. 2016 Apr;157(4):797–805.

Zusammenfassung:

In verschiedenen Designs wurden hierzu 66 adult Ratten untersucht. Sowohl invasive, als auch nicht-invasive Vagusstimulation wurden mit Scheinstimulation (& Scheinoperation) verglichen. Zur Bestimmung der Anfälligkeit für CSDs wurden sowohl die CSD-Schwellen (elektrische Stimulation), als auch die CSD Frequenz und Laufgeschwindigkeit (nach

Applikation von KCl-Lösung) untersucht. Prinzipiell zeigten sich invasive und nichtinvasive Stimulation bezüglich der Fragestellung effektiv. Dreißig Minuten nach nichtinvasiver Stimulation zeigt sich die CSD-Schwelle ca. 2,5fach erhöht und die Frequenz der durch KCl induzierte CSDs um 40 % reduziert. Zudem konnte eine Reduktion der Laufgeschwindigkeit beobachtet werden. Interessanterweise zeigten sich die Effekte trotz einseitiger Stimulation bihemisphärisch und hielt über 3 Stunden an. Das Studiendesign zur Untersuchung der invasiven Vagusstimulation wich von dem der nichtinvasiven ab, soweit beurteilbar scheinen beide Verfahren hier aber etwa äquipotent. Keine Unterschiede konnten für die Amplitude und Dauer der CSDs gefunden werden. Sowohl invasive und nichtinvasive Stimulation lösten bei den Tieren transiente Reduktion von Blutdruck und Herzfrequenz aus.

Kommentar:

Diese interessante Arbeit zeigt mit der Reduktion der CSD-Anfälligkeit einen möglichen Angriffspunkt der VNS in der Behandlung der Migräne tierexperimentell auf. Gleichzeitig kann dieses auch die Wirksamkeit bei Schlaganfall und Epilepsie unterstützen. Zur Untersuchung der unterliegenden Mechanismen und zur Beurteilung des klinischen Nutzens werden allerdings weitere Studien benötigt. (SN)

Die Nervus vagus-Stimulation in der Behandlung von Kopfschmerzen In einer Serie von 3 Übersichtsarbeiten wird der Einsatz der Stimulation des Nervus vagus bei verschiedenen medizinischen Bedingungen diskutiert.

****Yuan H, Silberstein SD *Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. Headache. 2016;56(1):71-78.*

****Yuan H, Silberstein SD. *Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. Headache. 2015 000.*

****Yuan H, Silberstein SD. *Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. Headache. 2015 000.*

Zusammenfassung:

In einer Serie von 3 Übersichtsarbeiten beschreiben Yuan und Silberstein aus Philadelphia im ersten Artikel die Anatomie des N. vagus und seiner afferenten und efferenten Funktionen. Der Vagus-Nerv spielt nicht nur eine wichtige Rolle im Bereich des kardiovaskulären respiratorischen Systems sondern beeinflusst auch Entzündungsprozesse, die Stimmung und die Schmerzverarbeitung. Im zweiten Teil der Übersichtsarbeit werden die Studien der Vagus-Stimulation zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien und zur Therapie der Depression dargestellt. Eine Behandlung von Kopfschmerzen wurde erst möglich durch die Entwicklung der transkutanen Vagus-Stimulation. Diese Stimulation erfolgt bei dem NEMOS Device über den Gehörgang und beim GammaCore Device transkutan am Hals. Klinische Studien mit der transkutanen Vagus-Stimulation werden im Moment im Bereich chronische Entzündung, Asthma bronchiale und unterschiedliche Schmerzsyndrome durchgeführt. Weitere Studien laufen im Moment mit der Indikation Depression.

Kommentar:

Drei lesenswerte Übersichtsarbeiten für alle die sich für eine potentiell wirksame zukünftige atraumatische Therapie und Prophylaxe für Migräne und Cluster-Kopfschmerz interessieren. In offenen Studien war die Vagus-Stimulation sowohl zur Behandlung akuter Migräne-Attacken wie in der Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes wirksam. Ob sich dies wissenschaftlich bestätigen lässt, wird erst bekanntwerden, wenn die derzeit laufenden kontrollierten randomisierten Studien mit Schein-Stimulation abgeschlossen sind. (HCD)

9. Trigeminalneuralgie**Ist die Trigeminalneuralgie der Frau eine andere als die des Mannes?**

Die Beteiligung des Gefäßnervenkontaktes in der Pathophysiologie der klassischen Trigeminalneuralgie ist unumstritten. Besonders für schweren Gefäßnervenkontakt mit konsekutiver Atrophie oder Verlagerung des Nervens ist die Assoziation gut belegt. Der einfache Gefäßnervenkontakt scheint hingegen eine normale anatomische Variante zu sein, die auch bei vielen Menschen ohne Gesichtsschmerz nachweisbar ist. In dieser Studie wurde erstmals prospektiv die Assoziation der klinischen Charakteristika der Trigeminalneuralgie mit den im 3Tesla-MRT dargestellten neuroanatomischen Verhältnissen untersucht.

***Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Association between neurovascular contact and clinical characteristics in classical trigeminal neuralgia: A prospective clinical study using 3.0 Tesla MRI. *Cephalalgia*. 2015 Oct 1;35(12):1077–84.

Zusammenfassung:

Hierzu wurden 135 Patienten mit einseitiger Trigeminalneuralgie per semistrukturiertem Fragebogen und verblindet ausgewertetem Multi-Sequenz-MRT im dänischen Kopfschmerzzentrum zwischen April 2012 und November 2013 untersucht. Der Gefäßnervenkontakt (NVC) wurde als Kontakt zwischen einem Blutgefäß und dem Nerven ohne zwischenliegendes Liquorsignal definiert. Des Weiteren wurde der Kontakt klassifiziert (einfacher Kontakt, Verlagerung oder Atrophie). Der schwere Gefäßnervenkontakt (sNVC) wurde definiert als NVC mit Verlagerung oder Atrophie. Gefäßnervenkontakte mit Beteiligung einer Arterie wurden zudem gesondert klassifiziert.

Ein schwerer Gefäßnervenkontakt auf der symptomatischen Seite konnte 53% der Patienten gefunden werden. Dies allerdings mit großen Unterschieden bezüglich des Geschlechts. Da der sNVC bei 75% der Männer, aber nur 38% der Frauen ($p < 0,001$) identifiziert werden konnte. Insgesamt hatten 15 Patienten keinen symptomatischen NVC, hiervon waren 87% weiblich. Für die Dauer der Erkrankung, Alter, persistierenden Hintergrundschmerz, autonome Begleitsymptome, sensorisch Auffälligkeiten, ansprechen auf Na^+ -Kanal-Blocker, positive Familienanamnese, Begleiterkrankungen und die Familienanamnese konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des sNVC in der multivariaten Regressionsanalyse gefunden werden.

Kommentar:

Die interessanten Daten dieser gut durchgeführten Arbeit legen nahe, dass der Gefäßnervenkontakt kein progressives Phänomen ist, da Erkrankungsdauer und Alter nicht signifikant korrelierten. Ob sich dieses in einer longitudinalen Studie so bestätigen

würde (insbesondere wenn das Ausmaß der Atrophie berücksichtigt wird) bleibt, bei widersprüchlichen Vorstudien, meines Erachtens zweifelhaft. Überzeugend ist allerdings der klare Geschlechterunterschied bezüglich des sNVC, welcher nahelegt, dass bei Frauen häufiger auch andere Ätiologien zur Entwicklung der Erkrankung beitragen. Dies sollte einen Anstoß darstellen, die Trigeminusneuralgie zukünftig unter Berücksichtigung des Geschlechtes zu untersuchen. (SN)

10. Clusterkopfschmerz

Invasive Radiofrequenztherapie bei Clusterkopfschmerz

Die medikamentöse Therapie ist das Mittel der Wahl zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes, die meisten episodischen Patienten sind hiermit ausreichend behandelt. Insbesondere bei den chronischen Patienten ist die rein medikamentöse Therapie allerdings unzureichend, weswegen invasivere Prozeduren wie Nervenblockaden und Neuromodulation in die Therapiealgorithmen Einzug erhalten haben. Von in Einzelfällen genutzten, neurodestruktiven Verfahren wird aktuell abgeraten. In dieser Arbeit stellen die Autoren die Ergebnisse einer offenen Studie zur invasiven Radiofrequenzbehandlung des Ganglion sphenopalatinum als ergänzende Methode zur Behandlung bei episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz vor.

***Fang L, Jingjing L, Ying S, Lan M, Tao W, Nan J. Computerized tomography-guided sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency treatment in 16 patients with refractory cluster headaches: Twelve- to 30-month follow-up evaluations. Cephalalgia. 2016 Feb 1;36(2):106–12.*

Zusammenfassung:

Behandelt wurden hierzu 16 Patienten mit so bezeichnetem therapierefraktärem CK (14 Männer, 15-75 Jahre, 13 episodischer CK, 3 chronischer CK). Die Rekrutierung und Therapie erfolgte in einem Pekinger Schmerzzentrum, zwischen April 2012 und September 2013. Nach der Therapie erfolgten langfristige telefonische Nachbefragungen. Die von den Einschlusskriterien geforderte „Therapierefraktärität“ wurde definiert als Fortbestehen der Attacken (NRS>7) trotz konservativer Behandlung. Die Radiofrequenzbehandlung erfolgte nach CT gesteuerter Insertion eines 21 Gauge Trokars (unterhalb dem Arcus zygomaticus, 2x120 Sekunden Stimulation, Maximaltemperatur 42°C) und wurde durch eine gemischte Lidocain-/Dexametasongabe ergänzt. Zur Evaluation wurden die Patienten in 3 Kategorien eingeteilt: 1. Vollständige Schmerzfreiheit; 2. partielle Besserung (Frequenzabnahme plus Reduktion der Akutmedikation um $\geq 50\%$) und 3. keine Besserung. Bei 85% der episodischen und einem von drei chronischen CK Patienten wurde ein positives Outcome beschrieben. Partielle Verbesserung trat im Schnitt nach 1,3 Tagen auf, zur Schmerzfreiheit kam es nach 6,5+/- 6,0 Tagen [1-20 Tage]. Für alle „Responder“ wurde eine Verkürzung der Episode im Vergleich zur Vorepisode beschrieben (2,0 +/- 0,9 Monate vs. 0,5+/-0,3 Monate). Auch die Remissionsphase war deutlich verlängert (8,7 +/- 2,9 Monate vs. 16,6+/-5,2 Monate). Bemerkenswert ist insbesondere, dass keine relevanten Nebenwirkungen beschrieben wurden. Insgesamt hat die Studie allerdings erhebliche methodologische Mängel und ist deswegen in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Beispielhaft hierfür sind das vollständige Fehlen einer Kontrollgruppe

und die parallele Applikation zwei aktiver Komponenten zu nennen. Die Analyse nicht immer nachzuvollziehen und es bestehen Inkonsistenzen. Für die eigentlich interessante Patientenpopulation (chronischer CK) kann die Studie bei kleiner Fallzahl keine Wirksamkeit des Verfahrens belegen.

Kommentar:

Die Studie ist aufgrund erheblicher methodologischer Mängel nur sehr eingeschränkt zu beurteilen. Das genutzte Verfahren wird hier als nebenwirkungsarme Alternative zu bekannten prophylaktischen Behandlung präsentiert. Besser durchgeführte, kontrollierte und verblindete Studien wären aber nötig um diese Aussage zu untermauern. (SN)

