

KOPFSCHMERZ-NEWS

*Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und
Behandlung von Kopfschmerzen*

Herausgeber:

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

Autoren dieser Ausgabe:

- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Priv.-Doz. Dr. med. S. Förderreuther, Neurologischer Konsiliardienst Innenstadt-Klinikum, Ziemssenstr. 1, 80336 München (SF)
- Dr. med. C. Gaul, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (CG)
- Priv.-Doz. Dr. med. M. Gerwig, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MAG)
- Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Haag, Michael-Balint-Klinik, Hermann-Voland-Str. 10, 78125 Königsfeld (GH)
- Priv.-Doz. Dr. med. Z. Katsavara, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (ZK)
- Prof. Dr. K. Messlinger, Institut für Physiologie & Pathophysiologie Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen (KM)
- Dr. med. Ch. Schankin, Neurol. Univ.-Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (CJS)
- Priv.-Doz. Dr. med. Schürks, MSc Division of Preventive Medicine Brigham and Women's Hospital, 900 Commonwealth, 3rd fl Boston, MA02215-1204 (MS)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Neurologische Abteilung, Lorenz-Böhler-Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)

Redaktion:

Th. Zwart, Neurologische Universitätsklinik Essen, www.kopfschmerz-news.de

• 19. Jahrgang • Nummer 2 • Juni 2010 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar
- 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	3
2. Migräne, Klinik	11
3. Migräne, Genetik	16
4. Migräne, Pathophysiologie	20
5. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente	24
6. Migräne, Akuttherapie	25
7. Migräne, Prophylaxe	37
8. Clusterkopfschmerz	42
9. Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch	44
10. Andere Kopfschmerzen	47
11. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel	55

© 2010, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

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

1. Migräne, Epidemiologie

*** Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, Drexler E, Martin VT, Hutchinson S, Aurora SK, Recober A, Herial NA, Utley C, White L, Khuder SA. Childhood Maltreatment and Migraine

- (Part I) Prevalence and adult revictimization: a multicenter Headache Clinic Survey. *Headache* 2010;50:20-31.
- (Part II) Emotional Abuse as a Risk Factor for Headache Chronification. *Headache* 2010;50:32-41.
- (Part III) Association with Comorbid Pain Conditions. *Headache* 2010;50:42-51.

Zusammenfassung:

Da diesen 3 Veröffentlichungen methodisch ein und dieselbe Studie mit jeweils unterschiedlichen Endpunkten zu Grunde liegt, werden sie gemeinsam besprochen. Bei 1348 Migränpatienten (rekrutiert von Februar 2006 bis Juni 2008 aus 11 Kopfschmerzzentren in den USA und Kanada) wurde die Assoziation von Kindesmissbrauch (sexuell, emotional, physisch) bzw. Kindesvernachlässigung (emotional, physisch) und Kopfschmerzcharakteristika bzw. unterschiedlicher Komorbiditäten untersucht. Die Diagnose Migräne wurde von Kopfschmerzspezialisten anhand der Kriterien der 2. Version der internationalen Kopfschmerzklassifikation gestellt: 40% hatten eine Migräne mit

Aura, 60 % eine Migräne ohne Aura, 34% eine chronische Migräne, bei 6% lag wahrscheinlich ein Medikamentenübergebrauch vor. Eine Transformation von episodischer zu chronischer Migräne gaben 26% an. Mithilfe eines PDA (personal digital assistant) füllten die Patienten einen elektronischen Fragebogen aus. Sie lieferten Informationen zu soziodemographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Rasse, Haushaltseinkommen, Bildungsstand, Koffeinkonsum, Rauchen, BMI, Substanzmissbrauch (Medikamente, Alkohol, illegale Drogen), von Ärzten diagnostizierter Depression und Angsterkrankung. Die Umfrage inkludierte validierte Screeningtests für vorhandene Depression (Patient health Questionnaire-9)

und Angst (Beck Anxiety Inventory). Eine Depression bestand bei 28%, eine Angsterkrankung bei 56%. Anamnese und Schwere des Missbrauchs (sexuell, emotional und physisch) sowie der Vernachlässigung in der Kindheit (< 18 Jahre) wurde mit Hilfe eines 28 Punkte umfassenden „Childhood Trauma Questionnaire“ erfasst. Die Prävalenz von Kindesmisshandlung verteilte sich folgendermaßen: physischer Missbrauch 21%, sexueller Missbrauch 25%, emotionaler Missbrauch 38%, physische Vernachlässigung 22 %, emotionale Vernachlässigung 38%. Bei 9% lagen alle Kategorien von Missbrauch vor, bei 17% beide Formen der Vernachlässigung. Überlappungen von Missbrauchsformen lagen zwischen 40 und 81%. Von denjenigen, die in der Kindheit missbraucht wurden, gaben 43% auch unregelmäßigen Missbrauch im Erwachsenenalter (älter als 30 Jahre) an.

Im **Teil 1** der Studie wurde untersucht, ob bei Migränikern eine Assoziation zwischen Kindesmissbrauch und erneuter Victimisierung im Erwachsenenalter zu soziodemographischen Faktoren, Depression und Angst besteht. Nach statistischer

Auswertung (logistisches Regressionsmodell mit Korrektur von soziodemographischen Variablen) war sowohl eine vorhandene Depression als auch Angsterkrankung mit allen Formen des Missbrauchs und beiden Formen der Vernachlässigung vergesellschaftet. Migränapatienten, die alle 3 Formen des Missbrauchs erlitten hatten, hatten eine größere Wahrscheinlichkeit sowohl an einer Depression als auch an einer Angsterkrankung zu leiden (OR 6.91) bzw. an einer Depression oder Angsterkrankung (OR 3.66).

Der **Teil 2** untersuchte in derselben Migränapopulation den Zusammenhang zwischen Kindesmisshandlung / Vernachlässigung und Migränecharakteristika (Typ, Frequenz, Beeinträchtigung im Alltag, Allodynie, Alter bei Erstmanifestation). Körperlicher und emotionaler Missbrauch und Vernachlässigung waren mit chronischer und transformierter Migräne assoziiert. Emotionaler Missbrauch stand auch in Zusammenhang mit kontinuierlichen täglichen Kopfschmerzen, starker Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen und migräne-assoziiierter Allodynie. Nach statistischer Auswertung (logistisches Re-

gressionsmodell mit Korrektur von soziodemographischen Variablen, Depression und Angst-erkrankung) blieb weiterhin eine Assoziation zwischen emotionalem Missbrauch und chronischer und transformierter Migräne. Auch manifestierte sich die Migräne bei den in der Kindheit emotional missbrauchten Patienten früher (16 Jahre im Vergleich zu 19 Jahre).

Teil 3 schließlich untersuchte die Assoziation zwischen Kindesmissbrauch und der Prävalenz von anderen Schmerzerkrankungen. 31% berichteten ein Reizdarmsyndrom (IBS), 16% ein chronisches fatiguesyndrom (CFS), 10% eine Fibromyalgie (FB), 6,5% eine interstitielle Zystitis (IC), 25% eine Arthritis, 18% der Frauen eine Endometriose, 14% ein Uterusmyom. Bei 61% der Patienten bestand eines der oben angeführten Schmerzsyndrome, bei 18% 2 und bei 13% 3 oder mehr. Kindesmissbrauch gaben 58% dieser Patienten an. Emotionaler Missbrauch war mit IBS, CFS und Arthritis assoziiert, körperliche Vernachlässigung mit Arthritis. Körperlicher Missbrauch war bei den Frauen assoziiert mit Endometriose und körperliche Vernachlässigung

mit Uterusmyom. Emotionaler und körperlicher Missbrauch sowie Neglect waren auch assoziiert mit einer Erhöhung der Gesamtzahl von Schmerzsyndromen. Nach statistischer Auswertung waren emotionaler Missbrauch und körperliche Vernachlässigung unabhängig voneinander mit einem gehäuftem Auftreten von Schmerzsyndromen assoziiert.

Kommentar:

Da allen 3 Studien nicht nur die gleiche Methodik, sondern auch die dieselbe Migränepopulation zugrunde liegt, hätte man die Ergebnisse in einer Publikation zusammenfassen können. Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit den Konsequenzen von Vernachlässigung und Missbrauch auf die Gesundheit im Erwachsenenalter beschäftigen. Für die Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen war ein Zusammenhang v.a. mit sexuellem Missbrauch bereits nachgewiesen worden. Die untersuchte Migränepopulation, die aus spezialisierten Zentren rekrutiert wurde, ist jedoch sicherlich nicht ganz repräsentativ: so war der Anteil der Frauen (88%), der Migräne mit Aura (40%) und der chronischen Migräne (34%) sehr hoch. Auch

haben die in Kopfschmerzzentren betreuten Patienten eine tendenziell schwerer verlaufende Migräne. Auffallend ist auch, dass der Anteil von Missbrauch und Vernachlässigung in der untersuchten Migränepopulation sehr hoch ist. Im Vergleich dazu: In einer amerika-weit durchgeführten prospektiven Kohortenstudie mit 15 197 jungen Erwachsenen (18-26 Jahre) gaben 4.5% sexuellen Missbrauch und 11.8% körperliche Vernachlässigung (in der hier besprochenen Studien lag der Prozentsatz bei 25% bzw. 22%). Es wäre interessant gewesen eine Kontrollgruppe zu haben, um einerseits zu untersuchen, wie hoch die Missbrauchsquote in der Normalbevölkerung ist und zum anderen, wie der Missbrauch dann mit anderen

Schmerzsyndromen korreliert. In der 3. Publikation wird sehr detailliert beschrieben, welche Schmerzsyndrome bei welchen Formen von Missbrauch/Vernachlässigung gehäuft vorkommen, so dass man sich leicht im Detail verlieren kann. Es werden in der 3. Publikation sehr unterschiedliche Pathologien untersucht, wobei nicht ganz ersichtlich ist, warum das Uterusmyom zu den Schmerzsyndromen gerechnet wird. Außerdem wird nicht genau beschrieben, was unter Arthritis verstanden wird. Bei vielen Patienten besteht eine Überlappung der Missbrauchsformen, so dass es schwierig sein dürfte, so genau einzelnen Missbrauchsformen bestimmten chronische Schmerzsyndrome zuzuordnen. (GJS)

**** Chen, H-M, Chen S-F, Chen Y-H, Lin H-C. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines: A nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2010; 30: 433-438.

Zusammenfassung:

Es gibt in der Zwischenzeit sehr viele Studien, die die Einnahme von Akutmedikamenten oder Prophylaktika während der Schwangerschaft bei Frauen mit Migräne bezüglich der Missbildungsrate bei Kindern untersucht haben. Interessanterweise

gibt es nur zwei ältere, sehr kleine Studien, welche untersucht haben, ob Migräne per se ein Risiko für Schwangerschaft und neugeborenes Kind darstellten. Die Autoren aus Taiwan führten daher eine Studie mit einem nationalen populationsbezogenen Register durch in

dem Schwangerschaften, Geburtsgewicht, Frühgeburten, Kaiserschnitte und eine Präeklampsie erfasst werden. In die Studie wurden 4 911 Frauen mit Migräne aufgenommen und verglichen mit 24 555 Frauen, die altersgematcht waren. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse ergab sich ein signifikantes erhöhtes Risiko für Frauen mit Migräne, für ein Kind mit geringem Geburtsgewicht (Odds Ratio 1,24), für einen Kaiserschnitt (Odds Ratio 1,16) und eine Präeklampsie (Odds Ratio 1,34).

Kommentar:

Diese Studie ist außerordentlich wichtig, da sie zeigt, dass Frauen, die unter einer Migräne leiden, ein erhöhtes Risiko für

Geburtskomplikationen aufweisen und dass es häufiger zu Frühgeburten und zu Kindern mit erniedrigtem Geburtsgewicht kommt. Diese Daten müssen für zukünftige Register in Betracht gezogen werden, die die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft bezüglich des Outcomes der Schwangerschaft untersuchen. Diese zukünftigen Studien müssen die hier gewonnenen prädiktiven Faktoren statistisch berücksichtigen. Für die Beratung von Migräne-Patientinnen ist es wichtig diesen mitzuteilen, dass ein etwas erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie besteht und dass daher die Kontrollen am Ende der Schwangerschaft besonders engmaschig durchzuführen sind. (HCD)

***** Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, Lipton R. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010; 30: 509-609.

Zusammenfassung:

In den letzten Jahren ist eine chronische Migräne als eine neue Entität beschrieben und besser untersucht worden. Hier gibt es allerdings klare Unterschiede in der Nomenklatur. In den Vereinigten Staaten wird diese Entität chronic daily headache (CDH) genannt, in Euro-

pa chronische Migräne. Definiert ist chronische Migräne als das Vorliegen einer Migräne mit mindestens 8 typischen Migränetagen im Monat und mehr als 15 Kopfschmerztage im Monat. Die Autoren aus den USA und Norwegen haben zum ersten Mal eine systematische Literaturrecherche zur Prävalenz

der chronischen Migräne durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden 12 Studien ausgewertet. Keine der Studien berichtete die Inzidenz der chronischen Migräne. Die Prävalenz betrug zwischen 0 und 5,1% mit einem Mittelwert von 1,6%. 7 Studien benutzen die Silberstein-Lipton-Kriterien. In diesen lag die Prävalenz bei 0,9 bis 5,1%. 3 Studien nahmen das Kriterium Migräne an mehr als 15 Tagen im Monat mit Prävalenz zwischen 0 und 0,7%.

Kommentar:

Diese Literaturübersicht deckt sich mit den Zahlen, die in Deutschland gewonnen wurden, wo die Prävalenz der chronischen Migräne zwischen 1,4 und 1,8% beträgt. Dies zeigt, dass chronische Migräne ein erhebli-

ches Gesundheitsproblem darstellt. Alle Studien haben allerdings den Nachteil, dass sie Querschnittsstudien sind. Patienten, die eine chronische Migräne haben, können sich verbessern und es kann entweder spontan oder durch Therapie wieder zu einer episodischen Migräne kommen. Umgekehrt können Patienten mit episodischer Migräne, insbesondere wenn ein Medikamentenübergebrauch besteht, eine chronische Migräne entwickeln. Diese epidemiologischen Daten sind wichtig, da in der Zwischenzeit mit Topiramaten und Botulinumtoxin Therapien zur Verfügung stehen, die ihre Wirksamkeit bei der chronischen Migräne durch placebokontrollierte Studien belegt haben. (HCD)

*** Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, Vennemann M, Berger K. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2009; 30(2): 207-213.

Zusammenfassung:

Die Autoren untersuchten in einer großen populationsbasierten Studie mit 7417 Erwachsenen in 3 Regionen in Deutschland Häufigkeit von chronischer Migräne und des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes.

Hierbei wurden die Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft von 2006 eingesetzt. Die Prävalenz der chronischen Migräne lag bei 0,2%, wovon die Hälfte der Patienten die Kriterien des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes erfüllte.

Es zeigte sich ferner, dass die Menschen mit einer chronischen Migräne bzw. einem Medikamenten-Übergebrauchskopfschmerz häufiger einen Nikotingebrauch und einen höheren Body Mass Index hatten.

Kommentar:

Diese Publikation ist eine Auswertung einer großen DMKG - Kopfschmerzstudie. In dieser Publikation standen chronische Migräne und Medikamentenübergebrauch im Vordergrund. Die Prävalenz der chronischen Migräne mit 0,2% entspricht der internationalen Literatur, beweist aber auch, dass die IHS-

Kriterien zu restriktiv sind. Wir wissen, dass 3 bis 4% der Gesamtbevölkerung an chronischen (≥ 15 Tage pro Monat) Kopfschmerzen leiden und dass die Prävalenz von chronischem Spannungskopfschmerz, den man nach den IHS-Kriterien definiert, ebenfalls im Bereich unter 1% bewegt. Somit blieb die Frage, an was für einem Kopfschmerztyp die restlichen 2-3% der Gesamtbevölkerung leiden? Ehrlicherweise sollte man aber gestehen, dass die „Schuld“ für die zu restriktiven IHS Kriterien sicherlich nicht bei den Autoren liegt. (ZK)

***** Kruit M, van Buchem M, Launer L, Terwindt G, Ferrari M. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. Cephalalgia 2010; 30 (2): 129-136.

Zusammenfassung:

Die Arbeitsgruppe aus Holland war die erste, die im Rahmen einer großen prospektiven populationsbezogenen Studie an Patienten mit Migräne cerebrale Bildgebung eingesetzt hat. Insgesamt wurden aus einer populationsbezogenen Stichprobe mit 6039 Personen 295 Patienten mit Migräne und 140 Kontrollen rekrutiert. Bei allen wurden eine

gründliche strukturierte Anamnese, eine neurologische Untersuchung und eine Kernspintomografie des Gehirns durchgeführt. Patienten, insbesondere solche, die eine Migräne mit Aura hatten, hatten ein höheres Risiko subklinischer Infarkte in der hinteren Zirkulation. Bei Frauen ergab sich ein höheres Risiko von white matter lesions. Außerdem ergab sich bei Patien-

ten mit Migräne ein erhöhtes Risiko von Eisenablagerungen im Putamen, im Globus pallidus und im Nukleus ruber. Die Veränderungen waren jeweils mit der Dauer der Erkrankung und der Attackenfrequenz korreliert. Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass in einer Untergruppe von Patienten, die eine schwere Migräne haben, strukturelle Läsionen des Gehirns auftreten können. Ob diese eine pathologische Bedeutung haben und inwieweit sie zu einem späteren Zeitpunkt noch vorhanden sind wird gerade analysiert.

Kommentar:

Die Arbeitsgruppe aus Holland hat einen wichtigen Beitrag zur Rolle der cerebralen Bildgebung

bei Patienten mit schwerer Migräne geleistet. Sie zeigte für verschiedene Parameter ein erhöhtes Risiko von vaskulären Ereignissen in der hinteren Schädelgrube, von mikroangiopathischen Veränderungen im Marklager und als Zeichen einer subklinischen Degeneration auch ein erhöhtes Risiko von Eisenablagerungen in den Basalganglien. Es ist allerdings weiterhin nicht bekannt, ob Patienten mit diesen Eigenschaften ein erhöhtes Risiko haben später eine vaskuläre Demenz zu entwickeln. Weiterhin ist auch nicht bekannt, ob eine wirksame Migräneprophylaxe das Auftreten oder Fortschreiten dieser cerebralen Läsionen verhindert. (HCD)

*** Nahas SJ, Young WB, Terry R, Kim A, Van Dell T, Guarino AJ, Silberstein SD. Right-to-left shunt is common in chronic migraine. Cephalalgia 2010; 30: 535-542.

Zusammenfassung:

Etwa 20 bis 30% aller Menschen haben einen Rechts-Links-Shunt der angeboren ist und meist durch ein offenes Foramen ovale bedingt ist. Es gibt allerdings auch angeborene Rechts-Links-Shunts in der Lunge. Eine Vielzahl von Studien hat in letzter Zeit nachgewie-

sen, dass es insbesondere bei der Migräne mit Aura zu einer erhöhten Prävalenz eines Rechts-Links-Shunts oder eines offenen Foramen ovale kommt. Der Zusammenhang wurde allerdings bisher noch nicht in einer Population von Patienten mit chronischer Migräne untersucht, d.h. Patienten, die unter einer

Migräne leiden und mehr als 15 Kopfschmerztag im Monat haben. Zu diesem Zweck wurden im Kopfschmerzzentrum in Philadelphia 131 konsekutive Migräne-Patienten mit chronischer Migräne im Alter zwischen 18 und 60 Jahren untersucht. Neben Erhebung der Kopfschmerzanamnese wurde bei allen Patienten eine transkraniale Dopplersonografie mit Luftbläschen beim Valsalva Manöver durchgeführt. Bei 66% der Patienten, dies entspricht 86 von 131, fand sich ein Rechts-Links-Shunt. Es ergaben sich allerdings keine Unterschiede bei Patienten mit und ohne Migräneaura. Die Kopfschmerzcharakteristika waren bei Patienten mit und ohne Rechts-Links-Shunt iden-

tisch. Die Autoren schließen daraus, dass bei Patienten mit chronischer Migräne besonders häufig ein Rechts-Links-Shunt vorliegt.

Kommentar:

Dies ist die erste Studie, die eine besonders hohe Prävalenz eines Rechts-Links-Shunts bei Patienten mit chronischer Migräne beweist. Leider wurde die Studie ohne Kontrollen durchgeführt, so dass die Behauptung der Autoren, dass dieses Ergebnis signifikant ist so nicht nachvollzogen werden kann. In diesen Fällen ist ein Vergleich mit publizierten Daten aus anderen Serien unzulässig. Die Studie muss daher nochmals mit einer sauber erhobenen Kontrollgruppe repliziert werden. (HCD)

2. Migräne, Klinik

*** Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J. Trigger factors in migraine with aura. Cephalalgia 2010; 30:346-353

Zusammenfassung:

Viele Patienten berichten von Triggerfaktoren, die Migräneattacken auslösen und therapeutisch genutzt werden könnten. Triggerfaktoren könnten auch Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Migräne liefern. Bis-

lang gibt es hierzu nur wenige Untersuchungen. Die vorliegende dänische Studie untersuchte in einem großen Kollektiv von Aura-Patienten Triggerfaktoren anhand eines Fragebogens mit fixen Auswahlmöglichkeiten und differenzierte die Trigger-

faktoren bei Patienten, die Attacken mit und ohne Aura erleben, gesondert. Von 347 Patienten gaben 80% mindestens einen Triggerfaktor an. Von 67% dieser Patienten wurde mindestens ein Faktor als regelhafter oder häufiger Auslöser für eine Attacke beziffert. Am häufigsten wurden genannt: Entlastung nach Stress, helles Licht, intensive emotionale Einflüsse, akute Stressbelastung, Schlafmangel oder übermäßiger Schlaf. Die Attackenfrequenz war unabhängig von der Zahl der Triggerfaktoren. Ohne Berücksichtigung hormoneller Trigger, war die Zahl der berichteten Triggerfaktoren bei Männern und Frauen gleich. Bei Patienten, die sowohl Attacken mit als auch ohne Aura hatten, wurden Attacken ohne Aura häufiger getriggert als Attacken mit Aura. Die Autoren diskutieren, dass eine detaillierte Analyse von Triggerfaktoren nicht nur Aufschlüsse über die Pathophysiologie liefern, sondern auch hohen therapeutischen Nutzen besitzen kann.

Kommentar:

Bislang beschäftigen sich wenige Studien mit der Frühphase einer Migräne. Hierzu gehört neben der Erfassung von Trig-

gern vor allem auch die Wahrnehmung von Prodromalsymptomen. Beides könnte möglicherweise therapeutisch genutzt werden. Die Hauptproblematik bei der Beurteilung von Triggerfaktoren liegt in der Erfassung von Prodromalsymptomen, die zu veränderten Verhaltensmustern, die als Migräne-Trigger verkannt werden könnten, führen können. Es ist durchaus ein Unterschied, ob jeder einzelnen Migräneattacke Stress vorausgeht, zugleich aber auch Stressbelastungen ohne Entwicklung einer Migräneattacke bewältigt werden können, oder ob tatsächlich jede, bzw. fast jede Stressbelastung auch unweigerlich zur Generierung einer Migräneattacke führt. Dieser Unterschied wurde durch das Studiendesign nicht erfasst. Weiterhin wurde nicht abgefragt, ob mehrere Faktoren zusammenkommen müssen, damit eine Attacke generiert wird (z.B. Stress nur perimenstruell). Der Umstand, dass die Mehrzahl der Patienten mehr als drei Triggerfaktoren für Attacken angab (am häufigsten wurden 3-6 Trigger genannt, maximal jedoch bis zu 17 (!) Triggerfaktoren) spricht letztlich für sich: Entweder müssen mehrere Trigger zusammenkommen oder die Un-

tersuchung belegt die menschliche Neigung, stets nach einem „Schuldigen“ für Attacken zu suchen. Bei der weiteren Erforschung der Bedeutung von Triggerfaktoren sind sicherlich vor allem die Patienten interessant, die für sich nur einzelne wenige Faktoren identifizieren konnten und zugleich der Meinung sind, dass ein definierter Trigger regelhaft Attacken generiert. Für das Verständnis der ganz frühen Phasen einer Mi-

gräneattacke ist es unerlässlich, auch Prodromalsymptome zu analysieren. Die vorliegende Arbeit setzt leider ausschließlich an den Triggerfaktoren an. Sie kann daher nur ein Anfang in der Erforschung der Frühphase von Migräneattacken sein. Sie liefert dem erfahrenen Kliniker keine wirklich neuen Erkenntnisse. Die Problematik der kombinierten Trigger und der Prodromalphase wird leider nicht einmal diskutiert. (SF)

**** Stewart WF, Wood C, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. J Occup Environment Med 2010;52:8-14

Zusammenfassung:

Aus den Daten der American Migraine Prevalence and Prevention Studie (AMPP), die longitudinal den Erkrankungsverlauf von mehr als 11.000 Migränepatienten verfolgte wurden die Fehlzeiten am Arbeitsplatz (Lost productive time, LPT) analysiert sowie die Zeiten mit reduzierter Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz. Die Rücklaufquote der Fragebögen lag bei 71%. Somit können die Ergebnisse für eine populationsbasierte Untersuchung als repräsentativ angesehen werden. Erfragt wurden die Kopfschmerztage der vergangenen

drei Monate, die Tage mit schweren Kopfschmerzen, wobei über die Befragung der Begleitsymptome nach den Kriterien der ICHD die Diagnose einer Migräne möglich war. Es wurde in vier Schweregrade entsprechend der Kopfschmerzfrequenz der vergangenen drei Monate unterteilt. In der Gruppe mit niedriger Kopfschmerzfrequenz (<10 Kopfschmerztage/3 Monate) fanden sich 57%, in der Gruppe mit moderater Kopfschmerzfrequenz (10-29 Kopfschmerztage/3 Monate) 32%, mit hoher Kopfschmerzfrequenz (30-44 Kopfschmerztage/3 Monate) 5% und

mit chronischer Migräne (>45 Kopfschmerztage/3 Monate) 6% aller Beschäftigten. Es zeigte sich eine deutliche Altersabhängigkeit der Kopfschmerzfrequenz, 45% der Beschäftigten mit chronischer Migräne waren älter als 50 Jahre. Von Berufstätigen wurde der „Work and Health Questionnaire“ (WHQ) erfragt, der die wöchentliche Arbeitszeit und die Fehlzeiten sowie die Tage mit reduzierter Leistungsfähigkeit der vergangenen zwei Wochen erfragt, sowie die Gründe für Fehlzeiten. Die Fehlzeiten waren signifikant höher bei niedrigem Einkommen und schlechterer Schulbildung. Die Beschäftigungsquote für Betroffene mit chronischer Migräne (>15 Kopfschmerztage/Monat) war 19% geringer als für Patienten mit <3 Kopfschmerztagen im Monat, nur 37% waren in einem Vollzeitbeschäftigungsverhältnis. Hingegen war dieser Anteil bei niedriger Kopfschmerzfrequenz bei 48%, bei moderater Kopfschmerzfrequenz bei 45% und bei hoher Kopfschmerzfrequenz bei 39%. Im Mittel fehlten Patienten mit chronischer Migräne 4,6 Stunden/Woche am Arbeitsplatz im Vergleich zu 1,1 Stunden/Woche bei den Patienten mit <3 Kopfschmerzta-

gen/Monat. Patienten mit >10 Kopfschmerztagen/Monat repräsentierten 9,1% aller beschäftigten Migränepatienten, waren jedoch für 20,8% der LPT verantwortlich und für 35% der Gesamtfehlzeiten am Arbeitsplatz. 65% der Beschäftigten mit chronischer Migräne berichteten Fehlzeiten in den zurückliegenden zwei Wochen im Vergleich zu 28% mit niedriger Kopfschmerzfrequenz. Je höher die Schmerzintensität desto höher waren Ausfallzeiten und reduzierte Leistungsfähigkeit. Patienten mit einer Schmerzintensität von NRS 9 oder 10 machten 19% der Gesamtgruppe aus, waren jedoch für 34% der Fehlzeiten verantwortlich. Die Autoren schlussfolgern, dass die Bedeutung der Migräne am Arbeitsplatz insbesondere bei hoher Kopfschmerzfrequenz unterschätzt wird und erheblichen Einfluss auf das Vorhandensein eines Beschäftigungsverhältnisses überhaupt hat.

Kommentar:

Begibt man sich auf die Suche nach dem Einfluss von Kopfschmerzen auf die Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz, auf Fehlzeiten oder Frühberentung findet sich erstaunlich wenig Literatur in Anbetracht der Tat-

sache, dass die sozioökonomische Bedeutung von Erkrankungen in den letzten Jahren mehr und mehr Berücksichtigung findet. Gerade Fehlzeiten am Arbeitsplatz sind für die hohen indirekten Kosten der Migräne, die ihren Hauptmanifestationsgipfel bei jüngeren Erwachsenen hat und somit in die Kernzeit der Berufstätigkeit fällt, verantwortlich. Die Bedeutung insbesondere der chronischen Migräne wird deutlich wenn man sich noch mal vor Augen führt, was es bedeutet, das 65% der Betroffenen im kurzen Befragungszeitraum von zwei Wochen Fehlzeiten am Arbeitsplatz angeben. Ein Fünftel aller Patienten mit chronischer Migräne sind nicht berufstätig. Hingegen war der Anteil der Berufstätigen unter den Menschen mit <3 Kopfschmerztagen/3 Monate mit 65,7% vergleichbar mit dem Anteil der Berufstätigen an der US-Bevölkerung von 18-64 Jahren insgesamt (63,5%). Jedoch fehlen longitudinale Daten, wie sich die Anzahl der Kopfschmerztage im Zeitverlauf statistisch auf die Berufstätigkeit auswirkt und ob sich dies durch eine optimierte Behandlung (Prophylaxe, multimodale Therapie) verbessern lassen würde.

Die Daten zur Korrelation mit der Schmerzintensität lassen vermuten, dass eine Reduktion der Schmerzintensität z.B. durch eine wirksame Prophylaxe und Akuttherapie bereits einen Rückgang der Fehlzeiten bewirken könnte, auch wenn es nicht zur Häufigkeitsreduktion der Kopfschmerzen kommt. Noch geringer ist der Kenntnisstand über Zeiten mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz. Da die Kosten einzelner Fehltage vom Arbeitgeber und nicht von der Krankenversicherung getragen werden, ist auch das Interesse der Krankenkassen an dieser Frage begrenzt. Studien konnten nur zum Teil belegen, dass ein vermehrter, frühzeitiger Einsatz von Triptanen die Ausfallzeiten am Arbeitsplatz reduzieren helfen kann. Insgesamt ist die Analyse der Daten aus der AMPP Studie von hoher Bedeutung und man würde sich vergleichbare Daten aus Deutschland wünschen. Nur mit Daten über die Relevanz der Erkrankung ist es möglich, Unterstützung für Forschung und letztlich auch eine bessere Therapie für unsere Patienten zu erreichen. (CG)

3. Migräne, Genetik

***** Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, Terpolilli N, Shapovalova M, Hoebeek FE, Barrett CF, Gherardini L, van de Ven RC, Todorov B, Broos LA, Tottene A, Gao Z, Fodor M, De Zeeuw CI, Frants RR, Plesnila N, Plomp JJ, Pietrobon D, Ferrari MD. High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1 S218L mice. *Ann Neurol* 2010;67:85-98.

Zusammenfassung:

Die familiäre hemiplegische Migräne (FHM) kommt bekannterweise durch Mutationen von drei bisher bekannten Genen zustande, welche für die Bildung von Untereinheiten spannungsabhängiger Ionenkanäle oder der Natrium-Kalium-Pumpe verantwortlich sind und damit grundsätzlich die neuronale Erregbarkeit beeinflussen. Die als erste beschriebene Form FHM1 entsteht durch Punktmutationen im CACNA1A-Gen, das für eine Untereinheit des spannungsabhängigen P/Q-Calciumkanals (Ca_v2.1) kodiert, von dem über die Kontrolle des präsynaptischen Calciumeinstroms die Neurotransmitterfreisetzung abhängt. Die meisten dieser Mutationen (z.B. CACNA1^{R129Q}) führen zu verstärktem Calciumeinstrom und damit zu synaptischer Übererregbarkeit, die phänotypisch zu den (leich-

teren) Formen der hemiplegischen Migräne führen, soweit man die betroffenen Familien genetisch daraufhin untersucht hat. Die CACNA1^{AS218L} FHM1-Mutation jedoch ist neben Attacken hemiplegischer Migräne mit progressiver zerebellärer Ataxie und epileptischen Anfällen verbunden sowie mit der Gefahr, auch bei leichten Kopftraumata ein schweres Hirn-ödem zu entwickeln. Um die neurophysiologischen Grundlagen dieser schweren FHM1-Form zu untersuchen, wurde eine transgene Maus entwickelt, in deren Genom mit modernen molekulargenetischen Methoden dieses mutierte menschliche CACNA1^{AS218L} Gen eingeschleust wurde („knock-in-Maus“). Diese Mäuse erschienen phänotypisch zunächst weitgehend normal, außer dass der Rotarod-Test auf eine leichte Ataxie hinwies (erschwertes

Festhalten auf rotierender Stange). Es traten aber gelegentlich minutenlange Hemiparese-Attacken und generalisierte Krampfanfälle auf, die einige Tiere nicht überlebten und zu ihrer insgesamt geringeren Lebenserwartung beitrugen. Nach einem leichten experimentellen Kopftrauma (Erschütterung durch fallendes Gewicht) entwickelten die Tiere innerhalb von einem Tag signifikant häufiger ein Hirnödem. Die Überfunktion der $Ca_v2.1$ Calciumkanäle, die klassischerweise mittels „whole-cell patch-clamp“ Ableitungen an isolierten Körnerzellen des Cerebellum gemessen wurde, drückte sich in einer überstarken Zunahme des Calciumeinstroms bei spannungsgesteuerter Aktivierung aus. Die postsynaptische Wirkung der überaktiven Calciumkanäle, gemessen an den ausgelösten Miniaturendplatten-Potentialen der neuromuskulären Endplatte, war entsprechend gesteigert. Schließlich war in einem Experiment in vivo eine stark erhöhte Anfälligkeit (Schwellenerniedrigung) für „cortical spreading depression“ (CSD) festzustellen sowie eine höhere Ausbreitungsgeschwindigkeit der Depolarisationswelle über den zerebralen Kortex, und

es traten auffälligerweise repetitive CSD-Wellen auf. Insgesamt waren alle diese abnormen Funktionen im Vergleich zu den Veränderungen im bereits bekannten Mausmodell CACNA1^{R129Q}-Mutation ähnlich, aber deutlich gesteigert, was grundsätzlich mit der Schwere der Symptomatik bei den betroffenen Patienten mit der entsprechenden FHM1-Mutation übereinstimmt.

Kommentar:

Die vorliegende Vielautorenarbeit kam durch eine vorbildliche Kooperation mehrerer Arbeitsgruppen auf europäischer Ebene (Leiden, Rotterdam, Amsterdam, Padua, Pisa, München) zustande und wäre aufgrund der methodischen Vielfalt von einer einzigen Gruppe gar nicht zu leisten. Sie wiederholt methodisch in großen Teilen die vor sechs Jahren ebenfalls hochrangig publizierte Arbeit über die pathologischen Veränderungen der CACNA1A^{R192Q}-Maus, der Modellmutante, die eine der leichteren Varianten der hemiplegischen Migräne widerspiegelt (Van den Maagdenberg et al., Neuron 2004;41:701-710). Grundstock dieser Projekte ist natürlich ein hervorragend funktionierendes molekulargenetisches

sches Laboratorium wie dasjenige des Erstautors, in dem die „knock-in“ Mutanten erzeugt werden können. Die CACNA1A-mutierten Mausmodelle sind deshalb so interessant, weil sie nicht nur weitgehend mit den Symptomen, sondern auch mit den grundlegenden neurophysiologischen Veränderungen bei der hemiplegischen Migräne übereinstimmen, die bei den betroffenen Patienten natürlich nicht genau untersucht werden können. Insofern sind diese Untersuchungen vom neurobiologischen Standpunkt aus faszinierend und großartige Beispiele für die heute favorisierte sogenannte translationalen Medizin. Vom medizinischen Standpunkt aus sind die Arbeiten eher ernüchternd. Sie bestätigen auf molekularer Ebene, dass eine kausale Therapie der hemiplegischen Migräneformen nicht möglich ist, ja nicht einmal in ferner Zukunft durch gentherapeutische Interventionen möglich erscheint, mit denen man eine derartige „gain-of-function-Mutation“ eines Allels reparieren könnte. Epidemiologisch bedeutend wäre es, wenn man durch diese Untersuchungen neue Erkenntnisse über die häu-

figen Migräneformen gewinnen könnte, doch keines der Gene, welche bei den drei Formen der hemiplegischen Migräne mutiert sein können, ist bei der Migräne mit oder ohne Aura betroffen. Phänotypisch besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der erhöhten kortikalen Erregbarkeit, die wahrscheinlich Ursache für die repetitiven CSD-Wellen im Mausmodell ist, und vermuteten ähnlichen Veränderungen im menschlichen Kortex, die zur Migräneaura als Korrelat einer CSD führen. Jedoch trägt das FHM1-Modell nichts zur Lösung der vieldiskutierten Frage bei, ob und wie die CSD bzw. Aura mit der Schmerzattacke bei Migräne verbunden ist. So ist das induzierte und beschriebene Mausmodell der hemiplegischen Migräne ein bewundernswertes neurobiologisches Modell mit erstaunlicher Übereinstimmung mit der seltenen menschlichen FHM1-Erkrankung, aber leider ohne großen Wert für neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie geschweige denn zu therapeutischen Ansätzen bei der gewöhnlichen Migräne mit und ohne Aura. (KM)

** Lemos C, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, Ramos EM, Barros J, Sequeiros J, Alonso I, Sousa A. Evidence of syntaxin 1A involvement in migraine susceptibility: a Portuguese study. Arch Neurol. 2010 Apr;67(4):422-7.

Zusammenfassung:

Die Autoren dieser Studie haben die Assoziation zwischen 3 tagging SNPs des Syntaxin 1A Gens und Migräne inklusive Aurastatus in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht. Es wurden 188 Patienten eines tertiären Kopfschmerzzentrums in Portugal betrachtet, als Kontrollen dienten 287 gesunde Blutspender und Patientinnen einer gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung. Die Autoren berichten über eine Assoziation zweier SNPs (rs941298 und rs6951030) mit Migräne, wobei das variante Allel mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist. Auch die Haplotypanalyse deutet auf eine Assoziation des Syntaxin 1A Gens mit Migräne hin.

Kommentar:

Pathophysiologisch lässt sich die Migräne durch eine Dysbalance des cerebralen Neurotransmitterstoffwechsels charakterisieren, wobei dem Serotonin eine zentrale Rolle zukommt. Aber auch GABA, NO und weitere scheinen beteiligt zu sein.

Es gibt Daten, wonach Syntaxin 1A mit zahlreichen dieser Systeme interagiert. Vor diesem Hintergrund stellt das Syntaxin 1A Gen einen plausiblen Kandidaten dar, der die Pathophysiologie der Migräne beeinflussen könnte. Wenn auch das Resultat die Plausibilität zu bestätigen scheint, so ist die Analysemethodik verwirrend. Es seien nur einige Punkte genannt:

1. Die Kontrollgruppe ist heterogen und macht die Analyse anfällig für Verzerrungen². Es ist unklar woher die Parametergrößen für die Power-Analyse stammen.

3. Es ist nicht klar, wie die präsentierten Effektgrößen zu der beschriebenen Regressionsanalyse passen.

4. Die Autoren führen die Regressionsanalysen sowohl auf Allelbasis als auch auf Genotypbasis durch. Dies ist vom biologischen Standpunkt nicht unbedingt sinnvoll, da der Genotyp die biologische Größe ist die ein Individuum charakterisiert und den Phänotypen (mit-) bestimmt.

Die Anzahl der Betroffenen und Kontrollen ist trotz allem nur mäßig und obgleich die Autoren berichten, eine gepoolte Analyse zusammen mit Daten einer früheren Fall-Kontroll-Studie durchgeführt zu haben, werden diese Ergebnisse nicht präsentiert. Zusammenfassend kann

man aus dieser Studie noch keinesfalls ableiten oder bestätigen - wie die Autoren konstatieren - dass Varianten des Syntaxin 1A Gens tatsächlich eine wichtige Rolle für die Pathophysiologie der Migräne spielen. Es sind weitere Untersuchungen von Nöten. (MS)

4. Migräne, Pathophysiologie

*** Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, Lechner A, Horejsi R, Möller R, Fazekas F, Truschnig-Wilders M. Lipid profile in normal weight migraineurs - evidence for cardiovascular risk. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):419-25.

Zusammenfassung:

Die Migräne, insbesondere mit Aura, ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere ischämische Schlaganfälle assoziiert. Ob und inwieweit dies durch ein pathologisches vaskuläres Risikoprofil vermittelt wird, ist unklar und die Datenlage nicht eindeutig. Vor diesem Hintergrund haben die Autoren das Profil von Lipid- und Entzündungsparametern zwischen Migränepatienten und Kontrollen verglichen. Die relativ kleine Gruppe von 136 Personen wurde in normalgewichtige Kontrollen (n=61) und Migränepatienten (n=43) und übergewichtige

Kontrollen (n=15) und Migränepatienten (n=17) unterteilt. Das zentrale Ergebnis ist, dass normalgewichtige Migränepatienten ein deutlich atherogeneres Lipidprofil zeigen als normalgewichtige Kontrollen. Insbesondere oxidiertes LDL-C zeigte eine hohe Assoziation mit einem fast achtfach gesteigerten Risiko für Migräne im Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Quartile. Das Lipidprofil übergewichtiger Migränepatienten und Kontrollen ist vergleichbar. Im Gegensatz hierzu zeigten sich keine Unterschiede in der Höhe der Entzündungsparameter.

Kommentar:

Die Autoren haben eine große Zahl an Serumbiomarkern bestimmt und in eleganter Weise den Faktor Übergewicht bereits beim Studiendesign berücksichtigt. Interessant ist insbesondere, dass sich Migränepatienten von Kontrollen zwar durch ein atherogenes Lipidprofil unterscheiden, allerdings die hierdurch typischerweise eintretenden Veränderungen des Entzündungsmarkerprofils nicht zu finden sind. Möglicherweise waren die Migränepatienten noch zu jung und zu gesund, so dass die Interaktion mit anderen (altersbedingten) Risikofaktoren noch keine Veränderungen des Entzündungsparameterprofils bewirken konnte. Andererseits ist auch die Datenlage zu Entzündungsparametern bei Migränepatienten kontrovers — wie die Autoren diskutieren. Diese Studie reiht sich zwischen andere ein, die kardiovaskuläre Risikofaktoren bei der Migräne untersucht haben. Wenn auch die kumulative Datenlage zu-

nehmend dafür spricht, dass die Migräne mit einem pathologischen vaskuläres Risikoprofil assoziiert ist, so bleiben insbesondere die Fragen nach Ausmaß und Kausalität offen. Beispielsweise wäre es interessant zu wissen, ob es Subgruppen von Migränepatienten gibt, die sich durch ein charakteristisches Biomarkerprofil auszeichnen und ob ein bestimmtes Risikoprofil tatsächlich das Verbindungsglied zu kardiovaskulären Ereignissen darstellt oder lediglich Epiphänomen ist. Dies ist allerdings ein äußerst schwieriges Unterfangen. Vor dem Hintergrund, dass die Migräne eine sehr heterogene Erkrankung ist, überrascht es nicht, dass diese Frage bislang unbeantwortet ist. In der vorliegenden Studie ist leider die Anzahl der Migränepatienten und Kontrollen recht klein und eine Stratifizierung nach Aurastatus ist nicht erfolgt. Dies wäre interessant gewesen. Weitere Untersuchungen sind hier von Nöten. (MS)

**** Conte A, Barbanti P, Frasca V, Iacovelli E, Gabriele M, Giacomelli E, Aurilia C, Pichiorri F, Gilio F, Inghilleri M. Differences in short-term primary motor cortex synaptic potentiation as assessed by repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine patients with and without aura. *Pain* 2010;148:43-48

Zusammenfassung:

Mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) über dem visuellen Kortex ergaben sich bei Patienten mit Migräne überwiegend erniedrigte Reizschwelle für die Auslösung von Phosphenen als Hinweis auf eine mögliche kortikale Hyperexzitabilität. Jedoch fanden sich weitgehend divergente Befunde für die Erregbarkeit des motorischen Kortex. Die Autoren der vorliegenden Arbeit haben eine 5 Hz repetitive TMS (rTMS) verwendet, um exzitatorische, d.h. glutamat-vermittelte sowie inhibitorische, GABAerge Effekte am motorischen Kortex zu bestimmen. Bei 37 Patienten mit Migräne (19 mit Aura, 18 ohne Aura) und 19 Kontrollen fanden sich in den Ausgangswerten der Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) und der Dauer der postexzitatorischen Inhibition (Silent period) keine signifikanten Unterschiede. Die rTMS wurde dann bei einer Reizstärke von 120% der motorischen Schwelle (MT) mit 10 Stimuli über 10

Trains im Abstand von jeweils einer Minute appliziert. Darunter kam es bei den Patienten mit Migräne mit Aura im Vergleich zu denen ohne Aura und den Kontrollen zu einer Fazilitierung der MEP-Amplituden. Eine geringe Verlängerung der Silent period zeigte sich jedoch in allen Gruppen. Drei der Patienten mit Migräne mit Aura wurden zudem direkt nach einer Aura während einer spontanen Migräneattacke untersucht. Im Gegensatz zum attackenfreien Intervall nahmen jetzt bei allen drei Patienten die MEP-Amplituden nicht zu, sondern blieben unverändert oder fielen leicht ab. Für die leicht zunehmende Dauer der Silent period ergab sich kein Unterschied darin, ob im Intervall oder nach Ende der Aura untersucht wurde. Die Autoren schließen aus den Befunden, dass bei Patienten mit Migräne mit Aura im Gegensatz zu denen ohne Aura und den Kontrollen eine geänderte Glutamat-abhängige synaptische Potenzierung am primären motorischen Kortex be-

steht. Dies stützt die Hypothese, dass glutamaterge, kortiko-kortikale Projektionen etwa von frontalen Arealen bei Migräne mit Aura hyperaktiv sein könnten, mit dann jedoch Abfall nach abgelaufener Aura. Aufgrund der fehlenden Änderungen in der Dauer der Silent period scheinen dabei GABAerge Mechanismen nicht beteiligt zu sein.

Kommentar:

Während in früheren Arbeiten mit der TMS bei Migräne die Bestimmung von Phosphenschwellen überwiegend für eine Hyperexzitabilität des visuellen Kortex spricht, waren die Befunde bisher für den motorischen Kortex uneinheitlich. Auch in der vorliegenden Arbeit ergaben sich bei Migränepatienten keine wegweisenden Befunde anhand der Ausgangswerte. Die Autoren machten sich jedoch die rTMS über dem motorischen Kortex

zunutze und konnten zeigen, dass die Fazilitierung der MEP-Amplituden bei Migräne mit Aura signifikant deutlicher zu sein scheint, dass sie aber nach Ablauf einer Migräneaura nicht mehr festzustellen ist. GABAerge Einflüsse scheinen dabei weniger von Bedeutung zu sein, da sich keine Differenzen für die Dauer der Silent period ergaben. Ein Novum der Arbeit ist die Präsentation von rTMS-Daten direkt nach stattgehabter Aura im Vergleich zum Intervall. Die Befunde legen nahe, dass eine erhöhte Suszeptibilität des primären motorischen Kortex bei Migräne mit Aura für die Glutamat-vermittelte synaptische Potenzierung vorliegt, die möglicherweise auch okzipitoparietale Projektionen beeinflusst. Wünschenswert wäre die Erweiterung dieser Befunde durch Gruppendaten, die nach Ablauf einer Aura erhoben werden. (MAG)

5. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente

***** Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, Wang Y, Frosch MP, Waeber C, Ayata C, Moskowitz MA. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol.* 2010; 67: 221-229.

Zusammenfassung:

Eine Reihe von Fall-Kontrollstudien legt nahe, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen offenem Foramen ovale und Migräne mit Aura gibt. Ein möglicher Mechanismus wäre, dass Mikroembolien, die im venösen Kreislauf entstehen bei einem offenen Foramen ovale nicht im Lungenkreislauf ausgefiltert werden und auf diese Weise die cerebrale Zirkulation erreichen können. Die Arbeitsgruppe um Moskowitz stellte die Hypothese auf, dass dies zur Auslösung einer spreading depression und damit einer Migräneaura führen könnte. Zu diesem Zweck induzierten sie Mikroembolien bei Mäusen. Es wurden drei verschiedene Arten von Mikroembolien benutzt, nämlich, kleine Luftbläschen, Polystyrenmikrosphären oder Cholesterinkristalle. Die Injektion dieser Mikroembolien führte bei 16 der 28 Mäuse zur Auslösung einer kortikalen

spreading depression. 60% der Mäuse zeigten keine Infarkte oder Entzündungsreaktionen in der Histologie. Auch die Kernspintomografie mit einem 9,4 Teslagerät zeigte bei 14 der 15 Tiere keine cerebrale Ischämie. Die Autoren schließen daraus, dass zumindest bei der Maus Mikroembolien eine cortical spreading depression auslösen können.

Kommentar:

Diese tierexperimentelle Studie belegt einen möglichen Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale und der kortikalen spreading depression im Tierexperiment. Die Auslösung der cortical spreading depression war unabhängig davon, ob die Mikroembolien zu einer cerebralen Ischämie führten oder nicht. Erwartungsgemäß führten größere Cholesterinkristalle eher zu Strukturläsionen im Gehirn als kleine Luftbläschen. So eindrucksvoll diese

tierexperimentellen Daten sind, so beweisen sie nachwievor nicht, dass dies der Mechanismus ist, welcher der Korrelation zwischen offenem Foramen ovale und Auslösung einer Migräneaura entsprechen. Bei den

meisten Patienten werden diagnostisch bei der transkraniellen Dopplersonografie zum Nachweis eines Rechts-Links-Shuntes Luftbläschen verwendet ohne dass dies zur Auslösung einer Migräneaura führt. (HCD)

6. Migräne Akuttherapie

***** Stovner LJ, Tronvik E, Hagen K. New drugs for migraine. J Headache Pain 2009; 10: 395-406.

Zusammenfassung:

Die Übersichtsarbeit der norwegischen Autoren berichtet über neue Substanzen zur Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Im Bereich der Migräneprophylaxe ist in der Zwischenzeit Topiramat gut etabliert. Es ist das einzige Migräneprophylaktikum, das nicht zu einer Gewichtszunahme führt. Die Wirksamkeit von Gabapentin ist fraglich und Lamotrigin ist offenbar nur bei Patienten mit einer Migräne mit Aura zur Reduktion der Aurenfrequenz wirksam. Tonabersat, ein Antiepileptikum, verhindert ebenso wie Lamotrigin nur die Häufigkeit der Aura aber nicht die Häufigkeit der Migräne. Die Entwicklung von CGRP-Antagonisten umfasst im Moment drei Substanzen, zwei der Firma MSD und eine Substanz der

und eine Substanz der Firma Boehringer Ingelheim. Ein CGRP-Antagonist der Firma MSD wurde in der Zwischenzeit wegen Toxizität vom Markt genommen. Für Telcagepant laufen im Moment Sicherheitsstudien. Ob der orale CGRP-Antagonist der Firma Boehringer Ingelheim wirksam ist, ist bisher nicht bekannt. Der Versuch Migräne mit Vanilloid-Rezeptor-Antagonisten zu behandeln ist offenbar gescheitert. Eine Studie mit Civamide wurde vorzeitig abgebrochen. In den Vereinigten Staaten wird auch eine ganze Reihe von Kombinationstherapien zur Akutbehandlung der Migräne untersucht. Unter anderem sind dies die Kombinationen von Sumatriptan mit Naproxen, die Kombination von Prochlorperazine mit Indo-

metacin und Coffein, die Kombination von Paracetamol und Acetylsalicylsäure und Coffein, die Kombination von Tramadol mit Acetaminophen.

Kommentar:

Diese Übersicht ergänzt die zuvor referierte Übersicht und berichtet nicht nur über neue Ansätze der Akuttherapie sondern auch zur Prävention der Migräne. Mit Ausnahme des Einsatzes von Botulinumtoxin

bei der chronischen Migräne sind im Moment aber keine wesentlichen Durchbrüche der medikamentösen Therapie zu erwarten. Es bleibt zu hoffen, dass die Sicherheitsstudien mit Telcagepant, einem CGRP-Antagonisten, positiv verlaufen, so dass die Substanz in absehbarer Zeit für die Patienten zur Verfügung steht, die Triptane entweder nicht vertragen oder bei denen Triptane kontraindiziert sind. (HCD)

***** Peroutka SJ. 2009: Year in review. Headache 2010;50(1):166-74.

Zusammenfassung:

Die Übersichtsarbeit von Peroutka aus den Vereinigten Staaten gibt eine gute Übersicht über Substanzen, die sich derzeit in der Entwicklung für die Behandlung und Prophylaxe von Kopfschmerzen befinden. In den Vereinigten Staaten ist in der Zwischenzeit zur Behandlung akuter Migräneattacken die lösliche Form von Diclofenac mit Kaliumbicarbonat als Cambia zugelassen worden. Telcagepant, ein CGRP-Antagonist, befindet sich weiter in der klinischen Entwicklung. Die Wirksamkeit wurde in zweite Phase-III-Studien eindeutig belegt. Im Moment werden Langzeit-

Studien zur Sicherheit durchgeführt. COL-144 ist ein Serotonin-5-HT_{1F}-Rezeptorantagonist, der seine Wirksamkeit in einer Phase-II-Studie in Europa gezeigt hat. ADX10059 ein Glutamat-Antagonist ist bei der Behandlung von Migräneattacken wirksam. Die Substanz musste aber wegen schwerwiegender Nebenwirkungen aus dem klinischen Entwicklungsprogramm genommen werden. In den Vereinigten Staaten wurde eine transdermale Form von Sumatriptan untersucht (Zelrix). Diese Anwendungsform war signifikant wirksamer als Placebo. Nebenwirkungen waren sehr selten. Levadex ist ein inhalier-

bares Medikament, das Dihydroergotamin enthält. Die Substanz ist zur Behandlung von Migräneattacken wirksamer als Placebo. Ein weiteres Medikament ist die intranasale Anwendung von Ketorolac einem nicht-steroidalen Antirheumatikum. Weiterhin in der Entwicklung befinden sich Hemmer der neuronalen Stickstoffoxid-Synthase, Antagonisten des

EP4-Rezeptors und BGG492, ein neues Antiepileptikum.

Kommentar:

Diese wichtige Übersichtsarbeit gibt einen guten Einblick in derzeit laufende Studien zu neuen Substanzen für die Akutbehandlung der Migräne. In diesem Jahr ist allerdings nicht mit der Zulassung einer dieser Substanzen in Deutschland zu rechnen. (HCD)

*** Berenson F, Vasconcellos E, Pakalnis A, Mao L, Biondi DM, Armstrong RB. Long-term, open-label safety study of oral almotriptan 12.5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. *Headache* 2010;50:795-807

Zusammenfassung:

Die Studie berichtet die Daten der Langzeitanwendung von Almotriptan 12,5mg bei Jugendlichen über 12 Monate in einem offenen Design. Die Studie wurde konzipiert, nachdem in einer vorausgegangenen großen doppelblinden randomisierten, placebokontrollierten Studie die Wirksamkeit von Almotriptan bei Jugendlichen gezeigt werden konnte. Eine aktive Vergleichssubstanz wurde in dieser Studie jedoch nicht mitgeführt (1). Eingeschlossen wurden Patienten mit weniger als 15 Kopfschmerztagen im Monat, der Einschluss von Patienten mit

chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp, isolierten Auren, einer Vorgeschichte einer familiär-hemiplegischen Migräne und andere war nicht möglich. Rekrutiert wurden 447 Patienten, davon 226 in der Gruppe der 12-14 Jährigen, von denen 166 in die Auswertung einfließen und 221 in der Gruppe der 15-17 Jährigen, von denen 153 ausgewertet werden konnten. 55% der Studienteilnehmer waren Mädchen, wobei in der Altersgruppe der 15- bis 17-jährigen erwartungsgemäß die Mädchen deutlicher überwogen (2:1). Von den 447 eingeschlossenen Patienten beendeten letzt-

lich 319 (71,4%) die Studie. Der „Schwund“ erklärt sich dadurch, das bei mehr als 10% der Patienten ein „Lost to follow up“ bestand, mehr als 6% der Patienten schieden auf eigenen Wunsch aus, darüber hinaus traten bei einem Teil der Patienten keine Attacken im 1. Behandlungsmonat auf. Bedacht werden muss darüber hinaus die relativ lange Laufzeit. Die Patienten der Langzeitstudie wurden aufgefordert jeglichen Migränekopfschmerz mit Almgrogran 12,5mg zu behandeln, also auch leichte Migräneattacken. Insgesamt behandelten 420 Patienten 8053 Kopfschmerzattacken im Verlauf der Studie. Ausgewertet wurden Daten zur Wirksamkeit (Schmerzfreiheit und Schmerzreduktion nach 2 Stunden, anhaltende Schmerzreduktion und Schmerzfreiheit nach 24 Stunden), Notwendigkeit der Einnahme von Rescue-Medikation, Effektivität auf die Begleitsymptome (Lichtempfindlichkeit, Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit) sowie Nebenwirkungen. Zwar kam es im Verlauf eines Jahres bei 67,1% der Patienten zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, jedoch waren diese nahezu alle leicht und konnten genauso gut Symptom der Migräneattacken gewesen

sein. Die schweren unerwünschten Ereignisse wurden mit Ausnahme einer schweren depressiven Episode, die als mögliche Folge der Einnahme der Medikation gesehen wurde, nicht im Zusammenhang mit der Medikation gesehen. Die Einnahme einer Prophylaxe bei stabiler Dosierung war erlaubt. Die Wirksamkeit unterschied sich nicht zwischen der Gruppe der 12-14-jährigen und der Gruppe der 15-17-jährigen, die getrennt ausgewertet wurden. 61,7% erfuhren eine Schmerzreduktion nach 2 Stunden, 68,6% eine Schmerzreduktion innerhalb von 24 Stunden und 55,5% eine anhaltende Schmerzreduktion nach 24 Stunden. Schmerzfrei 2 Stunden nach Einnahme waren 40,5%, Schmerzfreiheit innerhalb von 24 Stunden erfuhren 65,9%, anhaltend schmerzfrei nach 24 Stunden waren 38,4%. Diese Zahlen belegen, dass es auch bei Jugendlichen zu einem Wiederkehrkopfschmerz bei vorausgegangener Schmerzreduktion bzw. Schmerzfreiheit kommen kann. Die Wirksamkeit war abhängig von der Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Einnahme der Medikation. Während Patienten mit leichtem oder moderatem Kopfschmerz zu 74,5% eine Schmerzredukti-

on innerhalb von 2 Stunden erfuhren, gelang dies nur bei 41% mit einem schweren Kopfschmerz zum Ausgangszeitpunkt. Dies spiegelt sich auch in den Daten zur anhaltenden Schmerzreduktion nach 24 Stunden wieder. Bei leichtem oder moderatem Ausgangsschmerz wurde dieser Parameter von 66,6% der Patienten und bei schwerem Kopfschmerz zum Einnahmezeitpunkt nur von 37% der Patienten erreicht. Im Verlauf eines Jahres kam es bei 79,5% der Patienten zur Einnahme von Rescue-Medikation. Diese war bei 8,5% bereits innerhalb der ersten 2 Stunden nötig. 72,9% der Patienten nahmen eine zweite Dosis Almotriptan im Verlauf einer oder mehr der behandelten Migräneattacken eines Jahres ein. Zum Behandlungszeitpunkt bestand Lichtempfindlichkeit bei 66,6% der Patienten und Geräuschempfindlichkeit bei 71,8%, Übelkeit jedoch nur bei 40,5%. Nur 4,4% der behandelten Jugendlichen berichteten zur Baseline über Erbrechen. Im Durchschnitt konnten die Begleitsymptome 2 Stunden nach Einnahme in ihrer Häufigkeit halbiert werden.

Kommentar:

Nachdem längere Zeit inkonsistente Daten über die Wirksamkeit oraler Triptane bei Kindern und Jugendlichen vorlagen und ein klarer Wirksamkeitsnachweis zunächst nur für die Nasensprays gezeigt wurde, werden nun vermehrt Studien zur Wirksamkeit der oralen Triptane durchgeführt. Hier kann zum Teil eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden. Aus meiner Sicht wären jedoch Head-to-Head-Vergleiche zu einer adäquaten Behandlung mit NSAR (z.B. Ibuprofen 10-15mg/kg Körpergewicht) notwendig um tatsächlich zu zeigen, dass Triptane eine klare Überlegenheit haben. Immerhin belegt die hier berichtete Studie, dass Triptane bei episodischer Migräne auch bei längerer Anwendung im Verlauf eines Jahres bei Jugendlichen ohne Sicherheitsbedenken eingesetzt werden können. Es ist anzunehmen, dass in nächster Zeit Zulassungen für orale Triptane aufgrund dieser Daten im Jugendalter auch in Deutschland erfolgen werden, so dass für Patienten die auf NSAR unzureichend ansprechen, eine Behandlungsoption besteht, die auch von niedergelassenen Ärzten umgesetzt werden kann, die

der off-label-Problematik ansonsten besonders ausgesetzt sind. Gegenüber den Nasensprays, die bislang ab dem 12. Lebensjahr zulassungskonform eingesetzt werden können, bestünde hier ein deutlicher Kostenvorteil. Die Triptane sollten

im Kindes- und Jugendalter jedoch den Patienten vorbehalten sein, die auf eine adäquate Dosis eines NSAR nicht ansprechen und sind nicht als Therapie der ersten Wahl anzusehen. (CG)

1. Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2008;48:1326-1336.

*** Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache*. 2010; 50: 563-575.

Zusammenfassung:

Triptane sind nach wie vor zur Behandlung von Migräneattacken während der Schwangerschaft kontraindiziert. Es gibt allerdings in der Zwischenzeit eine ganze Reihe von Registern, die darauf hinweisen, dass der Einsatz von Triptanen während der Schwangerschaft sicher ist und weder Mutter noch Kind gefährden. In Norwegen gibt es seit vielen Jahren ein zentrales Register in dem alle Schwangerschaften, der Status der neugeborenen Kinder und Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft registriert werden. Die Studie stützt sich auf die Daten von 69 929

schwangeren Frauen. Die Angaben über angeborene Missbildungen wurden aus dem norwegischen Geburtsregister gewonnen. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Triptanen während des ersten Trimesters und schwerwiegenden kongenitalen Missbildungen. Es zeigten sich auch keine Auswirkungen auf Schwangerschaft und Geburt. Es fand sich lediglich eine geringe Häufung eines atonen Uterus und ein größerer Blutverlust während der Geburt bei Frauen, die im zweiten oder dritten Trimester Triptane eingenommen hatten.

Kommentar:

Diese Studie belegt was viele andere Registerstudien ebenfalls fanden, nämlich, dass Triptane das Risiko kongenitaler Missbildungen nicht erhöhen. Ein Zusammenhang mit einem atonischen Uterus ist kausal auszuschließen, da Triptane eine kurze Halbwertszeit haben und

wenn überhaupt vasokonstriktiv und nicht vasodilatatorisch wirken. Insgesamt muss man sich fragen wie viele Studien noch durchgeführt werden müssen, welche die Sicherheit von Triptanen während der Schwangerschaft zeigen bevor diese Therapieoption schwangeren Frauen eröffnet wird. (HCD)

*** Gillmann PK. Triptans, Serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2010; 50: 264-272.

Zusammenfassung:

Bei der Zulassung der Triptane zur Behandlung akuter Migräneattacken wiesen die Zulassungsbehörden auf eine potentielle Interaktion zwischen Triptanen und Serotoninwiederaufnahmehemmern hin. Dies führte dazu, dass sowohl in den USA wie auch in Europa vielen Patienten, die unter einer Depression litten und mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern behandelt wurden, Triptane zur Behandlung ihrer Migräneattacken vorenthalten wurden. Der Autor führte eine Literaturrecherche zu dem o.g. Problem durch. Pharmakologisch ist wichtig, dass Triptane an Serotonin 5-HT_{1B}-/1D- und 1F-Rezeptoren binden während sie keine Affinität an Serotonin 2A-Rezeptoren haben. Diese wäre

allerdings notwendig, um zu einer Interaktion mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern und einem sogenannten Serotonin-Syndrom zu führen. Sowohl prospektive wie retrospektive Beobachtungsstudien ergaben keinen Anhaltspunkt dafür, dass bei Patienten, die Triptane einnehmen und mit selektiven Serotoninaufnahmehemmern behandelt werden ein erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom besteht. Die Auswertung dieser Studien ergibt ein relatives Risiko von einem Ereignis bei 1 Millionen behandelten Patienten. Eine genauere Analyse von 29 Verdachtsfällen, die der amerikanischen Zulassungsbehörde vorgelegt wurden ergab, dass bei 27 Patienten kein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Tripta-

nen und einem Serotonin-Syndrom bestand.

Kommentar:

Diese lesenswerte Arbeit zeigt, dass bei Patienten, die unter einer Depression leiden und mit selektiven Serotonin-wiederauf-

nahemhemmern behandelt werden und gleichzeitig ein Triptan einnehmen, kein erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom besteht. Daher können diese Patienten problemlos mit einem Triptan behandelt werden. (HCD)

***** Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):373-380

Zusammenfassung:

Etwa 15% aller Menschen, die unter einer Migräne leiden, haben eine Migräne mit Aura, d.h. mit neurologischen Reiz- oder Ausfallerscheinungen. Das vermutete Substrat der Migräne-aura bei Menschen ist eine kortikale spreading depression (CSD), ein elektrophysiologisches Phänomen bei dem es zunächst zu einer kurzen kortikalen Erregung mit positiven Symptomen wie der Wahrnehmung von Lichtzacken kommt gefolgt von einer lang dauernden kortikalen Hemmung, die zu Gesichtsfelddefekten, Sensibilitätsstörungen und in Einzelfällen sogar zu motorischen Ausfällen führt. In Tierexperimenten kann die spreading depression durch transkranielle Magnet-

stimulation unterbrochen werden. Dieses Konzept sollte in der hier referierten Studie am Menschen untersucht werden. Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudie an 18 Kopfschmerzcentren in den Vereinigten Staaten. Insgesamt wurden 267 erwachsene Patienten, die unter einer Migräne mit Aura litten, in die Studie aufgenommen. 201 Patienten erfüllten dann die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden behandelt. Die Therapie erfolgte mit einem Magnetstimulator, den die Patienten mit nach Hause nehmen konnten. Das Gerät ist 32 cm lang und wiegt 1,54 kg. Der Magnetstimulus hat eine Stärke von 0,9 Teslar, eine Anstiegszeit von 180 μ s und eine Pulsdauer

von 1 ms. Die Patienten wurden gebeten in einem Zeitraum von 3 Monaten 3 konsekutive Migräneattacken mit Aura zu behandeln. Dabei wurde in der Verumgruppe der Magnetstimulus appliziert, in der Placebogruppe erfolgte eine Scheinstimulation. Der primäre Endpunkt der Studie war der Prozentsatz der Patienten, der nach 2 Stunden schmerzfrei war. Ein weiterer primärer Endpunkt war die Nichtunterlegenheit nach 2 Stunden für Übelkeit, Lichtempfindlichkeit und Lärmempfindlichkeit. Die Patienten waren im Mittel 39 Jahre alt und hatten durchschnittlich 4,4 Migräneattacken pro Monat. 40% benutzten eine medikamentöse Migräneprophylaxe. Zwischen 45 und 60% der Patienten hatten eine visuelle Aura. Die meisten Patienten behandelten 3 Attacken. 164 Patienten standen für die Auswertung zur Verfügung. Der Prozentsatz der Patienten, die nach 2 Stunden schmerzfrei waren, waren nach Magnetstimulation mit $32/82 = 39\%$ signifikant höher als mit der Scheinstimulation von $18/82 = 22\%$. Der therapeutische Gewinn beträgt 17% und war signifikant. Anhaltende Schmerzfreiheit nach 24 und 48 Stunden war nach der Magnetstimulation

signifikant häufiger als nach der Scheinstimulation. Auch die Nichtunterlegenheit bezüglich Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit konnte gezeigt werden. Nebenwirkungen traten nicht auf.

Kommentar:

Diese Studie ist sehr wichtig und zwar aus klinischen wie aus wissenschaftlichen Gründen. Die klinische Erkenntnis ist, dass eine transkranielle Magnetstimulation Attacken einer Migräne mit Aura behandeln kann. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Patienten keine Migränemittel einnehmen durften. Viel wichtiger ist allerdings die wissenschaftliche Erkenntnis, dass sehr wahrscheinlich der Aura einer spreading depression zugrunde liegt und die Unterbrechung dieses pathophysiologischen Phänomens durch Magnetstimulation die Entwicklung einer Kopfschmerzphase der Migräneattacke verhindern kann. Positiv an der Studie ist, dass sie doppelblind war, dass multiple Attacken behandelt wurden und dass eine relativ hohe Patientenzahl untersucht wurde. Unbekannt ist allerdings, ob eine Stimulation mit mehreren Pulsen wirksamer ist als die Einzelstimulation. Weiterhin

ungeklärt ist die Frage, ob die transkranielle Magnetstimulation auch eine prophylaktische

Wirkung bei der Migräne mit Aura hat. (HCD)

**** Friedmann BW, Solorzano C, Esses D, Xia S, Hochberg M, Dua N, Heins A, Sasso P, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Treating headache recurrence after emergency department discharge: a randomized controlled trial of naproxen versus sumatriptan. *Annals of Emergency Medicine* 2010 Epub ahead of print

Zusammenfassung:

Die Behandlung von Kopfschmerzattacken in den Notaufnahmen der Kliniken oder im Notdienst ist ein typisches und häufiges Problem. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass beim Status migraenosus die Gabe von Kortikoiden wirksam ist, während dies bei kurz andauernden Migräneanfällen keinen zusätzlichen Benefit zu bringen scheint [1]. Nach Entlassung aus der Notaufnahme kommt es jedoch häufig zum Wiederkehrkopfschmerz. Es ist unklar, welche Medikation geeignet ist, Wiederkehrkopfschmerzen effektiv zu behandeln. Die Autoren verglichen die Wirksamkeit von Naproxen 500 mg mit Sumatriptan 100 mg welches den Patienten in einer randomisierten, doppelblinden Studie zur Einnahme bei Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen nach Behandlung in der Notaufnahme mitgegeben wur-

den. 48 Stunden nach Entlassung aus der Notaufnahme erfolgte telefonisch ein Interview um die Wirksamkeit der Medikation zu erfragen. Primärer Endpunkt war die Schmerzintensität zwei Stunden nach Einnahme von Naproxen oder Sumatriptan gemessen mit einer verbalen NRS von 0 bis 10. Zusätzlich erfragt wurden Zufriedenheit mit der Therapie sowie Auftreten von unerwünschten Wirkungen und der Wunsch die gleiche Medikation in künftigen Kopfschmerzattacken nochmals einzunehmen. Die Patienten die die Diagnosekriterien einer Migräne erfüllten wurden als Subgruppe der Studie nochmals analysiert. Hierzu nutzten sie die Klassifikationskriterien der IHS und klassifizierten alle Patienten mit Nicht-Migräne-Kopfschmerzen, wenn eines oder mehr der Diagnosekriterien des ICHD-II nicht erfüllt waren, so dass es sich bei

den Nicht-Migräne-Kopfschmerzen um mögliche Migräne, Kopfschmerzen vom Spannungstyp, mögliche Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder andere primäre Kopfschmerzen handeln konnte. Insgesamt konnten 410 Patienten randomisiert werden; von 383 Patienten (93%) waren Follow up Daten erhältlich. 280 (73%) der 383 Patienten berichteten einen Wiederkehrkopfschmerz nach der Entlassung und 196 (44%) nahmen die Medikation ein. 88 Patienten aus dieser Gruppe litten an einer Migräne. Die Wirksamkeit der Medikation wurde aus der Differenz NRS zum Zeitpunkt der Einnahme der Medikation abzüglich des NRS 2 Stunden nach Einnahme gebildet. Die Patienten mit der Einnahme von Naproxen verbesserten sich bezüglich der Schmerzintensität um 4,3 Punkte auf der NRS, die Patienten mit der Sumatriptan Einnahme um 4,1 Punkte. 103 von 401 Patienten berichteten keinen erneuten Kopfschmerz nach Entlassung (27%), 23% berichteten einen milden Wiederkehrkopfschmerz und 50% einen moderaten oder schweren Wiederkehrkopfschmerz. Hier unterschieden sich die Patienten mit Migräne und Nicht-

Migräne-Kopfschmerz nicht. Bei der Analyse der Diagnosen zeigte sich, dass unter den Patienten mit „Nicht-Migräne-Kopfschmerz“ (217 Patienten) 117 Patienten die Kriterien einer möglichen Migräne erfüllten, dies erklärt möglicherweise das gute Abschneiden von Sumatriptan in der Studie. Unerwünschte Effekte berichteten 19% der Patienten mit Naproxen-Einnahme und 26% der Patienten mit Sumatriptan-Einnahme. Die Einnahme der Studienmedikation war für die Patienten verblindet. In beiden Gruppen konnten über 90% der Patienten die Medikation aufgrund ihrer Wirkung oder Nebenwirkung nicht klar identifizieren. Die Patienten mit der Diagnose einer Migräne unterschieden sich nicht von der Gesamtgruppe. 71% der Patienten die Naproxen erhalten hatten und 75% der Patienten die Sumatriptan erhalten hatten würden die gleiche Medikation bei einer nächsten Kopfschmerzattacke erneut einnehmen wollen. Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Wirkungen fanden sich nicht.

Kommentar:

Es überrascht nicht, dass über 70% der Kopfschmerzpatienten,

die sich in einer Notaufnahme vorstellen, über einen Wiederkehrkopfschmerz nach der Notfallbehandlung klagen. Gerade von den Migränepatienten wissen wir, dass die Rate der Wiederkehrkopfschmerzen hoch sein kann. Der Wiederkehrkopfschmerz ist nicht im Fokus der Notfallbehandlung. Aufgrund der hohen Rate von 73%, ist es eine Überlegung wert, grundsätzlich allen Patienten ein Präparat zur Behandlung des Wiederkehrkopfschmerzes zu empfehlen bzw. mitzugeben. Auch die Autoren weisen darauf hin, dass bei der gleichen Rate von Wirkung und Nebenwirkung bezüglich der Patientenpräferenz im Grunde kein Unterschied zwischen Triptan und Naproxen besteht und die (Mit)Gabe von Naproxen 500 mg eine kostengünstige und sinnvolle Möglichkeit zur Therapie des Wiederkehrkopfschmerzes darstellt, zumal hier

die zuvor gestellte Kopfschmerzdiagnose keine wesentliche Rolle spielt. Eingeschlossen wurden alle primären Kopfschmerzdiagnosen inkl. nicht zuzuordnender Kopfschmerzsyndrome. Aus der Literatur ist bekannt, dass 25% der primären Kopfschmerzsyndrome in einer Notaufnahme nicht klar diagnostiziert werden können (2). Als Limitation ihrer Studie geben die Autoren selbst an, dass die Mehrzahl aller Patienten im Rahmen der Notfallbehandlung parenteral mit einem Dopamin-Antagonisten gegen Übelkeit behandelt wurden und dies das Studienergebnis beeinflusst haben könnte, außerdem, dass die Medikation um eine Verblindung zu erreichen verkapselt wurde und dies möglicherweise die Resorption gestört habe. Darüber hinaus wurde kein Placeboarm mitgeführt, da diesbezüglich ethische Bedenken bestanden. (CG)

1. Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, Corbo J, Chu J, Chew E, Cheung P, Fearon S, Paternoster J, Baccellieri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007;69:2038-44
2. Friedman BW, Hochberg ML, Esses D, Grosberg B, Corbo J, Toosi B, Meyer RH, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Applying the International Classification of Headache Disorders to the emergency department: an assessment of reproducibility and the frequency with which a unique diagnosis can be assigned to every acute headache presentation. *Ann Emerg Med.* 2007;49:409-419, 419.e1-9

7. Migräne Prophylaxe

** Boles R, Lovett-Barr MR, Preston A, Li BUK, Adams K. Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. BMC Neurology 2010;10:10

Zusammenfassung:

Die Autoren gingen der Frage nach, ob es Anhalt für die Wirkung von Coenzym Q10 beim zyklischen Erbrechen in Analogie zur vermuteten Wirksamkeit bei der kindlichen Migräne gibt. Dazu wurde ein internet- und papierbasierter Survey entwickelt, mit dem Kinder und Eltern befragt wurden. Verglichen wurden die Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate sowohl von Amitriptylin (Leitlinienempfehlung zum zyklischen Erbrechen in den USA) mit der von Coenzym Q10. Ausgewertet werden konnten die Daten von 249 Kindern mit Amitriptylineinnahme und 32 Kindern mit Coenzym Q10. Die Wirkung wurde in einem kombinierten Endpunkt bewertet (Frequenz und Dauer der Episoden, Anzahl des Erbrechens, Schwere der Übelkeit), als positiv wurde eine Verbesserung um 50% in jedem der Parameter gewertet. Zwischen der Wirkung beider Substanzen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (72%

Amitriptylin, 68% Coenzym Q10), jedoch wurden von Coenzym Q10 keine Nebenwirkungen, bei Amitriptylin eine Nebenwirkungsrate von 50% berichtet, die zum Abbruch der Therapie bei 21% führte. Die Therapiezufriedenheit mit Coenzym Q10 war höher. Ein Dosis-Wirkungseffekt ließ sich nicht nachweisen.

Kommentar:

Zyklisches Erbrechen zählt die ICHD-II zu den periodischen Syndromen in der Kindheit, die Vorläufer einer Migräne sein können. Über die Therapie der Erkrankung ist wenig bekannt. Empfohlen wird, wenn aufgrund der Häufigkeit und Schwere der Erkrankung die Indikation zu einer prophylaktischen Therapie besteht, diese an der Therapie der „normalen“ Migräne im Kinderalter zu orientieren. Valide Daten aus größeren Studien zum Krankheitsbild, das wahrscheinlich häufiger ist, als es von uns diagnostiziert wird, liegen kaum vor. Aufgrund die-

ser Ausgangslage ist die Untersuchung von Boles et al. hilfreich. Auf die Probleme, die aus einer retrospektiven internetbasierten Befragung entstehen, weisen die Autoren in der Arbeit ausführlich hin. Entsprechend den amerikanischen Empfehlungen wurden die meisten Kinder mit Amitriptylin in unterschiedlichen Dosierungen behandelt, welches einen guten Effekt zeigt, das deckt sich mit unseren Erfahrungen bei kindlicher Migräne. Insbesondere in höherer Dosierung werden jedoch die Nebenwirkungen zum limitierenden Faktor. Deshalb ist es hilfreich zu erfahren, dass das in dieser Studie nebenwirkungsfreie Coenzym Q10 eine gleich gute Wirkung hatte. Der Einsatz von Coenzym Q10 begründet sich aus den Daten zur mitochondrialen Dysfunktion bei Migränepatienten. Für das Erwachsenenalter liegt zur Mi-

gräne auch eine prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Studie vor (Sandor et al. *Neurology* 2005;64:713-5). Ungeschickt ist die Darstellung der Ergebnisse, die eine positive Wirkung konstatiert, ohne das dies differenziert nach den einzelnen Endpunkten dargestellt wird. „Compound“ Endpunkte werden in den Empfehlungen zur Durchführung klinischer Studien von der IHS ausdrücklich nicht empfohlen. Gleichwohl muss betont werden, das aktuell weder zur Migräne im Kindesalter noch zum zyklischen Erbrechen ausreichende größere prospektive, plazebo-kontrollierte Studien mit Coenzym Q10 vorliegen, die diese Therapie auf einem höheren Evidenzlevel absichert. Die Forderung der Autoren nach weiteren Studien auf diesem Gebiet ist zu unterstreichen. (CG)

**** Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel W, Rosenow F, Schepelmann K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010;30:137-144

Zusammenfassung:

Im Vergleich zur Depression und Epilepsie finden sich in der Schmerztherapie bisher wenige Arbeiten zum prophylaktischen

Einsatz der nicht-invasiven, repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS). Bei Patienten mit Migräne legen Befunde evozierter Potentiale,

aber auch die Bestimmung von Reizschwellen mit der TMS im attackenfreien Intervall eine kortikale Hyperexzitabilität nahe. Wenige Hinweise gibt es darauf, dass die Applikation von TMS-Reizen zumindest in der akuten Attacke therapeutisch wirksam sein könnte. In der vorliegenden Arbeit wurden 27 Patienten mit Migräne mit mindestens vier Attacken pro Monat und ohne bestehende medikamentöse Prophylaxe eingeschlossen (14 Migräne ohne Aura, 13 mit Aura). Die Attackenfrequenz wurde acht Wochen vor Stimulation sowie in einem Follow-up von ebenfalls acht Wochen beurteilt. Die Hypothese der Autoren war, dass eine niederfrequente rTMS über dem Vertex zu einer Minderung kortikaler Exzitabilität und Abnahme der Attackenfrequenz führt. Als Verum wurden bei 1 Hz und einer Reizstärke in Höhe der visuell bestimmten motorischen Schwelle an fünf konsekutiven Tagen je 2 x 500 Pulse mit einer runden Spule über dem Vertex appliziert. In der Placebogruppe wurde eine fokale Sham-Spule verwendet. Als primärer Endpunkt wurde eine Abnahme der Attackenfrequenz definiert. Diese war in der Verumgruppe nach der Interven-

tion signifikant vermindert, hatte jedoch auch nach Sham-Stimulation -wenn auch nicht signifikant- abgenommen. Als sekundäre Endpunkte nahm in beiden Gruppen die Häufigkeit der Migränetage ab. Im Gruppenvergleich ergab sich aber für alle Vergleiche kein signifikanter Unterschied. Die mittlere Schmerzintensität sowie die Einnahme analgetischer Medikation vor und nach Stimulation waren in beiden Gruppen nicht verändert.

Kommentar:

In dieser placebokontrollierten, einfach geblindeten Studie ergab sich nach niederfrequenter rTMS über dem Vertex eine moderate Abnahme der Attackenfrequenz bzw. der Migränetage, die jedoch im Vergleich zu Placebo nicht signifikant wurde. Dies steht in gewissem Gegensatz zu berichteten Wirkungen niederfrequenter Stimulation in der Behandlung anderer Erkrankungen, wie etwa antikonvulsiven Effekten bei Epilepsie. Beim neuropathischen Schmerz hingegen war die hochfrequente rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex effektiv. Weiterer Klärung bedarf es daher, welche Strukturen, die in der Schmerzvermittlung rele-

vant sind, mit welchen Frequenzen bei Migräne stimuliert werden sollten. Hier wurde mit der runden Spule lediglich nicht-selektiv über dem Vertex gereizt. Zu bedenken ist, dass bei der TMS ein höherer Placeboeffekt dadurch bedingt sein könnte, dass teilnehmende Patienten offen sind für alternative, nicht-medikamentöse Therapieverfah-

ren. Insgesamt sind die Ergebnisse dieser ohne unerwünschte Wirkungen durchgeführten Pilotstudie hinsichtlich der möglichen prophylaktischen Wirksamkeit der rTMS bei Migräne ermutigend und sollten zu weiteren Studien unter Verwendung dieses Verfahrens Anlass geben. (MAG)

**** Schütt M, Brinkhoff J, Drenckhan M, Lehnert H, Sommer C. Weight reducing and metabolic effects of topiramate in patients with migraine – an observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010 Mar 3. [Epub ahead of print]

Zusammenfassung:

Topiramate führt tendenziell zu einer Gewichtsreduktion, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Der Mechanismus, der hierfür verantwortlich ist, ist noch nicht verstanden. Die Autoren behandelten 6 Patienten (5 Frauen, 1 Mann) mit 100 mg Topiramate täglich zur Migräneprophylaxe und bestimmten wiederholt metabolische Parameter im Verlauf von bis zu 24 Wochen sowie das Gewicht um Aufschluss über den möglichen Wirkmechanismus der Gewichtsabnahme zu erhalten. Im Verlauf zeigte sich nach 20 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten eine Reduktion des BMI um 7,2% ($p=0.005$), des

Fettanteils am Körpergewicht um 11,6% ($p=0.011$) und des Bauchumfangs um 4,4% ($p=0,018$). Die klinischen Daten spiegelten sich auch in den endokrinologischen Untersuchungen wider: Reduktion des Leptins um 39,2% ($p=0,013$), Insulinresistenz (gemessen mit der HOMA-IR) um 37,3% ($p=0,005$), Adiponektin stieg um 69,9% an ($p=0,015$). Die VEGF Konzentration stieg im Zeitraum der 2.-4. Einnahmewoche an, um dann wieder zum Basiswert zurückzukehren. Nicht signifikant reduziert wurde Ghrelin. Unverändert blieben die Konzentrationen von Cortisol, Interleukin 6 und TNF-alpha. Die Autoren schlossen

daraus, dass die Reduktion des Körpergewichtes primär aus einer Reduktion des viszeralen Fetts resultiert und dass die Befunde zu Studien passen, die eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle unter Topiramateinnahme zeigen konnten.

Kommentar:

Einer der Vorteile der Gabe von Topiramate besteht in der Induktion einer Gewichtsabnahme unter der Einnahme, worin sich die Substanz von nahezu allen anderen Migräneprophylaktika unterscheidet. Finden sich bei Amitriptylin, Betablockern, Valproinsäure und Flunarizin zum Teil ganz erhebliche Gewichtszunahmen, so zeigt sich im Gegensatz dazu unter Topi-

ramat im Mittel eine Abnahme des Körpergewichts. Eindrucksvoll wird das im direkten Vergleich, so fand sich unter Amitriptylin eine Zunahme um 2,4 kg über 26 Wochen und unter Topiramate eine Abnahme in der gleichen Größenordnung [1]. Die Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Mechanismen die dieser Gewichtsabnahme zugrunde liegen. Beruhigend ist, dass die Gewichtsabnahme auf einer Reduktion des viszeralen Fettanteils beruht, was hypothetisch dann mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos einhergehen könnte. Problematisch ist sicher die kleine Fallzahl und das Fehlen einer Kontrollgruppe. (CG)

1. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, Biondi D, Greenberg SJ, Hulihan J. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clinical Therapeutics* 2009;31:542-539

** Silberstein SD, Marmura MJ, Shaw J, Yu S. Headache prophylaxis with BoNTA: patient characteristics. *Headache* 2009; 22. Juni, online

Zusammenfassung: Botulinumtoxin wird in den Vereinigten Staaten seit vielen Jahren zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt, obwohl es bis vor kurzem keinen wissenschaftlichen Be-

weis für die Wirksamkeit gab. Die vorliegende Studie berichtet über eine prospektive Beobachtungsstudie in die in den Vereinigten Staaten 703 Patienten eingeschlossen wurden, die

jeweils mit Botulinumtoxin behandelt wurden. Die Patienten waren im Mittel 43 Jahre alt und 78,5% waren Frauen. 2/3 der Patienten hatten eine chronische Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch. Die mittlere Schmerzintensität wurde auf einer Skala von 0-10 mit 6,5 angegeben. Fast alle Patienten hatten bereits Migräneprophylaxe erhalten, die nicht wirksam waren.

Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass der Löwenanteil der Patienten, der

in den Vereinigten Staaten mit Botulinumtoxin behandelt wird, unter einer chronischen Migräne leidet. Ein erheblicher Prozentsatz der Patienten hat zusätzlich medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen. Diese Beobachtungsstudie war Anlass in der Folgezeit zwei große randomisierte placebokontrollierte Studien zum Einsatz von Botulinumtoxin bei der chronischen Migräne durchzuführen, die beide positiv waren und in Kürze in den Kopfschmerz News referiert werden. (HCD)

8. Clusterkopfschmerz

*** Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lantéri-Minet M. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. J Headache Pain. 2010; 11: 23-31.

Zusammenfassung:

Der chronische Clusterkopfschmerz ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung, die bei Therapieresistenz nicht selten in einem Suizid endet. Eine italienische Arbeitsgruppe hatte erstmals 2001 berichtet, dass eine Stimulation des Hypothalamus zu einer deutlichen

Besserung der Zahl und Schwere von Clusterattacken bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz führt. Die in der Folgezeit durchgeführten Studien in anderen Ländern ergaben gemischte Ergebnisse. Die Erfahrungen aus Deutschland zeigten, dass höchstens die Hälfte der Patienten auf diese Therapie

reagiert. Daher war es Zeit eine prospektive doppelblinde Crossover-Studie, die multizentrisch angelegt war, durchzuführen. In die Studie wurden 11 Patienten mit schwerem therapierefraktären Clusterkopfschmerz aufgenommen. Bei allen Patienten erfolgte die Implantation bilateral im Hypothalamus. In der aktiven Behandlungsgruppe erfolgte dann sofort die Stimulation währenddessen in der Kontrollgruppe die Stimulation als Scheinstimulation durchgeführt wurde. Nach einer weiteren Woche wurden dann die Patienten, die bisher stimuliert waren, mit einer Scheinstimulation behandelt und umgekehrt. Anschließend erfolgte eine 1-jährige offene Beobachtungsphase. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit und Schwere der Clusterattacken innerhalb einer Woche. Sekundäre Endpunkte waren die Schmerzintensität, die Häufigkeit von Sumatriptaninjektion und die Lebensqualität. Für keinen der prädefinierten primären und sekundären Endpunkte ergab sich ein Unterschied zwischen der aktiven und der Scheinstimulation. Am Ende der offenen 1-jährigen Beobachtungsphase hatten 6 der 11 Patienten einen Therapieer-

folg mit einer Reduktion der Attacken um mehr als 50%. Bei den implantierten Patienten traten drei schwerwiegende Nebenwirkungen auf, eine Infektion der Elektrode, ein Bewusstseinsverlust und eine Synkope.

Kommentar:

Obwohl diese Studie nur sehr wenig Patienten hat zeigt sie, dass es sich bei der tiefen Hirnstimulation beim Clusterkopfschmerz möglicherweise um einen Placeboeffekt handelt. Die Studie war nicht in der Lage, die Überlegenheit der echten Stimulation gegenüber einer Scheinstimulation zu zeigen. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass möglicherweise schon allein das Platzen der Elektrode in den Hypothalamus einen biologischen Effekt auslösen könnte. Die Ergebnisse sind sehr wichtig, da die neuen Methoden zur Behandlung des chronischen Clusterkopfschmerzes für die bilaterale Stimulation des Nervus okzipitalis major jetzt auch so schnell wie möglich in einem randomisierten Design untersucht und validiert werden müssen. (HCD)

9. Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch

**** Lundqvist C, Aaseth K, Grande RB, Benth JS, Russell MB. The severity of dependence score correlates with medication overuse in persons with secondary chronic headaches. The Akershus study of chronic headache. Pain 2010; 148: 487-491.

Zusammenfassung:

Bei vielen Patienten mit chronischen Kopfschmerzen besteht zusätzlich ein Medikamentenübergebrauch. Es ist weiterhin sehr umstritten, ob es sich hier um eine klassische Abhängigkeit von Medikamenten handelt oder ob die Patienten, ohne dass sie abhängig sind, wegen der Kopfschmerzen immer mehr Schmerz- und Migränemittel einnehmen. In der Suchtforschung gibt es seit langem ein validiertes Instrument das eine Abhängigkeit belegen kann, nämlich die Severity of Dependence Scale. Die Autoren aus Norwegen untersuchten in einer epidemiologischen Studie Patienten mit mehr als 15 Kopfschmerztagen im Monat innerhalb der letzten 3 Monate. Die Studie stützte sich auf eine Fragebogenstudie und alle Patienten, die einen chronischen Kopfschmerz angaben wurden dann persönlich interviewt. Die Ausgangspopulation waren 30 000

Personen im Alter zwischen 30 und 44 Jahren. Insgesamt wurden 113 Personen mit chronischen Kopfschmerzen identifiziert. 55, dies entspricht 49%, hatten einen Medikamentenübergebrauch. 58% nahmen zu häufig Analgetika ein und 31% Kombinationspräparate. Der SDS-Score war bei Patienten, die einen Medikamentenmissbrauch hatten signifikant höher als bei denen, die keinen Medikamentenmissbrauch betrieben.

Kommentar:

Die Studie aus Norwegen ist sehr wichtig, da sie zeigt, dass Patienten, die einen chronischen Kopfschmerz haben und regelmäßig Medikamente einnehmen auch einen erhöhten Abhängigkeitsscore in einem psychiatrischen Instrument aufweisen, dass Abhängigkeit misst. Dies erklärt auch, dass ein alleiniges Absetzen der Medikamente ohne entsprechende Begleittherapie in einer hohen Rückfallra-

te resultiert. Patienten mit Medikamentenmissbrauch sollten in einem integrierten Programm in dem Neurologen, Psychiater, Psychosomatiker und vor allem

Psychologen zusammen arbeiten betreut werden. Die Patienten benötigen auch eine Langzeitbetreuung um Rückfälle zu verhindern. (HCD)

***** De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Lai J, Chichorro J, Meng I, Dodick DW, Vanderah TW, Dussor G, Porreca F. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol.* 2010; 67: 325-337.

Zusammenfassung:

Triptane können bei zu häufigem Einsatz zu einer Verschlechterung der Migräne und letztendlich zu einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz führen. Die biologischen Mechanismen, die diesem Phänomen zugrunde liegen sind bisher kaum untersucht, da entsprechende Tierexperimente bisher nicht durchgeführt wurden. Die Arbeitsgruppe um Porreca aus Tucson (Arizona) ging dieses biologische Phänomen im Tierexperiment an. Sie führten ihre Experimente an Ratten durch. Die Ratten erhielten über 6 Tage Triptane entweder wiederholt injiziert oder mit Hilfe einer kontinuierlichen Infusion. Anschließend wurden Sensibilitätsschwellen im Bereich der Orbita und im Bereich der Hinterpfote gemessen, um eine Allodynie der Haut zu identifizieren. Anschließend wurde eine

Immunfluoreszenz-Histochemie zum Nachweis von Peptid-Neurotransmittern in Afferenzen aus der Dura gemessen. Außerdem wurde die Konzentration von Calcitonin gene related Peptide im Blut untersucht. Eine längere Gabe von Triptanen führte bei den Ratten zu einer zeitabhängigen reversiblen Allodynie der Haut, die nach dem Absetzen der Triptane wieder rückbildungsfähig war. Triptane führten zu einer vermehrten Freisetzung von CGRP in Afferenzen des Nervus trigeminus aus der Dura, wobei dieser Effekt sehr viel länger anhielt als die eigentliche Gabe der Triptane. Zwei Wochen nach Beendigung der Exposition gegenüber Triptanen zeigten die Ratten immer noch eine erhöhte sensible Allodynie und erhöhte CGRP-Spiegel im Blut, wenn sie mit einem Nitritoxid-Donor behandelt wurden. Diese Beob-

achtungen sprechen für eine latente Sensibilisierung propriozeptiver Afferenzen aus der Dura bei fortgesetzter Gabe von Triptanen.

Kommentar:

Die Arbeiten aus der Arbeitsgruppe von Porreca sind extrem wichtig, weil sie zum ersten Mal die potentiellen Mechanismen, die einem Triptan-induzierten Dauerkopfschmerz zugrunde

liegen könnten, untersuchten. Die Studien zeigen auch, dass CGRP als Polypeptidneurotransmitter offenbar bei der Chronifizierung der hier beschriebenen Mechanismen eine wichtige Rolle spielt. Daher wäre es in Zukunft extrem interessant zu untersuchen, ob auch CGRP-Antagonisten zu einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz führen können. (HCD)

**** Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia*. 2010; 30 (3): 321-328.

Zusammenfassung:

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass die zu häufige Einnahme von Schmerz- oder Migränemittel zu einer Chronifizierung der Migräne führen kann. Allerdings gibt es bisher relativ wenige populationsbezogene Studien, die dieses Phänomen untersucht hätten. Die Publikation der amerikanischen Arbeitsgruppe um Richard Lipton stützt sich auf die amerikanische Kopfschmerzstudie mit 2.757 Personen mit mehr als 180 Kopfschmerztagen pro Jahr und 53.222 Kontrollen mit 2 bis 104 Kopfschmerztagen pro Jahr. Für die Publikation, die hier verfasst

wurde, wurden 206 Personen mit chronischen Kopfschmerzen und 507 Kontrollen mit episodischen Kopfschmerzen rekrutiert. Das mittlere Alter betrug 40 Jahre und 70 bis 82% der Patienten waren Frauen. 51% der Fälle mit Dauerkopfschmerzen und 33% der Kontrollen hatten ursprünglich eine Migräne. Anschließend wurde die Einnahme von Akutmedikation zwischen den beiden Gruppen verglichen. Personen mit täglichen Kopfschmerzen nahmen signifikant häufiger frei verkäufliche Kombinationsanalgetika, die Koffein enthalten, ein, außerdem Triptane und Opioide. Die Einnahme

von Acetylsalicylsäure schützte aber offenbar vor der Entwicklung von Dauerkopfschmerzen. Wenn für alle anderen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen korrigiert wurde, zeigte die Einnahme von Acetylsalicylsäure und Ibuprofen eine schützende Wirkung für Dauerkopfschmerzen während Opioide mit einer Odds Ratio von 2,3 eindeutig mit Dauerkopfschmerzen assoziiert waren.

Kommentar:

Die Studie hat den großen Vorteil, dass sie populationsbezogen ist und damit Einflussfaktoren wie Versicherungsstatus und Behandlung in einem Kopfschmerzzentrum vermeidet. Die

Studie zeigt aber auch, dass Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen in den Vereinigten Staaten eindeutig andere sind als in Europa. Die Medikation, die besonders mit der Entwicklung von Dauerkopfschmerzen assoziiert war waren Opioide. Diese werden in Europa sehr selten eingesetzt. Beruhigend für alle Patienten, die ihre Kopfschmerzen mit Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidale Antirheumatika behandeln, ist die Beobachtung, dass diese Substanzgruppen offenbar nicht oder extrem selten zu einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz führen. (HCD)

10. Andere Kopfschmerzen

*** Valentinis L, Tuniz F, Valent F, Mucchiut M, Little D, Skrap M, et al. Headache attributed to intracranial tumours: a prospective cohort study. Cephalalgia. 2009 Aug 10. Epub ahead of print.

Zusammenfassung:

In dieser prospektiven Arbeit haben Valentinis et al. die Häufigkeit und Charakteristika von präoperativem Kopfschmerz bei 206 Patienten mit solitärem Hirntumor untersucht. Im Weiteren wurde der Einfluss demographischer, klinischer und tu-

morassoziierter Variablen auf das Auftreten von Kopfschmerzen bestimmt. Tumorassoziierter Kopfschmerz (TuKS) wurde nach IHCD-II-Kriterien definiert (deutliche postoperative Besserung). Die Häufigkeit von TuKS betrug 98/206 (47.6%). TuKS war häu-

figstes Erstsymptom (47/206); bei Diagnosestellung hatten allerdings bereits 94/98 (95.9%) zusätzliche neurologische Symptome. Als Risikofaktoren für das Auftreten von TuKS fanden sich u.a. primärer Kopfschmerz in der Vorgeschichte und erhöhter intrakranieller Druck. Patienten mit TuKS waren jünger als Patienten ohne TuKS. Tumorgöße und Umgebungsödem waren nicht relevant, außer bei Glioblastomen. In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell waren signifikant: vorangehender primärer Kopfschmerz, das Vorliegen hormonell aktiver Hypophysenadenome oder von Glioblastomen und in Patienten unter 65 Jahren Tumolvolumen, erhöhter intrakranieller Druck und Mittellinienverlagerung. Nur 5.1% der Patienten erfüllten die klassischen Kriterien für TuKS (starker Kopfschmerz, Auftreten v.a. morgens, Assoziation mit Erbrechen). Weniger als 50% der TuKS entsprachen phänotypisch primären Kopfschmerzen: bei migräneartigem Kopfschmerz war fast immer mindestens ein atypisches Symptom zusätzlich vorhanden (Beginn in mittlerem Alter, Zunahme bei intrakranieller Drucksteigerung, fortschreitend, analgetikaresi-

stent). Spannungskopfschmerzartiger TuKS (TTH) war meist neu aufgetreten, allerdings i.d.R. ohne atypische Symptome. Infratentorielle oder große Tumoren sowie solche mit Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks manifestierten sich häufiger mit Erbrechen und morgendlichem Kopfschmerz.

Kommentar:

Diese Studie beschäftigt sich mit dem wichtigen Thema des Kopfschmerzes bei Hirntumoren. Die spannende Frage, wie hoch das Risiko bei Patienten mit Kopfschmerzen ist, an einem Hirntumor zu leiden, wurde mit diesem Studiendesign nicht adressiert. Sehr viele Parameter wurden untersucht ohne eine Korrektur für multiple Testen durchzuführen. TuKS ist bei dieser selektionierten Patientenpopulation mit ca. 50% häufig. Er manifestiert sich meist unspezifisch, oft aber auch als primärer Kopfschmerz. Die Studie zeigt, dass die klassischen Symptome (Assoziation mit Übelkeit/Erbrechen, morgendliche Betonung, Verschlechterung durch Valsalva) eigentlich nur bedeutend sind für große Tumore mit bereits stattfindender Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Dies

und die mögliche Manifestation als primärer Kopfschmerz wurden bereits in anderen Studien gezeigt und mit dieser Arbeit bestätigt. Beides sollte daher in einer neuen Version der IHCD-II berücksichtigt werden. Die aktuelle Version nämlich macht im klinischen Phänotyp kaum ein Unterschied zwischen TuKS durch erhöhten intrakraniellen Druck (IHS 7.4.1) und TuKS durch direkten Tumoreinfluss (IHS 7.4.2). Als Indikation für eine kranielle Bildgebung bestätigt die Studie einen neu aufgetretenen TTH (trotz fehlender atypischer Symptome!) oder atypische Zeichen bzw. Veränderung beim migräneartigen Kopfschmerz. Dass dies oftmals nicht so berücksichtigt wird

zeigt sich darin, dass zwar bei etwa 50% der TuKS Patienten Kopfschmerz das Erstsymptom war, die Diagnose aber leider bei fast keinem vor Auftreten von fokalneurologischen Zeichen gestellt wurde. TTH-artiger Kopfschmerz ist in diesem Zusammenhang besonders irreführend, da er sich im Gegensatz zum migräneartigen TuKS nur selten atypisch präsentiert. Bzgl. des Mechanismus scheint die Tumorgöße, außer beim rasch wachsenden Glioblastom, von untergeordneter Bedeutung für das Auftreten von TuKS zu sein, wobei möglicherweise junge Patienten aufgrund der fehlenden Hirnatrophie ein höheres Risiko für TuKS haben als Ältere. (CJS)

** Pato U, Di Stefano G, Fravi N, Arnold M, Curatolo M, Radanov BP, Ballinari P, Sturzenegger M. Comparison of randomized treatments for late whiplash. *Neurology* 2010; 74: 1223-1230.

Zusammenfassung:

Schleudertraumen der Halswirbelsäule sind trotz oder wegen der Verwendung von Sicherheitsgurten und Kopfstützen häufig. Die häufigste Ursache ist ein Auffahrunfall. Zwischen 10 und 40% der Patienten klagen nach 6 Monaten noch über Beschwerden. Insgesamt gibt es nur ganz wenige randomisierte

Therapiestudien, die verschiedene Behandlungskonzepte bei Patienten mit persistierenden Beschwerden untersuchen. Die Studie aus der Schweiz untersuchte 91 Patienten, wovon 73 die Studie abschlossen. Sie wurden über Krankenkassen und Versicherer identifiziert. Alle Patienten hatten mehr als 6 Monate nach dem Auffahrunfall

noch bestehende Kopf- und Nackenschmerzen. Die Patienten wurden in eine von 3 Behandlungsgruppen randomisiert: lokale Infiltrationen, Krankengymnastik oder medikamentöse Therapie. Darüber hinaus wurden alle Patienten nochmals im Verhältnis 1:1 in eine Verhaltenstherapie und ohne Verhaltenstherapie randomisiert. Die Patienten wurden nach 8 Wochen, 3 und 6 Monaten nachuntersucht. Die primären Endpunkte waren das subjektive Empfinden der Beschwerden, die Schmerzintensität und die Arbeitsfähigkeit. Von den 91 Patienten waren 42% Frauen. Nach der Behandlung waren 47 Patienten, dies entspricht 64%, gebessert. 16% waren beschwerdefrei. Zwischen den 3 Therapiegruppen ergaben sich keine Unterschiede. Die Gruppe mit Verhaltenstherapie war allerdings der Gruppe ohne Verhaltenstherapie signifikant überlegen. Insgesamt führten alle Behandlungsansätze zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzintensität und der Arbeitsfähigkeit.

Kommentar:

Diese Studie aus der Schweiz zeigt, dass auch nach längerem Bestehen von Symptomen eines Schleudertraumas der Halswirbelsäule noch Verbesserungen im Status der Patienten erreicht werden kann. Am besten wirksam war die kognitive Verhaltenstherapie. Unsere eigenen Studien haben allerdings gezeigt, dass es sehr viel wichtiger ist das Entstehen der Chronifizierung der Beschwerden von vornherein zu verhindern. Dies gelingt am besten, wenn die Patienten sehr früh identifiziert werden, ausführlich beraten werden, wenn alle invasiven Maßnahmen und insbesondere chiropraktische Maßnahmen unterlassen werden. Wenn symptomatische Medikamente nur zeitlich begrenzt und so früh wie möglich eine aktive krankengymnastische Behandlungstherapie eingesetzt werden gelingt es fast alle Patienten innerhalb von 3 Monaten schmerzfrei zu bekommen. (HCD)

*** Borusiak P, Biedermann H, Boßerhoff S, Opp J. Lack of efficacy of manual therapy in children and adolescents with suspected cervicogenic headache: results of a prospective, randomized, placebo controlled, and blinded trial. *Headache* 2010;50:224-30

Zusammenfassung:

Alle Kinder mit Kopfschmerz – unabhängig von der Diagnose – kamen für die Studie in Frage, sofern kein anderer (als der zervicogene) sekundärer Kopfschmerz vorlag, bislang keine manultherapeutische Behandlung erfolgte, keine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie wie TENS oder psychologische Therapie parallel zum Einsatz kamen. Die Baseline bevor Behandlungsbeginn in der die Kopfschmerzen in einem Tagebuch aufgezeichnet wurden betrug 2 Monate, es sollten mindestens einmal in der Woche Kopfschmerzen bestehen. Im Anschluss erfolgte die Randomisierung. Um Kontraindikationen für die Manualtherapie auszuschließen erfolgte eine Röntgenaufnahme der HWS. Es erfolgten zwei Behandlungsmodalitäten: eine manualtherapeutische Behandlung (Verum) und eine sanfte Palaption von HWS Bereichen (Placebo oder Sham-Behandlung). Die Behandlung wurde ein einziges Mal durchgeführt, im Anschluss wurden die Patienten gefragt, ob

sie glaubten die Verum- oder die Sham-Behandlung erhalten zu haben. Die Follow-up-Visite erfolgte nach 2 Monaten, allen Patienten wurde dann die offene Verumbehandlung angeboten. Endpunkte waren die Anzahl der Kopfschmerztage, die Gesamtdauer der Kopfschmerzen im Beobachtungszeitraum, die Fehlstunden in der Schule, die Einnahmetage von Analgetika und die Kopfschmerzintensität. Bei der Fallzahlplanung war von einem Placeboeffekt zwischen 20 und 30% und einer Response rate der Verumbehandlung von 55% ausgegangen worden. Geplant war unter Berücksichtigung einer 10%igen Dropout rate der Einschluss von 110 Patienten in jeden der Arme und im Anschluss eine Subgruppenanalyse nach unterschiedlichen Kopfschmerzarten, so wie eine Interimsanalyse nach 50 behandelten Patienten. Der Einschluss von 56 randomisierten Patienten (28 in jeden Behandlungsarm) erfolgte über fünf (!) Jahre, 96 Patienten erfüllten nach der Baseline nicht die Einschlusskriterien, vor allem weil zu selten

Kopfschmerzen auftraten. 52 Patienten konnten ausgewertet werden. In beiden Studienarmen fand sich eine nichtsignifikante Reduktion der Kopfschmerzen. Die Interimsanalyse ergab die Notwendigkeit zum Einschluss von weiteren 2 x 600 (!) Patienten, deshalb wurde die Studie abgebrochen. Die Patienten konnten nicht zwischen Verum- und Sham-Behandlung unterscheiden, so dass von einer Verblindung gegenüber den Studienteilnehmern ausgegangen wurde. Es wurden nur leichte unerwünschte Effekte der Therapie beobachtet (Benommenheit, Hitzegefühl), die sich nicht zwischen Sham- und Verum-Behandlung unterschieden. Die Autoren selbst sahen als Probleme die Rekrutierung in tertiären Kinderkopfschmerz-Zentren und die hohe Ausgangsintensität der Kopfschmerzen an.

Kommentar:

Die Bedeutung der Manualtherapie in der Kopfschmerzbehandlung ist letztlich unklar. Aus Studien bei Erwachsenen konnte nur zum Teil eine Wirksamkeit belegt werden, aber z.B. keine Überlegenheit „echter Manualtherapie“ gegenüber anderen Interventionen (light massage) und auch der Nach-

weis einer Dosis-Wirkungsbeziehung gelang nicht [1]. Methodisch kranken die bislang publizierten Arbeiten vor allem an kleiner Fallzahl, schlecht definierten und standardisierten Interventionen, fehlender Möglichkeit zur Verblindung u.v.m.. Die Arbeiten zum zervikogenen Kopfschmerz haben darüber hinaus das Problem der wenig brauchbaren Diagnosekriterien in der ICHD-II oder der Gefahr der Subsummierung aller möglicher Kopfschmerzentitäten bei Anwendung der CHISG-Kriterien. Um so erfreulicher ist es, das jetzt eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte und verblindete Studie aus Deutschland publiziert wurde, die die Manualtherapie beim vermuteten zervikogenen Kopfschmerz im Kindesalter untersuchte. Es erstaunt beim Lesen nach anfänglicher Begeisterung dann doch einiges: Der Einschluss unterschiedlichster Diagnosen bei gleichzeitig sogar im Titel niederschlagender Vorstellung „suspected cervicogenic headache“ zu behandeln. Unklar bleibt dann doch, worauf diese Annahme letztlich beruht. Der „echte“ zervikogene Kopfschmerz hängt in seiner Häufigkeit vor allem von den verwendeten Diagnose-

kriterien ab. Grund zur Annahme, dass jeder beliebige Kopfschmerz, der mit Nackenschmerzen einhergeht auf eine Manualtherapie ansprechen könnte, gibt die Literatur gerade nicht. Problematisch ist außerdem die geringe Validität der manualtherapeutischen Untersuchung für das Aufspüren von „Blockaden“ die doch das pathophysiologische Korrelat darstellen sollen [2]. Völlig unklar bleibt in der Arbeit, wieso die Autoren die Studie so planten,

dass nur eine einzige Behandlung stattfand. Sollte dieses Konzept tatsächlich tragen, wäre der Nachweis der Wirksamkeit auch im Erwachsenenalter sicher längst geführt worden. Insgesamt ist die Studie jedoch als beachtenswerter Versuch hervorzuheben mit guten primären und sekundären Endpunkten eine umstrittene Therapiemethode auf ihre Wirksamkeit zu prüfen und das dazu noch im Kindes- und Jugendalter. (CG)

1. Haas M, Spegman A, Peterson D, Aickin M, Vavrek D. Dose response and efficacy of spinal manipulation for chronic cervicogenic headache: a pilot randomized controlled trial. *The spine Journal* 2010;10:117-28
2. King W, Lau P, Lee R, Bogduk N. The validity of manual examination in assessing patients with neck pain. *The Spine Journal* 2007;7:22-16

*** Koopman JSHA, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CGM, Sturkenboom MCJM. Incidence of facial pain in the general population. *Pain* 2009;147:122-7

Zusammenfassung:

Aus einer niederländischen Datenbank, die etwa 800.000 Personen enthält, ermittelten die Autoren in mehreren Zwischenschritten zur Diagnosevalidierung (z.B. mehrfache Nennung der Diagnose im Zeitverlauf) die Inzidenz von Gesichtsschmerzen insgesamt und differenziert in die Diagnosen: Trigeminusneuralgie, postherpetische Neu-

ralgie, Clusterkopfschmerz, Occipitalisneuralgie, andere lokalisierte Neuralgien, atypischen Gesichtsschmerz, Glossopharyngeusneuralgie und paroxysmale Hemikranie. Benutzt wurde eine repräsentative populationsbasierte Datenbank, in die Hausärzte ihre Daten eingeben (da alle Niederländer nur über einen Hausarzt Zugang ins Gesundheitswesen haben, gehen

die Autoren von einer repräsentativen Stichprobe aus). Die Autoren hatten sowohl Zugriff auf Diagnosecodes als auch auf narrative Informationen in der Datenbank. Genutzt wurden dann die Diagnosekriterien der IASP, da die Angaben für eine Diagnosestellung nach den ICHD-Kriterien nicht ausreichten. Unklare Diagnosen („probable case“ und „possible case“) wurden anhand der Datenbankangaben von einem Schmerzspezialisten geprüft, ein randomisiertes Sample von 250 Datensätzen ergänzend durch einen Neurologen. 362 Gesichtschmerzdiagnosen konnten letztlich gesichert werden, was eine Inzidenz von 38,7/100.000 Personenjahre ergab. Frauen waren häufiger betroffen als Männer, die Trigeminusneuralgie und der Clusterkopfschmerz die häufigsten Einzeldiagnosen. Die Inzidenz von Gesichtschmerzen stieg mit dem Alter an mit Ausnahme des Clusterkopfschmerzes und der Occipitalisneuralgie. Die postherpetische Neuralgie, der Clusterkopfschmerz und lokalisierte andere Neuralgien traten häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Zusätzlich wurde die jahreszeitliche Verteilung der Diagnosen berechnet, hier zeigten

sich klare Auffälligkeiten nur für zwei Diagnosen: eine erhöhte Inzidenz der Trigeminusneuralgie im Frühjahr und Winter sowie eine Abnahme der Clusterkopfschmerzhäufigkeit im Sommer.

Kommentar:

Die Inzidenz von Gesichtschmerzen ist bislang nicht gut untersucht und beim durchforsten der Literatur variieren die Angaben ganz erheblich, selbst zu so scheinbar klar zu identifizierbaren Schmerzsyndromen wie der Trigeminusneuralgie. Dies verwundert den Kliniker nicht, wenn man bedenkt, welche Patienten sich z.B. mit der Zuweisungsdiagnose Trigeminusneuralgie in einer Kopfschmerzsprechstunde vorstellen und wie häufig die Diagnose nicht den Kriterien entspricht, die die IHS vorgibt, also falsch sind. Dies könnte daran liegen, dass unterschiedliche Diagnosekonzepte benutzt werden (ICHD und IASP Kriterien) oder gar keine Kriterien verwendet werden. Dies ist nicht auf einzelne Fachgruppen beschränkt, sondern trifft Neurologen, Hals-Nasen-Ohrenärzte, Allgemeinärzte und Zahnärzte gleichermaßen. Selbst die grob gerasterte Einteilung in einen typischen

(Trigeminusneuralgie) und einen atypischen Gesichtsschmerz (anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz) ist häufig falsch mit zum Teil fatalen Folgen für Patienten (Wer hat noch keine Patienten mit multiplen Zahnextraktionen gesehen, bei denen sich die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes oder einer Trigeminusneuralgie klar stellen lässt). Aus diesem Grunde ist auch dieser Arbeit zur Inzidenz von Gesichtsschmerzen aus einer Datenbank mit der nötigen Vorsicht zu begegnen. Erfreulicherweise haben die Autoren jedoch einige methodische Zwischenschritte eingebaut, um die Validität der Diagnosen zu erhöhen. Dennoch müssen Zweifel daran bestehen bleiben, ob die seltenen und anspruchsvollen Diagnosen wie Glossopha-

ryngeusneuralgie und paroxysmale Hemikranie wirklich immer korrekt gestellt wurden und einem „Face-to-face“ Interview durch einen Kopfschmerzexperten standhalten können. Für die Validität spricht, dass sich die Alterverteilung und jahreszeitlichen Veränderungen z.B. der Inzidenz des Clusterkopfschmerzes in der Datenbank auch niederschlägt. Unklar bleibt ob auch Daten der Zahnärzte in dieser Datenbank auftauchen, möglicherweise wäre die Inzidenz der Erkrankungen dann höher gewesen. Insgesamt handelt es sich um einen interessanten Ansatz Erkrankungsinzidenzen zu berechnen, was in Deutschland wieder einmal aufgrund fehlender Daten völlig unmöglich wäre. (CG)

11. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel

** Anneken K, Evers S, Husstedt IW. Efficacy of fixed combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine in the treatment of idiopathic headache: a review. *Europ J Neurol* 2010;17: 534–540

Zusammenfassung:

Die Autoren geben in ihrem Review einen Überblick über die bisher vorliegenden Studien zur fixen Kombination aus Ace-

tylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein, der in der Selbstmedikation primärer Kopfschmerzerkrankungen weltweit eine besondere Bedeutung zukommt. In

einer großen, randomisierten, doppelblinden Studie (Diener et al. *Cephalalgia* 2005;25:776-787) wurden nur Patienten einbezogen, die ihre Kopfschmerzen erfolgreich mit verschreibungsfreien Schmerzmitteln selbst behandeln. Im primären Zielkriterium „Zeit bis zum Erreichen einer 50-prozentigen Schmerzreduktion“, zeigte sich die überlegene Wirksamkeit der fixen Kombination aus Acetylsalicylsäure (500 mg) (ASS), Paracetamol (400 mg) und Coffein (100 mg) (Dreierkombination) gegenüber 1000 mg ASS, 1000 mg Paracetamol, der Kombination von ASS (500 mg) und Paracetamol (400 mg) sowie gegenüber 100 mg Coffein und Placebo. Alle Verumbehandlungen unterschieden sich signifikant von Placebo (ausgenommen Coffein). Die Analysen der sekundären Endpunkte (z.B. Zeit bis Schmerzfreiheit, definiert als ≤ 10 mm auf der VAS Schmerzsкала) bestätigen die statistisch signifikante Überlegenheit der Dreierkombination im Vergleich zu der Kombination ohne Coffein sowie allen Monosubstanzen und Placebo. In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie (Bosse & Kühner *Therapiewoche* 1988;38:3879-

3884) wurde die Dreierkombination mit einer Kombination aus 250 mg ASS und 250 mg Paracetamol (Zweierkombination) sowie 500 mg ASS bei zwei konsekutiven Kopfschmerzereignissen verglichen. Die Studie ergab bei beiden Kopfschmerzereignissen folgende statistisch signifikante Reihenfolge der analgetischen Wirksamkeit: Dreierkombination > ASS + Paracetamol > ASS. In Übereinstimmung damit ergab sich die umgekehrte Reihenfolge bei der Notwendigkeit der Einnahme einer zweiten Tablette (nach 30 min bei unzureichender Wirkung erlaubt): ASS > ASS + Paracetamol > ASS + Paracetamol + Coffein, wiederum bei beiden Kopfschmerzereignissen. In vier randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Cross-over-Studien mit identischem Studiendesign (Migliardi et al. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:576–586) wurde die fixe Kombination aus ASS (500 mg), Paracetamol (500 mg) und Coffein (130 mg) (Dreifachkombination) gegenüber 1000 mg Paracetamol und Placebo bei Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp geprüft. In allen Studien ergab sich eine signifikante Überlegenheit der Dreierkombination gegenüber

Paracetamol und Plazebo, unabhängig vom sonstigen Coffeinkonsum. In drei randomisierten, doppelblinden Studien (Lipton et al. Arch Neurol 1998;55:210-217) zeigte sich eine statistisch überlegene Wirksamkeit der Dreifachkombination bei Migräne gegenüber Placebo. Auch die Begleitsymptome wie Übelkeit, Photo- und Phonophobie sowie körperliche Beeinträchtigung wurden im Vergleich zu Plazebo statistisch signifikant gebessert. In Post-hoc-Analysen dieser Studien zeigte sich, dass auch schwere Migräneattacken (Goldstein et al. Cephalgia 1999; 19: 684-691) und menstruationsgekoppelte Migräneanfälle (Silberstein et al. Clin Ther 1999;21:475-491) mit der Dreifachkombination erfolgreich behandelt werden können. In der ASSET-Studie (Goldstein et al. Headache 2005;45:973-982) wurde die Dreifachkombination mit 50 mg Sumatriptan bei Migränepatienten in einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Doppelblindstudie verglichen. Im primären Zielkriterium SPID (sum of pain intensity differences) über 4 Stunden zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Dreifachkombination sowohl gegenüber Sumatriptan als auch

Plazebo. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (Goldstein et al. Headache 2006;46:444-453) wurde die Dreifachkombination mit 400 mg Ibuprofen und Plazebo bei Migräne verglichen. Auch gegenüber Ibuprofen in seiner für die Selbstmedikation zugelassenen Höchstdosierung erwies sich die Dreifachkombination im primären Zielkriterium (kumulierte Schmerzlinderung über 2 Stunden) als statistisch signifikant überlegen, ebenso gegenüber der Plazebobehandlung. Danach wenden sich Anneken und Mitautoren den Fragen Nierenverträglichkeit, Medikamentenübergebrauchskopfschmerz und Abhängigkeit im Zusammenhang mit coffeinhaltigen Analgetika zu. Zum Thema Niere verweisen die Autoren auf eine relativ neue Autopsiestudie (Mihatsch et al. NDT 2006;21:3139-3145), die keine Assoziation zwischen Kombinationsanalgetika ohne Phenazetin und der klassischen Analgetikanephropathie gezeigt hat. [Da auf Mihatsch die Erweiterung des Begriffes „Phenazetinniere“ in „Analgetikanephropathie“ zurückzuführen ist, ist dieser Befund besonders hervorzuheben.]

Zum Thema Medikamenten-übergebrauchskopfschmerz verweisen die Autoren auf lediglich zwei Untersuchungen, eine an 54 Patienten von 1989 (Baumgartner et al. Headache 1989;29: 510–514), in der die Patienten zu 80% ergotaminhaltige Präparate einnahmen, die eben auch Coffein enthielten, sodass eine kausale Assoziation nicht untersucht werden kann, da Baumgartner et al. ihre Analyse auf Basis der Wirkstoffe, statt wie notwendig, auf der Basis von Fertigarzneimitteln vornahmen. Des Weiteren wird die Studie von Scholz et al. (aus 1988) erwähnt, die keinen Hinweis auf ein besonderes MOH-Risiko für coffeinhaltige Analgetika zeige. Zur Frage Abhängigkeit durch den Coffeinanteil kommen Anneken et al. zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten inkonsistent seien, z.T. in sehr artifiziellen Versuchsdesigns gewonnen wurden und bei Betrachtung der in Kombinationssanalgetika eingesetzten Dosierungen von Coffein keine Evidenz für ein relevantes Abhängigkeitsrisiko vorläge.

Kommentar:

Ein aktuelles Review zum Stellenwert der Kombinationsanalgetika in der Kopfschmerzthera-

pie war seit langem überfällig. Anneken und Mitautoren haben sich dieser Aufgabe gestellt und die publizierten Studien zur fixen Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein zusammengefasst, was sicherlich einen Verdienst darstellt. Leider wurden die umfangreichen Dosis-Findungsstudien (z.B. Laska et al. JAMA 1984;251:1711-1718) die u.a. auch an Kopfschmerzpatienten durchgeführt worden sind, nicht berücksichtigt. Anneken und Mitautoren bemerken zur Vergleichsstudie mit Ibuprofen unter Verweis auf die EFNS-Leitlinie zur Migränebehandlung, dass bei höherer Ibuprofendosis der Wirksamkeitsunterschied zugunsten der Dreifachkombination geringer ausgefallen wäre. Diese Anmerkung überrascht. Zum einen, da die Autoren ausdrücklich auf die Verwendung in der Selbstmedikation verweisen und für diese eine maximale Einzeldosis von 400 mg Ibuprofen zugelassen ist. Es wurde also die für die Selbstmedikation maximale Einzeldosis der Dreifachkombination mit der maximalen Einzeldosis Ibuprofen verglichen. Außerdem sind die beiden Studien (Havanka-Kanniainen 1989, Kloster et al. 1992) mit

Ibuprofendosierungen > 400 mg, die in der EFNS- Leitlinie als Referenz angegeben sind, weder Ihrem Design noch der Fallzahl nach geeignet, als Beleg für eine bessere Wirksamkeit von Ibuprofen in höherer Dosierung zu dienen, zumal von Kellstein et al (Cephalalgia 2000;20:233-243) gezeigt wurde, dass die Dosierungen von 200 mg, 400 mg und 600 mg sich in ihrer Wirkung und in der Dosis/Wirkungs- Beziehung nicht unterschieden. Auch zur Vergleichsstudie mit 50 mg Sumatriptan erwecken die Autoren den Eindruck eines Vergleichs gegen eine zu geringe Sumatriptandosis, wenn sie einschränkend feststellen, dass „some patients finding a 50-mg dose to be unduly low“. Sie vergessen hierbei zu erwähnen, dass die üblicherweise in den USA, wo diese Studie durchgeführt wurde, rezeptierte Sumatriptandosis 50 mg war. In dem von den Autoren zitierten Lancet-Artikel von Ferrari et al. 2000, findet sich bspw. die Angabe „Sumatriptan is the first and most widely prescribed triptan: most European countries use 100 mg as the primary oral dose, whereas North America and some other countries use 50 mg.“ Und weiter wird in dieser

Meta-Analyse ausgeführt: “Compared with 100 mg sumatriptan... the difference [in the mean absolute and placebo-subtracted rates and 95% CI of the headache response at 2 h] in rate for 50 mg sumatriptan... was not significant”. Unverständlich ist auch die Bemerkung, dass „nur eine Handvoll Studien zu coffeinhaltigen Kombinationsanalgetika in der Kopfschmerztherapie vorliegen. Tatsache ist, dass für kaum ein anderes Schmerzmittel in der Selbstmedikation mehr Kopfschmerzstudien vorliegen als zur fixen Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein. Dass die Autoren zum Medikamentenübergabebräuchskopfschmerz, einem komplexen Thema, das sicher eine eigene Publikation rechtfertigen würde, lediglich einige ältere klinische Fallserien zitieren, wird der Fragestellung nicht gerecht, zumal klinische Fallserien aufgrund des immanenten Selektionsbias grundsätzlich nicht geeignet sind, differenzierende Risikobewertungen vorzunehmen. Als Resümee bleibt festzustellen, dass die Autoren eine Übersichtsarbeit zu einem wichtigen Thema vorgelegt haben, die jedoch in Teilbereichen kritisch zu bewerten ist. (GH)

***** Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 285-298.

Zusammenfassung:

Die Zeitschrift *Lancet Neurology* publiziert in jeder Ausgabe 3 oder 4 große Übersichtsarbeiten, die den aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie eines neurologischen Krankheitsbildes darstellen. Die Arbeit von Goadsby und Sprenger fasst den aktuellen Stand der Akuttherapie und Prävention der Migräne zusammen. Besonders informativ sind die Abschnitte über Behandlung von Migräneattacken während der Schwangerschaft und Stillzeit, das Serotoninsyndrom, die Rolle der Allodynie und die Rolle der frühen Behandlung. Gefolgt wird dies von einem praktischen Ratsschlag, welche Substanzen in welcher Reihenfolge verwendet werden sollten. Dann gehen die Autoren auf neue therapeutische Aspekte wie CGRP-

Rezeptorantagonisten und Serotoninrezeptoragonisten am 5-HT_{1F}-Rezeptor ein. Bei dem Abschnitt über Prävention werden die neuen Substanzen wie Tonabersat, ein Hemmer, der cortical spreading depression, abgehandelt, die Rolle der Neuromodulation inklusive der elektrischen Stimulation des N. okzipitalis major und die neuen Studien zu Botulinumtoxin A. Ein weiterer Abschnitt widmet sich der Behandlung der medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen.

Kommentar:

Für jeden der im Gebiet Migräne arbeitet ist dies eine Pflichtlektüre, da sie in kritischer Weise alle derzeitigen medikamentösen Therapieansätze der Migräne darstellt. (HCD)