

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)
- Prof. Dr. med. S. Evers, Klinik und Poliklinik f. Neurologie, Westfälische Wilhelms-Universität, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster (SE)
- 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)
- Prof. Dr. med. D. M. Hermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DMH)
- Dr. med. T. Jürgens, Uniklinikum Hamburg, Martinistr. 52, 20246 Hamburg (TPJ)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Hr. S. Nägel, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (SN)
- Priv-Doz. Dr. med. M. Obermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Dr. phil. G. Ostkirchen, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (GO)
- Prof. Dr. med. W. Paulus, Abt. klin. Neurophysiologie Universitätsklinikum, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen (WP)
- Priv-Doz. Dr. med. U. Reuter, Humboldt-Universität Berlin – Charité, Schumanstr. 20-21, 10117 Berlin (UR)
- Dr. med. G. Sixt, Regional Krankenhaus Bozen, Lorenz-Böhler-Str. 11, I-39100 Bozen (GJS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (AS)

Redaktion:

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

- 20. Jahrgang
- Nummer 2
- Juni 2011
- 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, Pathophysiologie	14
3. Migräne, Akuttherapie	15
4. Migräne, Prophylaxe	24
5. Clusterkopfschmerz	37
6. Andere Kopfschmerzen	41
7. Neues zum Kopfschmerz: AAN 2011	45

1. Migräne, Epidemiologie

*** Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011 (doi 10.1177/0333102411401634)

Zusammenfassung:

Über einen Zusammenhang zwischen einer Dissektion der cervikalen Arterien und Migräne wird spekuliert, seitdem die erste Studie zu diesem Zusammenhang 1989 erschienen ist. In dieser Metaanalyse ist nun der Versuch unternommen worden, die bisherigen epidemiologischen Studien zu diesem Thema zusammenzufassen. Insgesamt konnten die Autoren 6 Fall-Kontroll-Studien identifizieren, die sich hiermit befassen haben. Davon wurde eine für die Endauswertung herausgenommen, da es sich um eine Überlappung mit einer anderen Studie gehandelt hat. In der Hauptanalyse kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Assoziation von Migräne und cervikaler Dissektion mit einer Odds Ratio von 2,06 belastet ist. In der Subgruppenanalyse war dies nur für Migräne ohne Aura, nicht für Migräne mit Aura signifikant. Ein Einfluss des Geschlechts konnte nicht festgestellt werden. Insgesamt haben 4

der 5 Studien eine signifikante Assoziation gefunden, nur eine Studie hat dies nicht nachweisen können. Zusammenfassend gehen die Autoren von einem Zusammenhang zwischen Migräne und cervikaler Dissektion aus, ohne dass die zugrundeliegende Ursache ermittelt werden kann.

Kommentar:

Diese Metaanalyse legt nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen Migräne und cervikaler Dissektion gibt. Es wird in dem Paper darüber spekuliert, ob es sich dabei um einen direkten Zusammenhang handelt (z.B. über eine Veränderung der Endothelstruktur durch eine Migräneveranlagung) oder ob es sich um einen indirekten Zusammenhang (z.B. über gemeinsame Risikofaktoren) handelt.

Die Metaanalyse zeigt aber auch die Grenzen solcher Verfahren auf. Dies wird z.B. dadurch deutlich, dass zwar 6 Studien gefunden werden konnten, aber jeweils 2 von derselben Arbeits-

gruppe publiziert wurden. Somit reduziert sich das Material also auf 4 voneinander unabhängige Erhebungen, von denen sich die beiden größten direkt widersprechen. Schwierig ist insbesondere die Interpretation des zeitlichen Zusammenhangs. So berichten sehr viele Menschen mit cervikaler Dissektion über Kopfschmerzen oft auch schon über Wochen vor dem symptomatischen Ereignis, das zum Aufdecken der Dissektion führt. Diese Kopfschmerzen können durchaus auch Migränecharakter annehmen, sodass die Klassifikation als Migränepatient im

engeren Sinne falsch ist. Ein anderer kritischer Aspekt ist die Frage der Medikation. So ist bekannt, dass ergotaminhaltige Präparate zu einem erhöhten Risiko für Endothelschäden beitragen. Es kann also sein, dass in Populationen, in denen Ergotamine (noch) zur Migränetherapie eingesetzt wurden, auch eine erhöhte Dissektionsrate bei Migränepatienten besteht. Wünschenswert wären also weitere epidemiologische Studien, die die o.g. Aspekte berücksichtigen. (SE)

**** Katsarava Z, Manack A, Yoon MS, Obermann M, Becker H, Dommes P, Turkel C, Lipton RB, Diener HC. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalgia* 2011; 31: 520-529

Zusammenfassung:

Über die Entität/Ätiologie und über die Definition der chronischen Migräne könnten inzwischen eigenständige Kongresse abgehalten werden. Zwar gibt es eine klare Definition der International Headache Society (IHS), diese ist aber insbesondere im amerikanischen Raum nicht sehr akzeptiert. Daher werden verschiedene Definitionen nebeneinander verwendet, was zu schwer vergleichbaren epidemiologischen Zahlen führt.

Die hier besprochene Arbeit hat es sich daher zur verdienstvollen Aufgabe gemacht, die verschiedenen Definitionen der chronischen Migräne in einer Population zu vergleichen. Dazu wurden 18.000 Einwohner aus den Regionen Essen, Münster und Sigmaringen angeschrieben, von denen bei 4.642 über einen Fragebogen und bei 4.708 über ein Telefoninterview Daten gewonnen werden konnten. Es wurden dann drei verschiedene Definitionen der chronischen Migräne

(CM) bei diesen Probanden angewendet:

- CM1 bedeutete Kopfschmerzen an mehr als 50% der Tage pro Monat, von denen mehr als 50% die Migränekriterien erfüllten
- CM2 bedeutete Kopfschmerzen an mehr als 50% der Tage pro Monat, von denen mehr als 8 die Migränekriterien erfüllten
- CM3 bedeutete Kopfschmerzen an mehr als 50% der Tage pro Monat bei Patienten, die in der Vorgeschichte eine Migräne hatten; alternativ sollte der Kopfschmerz wenigstens zeitweise die Migränekriterien erfüllen

Bei der Definition von CM2 handelt es sich um die revidierte Forschungsdefinition der chronischen Migräne durch die IHS. Die nach wie vor gültige Definition der IHS für eine chronische Migräne wurde leider nicht berücksichtigt. Die Definitionen von CM1 und CM3 erlaubten auch einen Medikamentenübergebrauch, die Definition von CM2 nicht. Insgesamt erfüllten 0,4% der Probanden die Definition CM1, 0,5% erfüllten die Definition CM2 und 2,0% erfüllten die Definition CM3. Insgesamt hatten 2,9% aller

Probanden einen chronic daily headache (d.h. Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen pro Monat unabhängig von der Ursache).

Weiterhin wurden Faktoren wie Geschlecht, Alter, Bildung, BMI, Nikotinkonsum und Alkoholkonsum erfasst. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen mit CM. Dagegen zeigte sich im Vergleich zwischen CM3 und der episodischen Migräne, dass Patienten mit CM signifikant älter sind, einen höheren BMI haben, häufiger einen niedrigen Bildungsstatus aufweisen und häufiger rauchen.

Kommentar:

Diese Studie ist aus mehreren Gründen sehr interessant und relevant. Zum einen belegt sie eindrucksvoll, dass die Epidemiologie einer Kopfschmerzdiagnose massiv von ihrer Definition abhängt, auch wenn das Konzept der Diagnose relativ einheitlich verstanden wird. Dies konnte zudem in einer bevölkerungsbasierten Studie belegt werden. Zum zweiten zeigt sie, dass die reine CM im Vergleich zur episodischen Migräne doch relativ selten ist. Zum dritten belegt die Studie, dass die CM mit einem höheren vas-

kulären Risikoprofil assoziiert ist.

Zwei wesentliche Aspekte müssen in der Beurteilung der Studie jedoch auch kritisch berücksichtigt werden. Zum einen wird nicht die eigentliche (und immer noch gültige) Definition der IHS für die CM angewendet, nämlich Migräne an mehr als der Hälfte der Tage pro Monat (ohne dass Kopfschmerzen gezählt würden, die nicht die Migränekriterien erfüllen). Hier wäre eine noch niedrigere Prävalenz zu erwarten gewesen. Zum zweiten wurde nicht erfasst, ob ein Medikamenten-

übergebrauch stattgefunden hat. Nur die Definition von CM2 (d.h. die IHS Forschungsdefinition) schließt ausdrücklich den Medikamentenübergebrauch aus. Die Definition von CM1, die identisch ist mit der in den PREEMPT-Studien verwendeten, und die Definition von CM3 (in den USA überwiegend verwendet) schließen Medikamentenübergebrauch mit ein. Hier wäre es interessant zu wissen, wie sich die epidemiologischen Zahlen verändern, wenn man die Patienten mit Medikamentenübergebrauch ausschließt oder wenn man diese entzieht. (SE)

** Lateef T, Swanson S, Cui L, Nelson K, Nakamura E, Merikangas K. Headaches and sleep problems among adults in the United States: Findings from the National Comorbidity Survey-Replication Study. *Cephalalgia* 2011; 31(6):648-53

Zusammenfassung:

Zwischen Kopfschmerzerkrankungen und Schlafstörungen besteht gemäß klinischer Erfahrungen eine häufige Assoziation. Unklar ist, ob beide Störungsbilder sich gegenseitig beeinflussen oder Ausdruck einer gemeinsamen zentralnervösen Dysfunktion sind. Populationsbasierte Studien zeigten, dass Schlafstörungen gehäuft bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen auftreten.

Epidemiologische Studien belegten zudem einen Zusammenhang zwischen Schnarchen und Kopfschmerzen. Gemäß klinischer Alltagserfahrungen können Schlafstörungen Kopfschmerzen exazerbieren. Breitere Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Kopfschmerzerkrankungen und Schlafstörungen in populationsbasierten Kohorten fehlten. Anhand der National Comorbidity Survey-Replication (NCSR)-

Studie, einer US-amerikanischen populationsbasierten Kohorte, wurde aus diesem Grund der Zusammenhang zwischen Kopfschmerzerkrankungen und Schlafstörungen an 5484 Personen über 18 Jahre mit Hilfe eines strukturellen Interviews untersucht. Die Kohorte zeigte eine signifikante Assoziation zwischen häufigeren schweren Kopfschmerzen wie zum Beispiel Migräne mit und ohne Aura und Schlafstörungen. Personen mit Kopfschmerzen beklagten gehäuft Einschlaf- (Odds ratio 2.0; Konfidenzintervall 1.6 – 2.5) und Durchschlaf- (2.5; 2.1 – 3) Störungen, morgendliches Früherwachen (2.0; 1.7 – 2.5) und Tagesmüdigkeit (2.6; 2.2 – 3.2), und wiesen die genannten Schlafstörungen gehäuft miteinander assoziiert auf. Die Autoren schlussfolgern, dass schwere Kopfschmerzen unabhängig vom zugrundeliegenden Kopfschmerztyp signifikant mit einem erhöhten Risiko für Schlafstörungen assoziiert sind. Das Vorhandensein von Schlafstö-

rungen sollte gemäß Autoren im Rahmen der Abklärung von Kopfschmerzerkrankungen stärker berücksichtigt werden.

Kommentar:

Die Beobachtungen sind nicht unerwartet. Sie bestätigen klinische Alltagserfahrungen sowie Befunde früherer populationsbasierter Untersuchungen an Patienten mit Spannungskopfschmerzen, welche ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von Schlafstörungen zeigten. Die Studie erklärt die Ursache der Schlafstörungen bei Kopfschmerzpatienten nicht. Neben psychomotorischen Begleitsymptomen der Kopfschmerzen (z.B. Unruhe, Erregtheit) kommen spezifische neurophysiologische oder neurochemische Prozesse in Betracht. Eine eingehendere Untersuchung, welche Kopfschmerzformen spezifisch mit Schlafstörungen assoziiert sind, wäre wünschenswert gewesen. Aufgrund der sehr allgemeinen Aussagen ist der klinische Nutzen dieser Untersuchung eher gering. (DMH)

** Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, et al. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke - The Italian project on stroke in young adults. Stroke 2011; 42:17-21.

Zusammenfassung:

Die Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Migräne mit Aura und ischämischen Schlaganfall bei jungen Patienten unter 45 Jahren. Hierbei wurden in einer Kohorte von 981 Patienten Risikofaktoren bei Patienten nach Schlaganfall ermittelt die Rückschlüsse auf eine Migräne mit Aura als ein Faktor der Schlaganfallentstehung zulassen. Letztendlich wollen die Autoren damit zeigen, dass junge Migränepatienten mit oder ohne Aura unter bestimmten Gesichtspunkten und zusätzlichen Risikofaktoren ein höheres Risiko haben einen Schlaganfall zu erleiden als gesunde Kontrollpersonen. Patienten ohne Aura unterschieden sich diesbezüglich allerdings nicht von gesunden Kontrollpersonen, während Migränepatienten mit Aura die einen ischämischen Schlaganfall erlitten ein weniger ausgeprägtes kardio-vakuläres Risikoprofil, häufiger prokuagulatorische Gerinnungsstörungen und häufiger Rechts-Links-Shunts im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufwiesen.

Die Autoren machen deutlich, dass Patienten mit Migräne mit Aura und den gefundenen Risikofaktoren ein besonders hohes Risiko haben auch schon in jungem Alter einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden.

Kommentar:

Dies ist eine interessante Studie die auf den ersten Blick das Pferd von der falschen Seite herum aufzuzäumen versucht. Sie untersucht Patienten die schon einen Schlaganfall hatten und suchen Risikofaktoren für diesen Schlaganfall die besonders stark ausgeprägt sind bei Patienten mit Migräne mit Aura. Was zunächst etwas schwer verständlich erscheint entpuppt sich als ein interessanter Aspekt die bereits vorbeschriebene Assoziation von Migräne und Schlaganfall unter einen anderen Blickwinkel zu sehen um zu schauen ob es sich nur um eine zufällige Assoziation handelt oder ob auch der Umkehrschluss zu einem ähnlichen Ergebnis führt. Es zeigt sich tatsächlich, dass hauptsächlich Migränepatienten mit Aura ein erhöhtes Schlaganfallrisiko

aufweisen, während dies bei Migränepatienten ohne Aura nicht der Fall zu sein scheint. Lehrreich für den klinischen Alltag und die oft verlangte Risikoabschätzung ist darüber hinaus, dass man bei

Migränepatienten mit Aura auf einen Rechts-Links-Shunt und eine eventuell vorliegende Gerinnungsstörung (Faktor-V-Leiden Mutation, G20210A Prothrombin-Mutation) achten sollte. (MO)

* Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RCAP, Bigal ME. Frequent headaches in the preadolescent pediatric population. A population-based study. *Neurology* 2010; 74; 903

Zusammenfassung:

Ausgehend von der Tatsache, dass bei sehr frühem Beginn neurologischer Erkrankungen in der Kindheit mit einer erhöhten biologischen Prädisposition und mit spezifischen Risikofaktoren zu rechnen ist, wird in der hier besprochenen 1. Vortest-Phase einer populationsbasierten allgemeinen Studie zur „Mentalen Gesundheit von 5- bis 12jährigen Kindern und Jugendlichen in Brasilien“ durch die Autoren über das integrierte Kopfschmerzmodul die Schätzung der Prävalenzen und Risikofaktoren für chronische tägliche (CDH) und für hochfrequente episodische Kopfschmerzen (HFEH) von unter 12jährigen Grundschulkindern aus den Städten Santa Cruz das Palmeiras und Sao Paulo angezielt. Mit der ausgesuchten Stichprobe werden die Anteile

der Kinder, die gehäuft in Kopfschmerzzentren gesehen werden, innerhalb einer Normalpopulation beurteilt. Damit wird ein wichtiges epidemiologisches Ziel verfolgt, dass auch für die klinische Praxis von großer Bedeutung ist.

Gleich zu Beginn ist zu kritisieren, dass die Autoren sich zwar in der Einleitung auf die ICHD-2 (revidierte Fassung der IHS, 2004) berufen, jedoch eine portugiesische Übersetzung des in amerikanischen Migräne-Studien eingesetzten Fragebogens verwendeten. Die Terminologie des ICHD-2 wurde somit nicht stringent übernommen (Beispiele: CDH <chronic daily headache> „has been recognized to be a collective description of patients with very frequent headache rather than a diagnostic category“ (Olesen et al, 2006, 26, 743); LFEH / IFEH

/ HFEH <low / intermediate / high frequency episodic headache> entspricht keiner Diagnose des ICHD-2). Im Vorwort zur 2. Auflage der ICHD wird die Unterstützung durch die Forscher eingefordert und dafür plädiert, dass keine Zeitschrift eine Arbeit über Kopfschmerzen veröffentlichen sollte, die nicht diese Klassifikation und die damit verbundenen Kriterien nutzt oder untersucht. Die Konsequenz für die hier vorgestellte Studie bedeutet, dass die Vorteile der neue Klassifikation (einheitliche Klassifizierung für alle Fälle, umfassend, evidenz- und symptombasiert, widerspruchsfrei, mit größerer Gewichtung auf die Spezifität als auf die Sensitivität und mit separaten Codierungen für die wahrscheinlichen Fälle) ignoriert werden und der Leser Schwierigkeiten hat, die unterschiedlichen Terminologien nebeneinander so zu verarbeiten, dass die Ergebnisse gut nachvollziehbar sind.

Für die Gesamtstudie wurden N=2173 Kinder unter 12 Jahren angesprochen, für N=1870 von ihnen erhielten die Untersucher das Einverständnis der Eltern, die Aussagen von N=1547 (71,2%) Kindern waren letztlich analysierbar. In dem hier vorge-

stellten Studienteil wurden entgegen der obigen Ankündigung schließlich nur die 11- und 12jährigen Kinder eingeschlossen (in der numerischen Beschreibung der Stichprobe werden aber N=242 über 10jährige angegeben, die genaue Anzahl 11- und 12jähriger bleibt somit unbenannt). Wieviele Kinder CDH und HFEH haben, erfährt man im Ergebnisteil, dann aber aufgeteilt nach Kindern unter 9 Jahren (N=15) und über 9 Jahre (N=11). Auch hier muss das Durcheinander der Angaben gleich zu Beginn kritisiert werden, erschwert es doch die berichteten Ergebnisse der richtigen Stichprobe zuzuordnen. Das im Titel gegebene Versprechen, Ergebnisse zum Aufkommen wiederkehrender Kopfschmerzen für die Präadoleszenz (lt. psychologischem Lexikon für die Zeit vom 10. – 12. Lebensjahr festgelegt) vorzustellen, wird durch die unklare Auswahl der Stichprobe von vornherein kontaminiert. Außerdem wurden alle Kinder aufgenommen, die im letzten Monat ≥ 15 Tage Kopfschmerzen hatten, damit wird die eigene CDH-Definition (≥ 15 Tage Kopfschmerzen in den letzten 3 Monaten) zwar erklärt, aber unterlaufen, was spätere Vergleiche wenn nicht

unmöglich, so doch äußerst schwierig macht.

Das Kopfschmerzmodul besteht aus insgesamt 10 Fragen zur Kopfschmerzcharakteristik (Lateralität, Qualität, Ernsthaftigkeit und zur Frequenz, Dauer der Kopfschmerzen, ob diese sich bei Bewegung verschlimmern, durch Übelkeit, Phono- und Photophobie eingeleitet oder begleitet werden, ob und wenn ja wieviele Medikamente genommen wurden), nur die Frequenz geht in die Analysen ein.

Vor der Analyse werden von den Autoren Alters-, Geschlechts-, Rassen-Effekte ausgeschlossen, auch gibt es den Autoren zufolge keine Unterschiede zwischen denen, die den Fragebogen ausfüllten und denen, die nicht in der Lage oder nicht bereit dazu waren. Mütter füllten signifikant häufiger das Kopfschmerzmodul aus. 51,2% der Kinder haben keine Kopfschmerzen, 47,3% (82,2% LFEH, 12,8% IFEH, 5,2% HFEH) geben episodische und 1,68% (N=26 CDH) chronische tägliche Kopfschmerzen an. CDH ist nicht assoziiert mit Geschlecht, Alter und Rasse. Ebenfalls finden sich weder geschlechts- noch rassenspezifische Unterschiede für die Nen-

nung von HFEH (Achtung Zahlendreher im Text gegenüber der Abbildung 5,2% bzw. 2.52 %); altersspezifische Effekte finden sich bei Dichotomisierung der Altersgruppen („unter 9 Jahre“=2,3% vs. „über 9 Jahre“=3,2%). Wie es zu dieser Alterseinteilung kommt, bleibt immer noch fraglich.

Multivariate Analysen erbrachten nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, Rasse, elterliche Kopfschmerzgeschichte, Einkommen, Schule und Personen, die den Fragebogen beantworteten, dass signifikant mehr Mädchen als Jungen ($\text{♀}=2,2\%$, $\text{♂}=1,1\%$, $p<0.01$) und mehr dunkelhäutige als hellhäutige Kinder (2,2% vs. 1,2%, $p<0.01$) CDH angeben. Auch für HFEH finden sich geschlechts- ($\text{♀}=3,1\%$ vs $\text{♂}=2,0\%$, $p<0.01$) und rassenspezifische (dunkelhäutig 3,1% vs. hellhäutig 1,9%, $p<0.01$) Unterschiede. Das Familieneinkommen hat keinen Einfluss auf die Prävalenzen von CDH und HFEH, so wird im Text behauptet, in der Zusammenfassung gehen die Autoren von einem signifikanten Einfluss des Einkommens aus.

Kommentar:

Die Angaben zu den numerischen Ergebnissen sind ungenau

(z. B. addieren sich die Prävalenzen von CDH, episodische und keine Kopfschmerzen auf 101,8 %; oder 15 CDH-Mädchen werden untersucht, in der nach Rasse aufgeteilten Gruppe finden sich bei den Mädchen dann plötzlich 16 Kinder wieder; von 11 CDH-Jungen finden sich nur 9 bei der Aufteilung nach Alter und 10 bei der Aufteilung nach Rasse, die Tabellen sind nicht eindeutig beschriftet, so dass nur durch Nachforschung herausgefunden werden kann, dass die mittlere Tabelle sich auf Mädchen und die rechte Tabelle sich auf Jungen bezieht <Table 2>.

Die Nichtanwendung der international gültigen Kopfschmerzklassifikation, die immer wieder ungenaue Stichprobenbeschrei-

bung und die vielen Widersprüche und Nachlässigkeiten in der Präsentation der Ergebnisse machen diesen Artikel zu einem Ärgernis für den interessierten Leser. Warum beim Thema „hochfrequente Kopfschmerzen“ die Medikamenteneinnahme (siehe Kopfschmerzmodul) zwar erhoben, nicht aber mit analysiert wird, bleibt unverständlich, zumal für den Erwachsenenbereich bekannt ist, dass zwischen 50% und 80% der täglichen Kopfschmerzen medikamenteninduziert sind. Die Studie ist von klinischer und epidemiologischer Relevanz, wegen der Nicht-Anwendung der ICHD₂, der berichteten Widersprüche und der unsauberen Zahlenpräsentation jedoch wenig aussagekräftig. (GO)

**** Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011; 76: 711-718.

Zusammenfassung:

Unter einer chronischen Migräne versteht man eine Form der Migräne mit mehr als 15 Kopfschmerztagen im Monat von denen mindestens 8 Tage die Kriterien einer Migräne erfüllen müssen. Es gibt in der Zwischenzeit eine Reihe epidemiologischer Studien, die Prädikto-

ren für den Übergang von einer episodischen auf eine chronische Migräne untersucht haben. Wenige Daten gibt es bisher zum Übergang einer chronischen Migräne in eine episodische Migräne. Die amerikanische Migräneprävalenz- und Präventionsstudie (AMPP) ist eine longitudinale, populations-

bezogene Studie bei der initial 120 000 Haushalte in den Vereinigten Staaten angeschrieben wurden. Von den 162 562 Personen, die antworteten, berichteten 30 721 zumindest eine Episode von Kopfschmerzen im vergangenen Jahr erlitten zu haben. Aus dieser Stichprobe wurden 24 000 Erwachsene gebeten an einer 5-jährigen longitudinalen Studie teilzunehmen. Für die vorliegende Analyse wurden Patienten ausgewählt, bei denen im Jahr 2005 eine chronische Migräne vorlag und bei denen 2 Kontrolluntersuchungen im Jahresabstand verfügbar waren. Es handelte sich um 383 Personen. 33,9% der Patienten hatten weiterhin chronische Migräne. Bei 26,1% kam es zu einem Übergang in eine episodische Migräne und bei 40% gab es entweder einen Übergang zur episodischen Migräne oder in eine andere Kopfschmerzform. In einer multivariaten Analyse wurden die Prädiktoren für eine Remission in eine episodische Migräne ausgerechnet. Die wesentlichen Prädiktoren waren die Kopf-

schmerzhäufigkeit bei Einschluss (15 bis 19 versus 25 bis 31 Kopfschmerztage pro Monat) und Kopfschmerzen die ohne Allodynie einhergingen. Eine Medikation zur Migräneprophylaxe ging mit einer geringeren Remissionsrate einher. Patienten mit weiterhin bestehender chronischer Migräne hatten eine deutlich ausgeprägtere Einschränkung ihrer Lebensqualität als Patienten bei denen sich die Migräne zu einer episodischen Migräne besserte.

Kommentar:

Diese Studie ist sehr wichtig, da sie zeigt, dass chronische Migräne kein unabdingbares Schicksal ist. Offenbar kommt es auch ohne größere therapeutische Interventionen spontan bei einem Viertel der Patienten zu einer Rückkehr von einer chronischen zu einer episodischen Migräne. Des ungeachtet zeigen die Daten aber auch, dass bei 75% aller Patienten offenbar eine Therapie dringend notwendig ist und diesen Prozess zu unterstützen. (HCD)

2. Migräne, Pathophysiologie

** Hansen JM, Bolla M, Magis D, de Pasqua V, Ashina M, Thomsen LL, Olesen J, Schoenen J. Habituation of evoked responses is greater in patients with familial hemiplegic migraine than in controls: a contrast with the common forms of migraine. *Europ J Neurol* 2011;18: 478-485

Zusammenfassung:

Seit Einführung von neurophysiologischen Methoden in die humane Neurophysiologie, die die Bestimmung von Hirn-Exzitabilität erlauben, wird die Frage untersucht, inwieweit bei Migräne eine vermehrte oder eine verminderte kortikale Erregbarkeit vorliegt. In der vorliegenden Studie wurden familiäre hemiplegische Migränepatienten untersucht, hiervon 5 FHM-1 und 4 FHM-2 Patienten. Insbesondere wurde die Habituation der visuell evozierten Potentiale (VEP), der akustisch evozierten Potentiale einschließlich deren Intensitätsabhängigkeit (AEP) sowie der nozizeptive Blinkreflex und diese Daten verglichen mit gesunden Kontrollen. Als wesentliches Resultat findet sich bei FHM Patienten eine ausgeprägtere Habituation in den VEP und im Blinkreflex, jedoch keine Unterschiede im Vergleich der akustisch evozierten Potentiale.

Die FHM Patienten verhalten sich damit anders als die anderen Migräneformen, die hier eine geringere Habituation aufweisen.

Kommentar:

Schon die Einordnung der Literatur bei der Migräne mit und ohne Aura in „Über- oder Unterexzitabilitäts“-gruppen ist schwierig. Hier spielen unter anderem auch eine Rolle die Abstände der Untersuchungszeitpunkte zu den letzten Migräneattacken. Wie die Autoren selbst auch einräumen wird die Aussagekraft der vorliegenden Studie durch die geringe Anzahl an Patienten, die zum Teil zu Hause unter erschwerten Bedingungen untersucht werden mussten, erschwert. Die Anzahl der Untersuchungen war auch nicht vollständig. Der Trend scheint aus den Daten schon relativ klar hervorzugehen, allerdings mit großen Standardabweichungen. Insofern sollte

man die vorliegenden Daten als erste Studie im Gebiet der Exzitabilitätsänderungen bei familiären hemiplegischer Migräne ansehen, die aber noch ergänzende Untersuchungen mit höheren Patientenzahlen bedarf. Hinzu kommt, wie auch von den Autoren diskutiert, bei solchen Studien die Frage, ob die Effekte Ausdruck der Grunderkrankung oder von Kompensationsmechanismen sind. Nicht nur die Bestätigung der vorliegenden Befunde bedarf weiterer

Patienten, auch fehlt ein wirklich schlüssiges neuronales Konzept. Die familiären hemiplegischen Migränpatienten haben wohl eine höhere Glutamat-ausschüttung und Empfänglichkeit für die kortikale „spreading depression“. Nichts desto trotz finden sich erhebliche Lücken in dem heutigen pathophysiologischen Verständnis. Insofern kann die vorliegende Studie nur als Einstieg in das Feld angesehen werden. (WP)

3. Migräne, Akuttherapie

**** Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011 31(5):573-584.

Zusammenfassung:

Neben dem bereits in Phase III Studien getesteten Calcitonin gene-related peptide (CGRP) Antagonisten MK-0974 (Telcagepant) entwickelte die Firma Boehringer Ingelheim einen weiteren CGRP-Antagonisten, BI 44370 TA. Ziel der orliegenden Phase II Studie war es, die Sicherheit, Tolerabilität und Effizienz drei verschiedener Dosen von BI

44370 TA zur Behandlung einer akuten Migräneattacke im Vergleich zu Plazebo bzw. Eletriptan zu testen.

In der multizentrischen, plazebo- und aktiv-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie behandelten 341 Patienten jeweils eine Migräneattacke mit einer der folgenden Substanzen: BI 44370 TA 50 mg, 200 mg oder 400 mg bzw. Eletriptan 40 mg oder

Plazebo. Der primäre Endpunkt, nämlich Schmerzfreiheit nach zwei Stunden, wurde von 27.4% der Patienten, die BI 44370 TA 400 mg und von 34.8% der Patienten, die Eletriptan 40 mg erhalten hatten, erreicht. Damit war der Dosis von 400 mg BI 44370 TA und Eletriptan 40 mg signifikant besser wirksam als Plazebo. Obwohl auch BI 44370 TA 200 mg besser wirksam war als Plazebo, wurde keine statistische Signifikanz erreicht (Schmerzfreiheit nach zwei Stunden: BI 44370 TA 200 mg 21.5%, BI 44370 TA 50 mg 7.8% und Plazebo 8.6%). Auch bei den sekundären Endpunkten wurden lediglich von BI 44370 TA in einer Dosis von 400 mg und Eletriptan 40 mg signifikant bessere Ergebnisse erzielt als nach Verabreichung von Plazebo. Zu den sekundären Endpunkten gehörten: anhaltende Schmerzfreiheit über 24 bzw. 48 Stunden, Schmerzbesserung nach zwei Stunden, anhaltende Schmerzbesserung über 24 bzw. 48 Stunden, keine Fotophobie, Fonophobie bzw. Nausea nach zwei Stunden. Nebenwirkungen wurden bis zu 48 Stunden nach Tabletteneinnahme registriert.

Nebenwirkungen waren unter BI 44370 TA 400 mg nicht häufiger als unter Plazebo (9.6% versus 10.0% unter Plazebo), traten unter Eletriptan mit 17.4% deutlich häufiger auf.

Kommentar:

Im Vergleich zu den Studien, die mit Telcagepant durchgeführt wurden, ist die Anzahl der teilnehmenden Patienten in der vorliegenden Studie mit 341 eher gering. Die Anzahl von 69 Patienten pro Behandlungsarm, die notwendig gewesen wäre, um statistisch signifikante Unterschiede der unterschiedlichen Behandlungen mit ausreichend hoher statistische Power von 80% zu erzielen, wurde in den Niedrigdosisgruppen des CGRP-Antagonisten nicht erreicht.

Es ist zu hoffen, dass die Durchführung weiterer Studien mit diesem neuen CGRP Antagonisten rasch vorangeht, so dass fast 20 Jahren nach Zulassung der Triptane, endlich eine neue Substanzklasse migränespezifischer Medikamente zur Verfügung steht, für die die Kontraindikation vaskulärer Vorerkrankungen nicht besteht. (GJS)

*** Hewitt DJ, Martin V, Lipton RB, Brandes J, Ceesay P, Gottwald R, Schaefer E, Lines C, Ho TW. Randomized controlled study of telcagepant plus ibuprofen or acetaminophen in migraine. *Headache*. 2011;51(4):533-43.

Zusammenfassung:

Es handelt sich um eine 4-armige, randomisierte, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Vergleichsstudie bezüglich der Wirksamkeit des CRGP-Antagonisten Telcagepant (280 mg) und Plazebo (TP), Telcagepant (280 mg) und 400 mg Ibuprofen (TI), Telcagepant (280 mg) und 1000 mg Acetaminophen (TA), Plazebo (P) in der einmaligen Behandlung einer mittelschweren bis schweren Migräneattacke. Insgesamt wurden in jedem Therapiearm 170 Patienten randomisiert. Primärer Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten mit Schmerzfremheit nach 2-Stunden, sekundäre Endpunkte waren Besserung nach 2 Stunden, anhaltende Schmerzfremheit nach 24 und 48 Stunden sowie die Nebenwirkungen. Die Studie wurde von MSD initiiert. Hintergrund war, dass für die Kombination Sumatriptan und Proxen eine Überlegenheit bezgl. der anhaltenden Schmerzfremheit in mehreren

Studien gezeigt wurde. Die Auswahl der Komedikation in dieser Studie entsprach denen, die in einer 2008 publizierten Studie bezgl. der Kombination von Rizatriptan mit Analgetika eingesetzt worden waren. Wesentliche Ergebnisse sind: Schmerzfremheit wurde von 31,2% (TP); 35,2% (TI); 38,3% (TA) bzw. 10,9% (P) Patienten nach 2 Stunden angegeben, zwischen den Verumgruppen bestand kein signifikanter Unterschied. TI und TA zeigten einen etwas früheren Wirkungsbeginn als TP. Auch für den Endpunkt „anhaltende Schmerzfremheit über 24 Stunden“ finden sich keine signifikanten Unterschiede (27,6, 24,2, 25,5% in den Verumgruppen). Die Nebenwirkungen waren gering und tendenziell in den Kombinationen häufiger als unter TP. Allein Müdigkeit und Erschöpfung war in den Verumgruppen häufiger als in der Plazebogruppe. Letztlich zeigt die Studie, dass die Kombination von Telcagepant (280mg) mit

Ibuprofen oder Acetaminophen keinen weiteren Benefit gegenüber der alleinigen Gabe von Telcagepant bringt. Ein Patient, der Telcagepant eingenommen hatte, zeigte eine nennenswerte passagere Erhöhung der GOT/GPT, wobei dieser Patient 2 Woche vorher für eine Woche 2gr Acetaminophen tgl. wegen einer Halsentzündung eingenommen hatte.

Kommentar:

Der Erkenntnisgewinn dieser Studie ist begrenzt. Telcagepant ist wirksam in der Therapie der Migräneattacke und wie schon die Vorgängerstudie, die die Wirksamkeit von der Kombination von 10mg Rizatriptan mit Acetaminophen untersuchte, bringen Kombinationen mit Analgetika keinen weiteren signifikanten Vorteil. Wobei, ähnlich wie in der Studie hier, die Wirkstoffkombination numerisch etwas besser war als die Monosubstanz. Kritisch anzumerken ist, dass die Firma nicht bereit war, auch die primären Endpunkte beider Studien identisch zu wählen. Wenn man aber die publizierten Daten ver-

gleicht, was aber nicht direkt zulässig ist, so fällt auf, dass die Kombinationen mit Rizatriptan / Acetaminophen (RA) eine Schmerzfreiheit nach 2 Stunden bei 54% (Plazebo 15%) erreichte, die Telcagepant-Kombinationen aber jetzt dieses in 35.2-38,3% (Plazebo 10,9%) erreichte. Auch die 24-Stunden Schmerzfreiheit lag mit 32% für RA etwas über dem Wert von TA mit 24,2% (Plazebo 8% und 8,2%). In der Arbeit selber wird als Begründung für die unterschiedlichen Ergebnisse bezgl. der Kombinationen auch auf die unterschiedlichen Studienpopulationen hingewiesen, wobei dieses für die Plazeboraten sich nicht herleiten lässt. Unklar bleibt, warum man nicht einen weiteren Arm mit einer Kombination von Proxen und Telcagepant, analog zu den Sumatriptan/Proxen-Studien mituntersucht hat. Die Autoren selber weisen daraufhin, dass Ibuprofen und Acetaminophen relativ kurze Halbwertszeiten haben und so wahrscheinlich nicht geeignet sind die 24 Stunden anhaltende Schmerzfreiheit zu verbessern. (AS)

**** Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia* 2011; 31(5): 550-561.

Zusammenfassung:

Moderne Zulassungsstudien zur Wirksamkeit von Medikamenten in der Akuttherapie und Prävention primärer Kopfschmerzen müssen placebokontrolliert durchgeführt werden. Ein wichtiger Aspekt der Placebowirkung ist nicht nur die Auswirkung auf den primären Zielparameter, nämlich die Reduktion von Kopfschmerztagen oder Kopfschmerzintensität, sondern auch das Auftreten von Nebenwirkung unter einer Behandlung mit Placebo genannt Nocebo-Effekt. Die Kenntnis dieses Effektes ist wichtig, um Studien vernünftig planen zu können. Die Arbeitsgruppe aus Griechenland hat placebokontrollierte Studien zur Akuttherapie und Prophylaxe von Migräne, Spannungskopfschmerzen und Clusterkopfschmerz aus den Jahren 1998 bis 2009 ausgewertet und die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Placebo bestimmt. Außerdem untersuchten sie den Prozentsatz der Patienten, die die Behandlung unter Placebo wegen Nebenwirkungen abbrachen. Sie fanden 56 Artikel zur

symptomatischen Behandlung von Migräneattacken. Nebenwirkungen unter Placebo traten bei 18,45% der Patienten auf und 0,33% brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Die entsprechenden Zahlen für Studien in denen Triptane untersucht wurden betragen 20,9% und 0,36%. Im Rahmen der Migräneprophylaxe wurden 45 Studien ausgewertet. 42,78% der Patienten, die Placebo einnahmen, berichteten über Nebenwirkungen und 4,75% brachen die Behandlung ab. Bezüglich der Nebenwirkungsquote bestand zwischen Studien, die Botulinumtoxin A untersuchten und die Topiramat untersuchten kein Unterschied. Die Abbruchrate war allerdings unter Botulinumtoxin signifikant geringer als unter Topiramat. Es gab nur 4 Studien zur Prophylaxe des Spannungskopfschmerzes. Hier betrug die Nebenwirkungsrate unter Placebo 24% und die Drop-out-Rate 5,44%. Bei der Behandlung von Cluster-Attacken betrug die Nebenwirkungsrate 18,67%, die Rate der Drop-outs konnte nicht bestimmt werden.

Kommentar:

Diese Publikation aus Griechenland ist sehr wichtig, da sie zeigt, dass auch Placebo zu einer erheblichen Rate an Nebenwirkungen führt und insbesondere bei Studien zur Prophylaxe auch eine nicht unerhebliche

Zahl von Patienten die Behandlung abbricht. Der Unterschied in den Abbruchraten zwischen Studien zur Akuttherapie und zur Prophylaxe erklärt sich ganz überwiegend durch die ganz unterschiedliche Behandlungsdauer. (HCD)

**** Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, Tepper SJ, Borland SW, Wang M, Dodick DW. MAP0004, Orally inhaled DHE: A randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache* 2011; 51: 507-517.

Zusammenfassung:

Früher spielte Dihydroergotamin insbesondere in der Injektionsform eine wichtige Rolle bei der Behandlung akuter Migräneattacken. Die orale Gabe hatte sich nie durchgesetzt, da das Medikament oral extrem variabel absorbiert wird. Auch die Applikation als Nasenspray setzte sich auf Dauer nicht durch, da auch hier Absorption und Wirkung sehr variabel waren. MAP0004 mit dem Markennamen Levadex ist eine neue Formulierung von Dihydroergotamin, wobei die Substanz hier mit einem Inhalator in die Lunge appliziert wird. Dort erfolgt dann eine sehr rasche Aufnahme, wobei der maximale Plasmaspiegel bereits nach 10 Minuten erreicht wird. Die vorliegende Studie war eine dop-

pelblinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die an 903 erwachsenen Patienten mit episodischer Migräne durchgeführt wurde. Die Patienten erhielten entweder 1 mg MAP0004 oder Placebo zur Behandlung von akuten Migräneattacken mit mittelschwerer bis schwerer Intensität. Es gab zwei primäre Endpunkte. Zum einen die Besserung der Kopfschmerzen von mittelschwer oder schwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen und das nicht mehr vorhanden sein von Licht-, Lärmempfindlichkeit und Übelkeit zwei Stunden nach der Behandlung. Von den 903 randomisierten Patienten behandelten 792 eine Migräneattacke. Für alle Outcome-Parameter war MAP0004 Placebo überlegen. Die Prozentzahlen

betrogen für Besserung der Kopfschmerzen 58,7% versus 34,5%, frei von Lichtempfindlichkeit 52,9% versus 33,8%, frei von Lärmempfindlichkeit 46,6% versus 57,2% und frei von Übelkeit 67,1% versus 58,7%. Die Rate der Patienten, die nach 2 Stunden schmerzfrei war, war mit MAP0004 28,4% und mit Placebo 10,1%. MAP0004 wurde gut vertragen. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht berichtet. Ein wichtiges Ergebnis war, dass bereits 30 Minuten nach der Anwendung eine signifikante Überlegenheit

bezüglich des Parameters Schmerzfreiheit bestand.

Kommentar:

Mit MAP0004 steht eine neue Anwendungsform von Dihydroergotamin zur Verfügung. Diese Applikationsform führt für alle hier definierten Zielparameter zu einer überlegenen Wirkung gegenüber Placebo. Besonders bemerkenswert sind der rasche Wirkungseintritt und die geringe Zahl an Nebenwirkungen. Wann und ob die Substanz in Europa zugelassen wird steht im Moment noch nicht fest. (HCD)

*** Rodgers AJ, Hustad CM, Cady RK, Martin VT, Winner P, Ramsey KE, Ho TW. Total migraine freedom, a potential primary endpoint to assess acute treatment in migraine: comparison to the current FDA requirement using the complete rizatriptan study database. *Headache* 2011; 51: 356-368.

Zusammenfassung:

In den letzten Jahren haben sich die Zulassungsbedingungen für neue Migränemittel in den Vereinigten Staaten verändert. Früher musste nur die Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen belegt werden. Seit einiger Zeit müssen 4 kombinierte Endpunkte erfüllt werden, nämlich Besserung der Kopfschmerzen so-

wie Abwesenheit von Lichtempfindlichkeit, Lärmempfindlichkeit und Übelkeit. Die Firma MSD hat ihre gesamte Datenbank zu Rizatriptan benutzt, um auszurechnen inwieweit ein weiterer primärer Endpunkt, nämlich schmerzfrei ohne Begleitsymptome, ein valider Endpunkt ist. Zu diesem Zweck wurden 8 Studien ausgewählt bei denen zum Einschluss in die Studie mittelschwere oder

schwere Kopfschmerzen notwendig waren mit 2 029 Patienten, die Rizatriptan 10 mg erhielten und 1 226 Patienten, die Placebo erhielten. Darüber hinaus wurden 2 Studien verwendet mit 479 Patienten mit Rizatriptan und 226 mit Placebo bei denen menstruelle Migräneattacken behandelt wurden. Bei 3 weiteren Studien wurden die Migräneattacken behandelt, wenn der Kopfschmerz leicht war oder die Attacke noch nicht sehr lange dauerte. Hier betragen die Einschlusszahlen 774 für Verum und 440 für Placebo. Für den neuen Endpunkt „frei von Migränesymptomen“ ergab sich bei den ersten Studien ein Prozentsatz der Patienten, die diesen Endpunkt unter Rizatriptan erreichten von 35% und Placebo 8%. Die daraus resultierende Odds Ratio beträgt 6,2. Für die Studien mit menstrueller Migräne betrug die Wirksamkeit 33% unter Verum und 16% unter Placebo. Dies entspricht einer Odds Ratio von 2,7. Für die Studien bei denen behandelt wurde während die Kopfschmerzen leicht waren oder früh behandelt wurden betrug die Wirksamkeitsrate 54% mit Rizatriptan und 28% mit Place-

bo. Die daraus resultierende Odds Ratio beträgt 3,1. Simulationen zeigten, dass der Endpunkt frei von Migränesymptomen eine deutlich höhere statistische Power hat als der Endpunkt, der von der FDA verlangt wird.

Kommentar:

Der von den Wissenschaftlern der Firma MSD vorgeschlagene Endpunkt für Migräne-Studien „völlige Freiheit von Migränesymptomen“ hat nach diesen Berechnungen eine deutlich bessere statistische Power als der Endpunkt der im Moment von der amerikanischen Zulassungsbehörde verlangt wird. Dies hat Konsequenzen, da die berechneten Studiengrößen für den traditionellen Endpunkt 179 Patienten pro Behandlungsgruppe betragen und für den neuen Endpunkt nur 47. In der Praxis bedeutet dies, dass man 2/3 der Patienten einsparen kann, wenn man in klinischen Studien den neuen Endpunkt verwendet. Solange dieser Endpunkt aber von der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft noch nicht akzeptiert ist, wird er auch sicher keine Rolle bei der Zulassung neuer Migränemittel spielen. (HCD)

** Shahien R, Saleh SA, Bowirrat A. Intravenous sodium valproate aborts migraine headaches rapidly. Acta Neurol Scand 2011; 123: 257-265.

Zusammenfassung:

In der Notaufnahme des Krankenhauses treffen immer wieder Patienten mit akuten Migräneattacken ein bei denen eine orale Medikation versagt hat. Diese Patienten wünschen dann zu Recht die intravenöse Behandlung. In vielen Ländern ist das in Deutschland für diesen Zweck verwendete Aspirin in intravenöser Form nicht erhältlich. Wir hatten in der Vergangenheit bereits gezeigt, dass die intravenöse Gabe von Valproinsäure zur Behandlung akuter Migräneattacken effektiv ist. Damals war allerdings diese Applikationsform noch so teuer, dass sich daraus keine praktischen Konsequenzen ergaben. Die Arbeitsgruppe aus Israel hat unsere Studie wiederholt und hat 36 Patienten mit akuten Migräneattacken intravenös mit Valproinsäure behandelt. Das mittlere Alter betrug 36 Jahre. Die verwendete Dosis lag zwi-

schen 900 und 1200 mg. Eine Reduktion der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer zu leicht oder keine Kopfschmerzen nach 60 Minuten berichteten 75% der Patienten. Auch die Intensität der Kopfschmerzen nahm signifikant ab. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Kommentar:

Auch diese relativ kleine offene Studie belegt, wie andere offene Studien zuvor, dass Valproinsäure in intravenöser Form offenbar zur Behandlung akuter Migräneattacken wirksam ist. Wünschenswert wäre jetzt allerdings, dass randomisierte, placebokontrollierte Studien durchgeführt werden. Angesichts der Tatsache, dass Valproinsäure kein Patentschutz mehr hat ist es allerdings sehr unwahrscheinlich, dass eine solche Studie finanziert wird. (HCD)

4. Migräne, Prophylaxe

*** Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, Polatti F, Facchinetti F. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception* 2011;83:223-228.

Zusammenfassung:

Viele Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass die Migräne und insbesondere die Migräne mit Aura (MA) mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher gehen. Bei gleichzeitiger Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) steigt das Risiko um das 2- bis 4-fache an. Diese Daten bilden die Grundlage für die aktuellen Leitlinien der WHO zur Empfängnisverhütung, die eine MA grundsätzlich und eine Migräne ohne Aura (MO) bei Frauen ab dem 35 Lebensjahr als Kontraindikation für die Einnahme von KOK beurteilen. Für diese Patientinnen könnten ausschließlich Progesteron enthaltende Kontrazeptiva (POK) eine Alternative zur Empfängnisverhütung sein. Da es bislang keine Untersuchungen über Einfluss vom POK auf den Verlauf einer MA gibt, wurde von der italienischen Arbeitsgruppe eine prospektive Tagebuch gestützte Pilotstudie

initiiert. Dreißig Patientinnen (15 mit und 15 ohne vorangegangenem KOK Gebrauch) wurden in die Studie aufgenommen. Nach einer 3 monatigen run-in Phase erhielten alle Patientinnen für 6 Monate ein POK. Follow-up Untersuchungen erfolgten nach weiteren 3 und 6 Monaten. In den gesamten 9 Monaten der Studie erfassten die Patientinnen im Tagebuch detailliert ihre Kopfschmerzen (Kopfschmerzdauer und -intensität, Begleitsymptome, Art der Aurasymptome), sowie die Dauer der Menstruation und das Auftreten von Zwischenblutungen. Die Patientengruppen unterschieden sich nur in Hinblick auf das Erstmanifestationsalter der MA: Es lag 17,6 Jahren bei Patientinnen, die bislang keine KOK genommen hatten deutlich unter dem (30,9 Jahre) der Patientinnen mit KOK-Gebrauch in der Vorgeschichte. In jeder Gruppe schied jeweils eine Patientin nach 4 Monaten aus der

Studie aus (Verlängerte Menstruation, Verschlechterung der Migräne unter POK).

Hauptergebnisse der Studie waren: Unter POK Gebrauch kam es zu einer signifikanten Zunahme von Zwischenblutungen (0,5 vs. 5,9 Tage). Im gesamten Kollektiv kam es im Vergleich zur run-in Phase unter POK-Einnahme zu einer geringen Abnahme der Migränetage und der Dauer der Aurasymptome. Bei Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte sich, dass die Zahl der Migränetage bei den früheren KOK-Anwenderinnen etwas deutlicher abnahm (3,9 => 2,9 Tage vs. 3,2 => 2,6 Tage). Eine Verkürzung der Dauer visueller Aurasymptome und der gesamten Aura trat nur bei den früheren KOK Anwenderinnen auf.

Kommentar:

Die Autoren heben hervor, dass die deutlicheren Effekte auf den Migräneverlauf bei früheren KOK Anwenderinnen nachzuweisen waren. Da diese Patientengruppe auch bei der Erstmanifestation der Aurasymptome älter war, könnte es sein, dass sich die Aurasymptomatik erst durch die exogenen Hormongaben manifestiert hat. Sie weisen darauf hin, dass Östrogene die

neuronale Exzitabilität und damit die Schwelle für die Generierung einer spreading depression beeinflussen. KOKs könnten sich somit nicht nur ungünstig auf das Thromboserisiko auswirken, sondern auch Einfluß auf die Entwicklung von Aura-Symptomen nehmen, und so durch die Interaktion dieser beiden Faktoren im besonderen zu der Erhöhung des Schlaganfall-Risikos beitragen. Ob POKs dagegen tendenziell eher zu einer Besserung der Migräne beitragen, kann anhand der Daten noch nicht abgeschätzt werden. Zumindest liefern die Studienergebnisse keinen Anhalt für eine ungünstige Beeinflussung der Migräne. Natürlich lässt die Studie auf Grund der geringen Patientenzahl auch keine Rückschlüsse darauf zu, ob POK grundsätzlich eine sichere hormonellen Verhütungsmethode für MA Patientinnen sind. Auch bleibt offen, ob Patientinnen auch längerfristig häufige Zwischenblutungen unter einer Therapie mit POK tolerieren würden. Dennoch stellt die Studie einen wichtigen ersten Schritt hin zu einer verbesserten Beratung von MA Patientinnen dar, die eine sichere hormonelle Kontrazeption wünschen. Nötig sind größere

Studien, die den Einfluss von Progesteron auf die Migräne und das assoziierte vaskuläre Risiko untersuchen. (SF)

** Guyuron B, Kriegler JS, Davis J, Amini SB. Five-year outcome of surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 2011;127: 603-8

Zusammenfassung:

Die Arbeit berichtet die 5-Jahres-Follow-up-Daten von migräne-chirurgisch behandelten Patienten. In die Studie eingeschlossen wurden 125 Patienten, von denen 100 zur Behandlungsgruppe und 25 zur Kontrollgruppe gehören. Die Diagnose einer Migräne wurde nach den Kriterien der IHS gestellt. Bei 125 Patienten wurden die Triggerpunkte als vermuteter Auslöser von Migräneattacken identifiziert, unterschieden wurden folgende Triggerpunkte: 1. Supraorbitale Muskulatur (corrugator supercilii und andere), 2. Temporaler Endast des Nervus trigeminus, 3. Nasenscheidewand und untere Nasenmuschel und 4. Muskelus semispinalis capitis/N. occipitalis. Zur Sicherung der Triggerpunktpathologie erfolgte eine Vorbehandlung mit Botulinumtoxin A (ohne Dosisangabe in der Arbeit) frontal, temporal oder occipital entsprechend den jeweiligen Triggerpunkten. Die 25 Kont-

rollpatienten erhielten eine Injektion mit 0,5 ml Kochsalzlösung und hatten die Möglichkeit sich nach einem Jahr ebenfalls einer chirurgischen Behandlung zu unterziehen. 19 der Patienten schlossen die 1-Jahres-Follow-up-Phase ab, bei 17 wurden im Anschluss die Triggerpunkte identifiziert. Die Datenerhebung zur Berechnung des Outcomes erfolgte mit dem SF 36, einem migränespezifischen Lebensqualitätsbogen, dem MIDAS und einem Kopfschmerztagebuch zur Dokumentation der Kopfschmerzhäufigkeit (Migräneattacken pro Monat), Schmerzintensität (NRS 0–10), Attackendauer, Begleitsymptome und Attackenauslöser über 5 Jahre. Die Fragebögen wurden nach einem und fünf Jahren erhoben. Ein Migräneindex wurde aus Intensität x Frequenz x Attackendauer berechnet. Von den 100, in die chirurgische Behandlungsgruppe randomisierten Patienten, wurden 91 operativ behandelt (Entfernung supraorbitaler Muskulatur

(„Corrugator Chirurgie“), Resektion des temporalen trigeminalen Endastes, Septum Plastik und Entfernung der Nasenmuschel, Entfernung occipitaler Muskulatur (zur Dekompression des Nervus occipitalis). Von 89 Patienten konnten Follow-up Daten nach einem Jahr und von 79 Patienten Follow-up Daten nach 5 Jahren erhoben werden. Hierbei handelt es sich um 73 Frauen und 6 Männer mit einem mittleren Alter von 43,6 Jahren, die überwiegend an einer Migräne ohne Aura litten. Von den 79 Patienten erhielten 10 im Verlauf des 5-jahres-Follow-Up weitere operative Eingriffe an zusätzlichen Triggerpunkten. Diese wurden aus der Abschlussanalyse ausgeschlossen. Auch diese 10 Patienten zeigten eine mindestens 50%ige Reduktion in verschiedenen Migräneparameter. Von den in der Studie komplett ausgewerteten 69 Patienten, waren 6 an einem Triggerpunkt operiert, 15 an 2 Triggerpunkten, 30 an 3 Triggerpunkten und 18 an 4 Triggerpunkten. Alle erhobenen Variablen besserten sich signifikant nach 12 Monaten, die Verbesserung hielt bis zum Monat 60 an. Die mittlere Attackenfrequenz betrug 10,9 (\pm

7,46) zum Studieneinschluss und 4,0 (\pm 5,34) nach 5 Jahren. Die Schmerzintensität fiel von NRS 8,5 auf NRS 4,5, die Attackendauer von 1,4 auf 0,31 Tage. Eine mindestens 50%ige Reduktion der Migränefrequenz, Intensität *oder* der Kopfschmerzdauer erfuhren 61 der 69 Patienten (88%). 25% erlitten keine Migräneanfälle mehr und 59% berichteten eine signifikante Verbesserung. An Komplikationen wurden angegeben: Nervenverletzung (N=1), Sensibilitätsstörung (N=2), Taubheit in einem Hautareal (N=2), Überempfindlichkeit in einem Hautareal (N=2), vorübergehend Schwäche der Nackenmuskulatur (N=2), vorübergehend Nackensteifigkeit (N=1). Die Autoren kommen zum Schluss, dass diese 5-Jahresdaten Evidenz für das chirurgische Vorgehen zur Behandlung der Migräne liefern. Einen Placeboeffekt halten sie für nicht möglich. Im Verlauf der letzten Jahre berichten die Autoren eine Verbesserung ihrer Möglichkeiten, die auslösenden Triggerpunkte zu erkennen. Die 5-Jahresergebnisse können nicht mit der Kontrollgruppe verglichen werden, da für diese nur ein Follow-up von einem Jahr vorhanden ist und sich die Mehrzahl der Kontrollprobanden

ebenfalls einem chirurgischen Eingriff unterzog.

Kommentar:

Erneut legt die Arbeitsgruppe um Guyuron eine Publikation zur Wirksamkeit migränechirurgischer Eingriffe vor, die in Deutschland unter dem Namen Corrugator Chirurgie populär werden. 2009 hatte die Arbeitsgruppe bereits die Ergebnisse ihrer randomisierten Studie vorgelegt (1). Im Gegensatz zu dieser Arbeit handelt es sich jetzt nicht um eine placebokontrollierte randomisierte Studie, sondern um eine nach Beobachtung von 69 Patienten über 5 Jahre sowie einer kleinen Kontrollgruppe über 1 Jahr. Im Gegensatz zur randomisierten Studie, ist in dieser Arbeit eine Gruppe enthalten, die eine Septumplastik und eine Resektion einer Nasenmuschel erhielt, auch zu diesem Verfahren erschienen bereits zahlreiche Publikationen. Bemerkenswert ist, dass nur 6 (8,7%) der 69 Patienten mit der Operation eines einzelnen Triggerpunktes behandelt wurden – dies steht im deutlichen Kontrast zum Vorgehen in der randomisierten Studie (1). Bei den anderen Patienten wurden zwei, drei oder vier Triggerpunkte behan-

delt. 10 Patienten die in die Abschlussauswertung nicht mehr aufgenommen wurden, wurden mehrfach operiert. Wie schon bei den Vorarbeiten ist aus Sicht des Neurologen nicht wirklich nachvollziehbar, wie diese operativen Eingriffe einen Einfluss auf den Verlauf der Migräne nehmen können. Die Tatsache, dass die Pathophysiologie letztlich ungeklärt ist, kann jedoch nicht alleiniges entscheidendes Argument gegen die Wirksamkeit oder Sinnhaftigkeit der Methode angeführt werden. In der vorliegenden Arbeit werden im Gegensatz zur 2009 publizierten Studie nun auch Nebenwirkungen/Komplikationen berichtet, was die Arbeit zumindest in diesem Punkt glaubhafter macht. Auch in dieser Arbeit wird wiederum nichts über psychische Komorbidität, Vorbehandlung und medikamentöse Begleittherapie berichtet. Für die Auswahl der Patienten mittels Botulinumtoxininjektionen fehlt weiter jede Rationale: Botulinumtoxin ist bei der episodischen Migräne mehrfach als unwirksam in Studien belegt. Wenn Botulinumtoxin bei diesen Patienten gut wirken sollte – warum werden sie dann operiert und nicht weiterbehandelt? Darüber hinaus wird die Dosierung

diesmal nicht angegeben, was erneut für den insuffizienten Reviewprozess der Zeitschrift, in der auch diese Publikation erschien spricht. Die Autoren hatten in der randomisierten Studie bereits in der Placebogruppe einen hohen Therapieeffekt (57%) in ihren gewählten Parameter (der in den Leitlinien zur Durchführung klinischer Studien nicht empfohlene Kopfschmerzindex bzw. die Auswahl aus Reduktion von Kopfschmerzfrequenz oder Intensität oder Attackendauer statt dem bedeutsamen Endpunkt „Kopfschmerztag/Monat“). Die Behauptung, dass allein die Tatsache, dass die Therapieeffekte über fünf Jahre anhalten, einen Placeboeffekt ausschließen lässt, ist schlichtweg falsch. Placeboeffekte über Jahre (auch über 5 Jahre!) sind publiziert, aus der Parkinsonbehandlung ebenso wie aus der Schmerztherapie. Es ist völlig unstrittig, dass operative Eingriffe einen mehrfach höheren Placeboeffekt zeigen als nichtinvasive Therapien. Die Wirksamkeitserwartung der Patienten in die chirurgische

Therapie spielt darüber hinaus eine ganz entscheidende Rolle. Auch wenn die Befürworter der chirurgischen Verfahren sich durch diese Publikation bestärkt sehen, kann festgehalten werden, dass die Qualität dieser Arbeit unter die Qualität der 2009 publizierten randomisierten Studie zurückfällt. Wie ein operativer Eingriff die Umstellung der Lebensführung (Stressmanagement, Erlernen von Entspannungsverfahren, Therapie psychischer Komorbidität) und die ernsthafte Auseinandersetzung mit dem Umgang mit Stress und psychischen Belastungen als Ursache einer steigenden Kopfschmerzfrequenz ersetzen können soll, wird mir ein Rätsel bleiben. Auch deshalb bestehen aus meiner Sicht noch viele offene Fragen zu diesen migränechirurgischen Eingriffen. Unzweifelhaft werden weitere Publikationen zu diesem Themenkomplex folgen, das Verfahren wird breiter angewendet werden, so kritisch Neurologen das auch sehen. (CG)

1. Guyuron B, Reed D, Kriegler JS, Davis J, Pashmini N, Amini S. A placebo controlled surgical trial for the treatment of migraine headaches. Plast Reconstr Surg. 2009; 124:461-468)

*** G. Allais, M. Sanchez del Rio, H.-C- Diener, C. Benedetto, J. Pfeil, B. Schäuble, J. von Oene: Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia* 2011;31:152-160.

Zusammenfassung:

Die Behandlung der menstruellen Migräne gilt, sowohl was die Akuttherapie als auch was die Prophylaxe angeht, als besonders schwierig. Zudem gibt es nur wenige Daten dazu, ob sich menstruell gebundene Migräneattacken häufiger mit oder ohne Aura manifestieren und ggf. in ihrer Behandelbarkeit unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Subgruppen-Analyse der PROMPT-Studie zur prophylaktischen Behandlung der Migräne mit Topiramat. Ausgewertet wurden die Daten der Patientinnen, die in mindestens 2 von 3 Zyklen der Beobachtungsphase vor Behandlungsbeginn perimenstruell gebundene Migräneattacken hatten. Von den Patientinnen mit verfügbaren Daten zum Menstruationszyklus (n = 554) wurden 297 Datensätze ausgeschlossen, da entweder Daten zum Zyklus oder zur Migräne fehlten, 59 Patientinnen hatten keine menstruationsgebundene Migräne. Alles in Allem wurden 198 Patientinnen

ausgewertet. Gemäß Protokoll erhielten die Patientinnen nach der Eingangsphase über 26 Wochen in einer offenen Phase Topiramat mit einer Zieldosis von 100 mg pro Tag (Dosisanpassung zwischen 50 und 200 mg pro Tag möglich), danach erfolgte eine 26-wöchige doppelblinde Phase, in der die Patientinnen entweder ihre Topiramatdosis beibehielten oder in eine Placebogruppe wechselten. Hauptergebnis der Untersuchung ist, dass die monatliche Migränefrequenz unter Topiramatbehandlung von 7 auf 4,4 Attacken pro Monat abnahm. Der Rückgang menstruell gebundener Attacken war etwa genauso groß wie der Rückgang nicht menstruell gebundener Attacken. Bei Patientinnen mit Aura war der Rückgang der Migränetage vergleichbar zu dem bei Patientinnen ohne Aura. Die gleichzeitige Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Prophylaxe.

Kommentar:

Die Daten bestätigen die allgemeine klinische Erfahrung, dass Patientinnen, die unter Migräneattacken leiden, die sowohl perimenstruell als auch nicht perimenstruell auftreten, in allen Zyklusphasen auf eine medikamentöse Prophylaxe ansprechen. Diese Ergebnisse sollten jedoch in einer doppelblinden Studie überprüft werden. Ein interessantes klinisches Ergebnis der Studie ist, dass Attacken mit Aura bei den menstruellen und bei den nichtmenstruell gebundenen Migräneattacken etwa gleich häufig zunahm. Perimenstruell wurde in gleicher Häufigkeit eine Clusterung von Attacken mit als auch ohne Aura beobachtet. Beide Migränesubtypen sprachen in

gleicher Form auf die Prophylaxe an. Dieses Ergebnis kontrastiert mit anderen Publikationen, die davon ausgehen, dass perimenstruell praktisch keine Attacken mit Aura auftreten. Auch diese Beobachtung muss durch weitere Studien kontrolliert werden.

Fazit für die Praxis ist: Topiramate wirkt bei Migräne mit und ohne Aura in allen Phasen des Zyklus Migränaprophylaktisch und zwar unabhängig von der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Für interessierte Kliniker ist es vielleicht von Interesse zu prüfen, ob sich in ihrem Patientenkollektiv die Beobachtung erhärten lässt, dass auch perimenstruell gebundene Attacken oft mit einer Aura einhergehen. (SF)

** Beran RG, Spira PJ. Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomised placebo-controlled study. Cephalalgia 2011, DOI 10.1177/0333102410384886

Zusammenfassung:

Basierend auf positiven Fallberichten bei episodischer Migräne wurde in dieser multizentrischen randomisierten placebo-kontrollierten Phase IIIb-Studie die Wirksamkeit von Levetiracetam mit einem Crossover-Design und einer

Zieldosis von 3 g bei Patienten mit einem „chronic daily headache“ (CDH) untersucht. Der primäre Zielparameter war die Rate an kopfschmerzfreen Tagen während der stabilen Einnahme der Studienmedikation, die sekundären Endpunkte u.a. Verlust der diagnostischen

Kriterien für einen CDH, Intensität und Dauer der Kopfschmerzen, Beeinträchtigung, Einnahme von Akutmedikation und Lebensqualität gemessen mit dem SF-36. Levetiracetam oder Plazebo wurden innerhalb von 3 Wochen auf max. 3 g pro Tag aufdosiert und dann für 6 Wochen in einer stabilen Dosis eingenommen. Dann wurde über 3 Wochen ausgeschlichen und nach einer Washout-Phase von 1 Woche auf das noch nicht eingenommene Präparat nach gleichem Schema umgestellt, so dass sich eine Gesamtdauer von 27 Wochen ergab. Die Rate an kopfschmerzfreen Tagen lag zu Beginn bei 10,4% sowie im Verlauf bei 19,1% unter stabiler Einnahme von Levetiracetam und 15,5% unter Plazebo (nicht signifikant mit $p < 0.953$). Bei den sekundären Endpunkten waren lediglich statistisch signifikant verminderte Werte für die Domäne „psychische Gesundheit“ im SF-36 unter Levetiracetam und verminderte Schmerzratings auf der VAS unter Levetiracetam nachzuweisen. Wenn sich die Analyse nur auf die Zahl der Kopfschmerztage und nicht auf alle Tage bezog, wurde unter Levetiracetam häufiger ein Verlust der Diagnosekriterien für

den CDH gefunden, auch war dann die Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz unter Levetiracetam signifikant niedriger. Die Abbrecherquote lag bei 12,5% in der Placebo- und 20,2% in der Verumgruppe (dort vor allem wegen Nebenwirkungen). Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der positiven Veränderungen der sekundären Endpunkte Levetiracetam möglicherweise in einer Subpopulation wirksam ist.

Kommentar:

Die chronische Migräne und der chronische Spannungskopfschmerz sind zwar seltene, aber schwierig zu behandelnde Krankheitsbilder, für deren medikamentöse Prophylaxe nur wenige aussagekräftige Studien publiziert wurden. Auch für die episodische Migräne ist das Repertoire an gut verträglichen Prophylaktika begrenzt, so dass eine gut verträgliche Substanz wie Levetiracetam auch hier eine sinnvolle Ergänzung wäre. Somit ist die Fragestellung der vorliegenden Studie für den Praktiker höchst relevant. Allerdings schränken zahlreiche methodische Mängel die Aussagekraft dieser Studie ein. 1. Der „chronic daily headache“ stellt ein heterogenes Sammel-

becken für verschiedene primäre Kopfschmerzerkrankungen außerhalb der IHS-Klassifikation dar und ist daher für Therapiestudien nicht zeitgemäß. Eine fehlende Beschränkung auf einen klar umrissenen primären Kopfschmerz stellt den größten Schwachpunkt dieser Studie dar.

2. Das Cross-over Studiendesign stellt einen weiteren kritischen Punkt dar. Es wurde eine kurze Washout-Phase von nur einer Woche eingehalten, so dass Carry over-Effekte die Aussagekraft der Studie einschränken. Zudem ist die Phase, in der die Studienmedikation in einer stabilen Dosis eingenommen wurde, mit 6 Wochen meines Erachtens zu kurz gewählt, während die gesamte Studiendauer von einem halben Jahr wiederum sehr lang ist. Die Wahl des primären Endpunktes in Form der „Rate an kopfschmerzfreen Tagen“ während der stabilen Einnahme der Studienmedikation entspricht nicht den Empfehlungen der IHS. Zudem beginnt diese Phase bereits 3 Wochen nach Beginn der Studienmedikation, so dass die große Gefahr besteht, dass ein verzögertes Ansprechen nicht erfasst wurde.

3. Levetiracetam hat den primären Endpunkt nicht verändert. Das Gros der sekundären End-

punkte veränderte sich in der ursprünglich geplanten Auswertung nicht signifikant oder zu Ungunsten von Levetiracetam (psychische Gesundheit im SF-36). Inwieweit der Verlust der diagnostischen Kriterien des CDH als Maß für eine klinische Verbesserung gewertet werden kann, sei dahingestellt - zumal hier nur ein signifikantes Ergebnis erzielt wurde, wenn ausschließlich Tage mit Kopfschmerzen berücksichtigt wurden. Auch die minimal reduzierte Beeinträchtigung in der Levetiracetam-Gruppe ist kritisch zu werten, da kein etablierter Fragebogen wie MIDAS oder HIT-6 verwendet wurde. Gegen einen durchschlagenden Effekt spricht auch, dass die Begleitmedikation (offenbar sind Analgetika hierunter ebenfalls subsummiert) keinen Unterschied zwischen Placebo und Verum aufwies. Der positiven Einschätzung der Autoren kann man sich somit kaum anschließen.

4. Auch ist völlig unklar, wie hoch der Anteil der Patienten mit einem Schmerzmittelübergebrauch war. Die Autoren fanden eine Veränderung der Kopfschmerzdiagnosen nach den aktuellen IHS-Kriterien vom erstmaligen Auftreten der Kopf-

schmerzen bis zum Halbjahr vor Eintritt in die Studie. Dominierende anfangs die Migräne bei 75% der Patienten, war vor Studienbeginn der Anteil der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kopfschmerz fast gleich hoch. Dies spricht für eine hohe Rate an begleitendem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch. Als Ausschlusskriterien wurden nur Obergrenzen für Triptane und Ergotamine festgelegt, so dass ein fortgesetzter Übergebrauch von Analgetika das Ansprechen auf eine Prophylaxe erschwert haben könnte. Allerdings muss kritisch hinterfragt werden, wie viele Patienten sich nach durchschnittlich 22,6 Jahren Krank-

heitsdauer noch genau an die initialen Symptome erinnern konnten.

Zusammenfassend wirft diese Studie bedingt durch ihre zahlreichen Mängel im Design leider mehr Fragen auf als sie beantwortet. Auch wenn die Autoren aus den signifikanten Veränderungen einiger sekundärer Zielparameter die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer Untergruppe propagieren, so kann sie weder als Rechtfertigung für den Einsatz von Levetiracetam bei der Behandlung des CDH herangezogen werden, noch als Beleg für eine fehlende Wirksamkeit. (TPJ)

*** Kallweit U, Hidalgo H, Uhl V, Sándor PS. Continuous positive airway pressure therapy is effective for migraines in sleep apnea syndrome. *Neurology* 2011;76:1189-1191.

Zusammenfassung:

Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie zu dem Einfluss einer regelmäßigen nächtlichen CPAP-Maskenbeatmung auf die Attackenfrequenz einer bestehenden Migräne bei Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS). Hintergrund ist, dass eine CPAP-Therapie möglicherweise günstig auf den

Clusterkopfschmerz wirkt und ein OSAS mit der Aktivierung von inflammatorischen Prozessen, die wiederum Migräneattacken begünstigen, einhergeht. Insgesamt fand sich unter 107 Patienten mit einem mittels polysomnographischer Ableitung gesicherten OSAS (mittlerer Apnoe-Index mindestens >15) elf Patienten mit einer Migräne (8 Männer; 4 MA, 6

MO und 1 CM). Vor Beginn der nächtlichen CPAP-Beatmung kam es zu 5,8 ($\pm 7,8$) Attacken pro Monat (resultierend in 6,5 Medikamentendosen). Nach 1 Jahr kontinuierlicher CPAP-Therapie (87% regelmäßiger Gebrauch) und dokumentierter Verbesserung des Tiefschlafes um 100% wurde eine dramatische Reduktion der Migräneattacken berichtet (auf $0,1 \pm 0,3$ Attacken), Medikamentenverbrauch auf 0. 10 der Patienten hatten z.T. attackenfreie Intervalle von 3 Monaten und der Patient mit CM berichtete nur noch über 2 Attacken pro Monat, wobei die Reduktion innerhalb von 3 Monaten zu beobachten war. Die Autoren diskutieren, ob die Vermeidung von nächtlichen Hypoxien durch die CPAP-Beatmung zu weniger Entzündung und auch zu weniger zerebralen Hypoxien und daher weniger häufig zu einer kortikalen Spreading Depression (CSD) führt. Alternativ wird offen gelassen, ob nicht auch die Verbesserung des Schlafes ursächlich sein kann.

Kommentar:

Die Studie behandelt eine interessante Frage, nämlich, ob beim OSAS die Schlafstörung

oder die wiederholten Hypoxien wesentlich für die Kopfschmerzen sind. Leider wird die Frage nicht abschließend beantwortet. Methodisch bleiben einige Punkte offen, so wird nicht beschrieben, ob die Patienten kontinuierlich ein Kopfschmerztagebuch geführt haben, wie lange die „Baseline-Phase“ war und ob nicht auch andere Therapiemaßnahmen ergriffen wurden (z.B. Sporttherapie zur Reduktion des Gewichtes (BMI im Durchschnitt $29,7 \pm 5,6$ zu Beginn der Studie)). Weiter fällt auf, dass fast 80% der Patienten Männer waren, was bedingt ist durch die Verteilung des OSAS, welches bei Männern häufiger ist, aber zu einer nicht der Verteilung in der Bevölkerung entsprechenden Häufung hier führt. Die Studie ist damit von ihrer Aussagekraft sehr limitiert. Weiter werden keine Auswertungen der Polysomnographie gezeigt, so könnte man sich eine Korrelation des Apnoe-Indexes mit den Kopfschmerzen denken, welches die Hypoxie-Migräne-Korrelation unterstützen könnte. Auch sind keine Daten zu der diskutierten Entzündungstheorie gegeben (CRP, IL-6-Spiegel erhöht?).

Verdienst der Studie ist aber hier, diese Punkte in den Fokus

gerückt zu haben, so dass diese Fragen in weiteren Studien direkt bearbeitet werden können. (AS)

** Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: A prospective "real-world" study. *Headache* 2011; 51: 554-558.

Zusammenfassung:

Sowohl zur Valproinsäure wie für Topiramat gibt es ausreichend wissenschaftliche Evidenz, dass beide Substanzen in der Migräneprophylaxe wirksamer sind als Placebo. Es gibt allerdings bisher keinen direkten Vergleich der beiden Antikonvulsiva bezüglich Wirkung und Nebenwirkung. Die brasilianische Arbeitsgruppe verglich daher über einen Zeitraum von 12 Monaten eine konsekutive Serie von Migräne-Patienten, die entweder mit Topiramat oder Valproinsäure behandelt wurden. Einschlusskriterium war eine Migräne mit weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat. Ausgewertet wurden die Kopfschmerzhäufigkeit und die Verträglichkeit nach 3 Monaten. Topiramat wurde mit einer Initialdosis von 25 mg begonnen und dann auf eine Enddosis von 2 x 75 mg aufdosiert. Die Behandlung mit Valproinsäure begann mit 250 mg am Tag und die Dosis wurde dann auf 2x 500 mg aufdosiert. Alle einge-

schlossenen Patienten hatten bisher keine Erfahrung mit Topiramat oder Valproinsäure. 121 Patienten, nämlich 104 Frauen und 16 Männer, mit einem mittleren Alter von 41 Jahren nahmen an der Studie teil. 69 Patienten erhielten Topiramat und 51 Valproinsäure. Die initiale Migränezfrequenz betrug 8 Kopfschmerztage pro Monat. Eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage berichteten 40 Patienten unter Topiramat und 26 unter Valproinsäure. Dies entspricht 58% und 51%. Je 15% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen nahmen die Kontrolluntersuchung nicht wahr. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Topiramat waren Gewichtsabnahme, Missempfindungen und kognitive Störungen während unter Valproinsäure am häufigsten Gewichtszunahme, Haarausfall und gastrointestinale Beschwerden auftraten. Die mittlere Dosis innerhalb der Studie betrug 140

mg/Tag für Topiramat und 890 mg/Tag für Valproinsäure.

Kommentar:

Diese Studie hat alle Nachteile, die eine offene Beobachtungsstudie hat. Allerdings ist sie die einzige und erste Studie, die bisher Topiramat und Valproinsäure im klinischen Alltag verglichen hat. Wie die klinische Alltagserfahrung zeigt unterscheiden die beiden Substanzen sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit. Allerdings unterscheiden sie sich eindeutig in ihrem Nebenwirkungsprofil.

Das Hauptproblem bei Topiramat sind kognitive Störungen und das Hauptproblem bei Valproinsäure ist die Gewichtszunahme. Die Kenntnis dieser Nebenwirkungen hilft auch in der Entscheidungsfindung bei welchen Patienten welches Medikament zuerst eingesetzt wird. Valproinsäure ist seit Anfang 2011 auch in Deutschland im Rahmen der Off-Label-Regelung zur Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen zugelassen. (HCD)

5. Clusterkopfschmerz

*** Rozen TD, Fishmann RS. Inhaled oxygen and cluster headache sufferers in the United States: use, efficacy and economics: results from the United States cluster headache survey. *Headache* 2011;51:191-200

Zusammenfassung:

Die Wirksamkeit von Sauerstoff wurde neben den guten klinischen Erfahrungen in einer randomisierten, kontrollierten Studie nachgewiesen (1). Keineswegs behandelt jedoch jeder Clusterkopfschmerzpatient seine Attacken mit Sauerstoff. Die Ursachen hierfür sind unklar. Tatsächlich liegen wenige Daten

vor, wie weit Sauerstoff in der Therapie überhaupt verbreitet ist. Die Autoren führten deshalb mit Hilfe der Selbsthilfegruppe OUCH und Clusterheadaches.com eine Befragung zum Einsatz von Sauerstoff durch. Darüber hinaus wurde die Befragung in Rundbriefen der amerikanischen Kopfschmerzgesellschaft (AHS)

und der American Medical Association beworben. Teilnehmen konnten Patienten bei denen ein Clusterkopfschmerz von einem Neurologen diagnostiziert worden war, die Diagnose wurde jedoch nicht nochmals überprüft. Die Befragung bestand aus insgesamt 187 Multiple-Choice-Fragen, von denen sich 84 speziell mit dem Gebrauch von Sauerstoff und den damit verbundenen Kosten und der Effektivität der Therapie beschäftigten. Der Fragebogen war von Oktober bis Dezember 2008 über eine Homepage zur Bearbeitung freigeschaltet und wurde von 816 Männer und 318 Frauen beantwortet. 868 Patienten litten an einem episodischen, 266 an einem chronischen Clusterkopfschmerz. Der größte Anteil der Patienten war zwischen 40 und 60 Jahren alt. 93% der Patienten war Sauerstoff als Therapiemöglichkeit der Clusterattacken bekannt, jedoch 34% hatten ihn nie eingesetzt. Hier bestand eine Korrelation mit dem Alter, ältere Patienten hatten eher Erfahrung mit Sauerstoff. Nur 50% aller Befragten hatten Sauerstoff als alleinige Therapie eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Befragung nutzten nur 25% des Befragten Sauerstoffs als hauptsächliche Attacken-

therapie. Sauerstoff wurde sowohl vom Hausarzt, vom Neurologen als auch vom Kopfschmerzspezialisten verordnet. 12% der behandelnden Ärzte verweigerten nach Aussage der Patienten die Verordnung von Sauerstoff, weil sie nicht an dessen Wirkung glaubten (44%), keine Kenntnis von der Möglichkeit einer Sauerstoffbehandlung hatten (32%) oder die Datenlage zur Wirksamkeit als unzureichend ansahen (16%). 50% aller Verordnungen erfolgten ohne Anleitung der Patienten zur Therapie, 15% der Patienten erhielten eine ärztliche Anleitung, 44% erhielten die Anleitung durch den Sauerstofflieferanten. Nur 45% der Patienten erhielten Angabe zur Dosierung und nur 28% wurde eine geeignete Maske verordnet. 50% aller Befragten gaben an, dass es schwierig sei, Sauerstoff zur Therapie zu erhalten. 11% aller Patienten erhielten eine Nasenbrille, 29% eine Inhalationsmaske und nur 53% eine Non-Rebreather Gesichtsmaske, wie sie als bestwirksam empfohlen wird. 70% der Befragten gaben Sauerstoff als wirksam an. Hier zeigte sich keine Abhängigkeit vom Patientenalter oder Attackenhäufigkeit. Komplette Schmerzfremheit wurde

von 17% der Patienten nach weniger als 10 Minuten, von 34% der Patienten nach 11 bis 20 Minuten Inhalation, 22% nach 21 bis 40 Minuten und von 27% bei Inhalation über 40 Minuten angegeben. 55% aller Patienten benutzten Sauerstoff gemeinsam mit einer Attackemedikation (ganz überwiegend Triptane) und berichteten eine verbesserte Wirkung durch die Kombination. 73% der Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz und 62% der Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz gaben eine Wirksamkeit von Sauerstoff an ($p < .006$). Kein Unterschied in der Wirksamkeit bestand bei Männern und Frauen. Nikotinabusus hatte keinen Einfluss auf die Bewertung der Wirksamkeit. Die Kosten der Sauerstofftherapie wurden von 65% der Patienten mit unter 1000 \$ im Jahr angegeben, 31% der Patienten gaben Kosten zwischen 1000 und 6000 \$ pro Jahr an und 2,5% der Patienten gaben Kosten zwischen 8000 und 12000 \$ pro Jahr an. Einen Eigenanteil der Kosten übernahmen 87% der Patienten mit unter 1000 \$ im Jahr, doch mussten 13% der Befragten 1000 bis 12000 \$ im Jahr aufbringen. 64% aller Befragten gaben an, dass die Sauerstoff-

kosten im Wesentlichen von der Krankenversicherung getragen würden. 61% gaben die Erstattung als problemlos an, 7% gaben sie als sehr schwierig an. 44% der Patienten gaben an, dass ihr behandelnder Arzt mit der Therapieempfehlung Literatur zur Verfügung stellen musste, um eine Kostenerstattung zu erhalten. Da die Kosten für nichtmedizinischen (industriellen) Sauerstoff deutlich niedriger seien, wurde dieser von 12% der Patienten eingesetzt. Die Autoren geben an, dass die wissenschaftliche Basis durch die erst nach der Befragung publizierte Studie von Cohen et al (1) besser geworden sei, dass jedoch deutlich mehr Clusterkopfschmerzpatienten für eine Attackenbehandlung mit Sauerstoff infrage kommen. Die unzureichende Kenntnis der Ärzte zu dieser Therapie wird mit den geringen Stellenwert von Kopfschmerzen im Rahmen der universitären und klinischen Ausbildung begründet. Dies resultiere in der unzureichenden Spezifizierung von Inhalations-Flow und Maskentyp. Die Verwendung nichtmedizinischen Sauerstoffes wird abgelehnt, da Gesundheitsrisiken bestünden, in Abhängigkeit davon, welche Gase zuvor in die Flaschen ein-

gefüllt waren. Die Kombination eines Triptans mit Sauerstoff und die dadurch erzielte Wirkverbesserung birgt aus Sicht der Autoren eine neue Erkenntnis.

Kommentar:

Es ist anzunehmen, dass die erhobenen Daten valide sind. Erschreckend ist die Kenntnislücke der behandelnden Neurologen und Ärzte zum Clusterkopfschmerz. Leider ist zu befürchten, dass die Ergebnisse in Deutschland nicht besser aussehen würden. Auch wir sehen regelmäßig Patienten, denen Sauerstoff und andere spezifische Therapien in unzureichender Dosierung verordnet wurden. Die Verordnung einer korrekten Maske und die Anleitung der Sauerstoffinhalation durch einen Arzt, dürften auch in

Deutschland eher die Ausnahme denn die Regel darstellen. Dass Sauerstoff in Kombination mit einem Triptan zu einer gegenseitigen Wirkverbesserung und einem rascheren Ansprechen in der Attacke führt, verwundert erfahrene Kliniker sicherlich nicht, hier werden jedoch erstmals Belege für diese Annahme geliefert. Leider findet sich entgegen des Titels wenig zu den Therapiekosten des Clusterkopfschmerzes in der Arbeit. Unklar ist, wie teuer die Sauerstoffversorgung in den USA ist, in Deutschland liegen die Kosten weitaus höher als die meisten Therapeuten annehmen. Insgesamt handelt es sich um eine lesenswerte Befragung einer großen Patientenzahl, die Anlass zu weiteren Studien geben sollte. (CG)

1. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. JAMA 2009;302:2451-2457.

6. Andere Kopfschmerzen

*** Koopman, JSHA, de Vries LM, Dielemann JP, Huygen FJ, Stricker BHCh, Sturkenboom CJM. A nationwide study of three invasive treatments for trigeminal neuralgia. Pain 2011; 152:507-513

Zusammenfassung:

Invasive Behandlungen bei der Trigeminusneuralgie sind bei einem Teil der Patienten insbesondere nach langjährigem Erkrankungsverlauf notwendig. Die wichtigsten Verfahren sind die perkutane Radiofrequenz Thermokoagulation (PRT), die partielle sensorische Rhizotomie (PSR) und die mikrovaskuläre Dekompression (MVD) nach Jannetta. Anhand einer nationalen Datenbank zu Krankenhausbehandlungen wurde die Häufigkeit sowie Komplikationsrate der drei Verfahren im klinischen Alltag analysiert. Erfasst wurde der Zeitraum vom Januar 2002 bis zum Dezember 2004. Hauptaugenmerk der Studie richtete sich auf die Wiederaufnahme wegen Wiederholungsprozeduren zur Behandlung der Trigeminusneuralgie oder Komplikationen. Diese Daten wurden korreliert mit der Art des Krankenhauses, der Frequenz der durchgeführten Eingriffe sowie patientenspezifischen Faktoren (Alter, Geschlecht, Komor-

bidität). Die Studie erfasste 672 Patienten die mit PRT, 39 Patienten die mit PSR und 87 Patienten die mit MVD behandelt wurden. Die Art des Eingriffs hing signifikant vom behandelnden Krankenhaus ab und zeigte keinen starken Zusammenhang zu Alter, Geschlecht oder Komorbidität. Das relative Risiko von Wiederholungseingriffen betrug für die PSR 0,21 und für die MVD 0,13 im Vergleich zur PRT mit einem RR von 1. Das relative Risiko für Komplikationen lag bei der PSR bei 5,36 und bei der MVD bei 4,4 (Normierung auf das Risiko von 1,0 bei der PRT). Geschlecht und Komorbiditäten waren keine Einflussfaktoren der Prognose. Das gewählte Krankenhaus und die Eingriffsfrequenz in der ausführenden Klinik hatten signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Bei der Datenbankanalyse wurden als Komplikationen gewertet die Diagnoseverschlüsselung bei Wiederaufnahme in die Klinik wegen Hörverlust,

Sensibilitätsstörung, bleibendem neurologischen Defizit, Tod, Liquorleckage, Hypästhesie im Gesicht, Meningitis, Ataxi, Blutung, Schlaganfall, Lungenembolie, Herpes labialis, Schwindel, Tinnitus, Spasmus facialis, faziale Parese, Keratitis, AV-Fistel. Als weiterer Faktor wurde das Wohnumfeld (großstädtisch versus ländlich) gewertet, da die Autoren vermuteten, dass dies Einfluss auf die gewählte Behandlungsmodalität haben könnte. Die Eingriffsfrequenz wurde in 5 Kategorien eingeteilt. Die mittlere Eingriffshäufigkeit lag bei 5,5 Eingriffen pro Klinik im Jahr. Insgesamt wurden 270 Patienten wieder aufgenommen. Dies entspricht 33,8%. 93% der Wiederaufnahmen erfolgte zur Wiederholung des Eingriffs. 7% der Wiederaufnahmen erfolgten wegen Komplikationen. Die größte Notwendigkeit zu wiederholten Eingriffen bestand bei der PRT. In der Regel wurde der vorausgegangene Eingriff wiederholt. Lediglich bei der MVD erfolgte als Zweiteingriff nicht eine erneute MVD sondern eine PRT. In der Diskussion sagten die Autoren, dass sie überrascht waren, eine solch hohe Rate von Wiederholungseingriffen zu finden.

Kommentar:

Diese intelligent gemachte Studie setzt wie bei vielen ähnlichen Projekten eine landesweite Erfassung diagnosespezifischer Codes und einen Zugang wissenschaftlich Interessierter zu diesen Daten voraus, Daten die wir in Deutland leider nicht zur Verfügung haben. Insgesamt zeigt die Studie das was wir aus den Beobachtungsstudien zu den operativen Verfahren bereits wissen. Die mikrovaskuläre Dekompression ist das effektivste Verfahren mit der geringsten Rate an Wiederholungseingriffen, jedoch eine etwas höheren Komplikationsrate. Für keinen der Eingriffe ist es verwunderlich, dass Behandlungsergebnisse ... Komplikationsrateeinen Zusammenhang mit der Anzahl der in der Klinik durchgeführten spezifischen Eingriffe zeigen. Das die Wiederholung der operativen Prozeduren bei der Trigeminalneuralgie erfolgreich sein kann, wurde auch in einer anderen kürzlich publizierten Arbeit gezeigt (Kano H, Kondziolka D, Yang HC, Zorro O, Lobato-Polo J, Flannery TJ, Flickinger JC, Lunsford LD. Outcome predictors after gamma knife radiosurgery for recurrent trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2010;67:1637-

44). In dieser Arbeit wurde insbesondere auch die Behandlung mittels Gammaknife als Zweit- oder Dritteingriff untersucht. Die Bestrahlung wurde von den Autoren der holländischen Arbeit nicht berücksichtigt, da die Anzahl der so behandelten Patienten zu gering war.

Welche praktischen Schlussfolgerungen kann man aus der Publikation nun ableiten?

Zum einen sollten wir uns von zunächst nicht erfolgreichen operativen Eingriffen bei ansonsten therapierefraktären Patienten nicht entmutigen lassen

und ggf. den Zweiteingriff oder eine Bestrahlung mit Bezug auf die Arbeit von Kano et al durchführen. Zum anderen sollten wir unsere operativen Kollegen etwas unter die Lupe nehmen. Eine mikrovaskuläre Kompression nach Jannetta sollte nicht in einer Klinik erfolgen, in der dieser Eingriff zweimal im Jahr durchgeführt wird. Es gibt genügend große neurochirurgische Zentren, die diese Eingriffe zuverlässig und in größerer Zahl im Laufe eines Kalenderjahres durchführen. Entscheidende Einflussfaktoren für Prognose und Komplikationsrate scheint der Chirurg des Vertrauens zu sein! (CG)

** Defrin R, Gruener H, Schreiber S, Pick CG. Quantitative somatosensory testing of subjects with chronic post-traumatic headache: implications on its mechanisms. Eur J Pain. 2010 Oct;14(9):924-31.

Zusammenfassung:

Die Pathomechanismen von chronischen Kopfschmerzen nach einer traumatischen Kopfverletzung (THA) sind nicht bekannt. Die Autoren führten daher somatosensorische Untersuchungen bei gesunden männlichen Probanden und Männern mit und ohne chronischen posttraumatischen Kopfschmerz nach Kopftrauma durch. Die

Wahrnehmungsschwelle für Temperatur war am Kopf bei Patienten nach THA mit und ohne chronischen posttraumatischen Kopfschmerz (CPTH) verändert. Bei CPTH war die Temperaturschmerzschwelle erhöht und die Druckschmerzhaftigkeit vermindert gegenüber beiden anderen Gruppen. Besonders akzentuiert sind die Veränderungen in schmerzhaft-

ten Regionen des Kopfes und ebenso unterschiedlich zu nicht schmerzhaften Kopfreionen bei CPTHA. An der Hand waren bei CPTHA ähnliche Veränderungen festzustellen, jedoch nicht bei THA Probanden ohne Kopfschmerz. Zudem sind die Scores im Post Traumatic Stress Inventory bei CPTHA im Vergleich zu den beiden Vergleichsgruppen erhöht. Traumapatienten ohne Kopfschmerz zeigen höhere Messwerte als Gesunde. Die Autoren schließen aus ihrer Untersuchung, dass der CPTH aufgrund der generalisierten thermalen Hypoalgesie und mechanischen Hyperalgesie am Kopf ein zentraler Schmerz ist. Zudem sehen sie einen Beitrag von psychosozialen Faktoren zur Entstehung und Chronifizierung des posttraumatischen Kopfschmerzes.

Kommentar:

CPTHA ist ein vielgestaltiges Kopfschmerzsyndrom, welches nur unzureichend charakterisiert ist. Die Pathogenese ist nicht bekannt, es werden jedoch eine periphere Gewebeerletzung, die Kopfverletzung selbst und psychologische Faktoren diskutiert. Die Selektionskriterien der Studie führen zum Einschluss leichter und sehr schwer betrof-

fener Patienten, so dass die Studienpopulation etwas inhomogen ist und dies Einfluss auf die Resultate haben kann. Möglicherweise hierdurch bedingt sind analog zu den Vorarbeiten die Kopfschmerz Charakteristika sehr variabel bzgl. Dauer, Lokalisation, Charakter und Intensität. Die Autoren setzen Standardverfahren zur Untersuchung ihrer Fragestellungen ein (Quantitative sensorische Testung; McGill Pain Questionnaire und PTSD Inventory). Die Forderung der Autoren, dass proximale Läsionen im ZNS der Temperatur bzw. Schmerzbahnen die Studienergebnisse begründen, kann geteilt werden. Ob der Querschluss hieraus gezogen werden kann, dass der Kopfschmerz nach THA ebenfalls durch zentrale Läsionen bedingt wird, ist fraglich. Dies ist möglich jedoch ist die Studie nicht geeignet diese Frage zu beantworten. Zu bedenken gilt es in dem Zusammenhang auch, dass Patienten ohne Kopfschmerzen nach THA ein im Trend ähnliches Profil, jedoch weniger ausgeprägt bzgl. der Testparameter, zeigen. Daher müssen andere exogene Faktoren zur Schmerzentstehung beitragen. Die mechanische Hyperalgesie bei CTPHA, die nicht

mit einer zentralen Genese vereinbar ist erklären die Autoren mit zusätzlicher Verletzung peripherer Strukturen (z. B. Nacken). Wie aus Vorarbeiten bekannt zeigt sich auch hier, dass posttraumatische Belastungsstörungen assoziiert sind mit dem Auftreten der Kopfschmerzen, wenngleich keine

Linearität zwischen der Schwere des PTSD Scores und Kopfschmerzen besteht. Zusammenfassend kann diese Arbeit keine Klärung der Ätiologie des CPTHA herbeiführen. Die Arbeit ist dennoch ein Versuch das Krankheitsbild besser zu verstehen, wenn gleich dies nur bedingt gelingt. (UR)

7. Neues zum Kopfschmerz: AAN 2011

Der diesjährige 63. Jahreskongress der American Academy of Neurology (AAN) fand vom 9-16. April 2011 in Honolulu/Hawaii statt.

Neues zur Migräne:

Epidemiologie:

Neue populationsbasierte epidemiologische Daten zur 1-Jahres Prävalenz chronischer Kopfschmerzen (CDH) in Deutschland zeigten ähnliche Ergebnisse wie bisher erhobene Daten in Europa und den USA. Die Prävalenz der CDH lag bei 2,6%, wobei Rauchen, zusätzlicher chronischer Rückenschmerz, chronischer Gesichtsschmerz und Medikamentenübergebrauch die wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung chronischer Kopfschmerzen darstellten. Dabei wiesen insbe-

sondere Patienten, die Mischanalgetika oder Opioide zur Akuttherapie einnahmen, ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung chronischer Kopfschmerzen auf (*Yoon et al., Chronic Pain, Use of Mixed Analgesics/Opioids and Medication Overuse Are Associated with Chronic Daily Headache: Results of German Headache Study*).

Die erste populationsbasierte landesweite Studie zur 1 Jahres-Prävalenz von chronischen Kopfschmerzen in Russland zeigte mit einer Prävalenz der CDH von 10,5% ein deutlich

häufigeres Vorkommen im Vergleich zu bisher vorliegenden europäischen Daten. 7,2 % der Patienten mit CDH betrieben einen Medikamentenübergebrauch, so dass sich auch hier die erhöhte Medikamenteneinnahme als Risikofaktor nachweisen ließ. Weitere Risikofaktoren waren weibliches Geschlecht (OR 2,7), niedriges Einkommen (OR 2,4), höheres Alter (OR 2,1) und Adipositas (OR 1,8). Das Durchschnittseinkommen der Patienten mit chronischen Kopfschmerzen lag dabei um 36% niedriger im Vergleich zu Patienten, die unter episodischer Migräne litten, so dass diese Studie insbesondere den sozioökonomischen Einfluss nachweisen konnte (*Ayzenberg et al., Countrywide Population-Based Survey in Russia Reveals High Prevalence of Chronic Daily headache and Its Association with low socioeconomic Status*).

Therapie:

Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten der chronischen Migräne beschränken sich derzeit auf die Gabe von Topiramaten und die Injektion von Botulinumtoxin. Zur Kombinationstherapie wie z.B. die gleichzeitige Gabe von

Topiramaten und Propranolol, die bei der episodischen Migräne mit einigem Therapieerfolg eingesetzt werden, liegen bezüglich der chronischen Migräne noch keinerlei Daten vor. Silberstein et al. untersuchten daher in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie inwieweit Propranolol als Add-on Therapie zu einer bestehenden Topiramat-Therapie bei chronischer Migräne wirksam ist. Die Studie wurde vorzeitig nach dem Studieneinschluss von 138 Patienten abgebrochen, da die Interims-Analyse keinen Effekt der Kombinationstherapie gezeigt hatte (*Silberstein et al., A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Adding Propranolol to Topiramate in Subjects with Suboptimal Response to Topiramate Alone: Results from the NINDS CRC Chronic Migraine Treatment Trial (CMTT)*). Diese Daten belegen erneut, dass Therapieschemata, die bei der episodischen Migräne wirksam sind, nicht einfach für die Therapie der chronischen Migräne übertragen werden können.

Eine weitere retrospektive Studie untersuchte den Einfluss des Verschlusses eines persistieren-

den Foramen ovale (PFO) auf die Migräne. Dafür wurden 3.300 Patienten, die mehr als 6 Monate zuvor einen transcatheteralen PFO-Verschluss erhalten hatten, bezüglich ihrer Migränehäufigkeit befragt. Die Daten von 257 Patienten konnten in der Studie ausgewertet werden. 75% der Patienten mit episodischer Migräne berichten über eine Abnahme der Migräne-Häufigkeit. Die Mehrheit der Patienten mit chronischer Migräne (74/77; 95%) konvertierten zu einer episodischen Migräne (*Hastriter et al., Transcather Patent Foramen Ovale (PFO) Closure among Patients with Episodic (EM) and Chronic Migraine (CM))*). Auch wenn diese Daten vielversprechend scheinen, müssen diese vor einer weiteren Verbreitung dieses invasiven Therapieverfahrens noch in placebo-kontrollierten doppelblinden Studie nachgewiesen werden, da es sich nur um retrospektiv erhobene Daten handelt und zudem aufgrund der hohen Invasivität des Verfahrens auch von einem großen Placebo-Effekt ausgegangen werden muss.

Die genaue Wirkweise von Topiramate in der Migräneprophylaxe ist bisher

noch ungeklärt. Pulleda et al. untersuchten mittels Laser evokierten Potentialen das Habituations-Verhalten von 13 Patienten mit Migräne ohne Aura sowie 14 gesunden Kontrollen. Dabei wurde die Untersuchung einmal vor Beginn einer prophylaktischen Therapie mit Topiramate und einmal 2 Monate später durchgeführt. Vor Beginn der Therapie zeigte sich das bekannte Habituationsdefizit in der Migränegruppe. Im Verlauf der Therapie normalisierte sich diese im Vergleich zur Kontrollgruppe, allerdings nur bezüglich der N1 Komponente, die im sekundär sensorischen Kortex generiert wird. Die N2/P2 Habituation, die eher die Modulation im anterioren cingulären Kortex widerspiegelt, blieb dagegen unverändert. Die Autoren schließen daraus, dass TPM wahrscheinlich mehr an der Modulation der sensorisch-diskriminativen Verarbeitung des Schmerzes als an der affektiven Dimension des Schmerzes beteiligt ist (*Puleda et al. Effects on Habituation of Preventive Migraine Therapy with Topiramate: A Laser Evoked Potential Study*).

Komorbidität:

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen Schlaf/Schlaf assoziierten Atemstörungen und dem Auftreten von Migräne bzw. Kopfschmerzen.

Munoz-Ceron und Kollegen konnten zeigen, dass Patienten mit obstruktiven nächtlichen Atemstörungen nicht nur unter dem typischen morgendlichen Kopfschmerzen leiden, sondern auch eine hohe Prävalenz für das Auftreten von Migräne und Spannungskopfschmerz aufweisen (*Munoz-Ceron et al., Headache in Patients with Sleep Apnea*).

Johnson et al. untersuchten retrospektiv die Polysomnography-Daten von 82 Patienten mit Kopfschmerzen. 52 (63%) dieser Patienten litten unter obstruktiver Schlaf-Apnoe. Bei 33 dieser Patienten wurde in der Folge eine CPAP Beatmung eingesetzt. Dies führte bei 39% zu einer Verbesserung des Schlafes und der Kopfschmerzen, bei 30% zu einer Verbesse-

rung des Schlafes nicht aber der Kopfschmerzen, 12 % berichteten sogar über eine Verschlechterung der Kopfschmerzen. Die Autoren der Studie betonen, dass Kopfschmerz-Patienten häufiger auch im Schlaflabor untersucht werden sollten, da die Behandlung einer vorliegenden obstruktiven Schlafapnoe bei einem Teil der Patienten zu einer Besserung der Kopfschmerzen führt (*Johnson et al., Improvement of Headaches with CPAP for Obstructive Sleep Apnea*).

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass REM-Schlaf-Deprivation über 72 Stunden zu einer peripheren und zentralen Sensitisierung des trigeminalen Schmerzsystems führt. Interessanterweise dauerte die Rückbildung dieser Sensitisierung bis zu 7 Tagen (*Durham et al., Effect of REM Sleep Deprivation on Trigeminal Ganglia and Trigeminal Nucleus Neurons and Glia: Potential Role in Migraine Pathology*).

Cluster-Kopfschmerz:**Therapie:**

In den letzten Jahren wird die Okzipitalis-Stimulation zur Therapie bei therapierefraktärem

chronischem Cluster-Kopfschmerz immer häufiger eingesetzt, wobei Daten zur Langzeit-Wirksamkeit dieses

Verfahrens noch fehlen. Lainez und Kollegen untersuchten 14 Patienten, die mindestens 2 Jahre zuvor eine Elektroden-Implantation erhalten hatten und verfolgten diese Patienten über durchschnittlich 2,7 Jahre nach. Ein zufrieden stellendes Ansprechen der Therapie fand sich bei 12 der Patienten mit einer Kopfschmerzreduktion um mindestens 50%. 7 Patienten hatten überhaupt keine Cluster-Attacken mehr. Als Komplikationen traten insbesondere Infektionen des Elektroden-Systems auf, die bei 3 Patienten zu einer Entfernung des Systems führten (*Lainez et al., Long-term Treatment of Chronic Cluster Headache with Occipital Stimulation*). Diese Daten unterstreichen erneut, die Wirksamkeit der Okzipitalis-Stimulation. Allerdings sollten noch größere Patientenkollektive über längere Zeiträume untersucht werden, bessere Aussagen über die Effizienz dieses Verfahrens machen zu können.

Pathophysiologie und Grundlagenforschung:

Bisher existierten nur wenige Daten zu morphologischen Veränderungen beim Cluster-Kopfschmerz. Zwei neue nun vorgestellte Studien zeigten eine

deutliche Abnahme der grauen Substanz im zentralen schmerzverarbeitenden Netzwerk. Nae-gel et al. belegten dabei am bisher größten untersuchten Patientenkollektiv (91 Patienten mit Cluster Kopfschmerz), dass die beobachteten morphologischen Veränderungen vom Verlauf der Erkrankung abhängig sind. Solange Schmerzattacken auftreten (inside bout, chronischer Verlauf) finden sich insbesondere Veränderungen in der Amygdala und im Temporallappen. Im Rahmen der Chronifizierung dagegen konnten die Autoren Veränderungen des Hippocampus und des posteriores ACC zeigen. Outside bout konnten nur deutlich weniger Abnahme der grauen Substanz nachgewiesen werden. Die Autoren postulieren, dass dies möglicherweise die Reversibilität der Veränderungen im Sinne der zentralen Neuroplastizität belegen könnte. An einem kleineren Patientenkollektiv (n=15) konnten Absinta et al. zusätzlich zeigen, dass die Veränderungen im linken Gyrus frontalis mit der Erkrankungsdauer korrelieren. Eine Veränderung des Hypothalamus die bisher aufgrund der klinischen Präsentation der Erkrankung

vermutet worden war, zeigte sich in beiden Studien nicht.

(Naegel et al. Course of Disease in Cluster Headache is reflected by Distinct Gray Matter Transformation; Absinta et al., Selective Gray matter Atrophy in the Pain-Matrix Network in Cluster Headache.)

Zusätzliche elektrophysiologische Daten konnten nachweisen, dass bei Cluster Kopfschmerz eine seitenspezifische Fazilitierung auf Hirnstammebene wie auch supraspinal findet, wenn man Kopfschmerzseite und nicht betroffene Kopfseite vergleicht. Ähnlich wie bei den vorgestellten morphologischen Daten findet sich auch bei diesen funktionellen Untersuchungen der trigeminalen Schmerzverarbeitung Veränderungen, die vom Krankheitsverlauf abhängig sind. Insbesondere zeigen sich v.a. Veränderungen auf

Hirnstammebene, bei chronischen Patienten findet sich dagegen eine supraspinale Fazilitierung. Interessanterweise konnten auch bei Patienten outside bout eine signifikante persistierende Fazilitierung nachgewiesen werden *(Holle et al., Lateralized Central Facilitation of Trigeminal Nociception in Cluster headache).*

Die bisher vermutete REM-Assoziation der nächtlichen Cluster-Kopfschmerz-Attacken konnte polysomnographisch nicht nachgewiesen werden *(Obermann et al., Serial Polysomnography in Cluster headache Shows No Association with REM Sleep).*

Derzeitige pathophysiologische Konzepte müssen in Anbetracht dieser Ergebnisse erneut überdacht werden.

Andere Kopfschmerzarten:

Liquorunterdruckkopfschmerz:

Bisheriger Goldstandard zur Diagnose des spinalen Liquorlecks bei spontanem Liquorunterdruckkopfschmerz ist die CT-Myelographie. Allerdings handelt es sich hierbei um ein invasives Verfahren, bei dem der Patient zudem einer

recht hohen Strahlenbelastung ausgesetzt wird. Starlin et al. haben bei 12 Patienten untersucht, inwieweit ein spinales MRT zur Diagnosestellung ausreicht. 11 der 12 Patienten, die ein mittels CT-Myelographie nachgewiesenes Liquorleck hatten, zeigten eine extra-

arachnoidale Flüssigkeitsansammlung im spinalen MRT konsistent mit dem Liquorleck (Sensitivität 91,7%). 6 Patienten wiesen zudem ein durales Enhancement auf. Interessanterweise konnte bei Patienten, die zunächst myelographisch einen unauffälligen Befund gezeigt hatten, im spinalen MRT eine Flüssigkeitsansammlung nachgewiesen werden. Diese beiden Patienten zeigten ein positives Ansprechen auf eine Blut-Patch-Therapie. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass das spinale MRT hoch sensitiv und weniger invasiv ist im Vergleich zur CT Myelographie zum Nachweise eines spinalen Liquorlecks bei Patienten mit Liquorunterdruckkopfschmerzes und als Verfahren der ersten Wahl zur Diagnose dieser Erkrankung eingesetzt werden sollte (*Amaal et al., Sensitivity of Spinal MRI in Patients with Orthostatic Headache Due to CT-Myelography Confirmed Spinal CSF Leak*). (SN & DH)