

# **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. Dr. phil. S. Evers, Krankenhaus Lindenbrunn, Lindenbrunn 1, 31863 Coppenbrügge (SE)
- Priv.-Doz. Dr. med. S. Förderreuther, Neurologischer Konsiliardienst Innenstadt-Klinikum, 80336 München (SF)
- Priv.-Doz. Dr. med. C. Gaul, Migräne und Kopfschmerzklinik, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus (CG)
- Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. G. Haag, Miachael-Balint-Klinik, Hermann-Volant-Str. 10, 78125 Königsfeld (GH)
- Dr. med. A. Heinze, Schmerzlinik Kiel, Heikendorferweg 9-27, 24149 Kiel (AH)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Prof. Dr. med. Z. Katsarava, Ev. Krankenhaus Unna, Holbeinstr. 10, 59423 Unna (ZK)
- Prof. Dr. med. K. Messlinger, Physiologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen (KM)
- Priv.-Doz. Dr. med. M. Obermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Lorenz-Böhler-Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (AS)

## **Redaktion:**

Th. Zwarg, Neurologische Universitätsklinik Essen, [www.kopfschmerz-news.de](http://www.kopfschmerz-news.de)

• 21. Jahrgang • Nummer 2 • Dezember 2012 • ISSN 1431-1623

**Mit finanzieller Unterstützung der**

- 1.) Firma Allergan, Ettlingen
- 2.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen

**Das Benotungssystem lautet wie folgt:**

- \*\*\*\*\* Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet
- \*\*\*\* Gute experimentelle oder klinische Studie
- \*\*\* Gute Studie mit allerdings etwas geringerem Innovationscharakter
- \*\* Studie von geringerem klinischen oder experimentellen Interesse und leichteren methodischen Mängeln
- \* Studie oder Übersicht mit deutlichen methodischen oder inhaltlichen Mängeln

**Inhalt:**

**Seite:**

1. Migräne, Epidemiologie	4
2. Migräne, Klinik	14
3. Migräne, Pathophysiologie	15
4. Migräne, Therapie allgemein	17
5. Migräne, Akuttherapie	19
6. Migräne, Prophylaxe	27
7. Clusterkopfschmerz	39
8. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	46
9. Andere Kopfschmerzen	55

## **Vorwort**

Liebe Leserinnen und Leser der *Kopfschmerz-News*,

so unglaublich es klingt, aber dieses Heft der *Kopfschmerz-News* beendet den 21. Jahrgang dieses kritischen Mediums. Ich möchte mich bei dieser Gelegenheit bei allen Autoren bedanken, die für die *Kopfschmerz-News* im Jahr 2012 referiert haben. Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Zwarg für die redaktionelle Arbeit. Die *Kopfschmerz-News* wären natürlich nicht möglich, wenn sie nicht von den Firmen Allergan in Ettlingen und Bayer-Vital in Leverkusen unterstützt würden. Die erfreuliche Nachricht für das kommende Jahr ist, dass beide Firmen sich auch bereit erklärt haben, zwei Ausgaben der *Kopfschmerz-News* im Jahr 2013 zu ermöglichen.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre beim Lesen der *Kopfschmerz-News*.

Essen, im Dezember 2012

H. C. Diener

## 1. Migräne, Epidemiologie

\*\*\* Alstadhaug KB, Hernandez A, Naess H, Stovner LJ. Migraine among Norwegian neurologists. *Headache* 2012; 52: 1369-1376

### Zusammenfassung:

Untersuchungen, wie häufig Migräne unter Neurologen oder auch Kopfschmerzspezialisten verbreitet ist, gibt es bereits aus einigen Ländern. In dieser Studie werden nun die Zahlen aus Norwegen vorgelegt. Dazu wurden alle 384 im Jahr 2010 in Norwegen registrierten Neurologen angeschrieben. Sie sollten einen einseitigen Fragebogen zur Migräne ausfüllen und anonym zurückschicken. Insgesamt haben 245 (63,8%) geantwortet. Im Durchschnitt waren diese 55 Jahre alt, 151 waren Männer. Insgesamt kannten 39,1% der norwegischen Neurologen eine Migräneaura. Migräne mit oder ohne Aura war bei Frauen mit 51,1% signifikant häufiger als bei Männern mit 25,8%. Insgesamt erfüllten 57,6% der weiblichen und 47,7% der männlichen norwegischen Neurologen die Kriterien für eine Migräne (welcher Subtyp auch immer). Die 1-Jahres-Prävalenz lag bei 26,3% für alle zusammen. Insgesamt 44% aller Neurologen mit Migräne haben

nie ein Triptan genommen, und ebenfalls unter 50% haben mehr als insgesamt 5 Mal ein Triptan eingenommen. Ein Neurologe merkte an, dass seine Migräne ein Grund war, Neurologe zu werden. Insgesamt schließen die Autoren, dass Migräne bei norwegischen Neurologen häufiger ist, als es nach der Bevölkerungsprävalenz zu erwarten wäre.

### Kommentar:

Es ist schon erstaunlich, welches Interesse die Frage aufwirft, wie häufig Migräne unter Neurologen ist. Neben einem rein voyeuristischen Interesse, sind solche Untersuchungen natürlich unter dem Gesichtspunkt relevant, ob die Betroffenheit, als Arzt selber an einer bestimmten Krankheit zu leiden, die Wahrnehmung und die Therapie dieser Krankheit bei Patienten beeinflusst.

Diese Studie aus Norwegen (von einem Kopfschmerzspezialisten initiiert) bestätigt die Ergebnisse anderer Länder (USA, Italien, Frankreich, Deutsch-

land), die alle ebenfalls eine Prävalenz der Migräne von z.T. weit über 50% unter Neurologen belegen. Leider lässt uns diese Studie dann ein wenig mit den Zahlen alleine. Zum Einen wäre es relevant gewesen, ob auch andere Arztgruppen eine höhere Migräneprävalenz aufweisen als die Bevölkerung (z.B. Kopfschmerzspezialisten?). Hierzu liegt kein direkter Vergleich vor. Zum Anderen wäre es auch relevant gewesen, nach Gründen für die hohe Prävalenz zu fragen. So könnte es ja sein, dass eigene Migräne dazu führt, den Beruf des Neurologen zu ergreifen. Dies scheint allerdings in dieser Studie nicht der Fall zu sein, da nur einer der Betroffenen dies angegeben hat. Es könnte auch sein, dass Migräne einen Medizinstudenten daran hindert, ein anderes (z.B. operatives) Fach zu ergreifen.

Solche Untersuchungen machen dann besonders Sinn, wenn die Auswirkungen dieser hohen Prävalenz untersucht werden. In dieser Studie zeigte sich ein Trend, der auch aus ähnlichen Erhebungen (auch in Deutschland) bekannt ist, nämlich dass Neurologen mit Migräne sich selbst weniger leitliniengerecht

behandeln, als sie es ihren Patienten empfehlen (hier z.B. ein nur geringer Einsatz von Triptanen bei der eigenen Migräne). Auch wäre es interessant zu erfahren, ob die eigene Betroffenheit dazu führt, dass man verstärkt auf Migräne bei seinen Patienten achtet und diese dann auch adäquat diagnostiziert. Zumindest scheint die allgemeine Bedeutung der Migräne für die betroffenen Ärzte besonders hoch zu sein.

Ein Detail dieser Studie sei noch besonders erwähnt. Eine sehr hohe Zahl von Neurologen (ca. 40%) berichtete, isolierte visuelle Auren zu kennen. Es ist auch in der wissenschaftlichen Literatur immer wieder zu beobachten, dass ältere Neurologen dieses Phänomen von sich selber beschreiben (auch historisch: z.B. Charcot, Gowers). Möglicherweise liegt dies daran, dass Neurologen in der Lage sind, dieses Phänomen exakt zu diagnostizieren und einzuordnen. Möglicherweise ist also die isolierte visuelle Aura viel häufiger, als man es aus den allgemeinen Prävalenzzahlen der epidemiologischen Studien zur Migräne entnehmen kann. (SE)

\*\*\* Kelley SA, Hartman AL, Kossoff EH. Comorbidity of migraine in children presenting with epilepsy to a tertiary care center. *Neurology* 2012; 79:468-473

### Zusammenfassung:

Ziel dieser Studie war des den Zusammenhang zwischen Migräne und Epilepsie in einer pädiatrischen Population zu analysieren. Dabei sollte untersucht werden, ob Kinder mit hoher Anfallsfrequenz oder bestimmten epileptischen Syndromen häufiger unter Migräne litten. Hierfür wurden in einer Querschnittsstudie in einem tertiären Versorgungszentrum insgesamt 400 Kinder mit Epilepsie befragt. In dieser pädiatrischen Population fand sich insgesamt eine Prävalenz der Migräne von 25%. Dabei litten vor allem Kinder unter Migräne, die älter als 10 Jahre waren, unter Rolando-Epilepsie oder juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) litten. Die Schwere der Epilepsie stand dagegen in keinem Zusammenhang zum Auftreten von Migräne. Diese Studie beschäftigt sich mit der interessanten Beobachtung, dass Migräne und Epilepsie häufig bei den gleichen Patienten auftreten. Erwartungsgemäß konnte mit 25% (32% sogar in der Subgruppe der Kinder älter als 10 Jahre) ein hohe Migräne-

Prävalenz nachgewiesen werden.

### Kommentar:

Die Studie weist einige Schwächen auf, die die Interpretation der Daten einschränkt. Den wichtigsten Kritikpunkt stellt die Datenerhebung dar, die in dieser Studie lediglich über einen Fragebogen erfolgte. Die Diagnosestellung einer kindlichen Migräne ist häufig schwieriger, insbesondere in der Altersgruppe unter 10 Jahren. Ein Fragebogen scheint hier nicht das adäquate Messinstrument zu sein. Zudem wurden Diagnosekriterien verwendet, in denen lediglich die Dauer Migräneattacken an die pädiatrische Population angepasst wurde (1-72 Stunden). Eine Untersuchung z.B. der periodischen Syndrome der Kindheit, die als Vorläufersyndrome der Migräne angesehen werden ( a) Zyklisches Erbrechen b) Abdominelle Migräne c) Gutartiger paroxysmaler Schwindel der Kindheit) erfolgte leider nicht. Hierdurch könnten gerade bei den kleineren Kindern Migränepatienten übersehen worden sein. Auch

ein genauere Untersuchung über den zeitlichen Zusammenhang zwischen den epileptischen Anfällen und dem Auftreten der Migräne (z.B. Hemicrania epileptica, postiktaler Kopfschmerz) findet sich nicht im Manuskript. Die Daten dieser Studie zeigen wie wichtig es ist, in der Anamnese aktiv nach Migränesymptomen zu fragen, weil diese ansonsten aufgrund

der führenden Diagnose Epilepsie untergehen. Diese Studie zeigt, dass insbesondere bei speziellen epileptischen Syndromen (JME, Rolando-Epilepsie) häufiger eine Migräne auftritt. In Zukunft wird es interessant sein, die hier zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen genauer zu untersuchen. (DH)

\*\*\*\* Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Euro-light project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-11.

#### Zusammenfassung:

Primäre Kopfschmerzen sind sehr verbreitet. Die Prävalenz von Migräne liegt bei Frauen bei ca. 18 %, bei Männern bei 10 %. Spannungskopfschmerzen sind noch viel häufiger, die Prävalenz liegt je nach Untersuchung bei 40 bis 70 %. Ca. 3 bis 4 % der Gesamtbevölkerung leidet an chronischen Kopfschmerzen. Die Daten hierzu sind vielfach erhoben worden. Daten zu den Kosten, die durch primäre Kopfschmerzen verursacht werden, sind jedoch eine Rarität. Ein europäisches Konsortium (EUROLIGHT) erhielt eine EU-Unterstützung und somit die Möglichkeit eine repräsentative europaweite Untersuchung zu

dieser Fragestellung durchzuführen. Die EUROLIGHT Studie führte die Untersuchung in 14 europäischen Ländern durch und konnte insgesamt die Angaben von 8.412 Betroffenen auswerten. Es wurden direkte Kosten, sprich Kosten durch die Medikation, ambulante und stationäre Aufenthalte sowie apparative Untersuchungen, aber auch (viel wichtiger!) indirekte Kosten durch die reduzierte Produktivität bei der Arbeit oder Fehltage berechnet. Die Kosten wurden für jede Kopfschmerzform und pro Person pro Jahr berechnet. Diese lagen für Migräne bei 1.222,00 Euro, für den Spannungskopfschmerzen bei 303,00 Euro, für den

Medikamentenübergebrauchs-  
kopfschmerzen bei 3.561,00  
Euro und für anderweitige  
Kopfschmerzen bei 253,00 Eu-  
ro. Somit ergeben sich in Anbe-  
tracht der Prävalenz für die EU  
folgende Kosten: 111. Mrd.  
Euro für Migräne, 20 Mrd. Euro  
für Spannungskopfschmerz und  
73 Mrd. Euro für Medikamen-  
ten-

Übergebrauchskopfschmerzen.  
Die Autoren schlussfolgern,  
dass primäre Kopfschmerzen,  
insbesondere Migräne, Span-  
nungskopfschmerzen sowie  
Medikamenten-  
Übergebrauchskopfschmerzen  
zu immens hohen Kosten in  
Europa führen.

#### Kommentar:

Die EUROLIGHT Studie war  
eine paneuropäische Studie, die  
durch eine Gruppe von Kopf-  
schmerzexperten geplant und  
durch die EU finanziert wurde.  
Die Studie verdeutlicht zum  
einen immense Kosten, die  
durch Kopfschmerzen in unter-  
schiedlichen europäischen Län-  
dern verursacht werden, hat aber  
auch eine weitreichende politi-  
sche Bedeutung. Diese Zahlen  
werden weitere Aktivitäten der  
europäischen und internationa-  
len Kopfschmerzgesellschaften  
untermauert und die entspre-  
chende Lobbyarbeit in den na-  
tionalen Regierungen und inter-  
nationalen politischen Gremien  
stärken. (ZK)

\*\*\*\* Schürks M, Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Mi-  
graine and restless legs syndrome in women. Cephalgia.  
2012;32(5):382-389.

#### Zusammenfassung:

Es gibt zahlreiche Komorbiditä-  
ten der Migräne mit anderen  
Krankheiten, wobei besonders  
wichtig sind: Kardiovaskuläre  
Krankheiten insbesondere  
Schlaganfall, Depressionen,  
Angsterkrankungen und andere  
chronische Schmerzen. Ähnlich  
wie die Migräne, ist das  
Restless-Legs-Syndrom, eine  
außerordentlich häufige Erkran-

kung, die ebenfalls wie die Mi-  
gräne häufiger Frauen als Män-  
ner betrifft. Die Autoren führten  
eine Analyse der Women's  
Health Study durch und unter-  
suchten, ob es eine Komorbidität  
zwischen Migräne und  
Restless-Legs-Syndrom gibt.  
Die Women's Health Study war  
eine randomisierte Studie an  
39.876 Frauen in den Vereinig-  
ten Staaten im Alter über 45



Jahre, die in Gesundheitsberufen tätig waren und die entweder mit Acetylsalicylsäure, Vitamin E bei Substanzen wo Placebo behandelt wurden. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in den Jahren 1992 und 1995 wurden alle Teilnehmerinnen befragt, ob sie unter einer Migräne leiden. Anschließend wurden die Frauen einmal jährlich nachuntersucht. Beim 9-Jahres Follow-up wurden die Patienten auch nach Symptomen eines Restless-Legs-Syndroms gefragt. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder im weiteren Verlauf berichteten 6857 Frauen, entsprechend 21,9%, unter einer Migräne zu leiden. Diese Frauen hatten ein leicht erhöhtes Risiko für ein Restless-Legs-Syndrom mit einer Odds Ratio von 1,22. Dieses erhöhte Risiko bestand sowohl für die Migräne mit wie ohne Aura. In konkreten Zahlen litten 2749 von 24513 Frauen die keine Migräne hatten an einem Restless-Legs-Syndrom, dies entspricht 11,2% und 996 von 6857 Frauen die

unter einer Migräne litten, entsprechen 14,5%. Zusammengefasst besteht eine leichte Assoziation zwischen Migräne und Restless-Legs-Syndrom.

#### Kommentar:

Diese sehr große und über lange Zeiträume durchgeführte Studie zeigt für Frauen eine leichte Assoziation zwischen Migräne mit und ohne Aura und Restless-Legs-Syndrom und bei beiden Erkrankungen spielen der Eisenhaushalt und der Dopaminstoffwechsel eine wichtige Rolle. So konnte in Bildgebungsstudien gezeigt werden, dass Patienten mit chronischer Migräne in bestimmten Arealen des Hirnstamms und Mittelhirns erhöhte Eisenkonzentrationen aufweisen. Das dopaminerge System spielt auch eindeutig eine wichtige Rolle bei der Migräne. Dies zeigt sich beispielsweise darin, dass Migräneattacken mit Antidopaminerg-wirkenden Antiemetika behandelt werden können. (HCD)

\*\*\* Plesh O, Adams SH, Gansky SA. Self-reported comorbid pains in severe headaches or migraines in a US national sample. *Headache*. 2012;52:946-956.

#### Zusammenfassung:

Die Migräne ist mit vielen anderen Krankheiten assoziiert u. a. mit anderen chronischen Schmerzsyndromen. Die amerikanischen Autoren analysierten die Daten aus einer großen repräsentativen Befragung der amerikanischen Bevölkerung über ihren Gesundheitsstatus. Beim US National Health Interview Survey handelt es sich um eine repräsentative Befragung von 189.967 Bewohnern der Vereinigten Staaten, die in den Jahren 2000 bis 2005 interviewt wurden. 15% entsprechend 29.712 Befragte berichteten über schwere Kopfschmerzen oder Migräne und 19.228 entsprechen 64% hatten sowohl schwere Kopfschmerzen oder Migräne und mindestens eine weitere Schmerzentität. So betrug die adjustierte Odds Ratio für einen Zusammenhang zwischen Migräne und temporomandibuläre Dysfunktion 6.5,

für chronische Nackenschmerzen 5.4, für chronische Rückenschmerzen 3.9 und für Gelenkschmerzen 3.1. Alle diese Werte waren statistisch signifikant.

#### Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass weitere chronische Schmerzen bei Patienten mit Migräne und schweren Kopfschmerzen sehr häufig sind. Am höchsten ist der Zusammenhang für temporomandibuläre Schmerzen und Nackenschmerzen, wobei diese durchaus auch im Rahmen von Migräne vorkommen können. Leider wurden 2 wichtige Schmerzentitäten nicht erfasst, nämlich Fibromyalgie und abdominelle Schmerzen. Diese Studie zeigt, dass komorbide Schmerzen bei Migräne sehr häufig sind und in der Anamneseerhebung nach anderen chronischen Schmerzen gefragt werden sollte. (HCD)

\*\*\* Webb AJ, Rothwell PM. The effect of antihypertensive treatment on headache and blood pressure variability in randomized controlled trials: a systematic review. *J Neurol.* 2012;259:1781-1787.

### Zusammenfassung:

Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für den Schlaganfall. Ein weiterer Risikofaktor ist die Variabilität von Blutdruckwerten, dabei zeigte sich, dass die Variabilität von systolischen Blutdruckwerten am besten durch Kalziumkanalblocker und am schlechtesten durch Betablocker beeinflusst wird, was die unterschiedliche Effektivität dieser Substanzen in der Schlaganfallprävention erklärt. Antihypertensiva haben aber auch unterschiedliche Auswirkungen auf Kopfschmerzen. Dies untersuchten die Autoren aus Oxford. Sie identifizierten in einer Literaturrecherche 355 randomisierte Studien zum Einsatz von Antihypertensiva in denen Nebenwirkungen verzeichnet waren. Über alle Antihypertensiva hinweg führte eine antihypertensive Therapie zu einer Reduktion von Kopfschmerzen um 25% verglichen mit Placebo. Dieses Ergebnis stützte sich auf 198 Vergleiche und 43672 Patienten. Die höchste Reduktion die

ste Reduktion die signifikant war, ergab sich für Betablocker, ein Trend für ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker und eine signifikante Zunahme von Kopfschmerzen unter Kalziumkanalblockern.

### Kommentar:

Diese Literatur-Analyse belegt etwas, was ansonsten nur im Rahmen von randomisierten Studien in der Migräne-Prophylaxe gezeigt werden konnte, nämlich, dass Betablocker eindeutig wirksam sind, wird die Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern bisher nicht belegt ist und das Kalzium-Antagonisten die blutdruckwirksam sind, eher zu einer Verschlechterung von Kopfschmerzen führen. Die letzte Beobachtung ist besonders wichtig, da in amerikanischen Leitlinien immer wieder Kalzium-Antagonisten wie Verapamil zur Migräne-Prophylaxe empfohlen werden. (HCD)

\*\*\* Winter AC, Wang L, Buring JE, Sesso HD, Kurth T. Migraine, weight gain and the risk of becoming overweight and obese: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2012;32(13):963-971.

### Zusammenfassung:

Es gibt eine ganze Reihe von Querschnittstudien die nahelegen, dass es einen Bezug zwischen Migräne, dem Risiko der Chronifizierung der Migräne und Übergewicht gibt, allerdings gibt es sehr wenige prospektive Daten. Die Autoren analysierten Daten aus der Women's Health Study mit insgesamt 19.162 Frauen. Dabei lag der Body-Mass-Index der beteiligten Frauen zwischen 18,5 und weniger als 25 kg/m<sup>2</sup> zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Über einen Zeitraum von 13 Jahren wurde dann analysiert, wie viel Frauen übergewichtig wurden (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>), deutlich übergewichtig wurden (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) und die mittlere Gewichtszunahme. Dann wurden die mit einer multivariablen Analyse die Hazard Ratios für die Beziehung zwischen Migräne, Übergewicht und Gewichtszunahme berechnet. Von der Gesamtpopulation hatten 3483 Frauen, dies entspricht

18,2%, eine Migräne. Nach 13 Jahren waren 7916 Frauen übergewichtig und 730 deutlich übergewichtig. Die entsprechenden Hazard Ratios betragen 1,11 und 1,00. Die erste Hazard Ratio war statistisch signifikant. Die Gewichtszunahme zwischen Studieneinschluss und Studieneinde betrug 4,7 kg für Frauen mit Migräne und 4,4 kg für Frauen ohne Migräne. Dies war mit einem P-Wert von 0,02 signifikant.

### Kommentar:

Diese große prospektive Studienehebung legt nahe, dass es tatsächlich einen leichten Zusammenhang zwischen Übergewicht und Gewichtszunahme und der Migräne gibt. Diese Beziehung geht offenbar in beide Richtungen. Leider fehlen bisher Daten, ob eine deutliche Gewichtsreduktion durch Sport und Diät zu einer Verbesserung der Migränehäufigkeit führt. (HCD)

\*\*\*\*\* Rist PM, Kang JH, Buring JE, Glymour MM, Grodstein F, Kurth T. Migraine and cognitive decline among women: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5027. Epub 2012/08/10.

### Zusammenfassung:

Bei Patienten mit schwerer Migräne mit Aura und häufigen Attacken kommt es in der Kernspintomographie nicht selten zu Marklagerveränderungen in T2-betonten Schichten und zu klinisch stummen Insulten. Diese könnten theoretisch zu einer vaskulären Enzephalopathie und einer vaskulären Demenz prädisponieren. Eine Arbeitsgruppe aus Boston ging dieser Frage nach. Basis der Studie ist die Women's Health Study. Diese Studie rekrutierte zwischen 1992 und 1995 39.876 Frauen, die im Gesundheitssystem arbeiteten, im Alter von 45 Jahren oder älter. Die Studie selbst war als eine Therapiestudie zur Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure und Vitamin E im Vergleich zu Placebo zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und maligner Erkrankungen angelegt. Im Jahr 1998 wurde eine kognitive Substudie gestartet. In diese Studie wurden Frauen aufgenommen, die 65 Jahre oder älter waren. Die 6.377 Teilnehmerinnen unterzogen sich einer neuropsychologischen Testbatterie und

wurden dann im Abstand von zwei Jahren mindestens zweimal nachuntersucht. Für die hier durchgeführte Analyse standen Daten von 6.349 Frauen zur Verfügung. 853 berichteten, unter einer Migräne zu leiden. 195 hatten eine Migräne mit Aura, 248 eine Migräne ohne Aura und 410 hatten in der Vergangenheit eine Migräne. Im Vergleich zu Frauen ohne Migräne bestanden keine Differenzen bezüglich kognitiver Funktionen in der Baseline und auch keine Veränderungen über die Zeit. Frauen, die unter einer Migräne leiden, unterscheiden sich bezüglich kognitiver Funktionen und Veränderungen kognitiver Funktionen über die Zeit nicht von Frauen, die keine Migräne haben.

### Kommentar:

Diese Studie reproduziert die Ergebnisse anderer großer Register oder prospektiver anderer Studien, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Migräne und kognitiven Störungen fand. Diese Erkenntnisse sind für die klinische Praxis wichtig. Viele Patientinnen sind sehr

beunruhigt, wenn sie vom Radiologen mitgeteilt bekommen, dass in ihren Kernspintomographien „weiße Flecken“ zu sehen sind. Dies wird von Allgemein-

radiologen häufig als entzündliche Erkrankung des ZNS oder als zerebrale Mikroangiopathie interpretiert. (HCD)

## 2. Migräne, Klinik

\*\*\* Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine - long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology* 2012; 79:1607-1614.

### Zusammenfassung:

Die Studie untersuchte den klinischen Langzeitverlauf von 61 Patienten (54 Frauen, 7 Männer) mit diagnostisch gesicherter vestibulärer Migräne über einen Zeitraum von im Mittel 9 Jahren (5,5 bis 11 Jahre). Es zeigte sich, dass 87% der Betroffenen auch in der Follow-up Untersuchung weiterhin Schwindelattacken beklagten. Die Schwindelattacken-Frequenz war bei 56% reduziert, bei 29% erhöht und bei 16% unverändert. Bei vielen Patienten ließen sich Auffälligkeiten der Okulomotorik nachweisen. Dies war zwar im Follow-up noch viel häufiger (16 vs. 41%) zeigte aber eine große intraindividuelle Varianz, da nur 1 von 9 Patienten die initial Auffälligkeiten der Okulomotorik zeigten dies auch im Follow-up hatten. Interessan-

terweise nahmen die peripher vestibulären und cochleären Defizite mit der Zeit deutlich zu (15 vs. 49%). So entwickelten immerhin 18% der Patienten eine leichte Schwerhörigkeit, zum Teil auch im Tieftonbereich, ähnlich eines M. Menière.

### Kommentar:

Dies ist eine interessante Studie die zeigt, dass die vestibuläre Migräne auch nach mehreren Jahren regelmäßig auftritt. Das es bei diesen Patienten zu Veränderungen der Okulomotorik kommt ist ja bereits bestens bekannt, eine neue Erkenntnis ist aber, dass diese Defizite bei den individuellen Patienten sehr schwanken und wohlmöglich vom Abstand zur letzten bzw. nächsten Migräneattacke abhängen. Dies ist sicher ein interessanter Aspekt der noch weiter

untersucht werden sollte. Auch in dieser Studie zeigt sich, dass die meisten Patienten keine adäquate Behandlung ihrer Migräne bekommen, obwohl sie durch die Erkrankung zum Teil sehr schwer betroffen sind. Dies ist sicher zum Teil auch den fehlenden evidenz-basierten Medikamentenstudien zu dieser Migränepatientensubpopulation geschuldet, was möglicherweise die Zurückhaltung der behandelnden Ärzte dieser Patienten erklären könnte. Etwas besorgniserregend ist die über die Zeit

langsam progrediente Verschlechterung cochleärer Funktionen die eine Abgrenzung zum M. Menière sehr schwierig machen und den bereits häufig vermuteten Zusammenhang bzw. Überlappung dieser beiden Erkrankungen noch einmal bekräftigt. Die Hörminderung schreitet allerdings bei vestibulärer Migräne sehr langsam voran und war bei allen untersuchten Patienten auch nach mehreren Jahren mild ausgeprägt. (MO)

### 3. Migräne, Pathophysiologie

\*\*\*\* Holland PR, Akerman S, Andreou AP, Karsan N, Wemmie JA, Goadsby PJ. Acid-sensing ion channel 1: A novel therapeutic target for migraine with aura. *Ann Neurol* 2012;72:559-563

#### Zusammenfassung:

Die Arbeit beschreibt den Effekt des Diuretikums Amilorid, dem klassischen Blocker epithelialer Natriumkanäle, auf experimentell ausgelöstes Cortical Spreading Depression (CSD) und die Aktivität trigeminaler Hirnstammneurone bei Nagern sowie auf Migräneaura und Kopfschmerz bei Migränepatienten. Amilorid in einer Dosis von 10 mg/kg reduzierte die Anzahl der durch Nadelstich (aber nicht

durch K+) ausgelösten CSDs sowie die durch elektrische Stimulation der Dura mater ausgelöste Vasodilatation der Arteria meningea media und der Entladungen von Neuronen im spinalen Trigeminuskern mit afferentem Zustrom aus den Meningen. Amilorid (10-20 mg/Tag) wurde dann 7 Patient(inn)en verabreicht, die an therapierefraktärer Migräne mit Aura litten, was bei sowohl die Häufigkeit der Aura

als auch die Kopfschmerzen in 4 Fällen deutlich verminderte.

#### Kommentar:

Seit längerem wird vermutet, dass der Migräneaura das bei Nagern experimentell auslösbarere Phänomen der Cortical Spreading Depression (CSD) zu Grunde liegt, eine sich langsam ausbreitende Welle heftige Depolarisation gefolgt von Untererregbarkeit kortikaler Neurone. Es ist zwar nach wie vor unklar, ob die Aura (bzw. vermutete spontane CSD beim Menschen) die Schmerzphase der Migräne induzieren kann, aber neuerdings hat man Belege dafür, dass eine CSD zur Aktivierung primärer trigeminaler Afferenzen (Zhang et al., *J Neurosci* 2010;30:8807–14) und sekundärer Neurone im spinalen Trigemuskern (Zhang et al., *Ann Neurol* 2011;69:855–65) führen kann (s. *Kopfschmerz-News* 4/2011); diese Neurone sind beim Menschen höchstwahrscheinlich für die Generierung von Kopfschmerzen verantwortlich. In der vorliegenden Arbeit zeigten die Autoren, dass Amlorid, der unspezifische Blocker epithelialer Natriumkanäle, sowohl CSD als auch Aura und Migräneschmerz reduzieren kann. Diese Effekte wurden auf

die Hemmung von Acid Sensitive Ion Channels (ASICs) zurückgeführt, weil auch ein spezifischer Blocker für diese Ionenkanäle CSD reduzierte und die Wirkung bei ASIC-1 knockout Mäusen weitgehend ausblieb. Die Autoren kombinierten geschickt klinische Daten und tierexperimentelle Befunde, um eine neue Therapieoption der Migräne vorzustellen und zu begründen, obwohl die Daten der beiden Teile der Arbeit für sich gesehen nicht sehr gesichert erscheinen und methodisch einige Schwächen zeigen: Die klinischen Befunde an nur sieben Patienten können nicht mehr als eine Pilotstudie sein, was auch nicht verschwiegen wurde, während der postulierte Mechanismus durch die tierexperimentellen Arbeiten nicht wirklich geklärt wurde. Es konnte zwar die Häufigkeit der CSD-Ereignisse gesenkt werden, aber dies führte nicht zur Absenkung der neuronalen Aktivität trigeminaler Neurone; lediglich die durch elektrische Stimulation des Sinus sagittalis superior ausgelösten Antworten wurden maximal um 16% verkleinert. (Effektive Pharmaka wie Acetylsalicylsäure oder CGRP-Rezeptorantagonisten senken tierexperimentell die neuronale



Aktivität auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes: Ellrich et al, Pain 1999;81:7-14. Fischer et al., J Neurosci 2005;25:5877-83). Dennoch ist die vorliegende Arbeit bemerkenswert, denn bei den sieben klinischen Fällen handelte es sich um weitgehend therapierefraktäre Migränapatienten mit langen Auraphasen und Verschlechterung der Kopfschmerzen, von denen vier mit

diesem neuen Therapieansatz gebessert wurden. Somit könnten ASIC-Blocker tatsächlich sowohl therapeutischen als auch erkenntnistheoretischen Nutzen haben. Ein klarer kausaler Zusammenhang zwischen CSD/Aura und trigeminaler Aktivierung/Kopfschmerz konnte allerdings auch durch diese Studie nicht belegt werden. (KM)

#### 4. Migräne, Therapie allgemein

\*\*\* Wallasch TM, Hermann C. Validation of criterion-based patient assignment and treatment effectiveness of a multidisciplinary modularized managed care program for headache. J Headache Pain. 2012;13:379-387.

##### Zusammenfassung:

In Deutschland gibt es seit einigen Jahren an 4 Stellen die integrierte Versorgung Kopfschmerz, nämlich am Westdeutschen Kopfschmerzzentrum in Essen, an der Neurologischen Universitätsklinik der LMU München in Großhadern, an der Neurologischen Universitätsklinik in Jena und im Kopfschmerzzentrum am Gertrauden Krankenhaus in Berlin. Die beiden Autoren berichten hier über die Erfahrungen mit 545 Patienten mit chronischen Kopfschmerzen, mit einem integrier-

ten Therapieansatz. Die Patienten wurden in 4 Module eingeteilt. Im Modul 0 erhalten die Patienten lediglich eine Beratung bzgl. der behandelnden Kopfschmerzen und werden von ihrem Hausarzt weiter behandelt. Im Modul 1 befinden sich Patienten mit einer Kopfschmerzfrequenz zwischen 6 und 10 Tagen pro Monat ohne Medikamentenübergebrauch. Diese Patienten werden von einem Neurologen, einen Verhaltenspsychologen und einer Physiotherapeutin gesehen und bekommen neben Edukation

einen strukturierten Therapieplan. Im Modul 2 werden Patienten mit mehr als 10 Kopfschmerztagen pro Monat und mehr als 10 Einnahmetagen von Analgetika oder Triptanen behandelt. Die Patienten bekommen im Rahmen einer Tagesklinik eine umfangreiche Beratung durch Neurologen, Verhaltenspsychologen und Physiotherapeuten. Im Modul 3 werden Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Medikamentenübergebrauch stationär entzogen. Die 545 Patienten litten überwiegend unter Migräne (54%) Migräne und Spannungskopfschmerzen (30%), Spannungskopfschmerzen (8%) und Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (6%). Für 160 Patienten konnte ein 1-Jahres Follow-up durchgeführt werden. Erwartungsgemäß nahmen Kopfschmerzintensität, Kopfschmerzhäufigkeit, Medikamenteneinnahme und Beeinträchtigung mit der Zuordnung für die 4 Therapiemodule zu. In den Modulen 2 und 3 fand sich als signifikant häufiger eine Komorbidität mit Angst und Depression. Nach 1 Jahr betrug die

mittlere Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit 6 Tage pro Monat. 61% der Patienten waren Responder mit einer Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit von über 50%. Zur Baseline hatten 24% der Patienten eine Einnahme von Migräne- und Schmerzmittel an mehr als 15 Tagen im Monat, nach 1 Jahr war dies nur noch bei 1,3% der Patienten der Fall.

#### Kommentar:

In der Zwischenzeit besteht Übereinstimmung, dass ein modularer Therapieansatz bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen der neurologische, verhaltenspsychologische, physiotherapeutische und sporttherapeutische Kompetenz vereint die besten Therapieerfolge erzielt. Dies zeigen auch die Daten aus Berlin. Besonders eindrucksvoll sind die Responderaten nach 1 Jahr und der ganz deutliche Rückgang der Zahl der Patienten mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerz.

Ähnliche Daten wurden auch aus Essen und Kopenhagen publiziert. (HCD)

## 5. Migräne, Akuttherapie

\* Bartolini M et al. Frovatriptan versus almotriptan for acute treatment of menstrual migraine: analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study. J Headache Pain 2012; 13: 401-406

### Zusammenfassung:

Menstruelle Migräneattacken gelten im Allgemeinen als schwerer akut zu behandeln als Attacken zu anderen Zeiten des Zyklus. In dieser Studie wurde daher untersucht, ob Frovatriptan und Almotriptan die gleiche Wirksamkeit und den gleichen Einfluss auf die Recurrence der Migräneattacke haben. Die Studie wurde in 13 (Anhang) bzw. 14 (Text) italienischen Zentren durchgeführt und von der Firma Menarini (Hersteller von Frovatriptan) gesponsort. Letzteres wird leider nicht ausdrücklich erwähnt, es wird nur die CRO im Acknowledgement aufgeführt. Die Studie wurde im cross-over Design angelegt. Das bedeutet, dass zuerst drei Migräneattacken innerhalb von drei Monaten mit der einen Substanz und danach drei Migräneattacken wieder innerhalb von drei Monaten mit der anderen Substanz behandelt werden mussten. Frauen, die in beiden Abschnitten keine Migräneattacke

hatten, wurden ausgeschlossen. Die Studie war eine retrospektive Analyse, wobei aber nicht erläutert wird, wie das eigentliche Studiendesign gewesen war. Überraschenderweise waren von den 114 Patienten der Studienpopulation nur 96 Frauen. Von diesen behandelten 67 wenigstens eine Attacke in einem der beiden Abschnitte, diese wurden in die intent-to-treat Analyse aufgenommen. Insgesamt wurden 77 Attacken (24% aller Attacken) als „menstrually related migraine“ gemäß der IHS-Kopfschmerzklassifikation definiert. Diese Attacken bildeten die Grundlage der statistischen Analyse. Die Schmerzfreiheit nach 2 Stunden betrug für Frovatriptan 19% und für Almotriptan 29%. Dieser Unterschied war aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Auch alle anderen Effektivitätsparameter waren zwischen den beiden Substanzen nicht signifikant unterschiedlich, wobei immer ein relativer Vorteil bei Almo-

triptan lag. Die Recurrenzerate dagegen war bei Frovatriptan nach 24 Stunden mit 8% signifikant niedriger als bei Almotriptan mit 21%. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass Frovatriptan und Almotriptan in der Akuttherapie der menstruellen Migräenattacke gleich gut wirksam sind, es aber unter Frovatriptan zu signifikant weniger Recurrence kommt.

#### Kommentar:

Diese Studie zeigt leider auf mehreren Ebenen solche fundamentalen Schwächen, dass ihre Ergebnisse praktisch nicht verwertbar sind. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse, ohne dass genau angegeben wird, welche primäre Studie den Daten zugrunde liegt. Es wird zwar eine andere Studie dafür zitiert, deren Design wird aber nicht erläutert. Ohne Kommentar stellt man dann auch überraschend fest, dass 18 Teilnehmer einer Studie angeblich zur menstruellen Migräne gar keine

Frauen waren (korrekterweise wurden diese aus der statistischen Analyse ausgeschlossen). Weiterhin wird keine Fallzahlberechnung angegeben, sodass offen bleibt, mit welcher Power diese Studie überhaupt durchgeführt worden ist. Die Unterschiede der einzelnen Prozentangaben zwischen Frovatriptan und Almotriptan sind so ausgeprägt (im Vorteil für Almotriptan), dass bei einer größeren Fallzahl und gleichen Ergebnissen sicherlich eine Überlegenheit von Almotriptan in der Wirksamkeit hätte festgestellt werden müssen. Eine geringere Recurrence-Rate unter Frovatriptan ist bekannt, jedoch ist in dieser Publikation nicht erwähnt, welche Bezugsgröße diese Rate hat, sodass auch diese Zahlen nicht verwertbar sind. Insgesamt weist diese Studie in ihrer Präsentation und in ihrer Analyse solche erheblichen Fehler auf, dass die Schlussfolgerungen der Autoren nicht gerechtfertigt sind. (SE)

\*\* Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, Ciccarese M, Prudenzano MP, Livrea P. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *J Headache Pain* 2012;13:669-75.

### Zusammenfassung:

Die Studie vergleicht die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Kombination von Paracetamol 1000 mg und Coffein 130 mg mit 50 mg Sumatriptan zur Behandlung von Migräneattacken. Die Studie wurde als multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy Cross-Over-Studie durchgeführt. Die Wirksamkeit wurde ausgewertet über die Differenz der Schmerzstärke nach Einnahme und die Anzahl der Patienten, die nach 2 Stunden schmerzfrei waren. Die Tolerabilität wurde nach 4 Stunden erhoben, ebenso die globale Zufriedenheit der Patienten. Die Autoren entschieden sich für den Vergleich von Paracetamol in Kombination mit Coffein mit Sumatriptan 50 mg, welches sie an Goldstandard ansehen. Die Patienten wurden in zwei italienischen Kopfschmerzzentren rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer Migräne, einer Attackenfrequenz von 2-8 Migräneattacken im Monat, die mindestens 2

Tassen Kaffee täglich tranken. Eine Plazebo-Gruppe wurde nicht mitgeführt. Jeder Patient behandelte 3 Attacken, wobei jeweils eine Randomisierung aller 3 Attacken zwischen den beiden Substanzen erfolgte, so dass 2 Attacken mit Sumatriptan und eine mit Paracetamol in Kombination mit Coffein oder 2 mit Paracetamol in Kombination mit Coffein und eine Attacke mit Sumatriptan behandelt wurden. Die Schmerzintensität wurde vor Behandlung, nach 1, 2, 3, 4 und 24 Stunden erhoben.

Primäre Endpunkte waren zum Nachweis der Nichtunterlegenheit:

Die Summe der Differenzen der Schmerzintensität zu allen Zeitpunkten

Die Differenz der Schmerzintensität zu allen Zeitpunkten

108 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von 92 Patienten standen vollständig auswertbare Daten zur Verfügung (264 Migräneattacken, 131 behandelt mit Paracetamol und Coffein, 133 behandelt mit Sumatriptan 50 mg). Zu keinem

der Zeitpunkte unterschied sich die Schmerzintensität zwischen beiden Behandlungsarten signifikant. Auch der Differenzwert des Schmerzurückgangs unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht. Nach 4 Stunden bedurften 38% der Paracetamol + Coffein-Gruppe und 45% der Sumatriptan-Gruppe einer Rescue-Medikation (nicht signifikant). Auch bezüglich der Nebenwirkungen bestanden keine Unterschiede, tendenziell berichteten die Patienten mit Sumatriptan etwas häufiger über Müdigkeit. In der Diskussion führen die Autoren aus, dass die Kombination von Paracetamol und Coffein besonders günstig zur Migränebehandlung sein könnte. Paracetamol weise eine höhere gastrointestinale Verträglichkeit auf als NSAR und habe praktisch keinen Einfluss auf die Blutgerinnung. Coffein wirke antagonistisch auf Adenosin-Rezeptoren und inhibitorisch auf die Cyclooxygenase, was eine eigenständige antinozizeptive Wirkung begründe. Die Autoren schlussfolgern, dass die Kombination aus Paracetamol 1000 mg und Coffein 130 mg eine sichere und effektive Therapieoption für Migränapatienten darstelle, die Kontraindikationen

für die Einnahme von Triptanen aufweise.

#### Kommentar:

Aus meiner Sicht handelt es sich um eine Publikation, die kritisch hinterfragt werden muss. Es dürfte kaum überraschen, dass Paracetamol in Kombination mit Coffein eine Wirksamkeit bei leichten bis mittelstarken Migräneattacken zeigt. Für schwere Migräneattacken dürfte diese Kombination nicht ausreichen. Um die Nichtunterlegenheit gegenüber Sumatriptan zu zeigen, wird in der Studie die Dosierung von Sumatriptan 50 mg als Goldstandard bezeichnet. Worauf diese Annahme beruht, ist mir rätselhaft. Es fällt leicht sich vorzustellen, was im Vergleich zu 100 mg Sumatriptan möglicherweise das Studienergebnis gewesen wäre: die Nebenwirkungsrate der Kombination Paracetamol und Coffein wäre signifikant niedriger gewesen – die Wirksamkeit allerdings auch. Insgesamt weist die Publikation auf Defizite im Reviewprozess beim Journal of Headache & Pain hin. Im Abstract wird berichtet, dass die Anzahl der Patienten, die schmerzfrei nach 2 Stunden sind, einen der Outcome-Parameter darstellte. Auch nach

zweimaligem Lesen der Publikation konnte ich diese Information im Ergebnisteil nicht finden. Bezugsgenommen wird auf die Leitlinien zur Durchführung klinischer Studien, die von der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft herausgegeben wurden. Dort werden jedoch andere Outcome-Parameter vorgeschlagen, nämlich: Schmerzfreiheit nach 2 Stunden und anhaltende Schmerzfreiheit nach 24 Stunden. Zum Wiederkehrkopfschmerz findet sich in der Publikation ebenfalls keine Information. Von der Auswertung von Composite-Endpunkten, die es schwer nachvollziehen lassen, wird ausdrücklich abgeraten – genau dies nehmen die

Autoren aber vor. Die Legendenn zu den Tabellen sind unzureichend, um die Daten wirklich zu interpretieren. Bei der Angabe zur Effektivität der Therapie fehlt der Hinweis darauf, auf welchen Zeitpunkt sich die Datenanalyse bezieht. Bezüglich des vermuteten Wirkeffektes von Paracetamol und Coffein war ich überrascht, nichts darüber zu lesen, dass Coffein die Resorption des Analgetikums verbessern könnte. Möglicherweise hätte ein sorgfältiger Review-Prozess zu einer besseren Publikation führen können. Alles in allem: schade um die Arbeit, die hinter dieser Studie steckt, daraus hätte man mehr machen können. (CG)

\*\*\*Goldstein J, Smith TR, Pugach N, Griesser J, Sebree T, Pierce M. A sumatriptan iontophoretic transdermal system for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2012;52:1402-1410.

#### Zusammenfassung:

Bei vielen Patienten tritt früh in der Migräne-Attacke Erbrechen auf, so dass sie nicht in der Lage sind, ein orales Medikament einzunehmen. Die beiden verfügbaren Triptane Sumatriptan und Zolmitriptan die intranasal verfügbar sind, werden wegen des Geschmacks von manchen Patienten ebenfalls nicht toleriert, daher wurde in den Verei-

nigten Staaten jetzt ein iontophoretisches transdermales System, das Sumatriptan freisetzt, entwickelt (NuPathe). In der vorliegenden Studie wurden 469 Migräne-Patienten randomisiert und behandelten eine mittelschwere bis schwere Migräne-Attacke entweder mit dem transdermalen System oder Placebo. Der primäre Endpunkt war Schmerzfreiheit nach 2 Stunden.

Das mittlere Alter betrug 41 Jahre und 85% der Patienten waren Frauen. Die meisten Attacken gingen mit mittelschweren Kopfschmerzen einher. Fast alle Patienten hatten Licht- und Lärmempfindlichkeit. Die meisten Patienten hatten auch Vorerfahrung mit Sumatriptan. 2 Stunden nach Applikation waren 18% unter Sumatriptan und 9% unter Placebo schmerzfrei. Es ergaben sich auch signifikante Unterschiede für die Verbesserung von Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit. 50% der Patienten mit Sumatriptan verglichen 44% mit Placebo berichteten über Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen, Parästhesien und Juckreiz an der Applikationsstelle des transdermalen Systems.

\*\*\*\* Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia*. 2012;32(10):750-65.

#### Zusammenfassung:

Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen sind deutlich kürzer als bei Erwachsenen. Daher ist der Nachweis einer Wirksamkeit eines neuen Migränemittels viel schwieriger als

#### Kommentar:

Diese erste Studie zeigt eine Überlegenheit von transdermal appliziertem Sumatriptan gegenüber Placebo bei Patienten mit Migräne. Allerdings ist der Prozentsatz der Patienten die wegen Übelkeit und Erbrechen keine Migränemittel benutzen können, sehr gering. Außerdem fehlt in der Studie ein Vergleich mit oral eingenommenen Sumatriptan, so dass der tatsächliche Therapieeffekt schwer zu ermes sen ist. Außerdem sind die Kosten für das transdermale System erheblich, so dass in einer Zeit in der Sumatriptan generisch verfügbar ist, ein solches System nur schwer in die Erstattung durch die Krankenkassen zu bringen ist. (HCD)

bei Erwachsenen. Darüber hinaus haben Kinder und Jugendliche auch eine viel höhere Placebo-Antwort, was das Design von klinischen Studien sehr schwierig macht. Diese Tatsache erklärt auch, warum viele Studien



mit Triptanen bei Kindern und Jugendlichen negativ ausgegangen sind, obwohl die Responderraten denen bei Erwachsenen vergleichbar waren. Die Fa. MSD hat daher ein besonderes Design entwickelt, um Rizatriptan bei Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Es handelte sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie in den Vereinigten Staaten und Europa mit 1.382 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 17 Jahren. Einschlussvoraussetzung war die Unwirksamkeit von nicht-steroidalen Antirheumatika oder Paracetamol. Bei allen Patienten wurde zunächst eine Placebo-run in-Phase durchgeführt und dann 15 min abgewartet. Kinder und Jugendliche, bei denen dann der Kopfschmerz verschwunden war oder nur noch gering ausgeprägt war, wurden nicht behandelt. Alle anderen Kinder erhielten dann 5 mg Rizatriptan, wenn sie weniger als 40 kg wogen, 10 mg, wenn sie mehr als 40 kg wogen, oder Placebo. Der primäre Endpunkt war Schmerzfreiheit nach 2 Stunden in der Altersgruppe 12 bis 17 Jahre. Nach der Placebo-run in-Phase blieben 809 Nonresponder übrig, von denen

392 mit Rizatriptan und 399 mit Placebo behandelt wurden. Ergebnisse lagen von 382 Kindern und Jugendlichen für Rizatriptan vor und 388 für Placebo. Schmerzfrei nach 2 Stunden waren bei den 12- bis 17-Jährigen mit Rizatriptan 30,6 % und mit Placebo 22 %. Dies entspricht einer Odds ratio von 1,55, die statistisch signifikant war. Bei den 6- bis 11-Jährigen betrug die Responderrate unter Rizatriptan 39,8 % und unter Placebo 30,4 %. Die Odds ratio betrug 1,41 und war statistisch nicht signifikant. Schmerzgelindert nach 2 Stunden waren 58,8 % der 12- bis 17-Jährigen mit Rizatriptan und 51,4 % mit Placebo. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Nebenwirkungen spielten keine wesentliche Rolle.

#### Kommentar:

Dieses innovative Studiendesign belegt, dass Rizatriptan bei Jugendlichen zur Behandlung akuter Migräneattacken wirksam ist. Bei den Kindern kann keine Schlussfolgerung gezogen werden, da die Fallzahl zu gering war. Wichtig ist die extrem gute Verträglichkeit von Rizatriptan, die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von Placebo. (HCD)

\*\*\* Smith TR, Goldstein J, Singer R, Pugach N, Silberstein S, Pierce MW. Twelve-Month Tolerability and Efficacy Study of NP101, the Sumatriptan Iontophoretic Transdermal System. *Headache* 2012;52:612-624.

#### Zusammenfassung:

Übelkeit und Erbrechen sind typische Symptome einer Migräneattacke und führen bei einigen Patienten dazu, dass orale Medikation nicht gegeben werden kann. Eine mögliche Lösung ist dann eine transdermale Applikation. In dieser offenen, nicht randomisierten Studie sollte deshalb die langfristige Verträglichkeit und Wirksamkeit eines neuartigen iontophoretischen transdermalen Applikationssystems für Sumatriptan über 12-Monate untersucht werden. Dafür rekrutierten die amerikanischen Kollegen aus der vorher durchgeführten randomisierten Phase III Studie mit dem Sumatriptan-Patch insgesamt 183 Patienten. Schwerpunkt der Erhebung war die Klassifikation von Nebenwirkungen, insbesondere kutane an der Patch-Stelle. Weiter wurde die Wirksamkeit entsprechend der Standardklassifikation erhoben. Insgesamt benutzten nur 76 der initial 183 Patienten den Patch über 6 Monate und 51 über 12 Monate. Im Durchschnitt wurde der Patch 1,6 mal

pro Monat eingesetzt. Die Wirksamkeit war über den gesamten Zeitraum stabil und 24% der Patienten waren nach 2h schmerzfrei, 58% berichteten über eine wesentliche Besserung der Migräne. Übelkeit und Licht-/Lärmscheu besserten sich in 79-60% der Patienten. Die Zahlen für "sustained pain free" werden nicht genannt. Nebenwirkungen waren alle leichter Art, traten aber in 58% der Patienten auf. Häufig war dabei Hautjucken (21%), Schmerz an der Applikationsstelle (21%), Überempfindlichkeit dort (6%) und kutane Reaktionen in ca. 5%. Triptan-typische Nebenwirkungen traten in 2-3% der Patienten auf. Die Autoren schlussfolgern, dass dieser Sumatriptan-Patch eine der oralen oder nasalen Darreichungsform vergleichbare Wirksamkeit hat und im Langzeitgebrauch für Patienten mit starken gastrointestinalen Symptomen im Rahmen der Migräneattacke Mittel der Wahl ist.

Kommentar:

In einer Zeit, in der es wenige neue pharmakologische Innovationen bezgl. der Akuttherapie der Migräne gibt, ist es sinnvoll über die Verbesserung der bestehenden Therapien durch die Verbesserung der Galenik nachzudenken. Neben der Einführung eines nadelfreien Injektionssystems für Sumatriptan, eines Dosieraerosols für DHE stellt dieser iontophoretische Hautpatch eine weitere Entwicklung da. Der Aufwand dafür ist beträchtlich (eingebaute Minibatterie), so dass der Preis wahrscheinlich doch deutlich über dem der Tablette liegen dürfte. Dafür scheint aber der praktische Vorteil limitiert zu sein, da trotz Rekrutierung der Patienten aus einer Gruppe, die mit dem Patch schon vertraut waren, nur weniger als

30% der Patienten die 12-Monate beendeten. Dieses spricht dafür, dass die Patienten den Mehrwert der Therapie in der Praxis eher als gering einschätzen. Auch ist die Effektivität des Pflasters tendenziell niedriger als die der Tablette und des Nasensprays. Die Nebenwirkungen am Applikationsort sind von vielen anderen transdermalen Systemen bekannt und sind störend aber wenig gravierend. Interessant wäre die Analyse, ob mit einem solchen System durch längere kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffes eine Reduktion des Rebound-Kopfschmerzes zu erreichen ist. Insgesamt dürfte das transdermale Sumatriptan-Patch nur für eine sehr überschaubare Anzahl von Patienten eine Therapiealternative darstellen. (AS)

## 6. Migräne, Prophylaxe

\*\*\*\* Seng EK, Holroyd KA. Psychiatric comorbidity and response to preventative therapy in the treatment of severe migraine trial. Cephalalgia. 2012;32(5):390-400

Zusammenfassung:

Es ist seit langem bekannt, dass es eine erhebliche Komorbidität zwischen Migräne einerseits und Depression und Angsterkran-

kungen andererseits gibt. Die Autoren berichten hier über eine Subgruppenanalyse aus der großen Treatment of Severe Migraine (TSM) Studie. In die

Studie wurden 177 Patienten aufgenommen, die in 3 Therapiegruppen randomisiert wurden: Monotherapie mit Betablockern, Monotherapie mit Verhaltenstherapie oder Kombinationstherapie von Verhaltenstherapie + Betablocker. Die Studie erstreckte sich über 16 Monate. Die Patienten mussten mindestens 3 Migräneattacken pro Monat haben. Bei allen Patienten wurde eine strukturierte psychiatrische Diagnostik durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass 46 Studienteilnehmer eine Depression hatten, 11 eine Angsterkrankung und 15 beides. Die Patienten waren im Schnitt 38 Jahre alt und 80% waren Frauen. Zielkriterium dieser Subgruppenanalyse war das Headache Disability Inventory, ein Fragebogen mit 25 Punkten der die Kopfschmerz-assoziierte Beeinträchtigung misst. Außerdem wurde der Migränespezifische Quality of Life Fragebogen verwendet, der 16 Punkte umfasst. Außerdem registrierten alle Teilnehmer ihre Kopfschmerzen in einem elektronischen Tagebuch. Für die hier durchgeführte Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Betablockern erhielten oder die Kombinationstherapie von

Verhaltenstherapie und Betablockern. Erwartungsgemäß hatten Patienten mit einer psychiatrischen Komorbidität höhere Werte im Headache Disability Inventory und bei Migraine Specific Quality of Life Fragebogen. Studienteilnehmer mit einer Depression oder einer Angsterkrankung hatten eine signifikant größere Reduktion der Kopfschmerz tage pro Monat und auch einen besseren Therapieeffekt gemessen mit dem Headache Disability Inventory und der Migraine Specific Quality of Life Skala.

#### Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass Patienten die unter einer Migräne leiden und zusätzlich eine Depression oder eine Angsterkrankung haben, von einer medikamentösen Migräneprophylaxe bzw. der Kombination kognitiver Verhaltenstherapie und Betablocker mehr profitieren, als Patienten ohne psychiatrische Komorbidität. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da in Deutschland üblicherweise davon ausgegangen wird, dass Betablocker bei Patienten mit Depression und Migräne kontraindiziert sind. Der bessere Therapieeffekt bei Patienten mit Depression war für alle Zielkri-

terien zu beobachten. Diese Ergebnisse sind außerordentlich wichtig, da sie einem gängigen Vorurteil widersprechen, das nämlich Patienten mit Begleit-

depression und Angsterkrankung schlechter auf Migräneprophylaxe ansprechen, als Patienten die psychisch gesund sind. (HCD)

\*\*\*\* Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, Esposito M, Tozzi E, Belcastro V, Mohn A, Battistella PA. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol* 2012 May 29. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03771.x. [Epub ahead of print]

### Zusammenfassung:

Publikationen, die auf den Zusammenhang zwischen einer hohen Kopfschmerzfrequenz und einer hohen Kopfschmerzintensität mit Übergewicht bei Migränepatienten hinweisen, erschienen in den letzten Jahren. Dieser Zusammenhang wurde gezeigt für Erwachsene [1] und für Kinder [2]. Ursächlich werden diskutiert: proinflammatorische Veränderungen, dysregulierte Neuropeptide, Veränderungen des Sympathikotonus, psychosozialer Stress, Verhaltensaspekte (Schlafstörung, Ernährungsgewohnheiten, geringe körperliche Aktivität). Diese Faktoren könnten Übergewicht und auch die Kopfschmerzhäufigkeit beeinflussen. Eine Veränderung des Körpergewichts als Einflussfaktor auf die Kopfschmerzfrequenz wurde bislang kaum untersucht, gut

belegt wurde der Zusammenhang in zwei Studien, die Patienten nach Adipositaschirurgischen Eingriffen nachverfolgten und einen Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Kopfschmerzreduktion sahen [3,4]. Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss eines 12 Monate andauernden Programms mit Schulung zu Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Aktivität mit verhaltenstherapeutischen Prinzipien zur Behandlung des Übergewichtes bei Jugendlichen zwischen 14 und 18 Jahren. Eingeschlossen wurden 135 Übergewichtige mit einem Body-Mass-Index (BMI) > der 97. Perzentile. Ergebnisse wurden erhoben zu Beginn des Therapieprogramms, nach 6 und nach 12 Monaten. Alle Teilnehmer litten an einer Migräne, die Diagnoseerstellung erfolgte

durch einen Neurologen. Patienten mit endokrinologischer Erkrankung (Diabetes, Schilddrüsenfunktionsstörung, Cushing-Syndrom), Essstörungen oder der Einnahme von Medikamenten, die das Körpergewicht beeinflussen, wurden nicht eingeschlossen. Erhoben wurden die monatliche Kopfschmerzfrequenz, die Anfallsdauer, Begleitsymptome der Migräne und die Einnahme von Akutmedikation. Die Medikation wurde während des Studienverlaufs nicht verändert. Das Behandlungsprogramm bestand aus einer balanzierten Diät, aerobem Ausdauersport und verhaltenstherapeutisch basierten Gruppensitzungen mit 8-10 Teilnehmern, viermal pro Monat. Auch die Eltern wurden in das Programm mit einbezogen. Durchgeführt wurden die Therapiemaßnahmen durch Psychologen, Physiotherapeuten und Ernährungsberater. Moderate körperliche Aktivität (aerober Ausdauersport) sollte mindestens 60 Minuten an den meisten Tagen der Woche erfolgen. Ziel der Diät war es, die Kalorienzufuhr deutlich zu reduzieren und gleichzeitig die Zufuhr von Gemüse, Obst usw. zu erhöhen, zusätzlich wurde motiviert auf fettstoffreiche Nahrung sowie

gesüßte Fruchtgetränke zu verzichten. 161 Jugendliche waren für den Studieneinschluss vorgesehen, 11 mussten wegen Ausschlusskriterien herausgenommen werden. Von den verbliebenen 150 Teilnehmern brachen 15 die Teilnahme ab, so dass von 135 Daten zur Verfügung stehen (78 weiblich, 57 männlich, mittleres Alter 15,9 Jahre). Das mittlere Gewicht beim Einschluss lag bei 85,2 kg (mittlerer BMI 32,9), nach 6 Monaten bei 78,1 kg (BMI 30,5) und nach 12 Monaten bei 76,9 kg (BMI 29,9). Die Anzahl der Kopfschmerztagelag zur Baseline bei 5,3 Tagen, nach 6 Monaten bei 2,4 und nach 12 Monaten bei 2,2 Tagen. Die Kopfschmerzintensität ging von NRS 7,4 auf NRS 3,9 (nach 6 Monaten) und NRS 4,2 (nach 12 Monaten) zurück. Der Schweregrad der Beeinträchtigung, gemessen mit dem PedMIDAS, reduzierte sich von 27,5 zur Baseline auf 19,7 nach 12 Monaten. Die Kopfschmerzdauer, das Auftreten migränespezifischer Begleitsymptome zeigten keine Veränderungen im Verlauf. Prädiktiv günstige Parameter waren ein niedrigerer Ausgangs-BMI sowie eine hohe Differenz zwischen Ausgangs-BMI und erreichtem BMI bei Studienende

nach 12 Monaten (Delta-BMI). In der Diskussion weisen die Autoren darauf hin, dass eine Kontrollgruppe in der Studie nicht mitgeführt worden ist, darüber hinaus ist keine Aussage dazu möglich, ob tatsächlich primär der Gewichtsverlust, Änderungen des Verhaltens oder körperliche Aktivität die Verbesserung der Migräne hervorriefen.

#### Kommentar:

Die Studie belegt erneut den Zusammenhang zwischen hohem Körpergewicht und Migränehäufigkeit sowie den Sinn gezielter Interventionen zur Gewichtsreduktion, stabile Effekte lassen sich hier durch langfristige Verhaltensänderungen ebenso nachweisen, wie durch Adipositas-chirurgische Eingriffe. Gerade bei Jugendlichen würde ich gegenüber operativen Eingriffen einem solchen Therapieprogramm klar den Vorzug geben. Ebenso belegt die Studie erneut, das multidisziplinäre Ansätze oder Einbezug verschiedener Fachgebiete am ehesten Erfolg versprechen. Das Fehlen einer Kontrollpopulation ist nicht als wirkliche Limitation der Studie anzusehen. Unsere Patienten beschäftigen sich sehr intensiv mit dem Thema Ernäh-

rung und Körpergewicht. Wir Neurologen gehen dem Gespräch über alimentäre Triggerfaktoren gerne aus dem Weg, weil wir sehen, dass Patienten dann wiederum sehr auf Einzelsubstanzen fokussieren und hohen Einsatz in ihre Nahrungsauswahl statt in Verhaltensänderung stecken. Die Studie belegt, dass eine gesunde, üblicherweise als mediterrane Mischkost bezeichnete, Ernährung in Kombination mit Bewegung hilfreich ist. Vielleicht ist es kein Zufall, dass eine solche Studie in Italien erdacht wurde. Der Einbezug der Eltern, bzw. der Familie in Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität ist sicherlich für den langanhaltenden Erfolg mitverantwortlich. Der Aufwand, der für diese Studie betrieben wurde (z.B. wöchentliche Gruppentherapie-sitzungen) ist jedoch auch hoch. Kopfschmerzzentren alleine können ein solches Programm wohl kaum stemmen. Hier sollten wir gemeinsam die Krankenkassen auf eine Versorgungslücke aufmerksam machen. Ein Engagement auf diesem Gebiet würde sich für die Kostenträger auch bezüglich vieler weiterer Folgekrankheiten chronischen Übergewichtes bemerkbar machen. (CG)

*Literatur:*

1. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population *Neurology* 2006;66:545-50
2. Hershey AD, Powers SW, Nelson TD, Kabbouche MA, Winner P, Yonker M, Linder SL, Bicknese A, Sowel MK, McClintock W; American Headache Society Pediatric Adolescent Section. Obesity in the pediatric headache population: a multicenter study. *Headache* 2009;49:170-7
3. Novack V, Fuchs L, Lantsberg L, Kama S, Lahoud U, Horev A, Loewenthal N, Ifergane G. Changes in headache frequency in premenopausal obese women with migraine after bariatric surgery: a case series. *Cephalalgia* 2011;31:1336-42
4. Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology* 2011;76:1135-8

\* Casolla B, Lionetto L, Candela S, D'Alonzo L, Negro A, Simmaco M, Martelletti P. Treatment of perimenstrual migraine with triptans: an update. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 May 30. [Epub ahead of print]

Zusammenfassung:

Es handelt sich um einen Review, der die publizierten Ergebnisse bezgl. der Behandlung von perimenstruellen Migräneattacken und der Kurzzeit-Prophylaxe perimenstruell mittels Triptane zusammenfasst. Etwa 7% aller Frauen haben ausschließlich Migräneattacken im Zeitraum 2 Tage vor Beginn und bis 3 Tage nach Beginn der Menstruation („pure menstrual migraine“) und etwa 37% der Patientinnen haben gehäuft, aber

nicht ausschließlich Migräneattacken um die Menstruation (menstrually related migraine). Insgesamt kommt es zu einer Häufung von Migräneattacken um die Menstruation. Als Auslöser der perimenstruellen Migräneattacken wird der Abfall des Östrogen-Spiegels angesehen. Dieser Abfall beeinflusst wiederum auch auf Endorphin- und Prostaglandin-Spiegel. Bezgl. der Dauer und der Schwere dieser perimenstruellen Migräneattacken finden sich



widersprechende Literaturangaben, die einerseits von einer besonderen Schwere und schlechteren Therapierbarkeit ausgehen und andererseits keinen prinzipiellen Unterschied zu Attacken außerhalb der Menstruation sehen.

**Akuttherapie:** Insgesamt fanden die Autoren 4 RCT Studien (randomized controlled trial) zu Sumatriptan und kommen zum Schluss, dass gute Evidenz besteht, dass 100 mg Sumatriptan bei der Behandlung von Migräneattacken während der Menstruation effektiv ist. Auch für Rizatriptan konnten 4 RCT analysiert werden, mit ebenfalls guter Evidenz einer Wirksamkeit von 10 mg. 3 RCTs für Zolmitriptan zeigten eine mäßige Wirksamkeit für 2,5 mg, auf dem Boden von 3 RCTs für Frovatriptan wurde dieses als genauso wirksam wie Sumatriptan und Almotriptan eingestuft. Zwei RCTs für Almotriptan belegen die Wirksamkeit. Für Naratriptan liegt nur eine RCT vor, so dass die Autoren keine Empfehlung geben. Für Eletriptan liegen nur post hoc Analysen vor, die eine Wirksamkeit nahe legen.

**Prophylaxe:** Es liegen nur relativ wenige Studien vor, in denen die tgl. Triptangabe im Zeitraum

der Menstruation als Kurzzeitprophylaxe untersucht wurde. Es finden sich Hinweise, dass durch dieses Vorgehen die Migräneattacken kurzfristig verhindert werden konnten, dann aber möglicherweise ausserhalb der Menstruation zu einem späteren Zeitraum vermehrt auftreten. Für Frovatriptan konnte gezeigt werden, dass 2 x 2,5 mg besser wirksam war als 1 x 2,5 mg. Möglicherweise ist auch Naratriptan 2 x 1mg und Sumatriptan 3 x 25 mg/tgl. wirksam. Auch für Zolmitriptan waren 3x 2,5 mg/tgl. besser wirksam als 2 x 2,5 mg und 3 x 20 mg Eletriptan war wirkungsvoller als Zolmitriptan.

Zusammenfassend kommen die Autoren zu der Aussage, dass zur Akuttherapie Almotriptan, Sumatriptan, Rizatriptan, Frovatriptan und Zolmitriptan eingesetzt werden können.

#### Kommentar:

Diese Übersichtsarbeit bringt keine neuen Erkenntnisse. Weder klärt sie die Pathophysiologie der perimenstruellen Migräne, noch zeigt sie, dass spezifische Triptane besonders geeignet wären in der Therapie der menstruellen Migräne. Einzig sinnvoller Beitrag ist, dass die Übersicht zeigt, dass eine peri-

mentstruelle Kurzzeitprophylaxe mit Triptanen prinzipiell möglich ist aber wegen der Gefahr der Induktion eines Übergebrauches und auch des nur Verschiebens der Attacken zu einen späteren Zeitpunkt aber eigentlich wenig sinnvoll ist. Triptane sind ausserdem in die Indikation in Deutschland nicht zugelassen.

Die Frage, ob eine generelle Migräneprophylaxe auch die perimenstruellen Attacken reduziert wurde leider nicht diskutiert. Die triviale Konsequenz des Reviewers ist: Man kann zur Akuttherapie alle auf dem Markt befindlichen Triptane einsetzen. (AS)

\*Serra G, Marchioretto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. Pain Physician. 2012;15:245-53

#### Zusammenfassung:

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Occipitalisnervenstimulation wurde von einer ital. Arbeitsgruppe aus Verona prospektiv in einer randomisierten, monozentrischen Studie untersucht. Eingeschlossen wurden 34 Patienten (26 Frauen, 8 Männer), die an einer chronischen Migräne oder einem Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (85%) litten. Es bestanden im Mittel 5,8 Kopfschmerztage/Woche. Eingeschlossen wurden Patienten, wenn sie zuvor auf zwei Prophylaktika nicht angesprochen hatten, oder diese

nicht vertragen hatten. Patienten mit schweren psychischen Beeinträchtigungen wurden nicht eingeschlossen. Die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen wurde mit dem MIDAS gemessen, die Schmerzstärke mit einer Numerischen Skala, die Lebensqualität mit dem SF-36. Die Patienten wurden gebeten ein Kopfschmerztagebuch zu führen, ob es sich hierbei um ein standardisiertes Studientagebuch handelt wird ebenso wenig berichtet, wie die Tatsache, ob ein Ethikvotum eingeholt wurde. Die Stimulation erfolgte bilateral zunächst mit einem externen

Stimulator für 15-30 Tage, danach wurde die Stimulatoreinheit implantiert, wenn eine >50%ige Reduktion von Kopfschmerzfrequenz oder -intensität eintrat. Es wurden quadripolare Elektroden sowie eine permanente Stimulationseinheit von Medtronic verwendet. Nach der Implantation erfolgte eine 1:1 Randomisierung zu „on“ (Arm A) und „off“ (Arm B) des Stimulators. Trat eine >30%ige Verschlechterung ein, konnten die Patienten den Stimulator aktivieren, die geschah nach im Mittel 4,9 Tagen. Alle 34 Patienten durchliefen die Probestimulation, einer erlitt in dieser Phase eine Infektion, einer zog sein Einverständnis zurück. Ein weiterer Stimulator musste wegen einer Infektion nach 6 Monaten explantiert werden. Bei drei Patienten kam es zur Elektrodendislokation. Follow-up Daten wurden nach 3, 6 und 12 Monaten erhoben. Die Stimulation wurde in Impulsbreite und Amplitude dem Empfinden der Patienten angepasst, die

Stimulationsfrequenz blieb bei 50 Hz. 32 Patienten wurden dann im randomisierten Teil der Studie evaluiert: 9% berichteten einen >50%igen Rückgang der Kopfschmerzattacken, 22% einen >50%igen Rückgang der Kopfschmerzintensität und 66% eine Reduktion von beidem. Nur ein Patient (3%) erreichte keine >50%ige Verbesserung in einem der beiden Parameter. Die Beeinträchtigung im MIDAS ging signifikant zurück, die Lebensqualität wurde jedoch nicht signifikant besser. Der Verbrauch an Akutmedikation ging von im Mittel 20 Triptandosen/Monat auf 2 nach einem Jahr zurück.

#### Kommentar:

Zunehmend halten Verfahren der Neuromodulation Einzug in die Behandlung chronischer und therapierefraktärer Kopfschmerzerkrankungen. Zur Zeit hat lediglich ein Device zur Occipitalisstimulation die CE-Zulassung zur Behandlung der chronischen Migräne, mehr praktische

Erfahrung besteht hingegen mit der Behandlung des chronischen Clusterkopfschmerzes. In Studien untersucht werden zur Zeit die Stimulation des N. occipitalis, des Ganglion sphenoidale und des N. vagus. Welches Verfahren in Bezug auf die Wirksamkeit und die Komplikationsrate am Ende das Rennen machen wird, wird sich erst in den nächsten Jahren zeigen, möglicherweise ergibt sich auch in Abhängigkeit von der Diagnose ein differenzierter Einsatz der Verfahren. Problematisch ist bei praktisch allen Verfahren in Studien das Fehlen guter Kontrollbedingungen, eine wirkliche Verblindung und Zuweisung in einen „Plazeboarm“ (eher wohl eine Sham-Stimulation) ist kaum möglich, da die Stimulation von den Patienten bemerkt wird. Grundsätzlich ist jede Studie zu begrüßen, die versucht, die Wirksamkeit und Komplikationsrate eines der Verfahren zu untersuchen - diese Studie beantwortet jedoch keine der offenen Fra-

gen. Leider berichten die Autoren nicht, welche Prophylaktika die Studienpatienten zuvor erhalten hatten, es bleibt offen, ob es sich nach derzeit diskutierten Kriterien um therapierefraktäre Patienten handelt - gleichwohl wird in der Diskussion dann später davon gesprochen, dass alle Patienten an einer „intractable chronic migraine“ leiden würden. Positiv hervorzuheben ist, dass alle Patienten mit Medikamentenübergebrauch zunächst eine zwei-monatige Medikamentenpause durchgeführt haben und nur dann operiert wurden, wenn es nicht zur Kopfschmerzreduktion kam. Leider wird nicht berichtet, wie viele Patienten aus dieser Gruppe initial für die Studie vorgesehen wurden, auch über die Gesamtzahl der gescreenten Patienten (z.B. mit Ausschluss wegen psychiatrischer Komorbidität) wird nichts berichtet. Die Abbildung mit dem „Study flow chart“ bleibt auch bei wiederholter Lektüre der Arbeit in einigen Punkten rätselhaft.

Was die Autoren unter „optimize the perception of paresthesias“ verstehen (Intensität? Ausbreitungsgebiet?) wird nicht erläutert, könnte aber bei diesem Verfahren insgesamt von entscheidender Bedeutung sein. Die Ergebnisse können nur schwer nachvollzogen werden, weil wild zwischen Angabe von Kopfschmerztagen und – Attacken hin- und hergewechselt wird, die Zeitpunkte/-räume die für die berichteten Ergebnisse verglichen wurden sind nicht nachvollziehbar. Dass die „off“ Gruppe nur 4,9 Tage keine Stimulation hatte, stellt die ganze Studie in Frage. Alle letztlich implantierten Patienten hatten vor der Randomisierung sehr gute Therapieeffekte, alle haben die Parästhesien gespürt, dann wurde der Stimulator bei der Hälfte der Patienten ausgeschaltet, was diese natürlich spüren. Dass dann keine Wirkung mehr besteht und die Patienten den Stimulator wieder einschalten hat sicherlich deutlich mehr mit Wirksamkeitserwartung

als mit Therapieeffekten der Stimulation zu tun. Wie man mit Kopfschmerztagen/Woche eine Statistik rechnen kann, wenn die Zeit der Randomisierung in die Therapiearme unter einer Woche liegt, wird das Geheimnis der Autoren bleiben. Weshalb sich die Zahl der Kopfschmerztage und der MIDAS so dramatisch verbessern, es aber nicht zu einer signifikanten Veränderung der Lebensqualität im SF-36 kommt, wird nicht klar. Wenn dann nur ein Patient der Studie keine >50%ige Verbesserung von Kopfschmerzhäufigkeit oder Intensität erreicht, hätten wir tatsächlich ein sensationell gut wirksames Verfahren zur Verfügung, dass alle anderen Verfahren zur Behandlung von Medikamentenübergebrauchskopfschmerz und chronischer Migräne weit hinter sich lässt. Wegen der mangelhaften Qualität dieser Publikation und der vielen Unklarheiten bleibt hier jedoch Skepsis angesagt. In der Diskussion behaupten die

Autoren gleich zu Beginn, dass die Occipitalisstimulation ein hoffnungsvolles Verfahren zur Behandlung von Kopf- und Gesichtsschmerzen sei. Weder die eigenen Daten der Autoren noch die zitierten Arbeiten belegen jedoch die Wirkung bei Gesichtsschmerzen. Insgesamt ist zu bemerken, dass „Pain Physician“ (Impact Factor 7,7!) nicht im Ansatz über einen Reviewprozess verfügt, der dafür sorgte, dass eine

methodisch nachvollziehbare einwandfreie Arbeiten publiziert wurde. Würden die Consort-Empfehlungen zur Publikation durchgesetzt, wäre das Manuskript mehr „wert“ gewesen – oder hätte nicht publiziert werden können. Studien ohne Ethikvotum sollten konsequenterweise in keinem Journal mehr publiziert werden. Diese Studie hat uns leider nicht weitergebracht. (CG)

\*\*\*\* Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, Macpherson H, Foster NE, Sherman KJ, Witt CM, Linde K; for the Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for Chronic Pain: Individual Patient Data Meta-analysis. Arch Intern Med. 2012 ; Sep 10:1-10. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3654. [Epub ahead of print]

#### Zusammenfassung:

Akupunktur ist eine der am häufigsten angewendeten Methoden in der Schmerztherapie. Die Acupuncture Trialists Collaboration hat eine systematische Übersicht von randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Akupunktur bei chronischen Schmerzen durchgeführt. Ausgewählt wurden Studien zu Rücken- und Nackenschmerzen, Gelenkschmerzen, chronischen

Kopfschmerzen und Schulterschmerzen. Insgesamt standen für die Meta-Analyse 31 randomisierte Studien mit zusammen 17.922 Patienten zur Verfügung. Es handelt sich in diesem Fall um eine Meta-Analyse von einzelnen Patientendaten. Über alle Schmerzen hinweg, waren Akupunktur einer Schein-Akupunktur und Kontrollen überlegen. Auch die Untergruppen mit Rücken- und Nacken-

schmerzen, Gelenkschmerzen und chronischen Kopfschmerzen zeigten eine Überlegenheit. Für Schulterschmerzen waren die Fallzahlen zu gering. Insgesamt waren aber die Differenzen zwischen echter Akupunktur und Schein-Akupunktur sehr gering.

#### Kommentar:

Diese große Meta-Analyse zeigt eine Überlegenheit der echten Akupunktur gegenüber der Schein-Akupunktur bei der Behandlung von chronischen Schmerzen. Der Unterschied zur Schein-Akupunktur ist allerdings gering, so dass der Lö-

wenanteil des biologischen Effektes wahrscheinlich nach wie vor eine Placebo-Wirkung ist. In vielen Gesundheitssystemen ist umstritten, ob die Akupunktur zu Lasten gesetzlicher Krankenkassen bezahlt werden soll. Da sie im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie fast keine Nebenwirkung hat, und die Therapiekosten meist vergleichbar sind, ist es nach Meinung des Kommentators gerechtfertigt, diese Methode einzusetzen und insbesondere dann, wenn Medikamente versagt haben, nicht vertragen werden oder Kontraindikationen bestehen. (HCD)

## 7. Clusterkopfschmerz

\*\*\* C Gaul, N Christmann, D Schröder, R Weber, H Shanib, HC Diener, D Holle. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2012; 32:571-577

#### Zusammenfassung:

Obwohl der Clusterkopfschmerz (CK) sehr charakteristisch verläuft, durchleben die Patienten nicht selten ein langes Martyrium, bis sie korrekt diagnostiziert und behandelt werden. Begleitende Migränesymptome können die Ursache für Fehldiagnosen sein. Die vorliegende Arbeit

der Essener Arbeitsgruppe hat anhand eines standardisierten semistrukturierten Fragebogens die demographischen Daten von 209 konsekutiven CK-Patienten (Diagnose nach ICHD-II, inklusive MRT) erfasst und eine Befragung zu folgenden Themenkomplexen durchgeführt: Schmerzcharakteristik sowie

Verlauf der Attacken und der Episoden, Begleitsymptome nach IHS-Klassifikation, migränetypische Begleitsymptome, Schmerzlokalisierung. Ziel der Arbeit war die Charakteristik von CK-Attacken zu erfassen und so die Häufigkeit klinischer Überlappungen zur Migräne und Unterschiede zwischen chronischen und episodischen Verläufen zu erfassen. Kernergebnisse: Geschlechterverhältnis m:w = 3,4:1, 144 episodische und 65 chronische Verläufe. Keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter bei Erstmanifestation, Attackenfrequenz pro Tag, Attackendauer und Rauchen zwischen Männern und Frauen bzw. episodischen und chronischen Verläufen. Insgesamt waren autonome Symptome bei chronischen Verläufen etwas deutlicher ausgeprägt. Beim chronischen CK kam es vor allem signifikant häufiger zu Augenschwellungen und einer Miose. Autonome Begleitsymptome waren in 93 % der Fälle einseitig und ipsilateral zum Kopfschmerz, lediglich Schwitzen im Gesicht/an der Stirn trat öfter bilateral auf. Der Ausprägungsgrad und die Zahl autonomer Symptome korrelierten nicht mit der Schmerzintensität. Bilaterale

autonome Symptome waren nicht mit der Intensität oder Frequenz der Attacken korreliert. Eine Photo- und Phonophobie gaben 73% der Patienten an. Übelkeit oder Erbrechen trat seltener auf. Eine Migräne Komorbidität war mit einer signifikant höheren Rate einer Allodynie, nicht jedoch anderen Migräne-typischen Symptomen assoziiert. Ein Seitenwechsel des Schmerzes trat bei 15,8% der Patienten auf, meist innerhalb einer Episode. Das Schmerzmaximum lag bei mehr als 3/4 der Patienten periorbital, gefolgt von der Nackenregion und der orofazialen Region. Jahreszeitliche Schwankungen mit einer Häufung im Frühjahr und Herbst traten bei beiden Verlaufsformen auf. Die Ergebnisse der Arbeit stimmen mit denen früherer Erhebungen überein. Ungewöhnlich hoch ist der Anteil von Patienten mit einem Seitenwechsel des Schmerzes. Es gibt keine Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der autonomen Symptome und der Schmerzintensität und Attackenfrequenz. Wesentliche klinische Unterschiede zwischen episodischen und chronischen Verläufen sind nicht zu erkennen.



Kommentar:

In der Arbeit werden die klinischen Charakteristika von CK sorgfältig aufgearbeitet. Die Autoren räumen ein, dass das Kollektiv nicht ganz repräsentativ ist, da es in einer Spezialambulanz rekrutiert wurde. Diese Einschränkung wird jedoch durch die Zahl der Patienten relativiert. Besonders interessant ist, dass sich chronische und episodische Verläufe praktisch nicht unterscheiden und auch chronische Verläufe eine Periodizität aufweisen. Klinisch bedeutsam und lehrreich ist der hohe Anteil von Patienten mit migränetypischen Symptomen und einem Seitenwechsel der Schmerzen, was besonders zur

Fehldiagnose „Migräne“ beitragen kann. Auren, die beim CK vereinzelt von anderen Autoren berichtet wurden, wurden jedoch nicht beschrieben. Die Arbeit zeigt zwar wenig Neues und befasst sich auch leider nicht mit dem Ansprechen auf die Therapie, sie bietet jedoch für jeden klinisch interessierten Kopfschmerztherapeuten einen großen Erfahrungsschatz zur Klinik des CK und belegt eindrücklich, dass die IHS Kriterien ein Kopfschmerzsyndrom nie umfassend charakterisieren und viele Facetten einer Erkrankung, die bei der diagnostischen Einschätzung nicht ganz klassischer Verläufe verunsichern können, außen vor lässt. (SF)

\* Rozen TD, Fishman RS. Female cluster headache in the United States of America: what are the gender differences? Results from the United States Cluster Headache Survey. J Neurol Sci 2012;317:17-28.

Zusammenfassung:

Die Publikation wertet Daten des Amerikanischen Clusterkopfschmerz-Survey, bei dem über eine Internetseite 1134 Clusterkopfschmerzpatienten befragt wurden, aus. Ergebnisse liegen vor von 816 Männern (72%) und 318 Frauen (28%). Eingeschlossen wurden Patien-

ten, bei denen ein Arzt die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes gestellt hatte. Alle vorhandenen Daten wurden nun auf Geschlechtsunterschiede analysiert. Gezeigt werden konnte, dass der Anteil der Frauen in der Gruppe der Patienten, bei denen der Clusterkopfschmerz vor dem 20. Lebensjahr begann, leicht

erhöht ist (45% vs. 32%,  $p < .001$ ). Frauen berichteten häufiger (28% vs. 18%,  $p < .0001$ ) über weitere Familienmitglieder, die an einem Clusterkopfschmerz leiden. Frauen hatten eine höhere Häufigkeit einer Migräneanamnese in der Familie. Frauen berichteten häufiger als Männer über migräneartige Begleitsymptome beim Clusterkopfschmerz (Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit). Die Autoren führen in der Diskussion selbst an, dass es eine wesentliche Limitation der Studie sei, dass die Häufigkeit einer zusätzlichen Migräne nicht erhoben wurde und deshalb kein Rückschluss darauf erhoben werden kann, ob migräneartige Begleitsymptome bei Patienten mit Migräne häufiger auftreten, als bei Patienten ohne Migräne. Männer rauchten etwas häufiger als Frauen (75% vs. 69%,  $p = .02$ ). Frauen hatten etwas häufiger als Männer 5 oder mehr Attacken täglich (Frauen 30% vs. Männern 20%,  $p = .0008$ ). Bei Männern wurde die Diagnose eines Clusterkopfschmerz beim ärztlichen Kontakt häufiger korrekt gestellt, als bei Frauen. Bei Frauen wurde signifikant häufiger (41% vs. 32%,  $p = .002$ ) die Diagnose einer Migräne gestellt. 71% der Frauen berich-

teten keine Veränderung ihres Clusterkopfschmerzes mit der Menstruation, 27% berichteten eine Verschlechterung während der Menstruation und 2% eine Verbesserung. 230 der 318 Frauen hatten mindestens eine Schwangerschaft. 52% berichteten, dass die Kopfschmerzen sich während der Schwangerschaft verbesserten, 35% berichteten keine Verbesserung zeigte und 13% berichteten eine Verschlechterung des Clusterkopfschmerzes. 90 Frauen waren in der Menopause. 58% berichteten einen unveränderten Verlauf des Clusterkopfschmerzes, 25% berichteten eine Verschlechterung und 17% eine Verbesserung mit Eintreten der Menopause. Bezüglich der Beeinträchtigung zeigten sich höhere Werte für Frauen, als für Männer. Auch waren Frauen häufiger von Arbeitsplatzverlust betroffen (21% vs. 15%,  $p = .02$ ).

#### Kommentar:

Die Publikation enthält einige wenige interessante Aspekte, die den Verlauf des Clusterkopfschmerzes in der Schwangerschaft, zur Menopause und in der Menstruation betreffen. Insgesamt verirrt sich der Leser auch in wiederholter Lektüre des Manuskriptes in einem völ-

ligen Durcheinander von statistischen Analysen. Es scheint, als hätten die Autoren alle Daten in ihren 187 Fragen umfassenden Survey einfach nach Geschlecht analysiert und berichten dann wahllos die Ergebnisse. Besonders ärgerlich ist, dass im Abstract zahlreiche Punkte als unterschiedlich zwischen Männern und Frauen dargestellt werden, für die sich im Ergebnisteil zwar Unterschiede finden, die jedoch allesamt keine statistische Signifikanz erreichen. Beim Lesen des Abstracts entsteht zunächst der Eindruck, es bestünden relevante Unterschiede beim Clusterkopfschmerz zwischen Männern und Frauen, die sich bei Lektüre des Manuskriptes selbst jedoch im Wesentlichen nicht bestätigen. Zu berichten, dass Frauen häufiger eine Familienanamnese einer Migräne hätten, als Männer, gleichzeitig jedoch nicht zu

fragen, ob die betroffenen Patienten selbst an einer Migräne leiden und dann über die Häufigkeit von migräneartigen Begleitsymptomen bei Clusterkopfschmerz zu spekulieren, ist völliger Unsinn. Die relevanten Informationen dieser 28 (!) Seiten umfassenden Publikation, hätten auf zwei Seiten bequem Platz gefunden, die dann gut zu lesen gewesen wären. Es spricht ganz entschieden gegen die Qualität des Journals, diese Arbeit so publiziert zu haben. Es ist ärgerlich, dass man viel Zeit in die Lektüre eines überlangen Artikels steckt, der nur wenige relevante Informationen enthält. Nichtsdestotrotz besteht klinischer Bedarf, den Clusterkopfschmerz bei Subpopulationen, wie Kindern und Frauen oder älteren Menschen näher zu beleuchten. Hierzu liefert diese Arbeit jedoch keinen wesentlichen Beitrag. (CG)

\*\*\* Luerding R, Henkel K, Gaul C, Dresler T, Lindwurm A, Paelecke-Habermann Y, Leinisch E, Jürgens TP. Aggressiveness in different presentations of cluster headache: results from a controlled multicentric study. *Cephalalgia*. 2012;32(7):528-36.

#### Zusammenfassung:

Ziel der vorliegenden Arbeit von Mitgliedern der DMKG-

Nachwuchsforschergruppe war es, das Auftreten von Aggressivität bei Cluster-

kopfschmerzpatienten zu untersuchen. Hintergrund ist die angenommene Beteiligung des Hypothalamus in der Generierung sowohl von Clusterkopfschmerzen als auch von Aggressionen. Zu diesem Zweck wurden 26 Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen, 25 Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen in einer aktiven Clusterperiode und 22 Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen in der Remissionsphase sowie 24 Migränepatienten und 31 kopfschmerzfremde Freiwillige dem Diagnostischen Kurz-Interview bei psychischen Störungen (Mini-DIPS) unterzogen und dann gebeten, den Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) sowie die deutsche Adaptation des Henry Ford Hospital Disability Inventory (HDI) auszufüllen. In den 5 Subskalen des FAF (1 Spontane Aggressionen, 2 Reaktive Aggressionen, 3 Erregbarkeit, 4 Selbstaggressionen/Depressionen und 5 Aggressionshemmung) zeigten

sich signifikante Unterschiede ausschließlich in der Subskala 4 Selbstaggressionen/Depressionen, die u.a. Selbstvorwürfe, eventuell Suizidabsichten, Neigung zu depressiven Verstimmungen, Unzufriedenheit und negative Einstellung zum Leben erfasst. Sowohl Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen als auch Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen in einer aktiven Clusterperiode wiesen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant höhere Werte für die Subskala 4 Selbstaggressionen/Depressionen auf, unterschieden sich dabei allerdings nicht signifikant von den beiden anderen Kopfschmerzgruppen Migräne und episodischer Clusterkopfschmerz in Remission. Alle Kopfschmerzpatienten und die gesunden Kontrollpersonen wiesen zusätzlich signifikant höhere Werte in der Subskala 4 auf, wenn bei ihnen in der Vorgeschichte bereits depressive Symptome aufgetreten waren. Schließ-

lich fand sich für die beiden Clusterkopfschmerzgruppen nicht in Remission ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren FAF-Scores für Selbstaggressionen/Depressionen und höheren Beeinträchtigungswerten im HDI.

#### Kommentar:

Das "nackte" Ergebnis der Studie, dass Patienten, die aktuell unter Clusterkopfschmerzattacken leiden, einen höheren Beeinträchtigungsgrad und erhöhte Werte für Selbstaggressionen/Depressionen aufweisen und dies um so mehr, wenn sie bereits früher unter Depressionen gelitten haben, klingt geradezu banal, entspricht es doch den Erwartungen. Wichtiger sind die "negativen" Ergebnisse der Studie. Clusterpatienten sind eben nicht grundsätzlich aggressiver (was hinsichtlich FAF 1 Spontane Aggressionen [nach aussen] auch den einen oder anderen behandelnden Arzt beruhigen mag). Damit untermauert diese Stu-

die wie die Autoren feststellen aber auch nicht die Annahme einer gemeinsamen hypothalamischen Generierung von Clusterkopfschmerzen und Aggressionen generell. Die eigentliche Bedeutung dieser Arbeit liegt jedoch in einem anderen Punkt. Die Arbeit dokumentiert eindeutig das Leiden der Clusterkopfschmerzpatienten (aber auch der Migränepatienten) und gleichzeitig die damit einhergehende (latente) Bereitschaft zu Selbstaggressionen. In Zeiten, in denen verschiedenste invasive Neurostimulations- oder modulationsverfahren trotz mehr als unzureichender Datenlage bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit offensiv propagiert werden, sollte ihr Stellenwert als ultima ratio bei wirklich therapieresistenten Verläufen nie vergessen werden. Die Bereitschaft von Patienten, so lehrt uns diese Arbeit, einen solchen Eingriff vornehmen zu lassen, mag im Einzelfall größer sein, als die tatsächliche Notwendigkeit. (AH)

## 8. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

\*\*\*\* Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia* 2012;32:834-44.

### Zusammenfassung:

Das effektivste Vorgehen in der Behandlung von Patienten mit einem Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (Analgetika, Triptane, Ergotamine, Opioide) ist unklar. Patienten mit schwerer (psychischer) Komorbidität und Abhängigkeit von Opiaten oder Sedativa sollten stationär behandelt werden. Patienten mit Übergebrauch einfacher Analgetika oder Triptane ohne schwerwiegende Komorbidität können ambulant behandelt werden. Nachdem in vergangenen Jahren postuliert wurde, dass Prophylaktika erst dann wirksam seien, wenn eine Medikamentenpause („Entzug“) durchgeführt worden sei, gibt es auch Argumente dafür, unmittelbar beim Absetzen der Akutmedikation mit einer Prophylaxe zu beginnen. Das Team um Rigmor Jensen des Dänischen Kopfschmerzzentrums führte deshalb eine Beobachtungsstudie von zwei Therapieregimen

durch. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Übergebrauch von Analgetika, Ergotaminen oder Triptanen nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft. Die erste Gruppe (A) wurde von August 2008 bis Januar 2009 rekrutiert, anschließend die zweite Gruppe (B) von Februar 2009 bis November 2009.

Programm A: Zum Studieneinschluss wurden die Patienten von einer Headache-Nurse über das Behandlungsprogramm bei Medikamentenübergebrauchskopfschmerz aufgeklärt und begannen ein Tagebuch zu führen. Nach Erhebung der Baseline-Daten über 28 Tage wurde die übergebrauchte Medikation abgesetzt und eine prophylaktische Medikation verordnet. Zur Behandlung von Absetz-/ Entzugssymptomen konnte Naproxen 500 mg bis zu 2x täglich oder Paracetamol 1000 mg bis zu 3x täglich eingesetzt werden. Darüber hinaus waren als Res-

cue-Medikation vorgesehen Promethazin 25 mg oder Levopromethazin 25 mg bis zu 3x am Tag und Metoclopramid 20 mg bis zu 3x am Tag. Ab Tag 8 waren Analgetika oder Triptane maximal zweimal pro Woche als Akutmedikation erlaubt. Vom ersten Tag an wurde eine Prophylaxe verordnet. Die Auswahl erfolgte nach klinischen Kriterien. Nach zwei Monaten erfolgte eine Visite durch die Headache-Nurse, gegebenenfalls wurde die Medikation verändert. Nach vier Monaten erfolgte eine weitere Datenerhebung mit einem Telefoninterview.

Programm B: Nach der 28-tägigen Baseline-Erhebung, nahmen alle Patienten an einem strukturierten Schulungsprogramm teil. Die Patientenedukation wurde in Gruppen von bis zu 7 Patienten durchgeführt, beteiligt waren Headache-Nurse, Physiotherapeuten und Psychologen. Die Therapiezeit umfasste 6x 2 Stunden. Jegliche Akutmedikation wurde für die Dauer von zwei Monaten abgesetzt, als Rescue-Medikation waren Antiemetika und Promethazin sowie Levopromethazin erlaubt. Eine Kopfschmerzprophylaxe wurde erst nach Ablauf von zwei Monaten verordnet.

Erfasst wurden die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen mit dem MIDAS-Fragebogen, die Lebensqualität mit dem WHO-QoL und das Ausmaß von Angst und Depression mit dem HADS bei beiden Behndlungsgruppen. Im Studienzeitraum wurden 383 Patienten mit der Diagnose Migräne übergebrauchskopfschmerz gesehen. 51 Patienten konnten im Programm A und 47 Patienten im Programm B aufgenommen werden. Komplette Daten (nach 12 Monaten) konnten von 45 Patienten im Programm A und von 41 Patienten im Programm B ausgewertet werden. Nach 12 Monaten bestand bei 36 von 45 Patienten (80%) im Programm B und bei 35 von 41 Patienten (85,4%) im Programm A kein Übergebrauchskopfschmerz mehr. Eine Kopfschmerzreduktion um mehr als 50% erreichten 48,9% im Programm A und 48,8% im Programm B. Die Kopfschmerzfrequenz reduzierte sich im Programm A auf 15,9 Tage pro Monat und im Programm B auf 17,1 Tage pro Monat. Vergleicht man den Aufwand beider Programme, war in Programm A eine Einzelkontaktzeit von 3,25 Stunden pro Patient notwendig. In Programm B waren für die Grup-

pentherapie 12 Stunden pro Gruppe mit durchschnittlich 5,3 Patienten notwendig.

In 3 Punkten unterschieden sich beide Programme signifikant:

1. Einnahme von Kopfschmerzmedikation im 12. Monat. Programm A (8,7 Tage) versus Programm B (6,5 Tage) ( $p=0,03$ ).

2. Prophylaktische Medikation wurde von 80% der Patienten im Programm A und 56,1% der Patienten im Programm B eingenommen ( $p < 0,001$ ).

3. Ungeplante Patientenkontakte erfolgten im Programm A während des 12 Monatszeitpunkts 1,09-mal und im Programm B 0,66-mal.

Die Autoren schlussfolgern, dass beide Gruppen von der Behandlung profitiert haben. Sie empfehlen ein strukturiertes Behandlungsprogramm und eine engmaschige Weiterbetreuung von Patienten mit Übergebrauch, insbesondere wenn diese zuvor therapierefraktär waren. Sie schlagen vor, eine Prophylaxe erst nach einer Medikamentenpause (entsprechend dem Programm B) einzusetzen. Dies verhindere negative Erfahrungen und Nebenwirkungen von Prophylaxen und senke darüber hinaus die Kosten.

#### Kommentar:

Eine sehr interessante Studie, deren wissenschaftlicher Wert noch höher wäre, wenn eine randomisierte Zuordnung zu den Gruppen erfolgt wäre und nicht beide Behandlungsarme in Folgejahren hintereinander abgelaufen wären. Bei diesem Vorgehen besteht die Gefahr von systematischen Verzerrungen, die eine ganze Behandlungsgruppe treffen. Was in Dänemark selbstverständlich ist und gut zu funktionieren scheint, ist nicht zwanglos auf Deutschland zu übertragen. Der Stellenwert des Arztes ist in Deutschland sehr hoch, eine Headache-Nurse ist bei uns noch keine „anerkannte Institution“, es ist zu prüfen, ob die Patienten ein solches Vorgehen akzeptieren oder auf dem Arztkontakt bestehen. Gerade aufgrund des ärztlichen Personalmangels und der Begrenztheit der wichtigsten Ressource (Zeit), könnten wir die Anregung aufgreifen und versuchen, in Deutschland einen vergleichbaren Berufsstand zu etablieren und entsprechend intensiv zu schulen. Dies ist sicherlich die Voraussetzung dafür, dass eine Headache-Nurse von den Patienten als kompetenter Ansprechpartner wahrgenommen und akzeptiert



wird. Der Einsatz von Levopromethazin oder Promethazin – also Neuroleptika – in der Kopfschmerzbehandlung ist uns eher fremd. In Deutschland dürften Trizyklika oder andere eher sedierende Antidepressiva wesentlich verbreiteter sein, um Absetzphänomene und Entzugssymptome im Rahmen einer Medikamentenpause zu lindern. Die Erfahrung, dass ein Teil der Patienten nach Absetzen der Akutmedikation einen so deutlichen Rückgang der Kopfschmerzen erlebt, dass eine Prophylaxe mittelfristig überhaupt nicht nötig ist, machen auch wir. Ob man deshalb tatsächlich auf den Effekt einer Kopfschmerz-

prophylaxe initial verzichten sollte, um nach zwei Monaten bei denen, die immer noch häufig Kopfschmerzen haben, eine Prophylaxe verzögert zu beginnen, muss kritisch diskutiert werden. Wir sollten in unserem Bemühen, integrierte Versorgungsprogramme, die es uns künftig ermöglichen, solche Behandlungsstrategien auch unseren Patienten anzubieten voranzutreiben, nicht nachlassen. Hier scheint augenblicklich das Interesse einiger Krankenkassen deutlich rückläufig zu sein, obwohl auch die Kosteneffizienz der Programme belegt werden konnte. (CG)

\*\*\* Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Treatment-resistant medication overuse headache can be cured. *Headache* 2012; 52(7):1120-1129.

#### Zusammenfassung:

Patienten mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH), die auf eine Therapie nicht angesprochen haben oder rückfällig wurden, werden oft aus Studien zum MOH ausgeschlossen. Ziel dieser offenen, nicht randomisierten klinischen Fallserie, die vom Dänischen Kopfschmerzzentrum in Glostrup durchgeführt wurde, war, die Überprüfung der Wirksam-

keit eines strukturierten, multidisziplinären Behandlungsprogramms an MOH Patienten zu untersuchen. Deren MOH sollte entweder bereits einmal erfolglos behandelt oder ihnen sollte zumindest von einem Spezialisten geraten worden sein, den Medikamentenübergebrauch zu vermeiden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die unfähig waren ein Patiententagebuch zur Erfassung der Ausgangswerte zu führen, die

Opiode, Barbiturate oder Tranquilizer einnahmen oder solche mit signifikanten Begleiterkrankungen. Den Baseline-Untersuchungen schloss sich über zwei Monate ein ambulantes, strukturiertes Entzugsprogramm an, dem wiederum eine 10-monatige Nachverfolgung folgte. Patienten, die zwischen August 2008 und Januar 2009 aufgenommen wurden kamen in das Entzugsprogramm A, die danach in das Entzugsprogramm B. Bei Programm A wurde die übergebrauchte Medikation abrupt entzogen, in der 1. Woche war an 3 Tagen die Einnahme von Naproxen oder Paracetamol erlaubt, zusätzlich Levomepromazin oder Promethazin bzw. Metoclopramid als Rescuemedikation. Ab Tag 8 war an 2 Tagen eine ärztlich verordnete symptomatische Akutmedikation erlaubt, die außer aus der übergebrauchten Medikation aus Mono- oder Kombinationsanalgetika, NSAID oder Triptanen bestehen konnte. Zusätzlich wurde ab dem 1. Tag eine medikamentöse Prophylaxe verabreicht, die sich an der primären Kopfschmerzerkrankung, der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil der bisherigen Medikation, an den Begleiterkran-

kungen und den Patientenpräferenzen orientierte. Beim Programm B wurden die Patienten (maximal 7) in einem multidisziplinären Gruppenprogramm über den MOH unterrichtet. Die gesamte symptomatische Medikation wurde abrupt abgesetzt, in den folgenden zwei Monaten war als Rescuemedikation Levomepromazin oder Promethazin bzw. Metoclopramid bis zu dreimal täglich zugelassen, aber keine symptomatische oder prophylaktische Medikation. Nach 2 und 6 Monaten erfolgte eine ärztliche Nachuntersuchung, nach 12 Monaten ein Follow-up per Post oder telefonisch. Primäre Endpunkte waren die Anzahl an Respondern, definiert als Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen Reduktion der Attackenhäufigkeit, die Anzahl der kurierten MOH Patienten, definiert als die Patienten, die nicht länger eine symptomatische Medikation übergebrauchen und die relative Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit nach 12 Monaten gegenüber dem Ausgangswert, basierend jeweils auf Tagebuchaufzeichnungen über jeweils einen Monat. Die Auswertung erfolgte gepoolt über beide Entzugsprogramme, wobei von 328 gescreenten Patienten, 138 für die Studie geeignet waren und 98

eingeschlossen wurden. Von diesen fielen 10 als dropouts während der Entzugsphase aus, davon 7 aufgrund fehlgeschlagenen Entzugs, und 3 als „lost to follow-up“ (weitere 2 in der Nachbeobachtungsphase). Die 7 Patienten mit fehlgeschlagenem Entzug blieben in der Auswertung für die primären Endpunkte unberücksichtigt. Von den 86 verbliebenen Patienten waren 42 (48,8%) Responder, und 71 (82,6%) waren vom MOH geheilt; insgesamt reduzierte sich die Attackenhäufigkeit um 39,3%. Bei einer „Intent-to-treat“ Analyse auf Basis von 98 Patienten ergaben sich 42,9% Responder, 72,4% geheilt von MOH und eine Attackenreduktion um 34,5%. Keine Unterschiede im Behandlungsergebnis waren für die unterschiedlichen Grunderkrankungen Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp zu erkennen. Demgegenüber ergaben sich deutliche Unterschiede für den Typ der übergebrauchten Medikation. Patienten, die Triptane oder Kombinationsanalgetika übergebrauchten, wiesen nach 12 Monaten mit 58% bzw. 52% die größte Reduktion in der Reduktion von Kopfschmerztagen auf, wohingegen diejenigen, die einfache Analgetika oder

NSAID übergebrauchten, eine statistisch signifikant geringere Reduktion aufwiesen ( $p=0,022$ ). Verglichen mit allen anderen Medikamenten waren die meisten Responder unter den Patienten zu finden, die Kombinationsanalgetika einnahmen ( $p=0,048$ ), am wenigsten bei denen, die einfache Analgetika einnahmen ( $p=0,004$ ). Bei Übergebrauch von mehr als einem Präparat, waren die Ergebnisse dagegen deutlich schlechter. Die vom MOH kuriierten Patienten, waren etwa gleich verteilt. Die Autoren betonen, dass durch die Studie an bisher erfolglos behandelten MOH Patienten ein signifikanter Effekt für diesen Therapieansatz gezeigt werden konnte. Dies auch besonders deshalb, da sich innerhalb der 12 Monate die Zahl der Responder verdoppelt habe, im Unterschied zu anderen Berichten, bei denen sich bei 20 bis 40% der Patienten ein Rückfall ergab. Auf das Fehlen einer Kontrollgruppe und das hochselektierte Patientengut wird hingewiesen.

#### Kommentar:

Die Fragestellung dieser Studie ist zweifellos interessant, da, wenn überhaupt, nur unzureichende Daten über Patienten mit

MOH nach fehlgeschlagener Entzugsbehandlung vorliegen. Die Studie von Munksgaard et al., die weder hinsichtlich des Studiendesigns noch der Ergebnissen als perfekt und endgültig gelten kann, beinhaltet aber dennoch bemerkenswerte Ergebnisse.

Die Wirksamkeit einer Behandlung kann in einer unkontrollierten, nicht randomisierten klinischen Fallserie nicht gezeigt werden. Auch macht es sicher einen Unterschied, ob MOH Patienten tatsächlich eine erfolglose Entzugsbehandlung hinter sich gebracht haben, oder lediglich dem Rat eines Experten, die symptomatische Akutmedikation nicht überzubrauchen, nicht gefolgt sind. Ob dieser Unterschied nicht eine Stratifizierung im Studiendesign erfordert hätte, ist zu diskutieren. Die gepoolte Auswertung über die beiden unterschiedlichen Entzugsbehandlungen könnte Fragen aufwerfen, auch wenn sich die Ergebnisse derselben in den primären Endpunkten nicht unterscheiden (Die Autoren verweisen auf eine weitere Publikation ihrer Arbeitsgruppe zur vergleichenden Analyse: Cephalgia 2012, 32(11) 834–844). Die gewählten statistischen Verfah-

ren haben eher explorativ-deskriptiven, denn konfirmatorischen Charakter. Der von den Autoren stark betonte „multidisciplinary approach“ bleibt bei Betrachtung des Programms A zwar etwas unklar, weitere Daten hierzu könnten allerdings in der zusätzlichen Publikation zu finden sein.

Trotzdem ist der Behandlungserfolg, unabhängig vom betrachteten Zielparameter, in jedem Fall bemerkenswert, ebenso die während der Follow-up Periode erzielten weiteren deutlichen Verbesserungen, die im klaren Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Studien mit unterschiedlichem Therapieansatz stehen.

Besonders interessant ist auch der Therapieerfolg bei Übergebrauch von Kombinationsanalgetika, der genauso gut ist wie der bei Triptanübergebrauch und signifikant besser als der bei Übergebrauch von NSAID oder Monoanalgetika. Auch beim Übergebrauch von mehr als einem Medikament, ist der Therapieerfolg geringer. Dies steht im Widerspruch beispielsweise zu den vielfach zitierten Ergebnissen der ebenfalls ca. 90 Patienten umfassenden klinischen Fallserie von Katsarava et al. (Neurology 2002;57:1694-

1698), in der die Unterschiede im Entzug je nach übergebrauchtem Medikamententyp stark betont wurden. Nun liegen für die Kombinationsanalgetika widersprechende Ergebnisse vor, die sich teilweise aus den unterschiedlichen Zielgrößen erklären lassen. Wichtiger ist aber sicherlich, dass klinische Fallserien durch den ihnen im-

manenten und großemäßig kaum bestimmbar Selektionsbias methodisch nicht geeignet sind, über eine deskriptive Beschreibung hinaus gehende Differenzierungen kausaler Zusammenhänge zwischen verschiedenen Typen von Medikamenten vorzunehmen (siehe Haag, Expert Opin Drug Saf 2010;9:397-406). (GH)

\*\*\*\* Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, Diener HC, Katsarava Z. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalgia. 2012 Oct 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23093541.

#### Zusammenfassung:

Der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH) wird im Allgemeinen mit einem ambulanten oder stationären Medikamentenentzug behandelt. Über das Setting und die weiteren Details dieser Entzugsbehandlung bestehen bis heute allerdings Meinungsverschiedenheiten und Unklarheiten. Es gibt nur wenige evidenzbasierte Erkenntnisse, wie die Entzugsbehandlung gestaltet werden sollte. Insbesondere ist unklar, wie die Begleitbehandlung gestaltet werden soll. Daher ist es sehr verdienstvoll, dass in dieser Studie eine der zentralen Fragen adressiert worden ist, nämlich

ob die zusätzliche Gabe eines Steroids während des Entzugs den Entzugskopfschmerz zu lindern vermag.

Dazu sind 96 Patienten mit einem MOH nach den Kriterien der International Headache Society eingeschlossen worden, von denen 78 ausgewertet werden konnten. Diese Patienten erhielten einen ambulanten oder stationären Medikamentenentzug. Während der ersten 5 Tage wurden 100 mg Prednison oder Placebo gegeben. Primärer Endpunkt waren die Stunden pro Tag mit mäßigen oder starken Kopfschmerzen in den ersten drei Tagen. Unter den sekundären Endpunkten wurde auch der

Gebrauch von Schmerzmitteln als Ausweichmedikation ermittelt. Insgesamt ging die Zahl der Stunden mit Kopfschmerzen in beiden Behandlungsgruppen innerhalb der ersten 5 Tage von ca. 9 auf ca. 4 zurück. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. Der Gebrauch von Ausweichmedikamenten war in der Gruppe der mit Placebo Behandelten allerdings signifikant höher. Andere sekundäre Endpunkte (z.B. Kopfschmerzen innerhalb von 14 Tagen und Begleitsymptome der Migräne) wurden durch Prednison nicht signifikant beeinflusst. Zusammenfassend weist diese Studie also darauf hin, dass der Einsatz von Prednison in der Entzugsbehandlung des MOH nicht sinnvoll ist.

#### Kommentar:

Diese Studie zeigt auf einem hohen methodischen Niveau, dass die zusätzliche Gabe eines Steroids während der Entzugsbehandlung des MOH keinen zusätzlichen Nutzen bei den Entzugskopfschmerzen bringt. Dies bestätigt eine norwegische Studie, die in einem ähnlichen Design den Nutzen von 60 mg Prednison untersucht und eben-

falls keinen signifikanten Unterschied zu Placebo gefunden hat. Damit kann evidenzbasiert gesagt werden, dass der Entzugskopfschmerz durch ein orales Steroid sehr wahrscheinlich nicht beeinflusst werden kann.

Allerdings bietet diese Studie auch Anlass, über das Konzept der Entzugsbehandlung mit Steroiden weiter nachzudenken. So sind hier als primäre und sekundäre Endpunkte vor allem Entzugskopfschmerzen (in verschiedenen Zeiträumen) und Begleitsymptome ermittelt worden. Signifikant wurde immerhin die Einnahme von Ausweichmedikamenten in den ersten fünf Tagen beeinflusst, sodass die Gabe eines Steroids in einer Untergruppe vielleicht doch gerechtfertigt ist. Allerdings ist nicht evaluiert worden, wie andere „weichere“ Faktoren beeinflusst werden können. So kann es während des Entzugs ja auch zu affektiven Störungen kommen, auf die ein Steroid Einfluss nehmen kann. Auch die subjektive Wahrnehmung des Entzugs könnte durch ein Steroid günstig beeinflusst werden. Insofern sollten in Zukunft noch weitere Fragen in Zusammenhang mit dem Steroideinsatz bei der Entzugsbehandlung untersucht werden. Zum Einen ist

noch ungeklärt, ob diejenigen, die unter starken Entzugssymptomen leiden, von einer intravenösen Behandlung mit Steroiden profitieren. Zum Anderen bleibt noch die Frage, ob die

Gabe eines Steroids in der Langzeitperspektive in der Lage ist, das Risiko für einen Rückfall in einen erneuten MOH zu senken. (SE)

## 9. Andere Kopfschmerzen

\*\*\* Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Russel BB. Sleep apnoe headache in the general population. *Cephalalgia* 2011;32(6)451-458.

### Zusammenfassung:

Die Angaben zur Prävalenz morgendlicher Kopfschmerzen bei Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSA) schwanken beträchtlich (15-60%).

Ziel dieser populationsbasierten Querschnittsstudie war es, die Prävalenz und die klinischen Merkmale morgendlicher Kopfschmerzen von Patienten mit bzw. ohne OSA zu untersuchen. Es wurden 40 000 Personen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren aus ländlichen und städtischen Regionen Norwegens zufällig aus einem nationalen Bevölkerungsregister ausgewählt und per E-mail kontaktiert. Die Personen wurden kurz über die geplante Studie informiert, durch einen Fragebogen (Berlin Fragebogen) wurde abgeklärt,

ob ein hohes oder niedriges Risiko für ein OSA vorliegt. 54,5 % antworteten auf das Mail. Es wurden 376 Personen (Alter 30-65 Jahre) mit einem hohen OSA Risiko und 157 Personen der gleichen Altersspanne mit niedrigem Risiko eingeladen, sich den folgenden Untersuchungen zu unterziehen: Polysomnographie, körperliche und neurologische Untersuchung, halbstrukturiertes Kopfschmerz-Interview. Die Diagnose Schlaf-Apnoe Kopfschmerz basierte auf den Kriterien der aktuellen internationalen Kopfschmerzklassifikation unter Weglassen des Kriterium 4 (der Kopfschmerz verschwindet innerhalb von 72 Stunden nach erfolgreicher Behandlung des Schlaf-Apnoe-Syndroms und kehrt nicht wieder zurück). Die

Kopfschmerzen von Personen ohne OSA (Apnoe-Hypopnoe Index = AHI < 5) wurden als morgendliche Kopfschmerzen klassifiziert. Zum Screening einer Depression wurde der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), zum Abschätzen der Tagesmüdigkeit die Epworth Sleepiness Scale verwendet. Die Diagnose Schlaf-Apnoe Kopfschmerz wurde bei 11.8% der Teilnehmer mit OSA (mittlerer AHI 15.9) gestellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem mäßiggradigen OSA, definiert als AHI  $\geq 15$  (11.6 % mit Kopfschmerzen) und Patienten mit einem schweren OSA, definiert als AHI  $\geq 30$  (13.3% mit Kopfschmerzen). Morgendliche Kopfschmerzen treten bei Personen ohne OSA nur bei 4.6% auf. Die Charakteristika von Schlaf-Apnoe Kopfschmerzen und morgendlichen Kopfschmerzen sind im Wesentlichen nicht unterschiedlich: bilaterale Kopfschmerzen drückend-ziehender Qualität von leichter bis mittlerer Intensität, welche im Widerspruch zur Kopfschmerzklassifikation häufig länger als 30 Minuten andauern. Wenn man die Patienten mit OSA, die an Schlaf-Apnoe Kopfschmerzen leiden mit jenen

vergleicht, welche ein OSA ohne Kopfschmerzen haben, finden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Gesamtschlafenszeit, durchschnittlicher Sauerstoffsättigung, Prozentsatz der O<sub>2</sub> Sättigung < 90%, der durchschnittlichen O<sub>2</sub> Entsättigung und der niedrigsten O<sub>2</sub> Sättigungen. Die Autoren schlussfolgern: es besteht eine signifikante Beziehung zwischen morgendlichen Kopfschmerzen und OSA. Die morgendlichen Kopfschmerzen nehmen allerdings nicht mit der Schwere des OSA zu. Die Hypoxie scheint keine entscheidende pathophysiologische Rolle zu spielen.

#### Kommentar:

An der Studie ist positiv hervorzuheben, dass international anerkannte Standardverfahren eingesetzt werden und die Patientenrekrutierung aus der Normalbevölkerung erfolgte. Außerdem erfolgte die Exploration und Untersuchung durch Ärzte, die nicht wussten, ob sie einen Patienten mit einem hohen oder niedrigen Risiko für OSA vor sich hatten. Gleichwohl gut durchgeführt und interessant, werden in der Studie jedoch keine wirklich neuen Erkenntnisse gewonnen. (GJS)



\*\* Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Walker W, Dikmen S. Characterization of headache after traumatic brain injury. *Cephalalgia*. 2012;32(8):600-606.

### Zusammenfassung:

Kopfschmerzen sind nach Schädel-Hirn-Traumen ein häufiges Symptom. Unterschieden werden hier akute posttraumatische Kopfschmerzen in den ersten Tagen und Wochen nach dem Ereignis, von chronischen posttraumatischen Kopfschmerzen die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten hinweg persistieren. Obwohl es operationale Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft für posttraumatische Kopfschmerzen gibt, gibt es relativ wenige prospektive Studien, die die Charakteristika von posttraumatischen Kopfschmerzen untersucht hätten. Hier spielt eine besondere Rolle, ob die Betroffenen bereits vor dem Schädel-Hirn-Trauma primäre Kopfschmerzen hatten. Die hier vorgestellte Studie wurde an 378 Patienten durchgeführt, die alle in einem Rehabilitationszentrum behandelt wurden. Einschlusskriterien waren ein Wert auf der Glasgow Coma Scale bei der Aufnahme von < 13, eine Bewusstlosigkeit von > 30 Minuten, eine posttraumatische Amnesie von > 24 Stunden, Alter

über 16 Jahre oder Nachweis traumatischer Hirnläsion in der cerebralen Bildgebung. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme des Rehabilitationszentrums sowie nach 3, 6 und 12 Monaten untersucht und befragt. Der Phänotyp der Kopfschmerzen wurde eingeteilt in Migräne, mögliche Migräne, Spannungskopfschmerz oder zervikogener Kopfschmerz bzw. nicht klassifizierbarer Kopfschmerz. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 43 Jahre alt und 71% waren Männer. 73% hatten eine posttraumatisch Amnesie von > 8 Tagen. Bei den meisten der Betroffenen handelt es sich um ein Schädel-Hirn-Trauma im Rahmen eines Autounfalls. Vor dem Unfall litten 30 Patienten unter einer Migräne, 8 unter einer möglichen Migräne, 9 unter Spannungskopfschmerzen, 2 unter zervikogenen Kopfschmerzen und 17 unter nicht klassifizierbaren Kopfschmerzen. Nach 3 Monaten hatten 44 Patienten phänotypisch eine Migräne, 36 eine mögliche Migräne, 26 Spannungskopfschmerzen, 8 zervikogene Kopf-

schmerzen und 29 nicht klassifizierbare Kopfschmerzen. Zum Aufnahmezeitpunkt hatten Patienten ohne primäre Kopfschmerzen, die den folgenden Phänotyp: 34 Migräne, 29 mögliche Migräne, 9 Spannungskopfschmerzen, 14 zervikogene Kopfschmerzen, 37 nicht klassifizierbare Kopfschmerzen. Über die Zeit hinweg ergaben sich relativ geringe Unterschiede in der Häufigkeit und im Phänotyp der Kopfschmerzen.

Kommentar:

Diese Studie an Patienten mit posttraumatischen Kopfschmerzen zeigt, dass rund ein Drittel der Patienten Kopfschmerzen hat, die phänotypisch einer Migräne ähneln. Nimmt man eine mögliche Migräne hinzu, macht dies zu 50% der Kopfschmerzphänotypen aus. Interessanterweise und abweichend von Daten in Deutschland, war die

Kopfschmerzhäufigkeit hier über einen Zeitraum von 12 Monaten fast gleichbleibend. Die Studie hat aber auch viele methodische Schwächen, so wurden die Diagnosen der Kopfschmerzen nicht von Ärzten erhoben, sondern von medizinischem Assistenzpersonal mit Hilfe von Fragebögen. Außerdem ist die Population eines Rehabilitationszentrums mit Sicherheit eine selektive Population, was sich angesichts der langen Amnesie der meisten Patienten zeigt. Es bestehen auch eindeutig Unterschiede zwischen leichten Schädel-Hirn-Traumen und Schädel-Hirn-Traumen mit cerebralen Substanzdefekten. Eine völlig ungeklärte Frage ist bisher, ob posttraumatische Kopfschmerzen die phänotypisch einer Migräne ähneln, auf Migränetherapie und Prophylaxe ansprechen. (HCD)