

# **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:**

- J. Burmeister, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (JB)
- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- PD Dr. med. C. Gaul, Migräne und Kopfschmerzambulanz Königstein, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus (CG)
- PD Dr. med. M. Gerwig, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MAG)
- PD Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Prof. Dr. med. K. Messlinger, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen (KM)
- Dr. med. S. Nägel, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (SN)
- PD Dr. med. Obermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Prof. Dr. med. M. Schürks, Bayer HealthCare Leverkusen, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen (MS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (AS)

## **Redaktion:**

PD. Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik Essen und Westdeutsches  
Kopfschmerzzentrum, [www.kopfschmerz-news.de](http://www.kopfschmerz-news.de)

- 24. Jahrgang
- Nummer 2
- Dezember 2014
- 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

<b>Inhalt:</b>	<b>Seite:</b>
1. Migräne, Epidemiologie	4
2. Migräne, Pathophysiologie	6
3. Migräne, Prophylaktische Therapie	14
4. Migräne, Akuttherapie	19
5. Migräne und Frauen	27
6. Trigeminusneuralgie	32
7. Clusterkopfschmerzen	37
8. Andere Kopfschmerzen	41

©2014 Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## **Vorwort**

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich freue mich, Ihnen die zweite Ausgabe der Kopfschmerz-News für 2014 überreichen zu können. Ich möchte mich bei allen Autoren dieser Ausgabe bedanken, die wieder zum Gelingen der Kopfschmerznews beigetragen haben. Mein weiterer Dank gilt den Firmen Allergan und Bayer Vital für die finanzielle Unterstützung ohne jegliche inhaltliche Einflussnahme. Erfreulicherweise haben beide Firmen ihre finanzielle Unterstützung auch für das kommende Jahr zugesagt, so dass auch 2015 zwei Ausgaben der Kopfschmerznews erscheinen werden.

Essen, im Dezember 2014

H. C. Diener

---

## 1. Migräne, Epidemiologie

### Komorbide Bewegungsstörungen bei der Migräne

**Die klinische Erfahrung lehrt, flankiert von zahlreichen Publikationen, dass Patienten mit Migräne ein breites Komorbiditätsspektrum aufweisen. Neben kardiovaskulären Erkrankungen können dies verschiedene neuropsychiatrische Störungen sein, wie z.B. andere Schmerzsyndrome, Depressionen, Angsterkrankungen, Epilepsien und Bewegungsstörungen. Während eine Assoziation zum Restless-Legs-Syndrom (RLS) gut etabliert scheint, ist die Verbindung zwischen Migräne und Morbus Parkinson (MP) bisher weniger gut gezeigt.**

\*\*\*\* Scher AI, Ross GW, Sigurdsson S, Garcia M, Gudmundsson LS, Sveinbjörnsdóttir S, Wagner AK, Gudnason V, Launer LJ. Mid-life migraine and late-life parkinsonism: AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2014;83:1246-1252.

Zusammenfassung: Die vorliegende Publikation aus Island basiert auf der AGES-Reykjavik Studie, einer bevölkerungsbasierten prospektiven Kohortenstudie, die 1967 etabliert wurde. Neben dem engeren Ziel kardiovaskuläre Erkrankungen auf Bevölkerungsebene zu untersuchen wurde in verschiedenen Fragebogenmodulen auch nach Kopfschmerzen/Migräne und Bewegungsstörungen gefragt. In

der aktuellen Analyse haben die Autoren um Ann Scher sich u. a. angeschaut wie bei Menschen, die im mittleren Alter von rund 50 Jahren Kopfschmerzen und Migräne beklagen nach rund 25 Jahren das Risiko für Parkinsonsymptome, einen MP und ein RLS ist.

Die wichtigsten Ergebnisse sind, dass (1) Menschen mit Migräne, insbesondere Migräne mit Aura (MA), ein er-

höhtes Risiko für Parkinsonsymptome (3,6-fach) und für einen MP (2,5-fach) hatten; (2) Frauen mit MA häufiger ein Elternteil (2,3-fach) oder ein Geschwister (1,8-fach) mit MP hatten; und (3) dass für Kopfschmerzen im allgemeinen das Risiko für RLS (1,4-fach) erhöht ist.

Kommentar: Die vorliegende Studie ist die erste, die systematisch bevölkerungsbasiert über einen Zeitraum von über 20 Jahren sich das Komorbiditätsprofil von Migränebetroffenen in Bezug auf Bewegungsstörungen angeschaut hat. Für den MP ist damit eine Beziehung zur Migräne erstmalig in einer soliden Studie dargestellt und in Bezug auf das RLS sind die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse partiell bestätigt worden.<sup>1</sup>

Wie mit vielen groß angelegten epidemiologischen Studien sind hier allerdings einige Limitationen zu betrachten, die nicht alle in der Publikation diskutiert werden. Erstens, liegt bei der isländischen Bevölkerung aufgrund

der räumlichen Situation ein isolierter Genpool vor, der weniger heterogen ist als in Mitteleuropa oder anderen Teilen der Erde. Somit sind bevölkerungsspezifische Assoziationen nicht auszuschließen. Zweitens sind zahlreiche Daten mittels Fragebögen erhoben, ohne ärztliche Verifikation der Diagnose. Andererseits ist in anderen großen Studien die Validität solcher Methoden gezeigt worden. Drittens fällt es auf, dass in der AGES Studie deutliche mehr Menschen eine MA als eine Migräne ohne Aura (MO) berichten, was epidemiologischen Zahlen widerspricht. Hier muss man einen entweder speziellen genetischen Effekt unterstellen oder eine Fehlklassifikation bzgl. MA und MO. Diesbezüglich wäre eine Analyse aller Migränebetroffenen zusammen wünschenswert. Schließlich muss sich der Leser auch klar sein, dass eine Assoziation nicht zwangsläufig eine Kausalität begründet. Zwar erscheint klar—und das stimmt mit den

bekannten altersspezifischen epidemiologischen Daten überein—dass Migräne früher im Leben auftritt als MP und RLS und eine Assoziation bei jungen oder mittelalten Migränebetroffenen noch nicht offenkundig ist. Nicht beantwortet ist damit allerdings die Frage, ob Bewegungsstörungen eine direkte Folge der Migräne sind (dies würde eine Kausalität begründen) oder ob beide Erkrankungen auf eine gemeinsame Basis z.B. genetischer Art zurückzuführen sind und lediglich in unterschiedlichen Lebensabschnitten auftreten (Koinzidenz). Ungeachtet dessen zeigt die Studie, dass es sich für den Kliniker lohnt bei Migränepatienten durchaus gezielt auf häufige Komorbiditäten zu screenen, um diese bei Vorliegen gezielt und adäquat adressieren zu können. (MS)

#### Literatur:

<sup>1</sup>Schürks M, Winter A, Berger K, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34:777–794.

## **2. Migräne, Pathophysiologie**

### **Vagusnervstimulation hemmt trigeminale Allodynie – ein Tiermodell zum Verständnis der Wirksamkeit bei Migräneschmerz**

**Die transkutane Stimulation des N. vagus, die sich als wirksam zur Behandlung von Epilepsie und Depression erwiesen hat, wird neuerdings auch als alternative Methode zur Prophylaxe und Akuttherapie von Migräne klinisch erprobt. In einem Tiermodell wurden parallel dazu**

**spektakuläre objektive Befunde erhoben, die einen hemmenden Effekt der Vagusnervstimulation auf die experimentell ausgelöste Allodynie im Gesicht und auf die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter im trigeminalen Hirnstamm zeigen.**

\*\*\*\*\* Oshinsky ML, Murphy AL, Hekierski H Jr, Cooper M, Simon BJ. Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. Pain. 2014;155: 1037-1042.

Zusammenfassung : Die Stimulation des N. vagus (VNS) mit hochfrequenten gepulsten elektrischen Reizen wurde transkutan im Halsbereich von wachen Ratten durchgeführt, die entweder durch vorherige wiederholte Infusion des Entzündungsmediators Prostaglandin E<sub>2</sub> direkt auf die Dura mater eine Allodynie im Gesicht entwickelt hatten oder als Kontrolle unbehandelt waren. Die Allodynie wurde anhand der Schwelle gemessen, über der die periorbitale Stimulation mit von Frey-Filamenten unterschiedlicher Stärke ein Abwehrverhalten hervorrief. Nach einer nur 2-minütigen VNS verminderte sich die Allodynie signifikant bis zu

einer Dauer von dreieinhalb Stunden, während bei nicht vorbehandelten Tieren keine Veränderung der (höheren) mechanischen Schwelle zu sehen war. In weiteren Experimenten wurde eine Mikrodialysemembran in den spinalen Trigeminskern der Tiere eingeführt, um die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter nach einer i.p. Injektion von Nitroglycerin zu messen. Durch Prostaglandin E<sub>2</sub> sensibilisierte Tiere reagierten darauf mit einer wesentlich höheren Freisetzung von Glutamat als unbehandelte Tiere. Nach VNS blieb diese stimulierte Glutamatfreisetzung fast auf dem Niveau der Kontrolltiere und wurde auch deutlich redu-

ziert, wenn die VNS erst zwei Stunden nach der Nitroglycerin-Gabe durchgeführt wurde. Die Freisetzung potentiell hemmender Neurotransmitter (GABA, Glycin, 5-HT, Noradrenalin) wurde durch VNS nicht verändert. Blutdruck und Herzfrequenz blieben unter der VNS unbeeinflusst.

Kommentar: M. Oshinsky beschäftigt sich mit seiner Arbeitsgruppe in Philadelphia seit Jahren mit der repetitiven (chronischen) Stimulation der Hirnhäute und hat dabei ein höchst anspruchsvolles Tiermodell entwickelt, das unter allen verfügbaren Modellen der Migränesituation wahrscheinlich am nächsten kommt, weil es weitgehend auf das trigeminale System beschränkt ist und weil die Tiere bei den Experimenten nicht narkotisiert werden müssen<sup>1</sup>. Die periorbitale Allodynie, welche nach mehrwöchiger Reizung der Dura mater durch Entzündungsmediatoren (oder wie hier Prostaglandin E<sub>2</sub> alleine) entsteht und durch die Abwehrreaktionen der Tiere

quantifiziert werden kann, wird dabei stellvertretend für den Migräneschmerz untersucht, wobei Oshinsky selbst lobenswert zurückhaltend mit einer zu weit gehenden Interpretation seiner Befunde ist. Obwohl kutane Allodynie nur bei einem Teil der Migränpatienten auftritt<sup>2</sup>, ist dieses Begleitphänomen von großem Interesse, weil es wahrscheinlich mit der Chronifizierung der Migräne einhergeht<sup>3</sup>.

Es ist umso erstaunlicher, dass der antihyperalgetische Effekt der Vagusnervstimulation in diesem Model so klar festzustellen ist. Vor allem überzeugt auch, dass mit der Hemmung der Glutamatfreisetzung im spinalen Trigeminuskern nach VNS ein handfester Parameter nachzuweisen war, der mit den nozizeptiven Prozesse an der ersten synaptischen Umschaltstelle der trigeminalen Afferenzen einhergeht. Der Effekt trat interessanterweise erst nach Gabe von Nitroglycerin auf, wodurch die Glutamatfreisetzung gesteigert wird. In-

fusion von Nitroglycerin ist eine relativ zuverlässige Methode, um Kopfschmerz bei Migränepatienten auszulösen<sup>4</sup> und im Tierexperiment die Aktivität spinaler trigeminaler Neurone anzutreiben<sup>5</sup>.

Der Mechanismus der VNS-Wirkung bleibt weitgehend im Dunkeln, was von den Autoren auch so konstatiert wird. Es wurde lediglich eine Wirkung über die vermehrte Freisetzung inhibitorischer Neurotransmitter im spinalen

Trigeminuskern ausgeschlossen, wie dies für den Wirkungsmechanismus der N. occipitalis Stimulation diskutiert wird. Interessant im Sinne der Therapiesicherheit ist, dass die VNS offensichtlich keinerlei Wirkung auf Herz-Kreislaufparameter hat, was auch darauf hinweist, dass die Wirkung über die vagalen Afferenzen und nicht Efferenzen verläuft. (KM)

#### Literatur:

<sup>1</sup>Oshinsky & Gomochareonsiri, Headache 2007;47 :1026-1036).

<sup>2</sup>Lipton et al., Ann. Neurol. 2008;63:148-58

<sup>3</sup>Louter et al., Brain 2013;136: 3489-3496.

<sup>4</sup>Olesen & Jansen-Olesen, Cephalalgia 2012;32:578-580

<sup>5</sup>Feistel et al., J Headache Pain 2013;14:93.

**Hemmung des „Receptor Trafficking“ durch Botulinumtoxin: eine neue Hypothese zum Wirkungsmechanismus bei chronischer Migräne**

**Zur Behandlung der chronischen Migräne ist seit kurzem die perikranielle Injektion von Botulinum-Neurotoxin A (BoNT-A) zugelassen worden, von spektakulären Einzelerfolgen wird berichtet. Der Wirkungsmechanismus ist dabei heftig umstritten. Neben der muskelrelaxierenden Wirkung und der Hemmung der peripheren und zentralen Neuropeptid- und -transmitterfreisetzung wird aufgrund tierexperimenteller Befunde eine neue Hypothese vorgeschlagen. BoNT-A soll demnach den Einbau von mechanisch aktivierten Rezeptormolekülen in die Membran von meningealen Nozizeptoren mit extrakraniellen Kollateralen unterbrechen und damit deren Desensibilisierung bewirken.**

\*\*\*\* Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia* 2014; 34: 853-869.

Zusammenfassung: Die Experimente wurden an einem in der Arbeitsgruppe des Erstautors etablierten Tiermodell an der Ratte durchgeführt, bei dem durch Mikroelektroden die Aktionspotentiale (Aktivität) von einzelnen nozizeptiven Neuronen des Ganglion trigeminale abgeleitet wurden. Einige dieser Ganglienzellen erhielten afferenten Zustrom von der Dura mater encephali und gleichzeitig über Kollateralen vom

(extrakraniellen) Periost in der Nähe von Suturen des Schädels. Die Neurone wurden durch die Leitungsgeschwindigkeit ihrer afferenten Fasern in Ad- und C-Nozizeptoren eingeteilt.

Wenn Botulinum-Neurotoxin A (BoNT-A) auf die rezeptiven Felder in der freigelegten Dura mater oder des Periost aufgetragen wurde, hatte dies keinen Einfluss auf die Spontanaktivität der Neurone und

die durch Druckreize ausgelösten Antworten der Ad-Nozizeptoren. Bei C-Nozizeptoren lösten überschwellige mechanische (also noxische) Druckreize ein bis zwei Stunden nach der Applikation von BoNT-A weniger Aktionspotentiale aus als vor der BoNT-A-Gabe. Eine solche Desensibilisierung war vor allem auch zu beobachten, wenn die Nozizeptoren der Dura mater vorher durch Entzündungsmediatoren für mechanische Reize sensibilisiert worden waren. Die Zunahme der Spontanaktivität während der Sensibilisierung durch Entzündungsmediatoren ließ sich durch vorherige Gabe von BoNT-A verhindern. Nach Applikation von BoNT-A auf die rezeptiven Felder im Periost von C-Nozizeptoren wurden überschwellige Druckreize auf die Dura mater ebenfalls schwächer beantwortet, während die Antworten auf mechanische Stimulation der rezeptiven Felder in der Dura (durch starken Druck auf den Schä-

delknochen) nicht verändert waren.

Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse im Hinblick auf einen selektiven hemmenden Einfluss von BoNT-A auf mechanisch-noxische Reize. Sie mutmaßen, dass BoNT-A die Fusion von Vesikeln mit der Nozizeptormembran verhindert und dadurch den Einbau von mechanisch hochschwelligem Rezeptoren in die Membran unterbindet. Da zunehmend weniger dieser Rezeptoren zur Verfügung stehen, kommt es zur Desensibilisierung gegenüber starken noxischen Reizen.

Kommentar: Die Methoden und die vielfältigen zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse dieser Arbeit sind nicht leicht zu verstehen, doch die Hypothese ist sehr interessant. Ihre Attraktivität liegt darin, dass sie mit den experimentellen und klinischen Erfahrungen der Botulinumtoxin-Behandlung bei verschiedenen schmerzhaften Krankheitsbildern harmoniert. Auch dort zeigt sich, dass Botulinumtoxin vor allem mechani-

sche Hyperalgesie und Allodynie normalisiert, während Schmerzschwellen und Toleranz gegen Hitze und elektrische Reize weitgehend unbeeinflusst bleiben<sup>1</sup>. Da diese mechanorezeptiven Vorgänge auch bei chronischer Migräne im Vordergrund stehen, passen sie gut zu den Vorstellungen des Erstautors, einem starken Verfechter der zentralen Sensibilisierungstheorie als Grundlage für die Chronifizierung der Migräne<sup>2</sup>. Der Schluss aus den Ergebnissen erscheint vordergründig zwangsläufig: Da die meisten Nozizeptoren polymodal sind, d.h. Transduktionskanäle für mechanische thermische und chemische Reize besitzen, müssten es die mechanisch aktivierbaren Rezeptoren oder Ionenkanäle sein, deren Funktion von Botulinumtoxin gehemmt wird. Diese deduktive Argumentationsweise ist allerdings fragwürdig.

Warum sollte sich die hemmende Wirkung von Botulinumtoxin auf das „receptor trafficking“, also den vesiku-

lären Verkehr zwischen Zytoplasma und Zellmembran, auf den Einbau mechanisch hochschwelliger Rezeptorproteine beschränken? Receptor trafficking ist bisher für die TRP-Transduktionskanäle (transient receptor potential) TRPV1 und TRPA1 nachgewiesen<sup>3</sup>, also thermo- und chemorezeptive Ionenkanäle, von denen nur TRPA1 eine mechanistisch bisher nicht geklärte Verstärkerwirkung für mechanische Reize besitzt<sup>4</sup>. Dies wird von den Autoren auch so diskutiert. Der ebenfalls diskutierte Piezo2 ist Teil eines mechanorezeptiven Ionenkanals, der schnell adaptierend ist und für die beschriebenen Effekte kaum in Frage kommt<sup>5</sup>. Damit ist die Hypothese des „receptor trafficking“ als Erklärung für die Ergebnisse der Arbeit nicht stichhaltig belegt.

Die Existenz von primären trigeminalen Afferenzen, die mit intra- und extrakraniellen Kollateralen sowohl Dura mater als auch extrakranielle Gewebe wie Periost und tief

Muskelschichten innervieren, wurde in einer vorhergehenden Arbeit postuliert<sup>6</sup> und durch neuronales Tracing<sup>7</sup> und physiologische Untersuchungen<sup>8</sup> bestätigt. Die extrakraniellen Kollateralen könnten tatsächlich die strukturelle Basis für eine desensibilisierende Wirkung von Botulinumtoxin auf meningeale Afferenzen darstellen. Was in diesem Zusammenhang nicht diskutiert wurde, ist die Möglichkeit, dass

BoNT-A von den extrakraniellen Endigungen aufgenommen und in die Dura mater oder weiter nach zentral transportiert wird, wo es seine Wirkung entfalten könnte<sup>9</sup>. Dennoch ist die neue alternative Hypothese der Hemmung des „receptor trafficking“ für die Botulinumtoxin-Wirkungen sehr interessant und muss weiter untersucht werden. (KM)

#### Literatur:

<sup>1</sup>Ranoux et al., Ann. Neurol. 64, 2008

<sup>2</sup>Burstein et al., Brain 122, 2000

<sup>3</sup>Ferrandiz-Huertas et al., Membranes 4, 2014

<sup>4</sup>Brierley et al., J. Physiol. 589, 2011

<sup>5</sup>Coste et al., Science 330, 2010

<sup>6</sup>Kosaras et al., J. Comp. Neurol. 515, 2009

<sup>7</sup>Schueler et al., Headache 54, 2014

<sup>8</sup>Schueler et al., Pain 154, 2013

<sup>9</sup>Matuk et al., Pain 155, 2014

### 3. Migräne, Prophylaktische Therapie

#### **ALD403 zur Prophylaxe der häufigen episodischen Migräne**

**ALD403 ein Antikörper gegen CGRP wird offenbar bei der Prävention der häufigen episodischen Migräne über einen Zeitraum von 12 Wochen gut vertragen. Die Studie zeigt einen geringen, aber statistisch signifikanten Effekt auf die Häufigkeit der Migräne-Tage.**

\*\*\*Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD et al. ALD403 Study investigators. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014 ;13:1100-1107.

Zusammenfassung: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt eine essentielle Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. CGRP ist während der Migräne-Attacke erhöht und die subkutane Gabe von Sumatriptan reduziert signifikant die Blutspiegel von CGRP. Daher wurden zunächst CGRP-Antagonisten eingeführt, die auch tatsächlich bei der Behandlung akuter Migräne-Attacken wirksam waren. Bei der Langzeitgabe von CGRP-

Antagonisten kam es allerdings bei einzelnen Patienten zu Leberschäden, sodass diese Entwicklung eingestellt wurde. In der Folgezeit wurden humanisierte Antikörper entweder gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor entwickelt. ALD403 ist ein solcher Antikörper, der die Bluthirnschranke nicht überwindet und eine relativ lange Plasmahalbwertszeit von 31 Tagen hat. Die Substanz wurde jetzt erstmals von einer Phase II Studie untersucht.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte proof-of-concept Studie, in die Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit 5 bis 14 Migräne-Tagen pro Monat eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder über einen Zeitraum von 12 Wochen alle 2 Wochen eine Infusion von 1000 mg ALD403 oder Placebo. Die Studie war primär eine Sicherheitsstudie: daneben sollte die Häufigkeit der Migräne-Tage in den Wochen 5 bis 8 im Vergleich zur Baseline untersucht werden.

In die Studie wurden 82 Patienten in der Placebo-Gruppe und 81 in die ALD403-Gruppe randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 39 Jahre alt und 80% waren Frauen. Die durchschnittliche Zahl der Migräne-Tage pro 28 Tage betrug im Mittel 8,5 und Migräne-Attacken zwischen 6,0 und 6,7. Nebenwirkungen wurden von 46 Patienten in der ALD403-Gruppe, entsprechend 57% berichtet und von 43%, ent-

sprechend 52% in der Placebo-Gruppe. Unter ALD403 waren die häufigsten Nebenwirkungen Husten, Schnupfen und Heiserkeit und Harnwegsinfektionen, alle anderen Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich häufig. Bei den Laborwerten zeigten sich keine Auffälligkeiten. Die mittlere Reduktion der Migräne-Tage in den Wochen 5 bis 8 verglichen mit der Baseline betrug -5,6 Tage für die ALD403-Gruppe und -4,6 Tage für die Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Kommentar: Die Antikörper gegen CGRP sind eine wichtige neue Entwicklung für die Prophylaxe der Migräne. Ein 12-wöchiger Beobachtungszeitraum ist allerdings viel zu kurz um auszuschließen, dass die Antikörper ähnlich wie die Antagonisten zu Nebenwirkungen führen können. Der klinische Effekt auf die Migräne-Häufigkeit war relativ gering, hier müssen größere Phase III Studien zeigen, ob hier eine bessere Wirk-

samkeit erzielt werden kann. ment in Vorbereitung. (HCD)  
Diese befinden sich im Mo-

### **Kein Nachweis der Wirksamkeit von rTMS in der prophylaktischen Therapie der chronischen Migräne.**

**In dieser randomisierten placebo-kontrollierten Studie zur Wirksamkeit der rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit chronischer Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch konnte keine Wirksamkeit des Verfahren im Vergleich zur Sham-Stimulation nachgewiesen werden.**

\*\*\* Conforto AB, Amaro E Jr, Gonçalves AL, Mercant JP, Guendler VZ, Ferreira JR, Kirschner CC, Peres MF. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia* 2014;34:464-472

Zusammenfassung: Hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über dem linksseitigen dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) ist in der Behandlung von Depressionen wirksam und bessert bei diesen Patienten auch Schmerzsymptome. Nur vereinzelt wurde hochfrequente

rTMS bisher bei chronischer Migräne eingesetzt. In der vorliegenden randomisierten, placebo-kontrollierten Studie wurden 18 Patientinnen mit chronischer Migräne eingeschlossen, die seit mindestens vier Wochen keine medikamentöse Prophylaxe mehr einnahmen. Es wurde eine 10 Hz-Stimulation mit einer In-

tensität gering oberhalb der motorischen Ruheschwelle für die Dauer von 8 Wochen in 23 Sitzungen über dem DLPFC durchgeführt. Entgegen der Hypothese der Autoren wurde der primäre Endpunkt einer signifikanten Abnahme der monatlichen Kopfschmerz Tage in der aktiv stimulierten Gruppe nicht erreicht ( $-3,6 \pm 4,5$  Tage/Monat), die Abnahme war jedoch in der Sham stimulierten Gruppe nach 8 Wochen signifikant ( $-14,7 \pm 9,0$  Tage/Monat). Als sekundäre Endpunkte nahmen in beiden Gruppen die mittlere Schmerzintensität, die Einschränkung in alltäglichen Aktivitäten wie auch Ängstlichkeit ab, der Depressions-score verbesserte sich lediglich unter Sham Stimulation. Jeweils zwei der Patientinnen sowohl in der Verum- wie Shamgruppe brachen die Teilnahme ab, entweder aufgrund von Sensibilitäts- oder Konzentrationsstörungen oder aufgrund einer subjektiv nur unzureichenden Besserung.

Kommentar: Die Aussagekraft dieser Arbeit ist aufgrund der zu geringen Gruppengrößen sehr begrenzt. Dennoch handelt es sich um eine wichtige Studie, die die Relevanz des Stimulationsortes, aber auch die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Kollektive in bisherigen Studien deutlich macht. Wenn auch hochfrequente rTMS über dem DLPFC bei Depression und beim neuropathischen Schmerz wirksam zu sein scheint, ließ sich dies hier nicht für die chronische Migräne reproduzieren. Auffällig ist der erhebliche Placeboeffekt, der mit dadurch bedingt sein kann, dass Studienteilnehmer offen sind für alternative, nicht-medikamentöse Therapieverfahren. Auch sind affektive Faktoren in der Schmerzwahrnehmung von Bedeutung, die sich zum Teil in beiden Gruppen änderten. Anzumerken ist zudem, dass zwei Drittel der Patienten einen Übergebrauch von Akutmedikamenten aufwiesen, für den eine Auswirkung

auf cortikale Erregbarkeit diskutiert wird. Die Arbeit zeigt aber auch, dass eine hochfrequente rTMS über mehrere Wochen angewendet werden kann, ohne dass relevante unerwünschte Wirkungen auftreten. Basierend auf wenigen anderen Arbeiten scheint der primäre Motorcortex als Stimulationsort für die rTMS bei Migräne vielversprechender zu sein. (MAG)

### **LBR-101: eine mögliche neue Therapieoption in der Zukunft bei chronischer Migräne!**

**Die Gabe von LBR-101, einem humanisierten monoklonalen Antikörper, der an CGRP bindet, wird in der Phase 1 Studie gut vertragen und es finden sich keine Bedenken bezüglich des Sicherheitsprofils**

\*\*\*\* Bigal M, Escadon R, Bronson M, Walter S, Sudworth M, Huggins JP, Garzone P. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase I program.

Zusammenfassung: Die Rolle von CGRP (Calcitonin gene-related peptide) ist in der Pathophysiologie der Migräne seit langem bekannt. Der Versuch, CGRP-Antagonisten in der Akuttherapie einzusetzen, war zwar erfolgreich aber gleichzeitig mit einem Anstieg der Leberenzyme verbunden, so dass die entsprechenden Medikamente letztendlich nicht zur Marktreife geführt werden konnten. Einen neuen therapeutischen

Ansatzpunkt stellen nun Antikörper gegen das CGRP oder den CGRP-Rezeptor dar. In dieser Phase-1-Studie wurden nun die Sicherheit und Verträglichkeit von LBR-101, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen CGRP, bei 94 gesunden Probanden getestet, 45 gesunde Probanden erhielten ein Placebo. Die Gabe von LBR-101 erfolgte intravenös. Die Dosierungen reichten von 0,2mg bis 2000mg bei einmaliger Applikation und bis zu 300mg bei zweimaliger Applikation. Die Rate an Nebenwirkungen war vergleichbar in der Therapie- und der Placebogruppe. Relevante Veränderungen bzgl. der Vitalparameter, dem EKG oder Laborwerten fanden sich nicht. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden ebenfalls nicht berichtet.

Kommentar: Trotz der vorhandenen medikamentö-

sen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Migräne gibt es weiterhin zahlreiche Patienten, die unter einer therapierefraktären Migräne leiden oder die vorhandenen Prophylaktika nicht vertragen. Die neuen CGRP-Antikörper stellen möglicherweise für einige dieser Patienten eine neue und vielversprechende Therapieoption dar. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit dieser Phase-1 Studie sehen sehr vielversprechend aus. Trotzdem bleiben die Phase 2- und 3 Studien abzuwarten, die erst erlauben werden, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Antikörpers zu schließen. Zudem hatten sich die Nebenwirkungen der CGRP-Antagonisten auch erst zu einem späteren Zeitpunkt in der Entwicklung gezeigt, so dass auch diesbezüglich zum jetzigen Zeitpunkt nur abgewartet werden kann. (DH)

## 4. Migräne Akuttherapie

### **Nicht invasive Stimulation des Nervus vagus zur Behandlung akuter Migräne-Attacken**

**In einer kleinen nicht randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit einer nicht invasiven Stimulation des Nervus vagus bei akuten Migräne-Attacken untersucht.**

\*\*\*Goadsby P, Grosberg B, Mauskop A, Cady R, Simmons K. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: An open-label pilot study. *Cephalalgia*. 2014;34(12):986-993.

Zusammenfassung: Die invasive Stimulation des Nervus vagus wird seit vielen Jahren zur Behandlung

therapierefraktärer Epilepsien eingesetzt. Im Rahmen dieser antiepileptischen Therapie berichteten immer wieder

Patienten, dass die Stimulation auch zu einer Besserung ihrer Migräne-Attacken führt, wenn während der Migräne-Attacke der Stimulator angestellt ist. Vor kurzem wurde jetzt eine neue Technik entwickelt, mit der transkutan der Nervus vagus stimuliert werden kann. Bei der jetzt publizierten Studie handelt es sich um die erste offene Studie, die die nicht invasive Stimulation des Nervus vagus untersucht. Im Rahmen der Studie sollten die Patienten zweimal für jeweils 90 Sekunden im Abstand von 15 Minuten den rechten Nervus vagus stimulieren. Die Patienten sollten warten bis der Kopfschmerz eine Intensität von mittelschwer bis schwer erreichte. 27 Patienten behandelten zumindest eine Attacke und 13 behandelten bis zu 4 Attacken. Bezüglich der Wirksamkeit berichteten 21% der Patienten, dass sie nach 2 Stunden schmerzfrei waren und 47% eine Schmerzlinderung. Bezogen auf die Attacken, betrug die Häufigkeit der Attacken bei

denen die Patienten nach 2 Stunden schmerzfrei waren, 22% und die der Patienten mit gebessertem Kopfschmerz 43%. Bei denen Patienten bei denen sich die Kopfschmerzen deutlich besserten, besserten sich auch die vegetativen Begleiterscheinungen. Als Nebenwirkungen wurden in seltenen Fällen genannt: Schmerzen an der Stimulationsstelle, eine Rötung der Haut in diesem Bereich, Schulterschmerzen oder eine heisere Stimme.

Kommentar: Diese erste offene Studie zum Einsatz der nicht invasiven Vagus-Stimulation ergibt Hinweise darauf, dass diese atraumatische Technik möglicherweise wirksam ist. Der wissenschaftliche Beweis steht allerdings so lange aus, bis die derzeit laufenden randomisierten Studien mit Scheinstimulation abgeschlossen sind. Die Verträglichkeit des Gerätes ist relativ gut und die meisten Patienten waren willig es auch in Zukunft einzusetzen. (HCD)

### **Parenterale Valproinsäure ist weniger wirksam als Metoclopramid und Ketorolac in der Akuttherapie der Migräne in der Notaufnahme**

**Viele in der Notaufnahme eingesetzte Medikamente zur Behandlung der akuten Migräneattacke weisen nur eine unzureichende Wirksamkeit auf. Kleinere Studien ließen die Vermutung zu, dass die Gabe von Valproinsäure i.v. möglicherweise einer bisherigen Standardtherapie mit Metoclopramid bzw. Ketorolac i.v. überlegen sein könnte. In dieser doppelblinden randomisierten Studie ließ sich diese Hypothese nun nicht untermauern. Vielmehr zeigte sich, dass Valproinsäure einer parenteralen Gabe von Metoclopramid sowie Ketorolac unterlegen ist. Zudem**

**fand sich bzgl. zahlreicher sekundärer Endpunkte der Studie eine Überlegenheit von Metoclopramid verglichen mit Ketorolac.**

\*\*\*\* Friedmann BW, Garber L, Yoon A, Slorzano C, Wollowitz A, Esses D, Bijur PE, Gallagher EJ. Randomized trial of IV valproat vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. Neurology

Zusammenfassung: Diese Studie beschäftigt sich mit der wichtigen Fragenstellung, ob die parenterale Gabe von Valproinsäure als Akutmedikation in der Behandlung der Migräne wirksamer ist als die derzeit bestehende Standardtherapie mit Metoclopramid i.v. oder Ketorolac i.v., Hier ist allerdings anzumerken, dass es sich bei Ketorolac um eine NSAR handelt, welches in seiner Anwendung in Deutschland nicht mehr zugelassen ist dessen Wirksamkeitsprofil aber wahrscheinlich mit anderen in der Notaufnahme eingesetzten NSARs verglichen werden kann. Die bisher eingesetzten Präparate erreichen lediglich bei 25% der Patienten eine anhaltende Schmerzfreiheit über 24h Stunden, so dass durchaus Bedarf an einer zusätzlichen medikamentösen Therapieoption besteht. Die bisher bezgl. der Gabe von Valproinsäure veröffentlichten Studien zeichnen ein uneinheitliches Bild, aufgrund dessen man keine wirklichen Therapieempfehlen aussprechen kann. In dieser Studie wurde nun die Wirksamkeit von Valproinsäure, Metoclopramid und Ketorolac in einem doppelblinden randomisierten Studiendesign verglichen. Dafür wurden insge-

samt 330 Patienten in einen der 3 Therapiearme randomisiert, wobei sich die 3 Therapiegruppen nicht signifikant bzgl. ihrer Baseline-Parameter unterschieden. Bzgl. des primären Endpunktes der Studie (Kopfschmerzbesserung innerhalb einer Stunde nach Gabe der Medikation, gemessen auf einer verbalen Rating Skala (VRS 0-10)) zeigte sich eine Überlegenheit von Metoclopramid und Ketorolac verglichen mit Valproinsäure (Mittelwert der Verbesserung auf der VRS 2,8 vs. 4,7 v.s 3,9). Auch bzgl. der sekundären Studienendpunkte zeigte sich eine Unterlegenheit von Valproinsäure verglichen mit den anderen beiden Substanzen: a) Notwendigkeit der Gabe von Notfallmedikation (Valproinsäure 69%, Metoclopramid 33%, Ketorolac 52%), b) anhaltende Kopfschmerzfreiheit nach 24h (Valproinsäure 4%, Metoclopramid 11%, Ketorolac 16%). In allen Therapiegruppen traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Im Metoclopramid-Arm wurde etwas häufiger über Unruhe als Nebenwirkung berichtet verglichen mit den anderen beiden Therapiearmen (6% vs. 1%).

Kommentar: Die Behandlung der akuten Migräneattacke in der Notaufnahme stellte immer noch eine therapeutische Herausforderung dar, da die meisten Medikamente bei diesen häufig sehr schweren und bereits länger anhaltenden Migräneattacken nur unzureichend wirksam sind. Erste Studien ließen vermuten, dass Valproinsäure hier eine gute Therapiealternative darstellen könnte. Leider hat sich dies in der vorliegende

Studie nicht bestätigt, was die Wichtigkeit dieser Studie aber nicht schmälert. Diese Studie unterstreicht auch noch einmal, dass hier weiterhin nur unzureichende medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung stehen, da auch die Wirksamkeit von Metoclopramid und Ketorolac nicht überzeugend sind, auch wenn sie ihrer Wirksamkeit der Valproinsäure überlegen sind. (DH)

**Die Blockade der Ganglion sphenopalatinum durch 0,5%iges Bupivacaine appliziert über das Tx360<sup>®</sup> - System. Eine neue Therapieoption in der Akuttherapie der chronischen Migräne?**

**Eine Blockade des Ganglion sphenopalatinum durch 0,5%iges Bupivacaine appliziert über das Tx360<sup>®</sup> - System ist möglicherweise in der Akuttherapie der Migräne bei Patienten mit chronischer Migräne wirksam. Eine kleine Plazebo-kontrollierte Studie konnte zeigen, dass es 15 Minuten, 30 Minuten und 24 Stunden nach Applikation zu einer signifikanten Schmerzreduktion kommt.**

\*\* Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Repetitive Transnasal Sphenopalatine Ganglion Blockade With Tx360 as Acute treatment for chronic migraine. Headache. 2014. Epub ahead of print.

Zusammenfassung: Das Ganglion sphenoplatinum (SPG) stellt eine wichtige neuronale Schaltstelle mit multiple anatomischen Verbindungen in verschiedene funktionelle Systeme (sensorisch, sympathisch und parasympathisch) dar. Für die elektrische Neuromodulation des SPG konnte bereits eine Wirksamkeit in der Akuttherapie und prophylaktischen Therapie der chronischen Clusterkopfschmerzen nachgewiesen werden. Auch im Kontext der Migränetherapie gibt es Hinweise aus frühen Studien, dass eine Blockade des Ganglions effektiv sein könnte. Diese amerikanische Arbeit untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von lokal appliziertem 0,5%tigem Bupivacain, welches über ein neues Plastikkathetersystem (Tx360®) in das SPG eingebracht wird, in der Akuttherapie bei chronischer Migräne in einer Placebo-kontrollierten Studie. 41 Patienten mit chronischer Migräne gemäß der ICHD-II Appendix-Kriterien wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Verumgruppe (0,3 cc 0,5%tiges Bupivacain) oder Placebo (NaCl) randomisiert. Über die folgenden 6 Wochen wurden in Rahmen von Behandlungsvisiten jeweils 12malig Kopfschmerzen mit dem System behandelt. Es wurden dabei allerdings nicht nur Migräne Attacken,

sondern jeder vorliegende Kopfschmerz, behandelt. Im Schnitt hatten die Patienten 23,63 Kopfschmerztage im Monat, von denen 15,24 migränetytische waren.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Gruppenvergleich der aus den Behandlungsvisiten gepoolten Schmerzintensitäten (NRS) vor (Baseline) sowie 15, 30 Minuten und 24h nach Behandlung. In der Analyse zeigte sich in der Verumgruppe (im Vergleich zu Placebo) eine Reduktion der Schmerzintensität zu allen Zeitpunkten, wobei in der Verumgruppe bereits zum Zeitpunkt der Baseline eine verminderte NRS vorlag. Zudem konnten die Autoren innerhalb der Verumgruppe eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität im Vergleich zur Baseline zu allen 3 Postinterventionszeitpunkten finden. Ähnliches gilt allerdings für die Placebo-Gruppe, wo sich lediglich nach 24 Stunden ein Intensitätssteigerung verglichen zu den beiden anderen evaluierten Zeitpunkten fand. Sowohl für den HIT-6, als auch für den PGIC (Patient Global Impression of Change) fand sich ein positiver Trend für eine Wirksamkeit der Methode. In beiden Behandlungsgruppen wurde gleich häufig zusätzliche Akutmedikation eingenommen. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen fand

sich kein Unterschied bzgl. des Auftretens von AEs.

Kommentar: Die Behandlung der chronischen Migräne stellt weiterhin eine große Herausforderung an den Therapeuten dar, da viele Patienten auf die vorhandenen Möglichkeiten der Akutmedikation sowie prophylaktischen Medikation nicht (mehr) ausreichend ansprechen. Weitere Therapieoptionen wären in diesem Kontext durchaus wünschenswert. Allerdings hat die vorgestellte erhebliche methodologische Mängel, so dass ihre Aussagekraft doch deutlich eingeschränkt ist. Ein Hauptkritikpunkt ist sicherlich, dass unklar bleibt zu welchem Zeitpunkt der Migräneattacke die Therapieintervention erfolgte und ob wirklich immer Migräneattacken behandelt wurden. Aufgrund der nur kleinen Gruppengrößen (Verum n=26, Plazebo=12) fehlt die Möglichkeit bzgl. klinischer Faktoren wie z.B. Medikamentenübergebrauch zu stratifizieren. Auch fehlen Angaben darüber, ob vor der Behandlung andere Akutmedikamente eingenommen wurden. Zudem problematisch sind die Teils nicht konkludenten

Ergebnisse. Der in der Verum-Gruppe bereits bestehende niedrigere Baseline-NRS-Score im Vergleich zur Plazebogruppe wird von den Autoren als möglicher prophylaktischer Effekt der Methode im Behandlungsverlauf diskutiert. Bei einer dynamischen Erkrankung wie der Migräne scheint es aber auch durchaus möglich, dass die Verumgruppe zu den Behandlungsvisiten schlicht erkrankungsbedingt weniger starke Kopfschmerzen litt. Aber letztlich hätte nur ein prophylaktischer Effekt wirklich Sinn für eine weitere Therapie mit der Behandlungsmethode, da ansonsten das Verfahren doch zu aufwendig erscheint.

Die vorliegenden Studiendaten suggerieren einen gewissen Effekt der Behandlungsmethode, welche insbesondere für Patienten mit drohendem Medikamentenübergebrauch in Zukunft eine Therapieoption sein könnte. Allerdings werden weitere Studien nötig sein, um die vorliegenden Daten zu bestätigen und zu überprüfen, ob eine Umsetzung im Alltag überhaupt möglich ist. (SN)

### **Ist ASS zentral wirksam?**

**ASS ist eines der gebräuchlichsten Analgetika, welches sowohl zur Akuttherapie der Migräne als auch diverser anderer Schmerz-Syndrome effektiv eingesetzt wird. Früh wurde der periphere Wirkmechanismus der Substanz beschrieben. Diese fMRT-basierte Studie versucht die beste-**

## **hende Hypothese eines zusätzlichen zentralen Wirkmechanismus zu stärken.**

\*\*\*Kröger IL , May A. Central effects of acetylsalicylic acid on trigeminal-nociceptive stimuli, The Journal of headache and pain 2014, 15:59.

Zusammenfassung: Seit vielen Jahren wird ASS zur Behandlung von Schmerzen und Migräne sehr erfolgreich eingesetzt. Neben dem früh beschriebenen peripheren Wirkmechanismus über die Hemmung der Cyclooxygenase und resultierender verminderter Prostaglandinsynthese wird zudem ein zusätzlicher zentraler Mechanismus diskutiert. Einerseits sind gehemmte Enzyme auch zentral exprimiert, andererseits wird aber auch eine Beeinflussung des serotonergen Systems vermutet.

Um diesen Mechanismus genauer zu beleuchten, wurden 22 gesunde Probanden in einer Crossover, randomisierten doppelblinden und plazebo-kontrollierten trigeminal nozizeptiven fMRT (3T) Studie untersucht. Getestet wurde die Infusion von

500mg ASS gegen Natriumchlorid-Lösung. Die Substanzen wurden im Schnitt ca. 15 min vor Beginn des fMRTs infundiert. Als Paradigma diente ein durch die Autoren etabliertes Design mit Verwendung von intranasalem Ammoniak als Schmerzstimulus. Als Kontrollbedingung wurden Rosenduft und Luft sowie eine visuelle Stimulation (Schachbrettmuster) genutzt. Während der MRT-Sitzung erfolgte ein Bewertung der Schmerzintensität mittels NRS (0-100). Zwischen den beiden Therapiegruppen zeigte sich kein Unterschied in der subjektiven Einschätzung der Schmerzintensität. Es fand sich aber eine reduzierte Aktivierung im anterioren cingulären Cortex und im sekundär somatosensiblen Cortex nach Gabe von ASS im Vergleich zu Plazebo.

Die Effekte zeigten sich sowohl bei in einer unkorrigierten Analyse als auch nach Korrektur für multiple Vergleiche signifikant, wobei diese nur i.S. einer Small-Volume-Analyse durchgeführt wurde. Die in Vorstudien gesehene BOLD-Signal-Veränderungen im primären somatosensiblen Cortex konnten nicht reproduziert werden. Die Autoren der Studie schlossen aus den Studienergebnisse, dass ASS auch einen zentralen Wirkmechanismus haben müsse.

Kommentar: Die Autoren greifen mit dieser Arbeit eine sehr interessante und prinzipiell schwer zu untersuchende Fragestellung auf. Sie deuten die demonstrierten Unterschiede der zerebralen Aktivierung durch den trigeminalen Reiz nach Gabe von ASS im vgl. zu Placebo als möglichen Hinweis auf den postulierten zusätzlichen zentralen Wirkmechanismus von ASS. Dieses wird einerseits mit der Funktion der identifizierten Areale begründet (ACC: emotionale

Schmerzkomponente, antinozizeptive und schmerzantizipatorische Funktion; S2: Intensitätskodierung und Integration der somatosensorischen Stimuli), andererseits werden in der Diskussion viele vorangegangene Studien (EVOPs, EEG) bemüht welche zusätzliche auf einen zentralen Wirkmechanismus das ASS hinweisen. Leider bleibt dem Leser verborgen, warum die hier gesehenen Effekte zwingend durch den diskutierten zentralen Wirkmechanismus bedingt sein müssen auch wenn dies natürlich möglich wäre. Zwar zeigen die Daten Veränderungen in der zentralen Schmerzverarbeitung, allerdings ist dies kein eindeutiger Nachweis einer primär dort stattfindenden ASS-Wirkung. Denkbar wären auch, dass die gesehen Effekte sekundäre Folge von primär peripher gelegenen Veränderungen im nozizeptiven System sind. Leider berichten die Autoren nicht über die Ergebnisse der Kontrollbedingungen (Rosenduft und visuelles Para-

digma) die in dieser Fragestellung (zentral vs peripher) durchaus interessant erscheinen und die Einordnung der Ergebnisse möglicherweise leichter machen würden. Letztlich hilft diese Studie trotz sehr interessanter Studienergebnisse nicht weiter,

die Fragestellung nach einem möglichen zusätzlichen zentralen Wirkmechanismus von ASS abschließend zu klären. (SN)

## 5. Migräne und Frauen

### Medikamente zur Akut-Therapie und Prophylaxe der Migräne bei Frauen die stillen

**Diese Übersichtsarbeit stellt zusammenfassend dar, welche Medikamente zur Akut-Therapie und Prophylaxe der Migräne bei Müttern, die noch stillen verwendet werden dürfen.**

\*\*\*\* Davanzo R, Bua J, Paloni G, Facchina G. Breastfeeding and migraine drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(11):1313-1324.

Zusammenfassung: Migräne hat ihre höchste Prävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter. Daher ist es wichtig zu wissen, welche Medikamente zur Akut-Therapie und zur Prophylaxe bei Frauen die stillen, verwendet werden dürfen. Zu diesem Zweck führten die Autoren eine gro-

ße Literaturrecherche durch. Sie kamen für die Akut-Therapie zu folgende Schlussfolgerungen: Acetylsalicylsäure in niedrigen Dosen ist sicher, dies gilt auch für Ibuprofen, sehr wahrscheinlich sicher sind die Diclofenac, Ketoprofen, Naproxen, Triptane. Im Bereich

der Betablocker sind Metoprolol und Propranolol sicher und Atenolol und Nadolol kontraindiziert. Die Kalzium-Antagonisten Cinnarizin und Flunarizin sind kontraindiziert. Wahrscheinlich sicher sind: Topiramamat und Valproinsäure. Bei den Antidepressiva ist Amitriptylin sicher und Venlafaxin wahrscheinlich sicher. Bei den anderen Medikamenten sind sicher: Acetaminophen und Koffein, Ergotamin ist kontraindiziert.

Kommentar: Diese wichtige Übersichtsarbeit stellt alle Studien zusammen, in denen die Plasmaproteinbindung, die Bioverfügbarkeit und die Konzentration der Medikamente in der Muttermilch sowie die Halbwertszeiten erfasst wurden. Daraus ergeben sich praktische Hinweise darauf, welche Medikamente zur Akut-Therapie und Prophylaxe von stillenden Müttern verwendet werden können. (HCD)

### **Menstruation und Migräne**

**Insgesamt 422 brasilianische Studentinnen wurden in dieser Studie bezüglich Kopfschmerzen befragt. Fast einem Drittel der Studentinnen berichteten über menstruelle oder mit der Menstruation assoziierte Kopfschmerzen, die zu meist einer Migräne zugeordnet werden konnte. Dabei fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Menstruationszyklus und den Kopfschmerzen. Die Menarche trat bei Migränepatientinnen früher auf im Vergleich zu gesunden Mitsudentinnen. In der Schwangerschaft persistierte eine Migräne mit Aura deutlich häufiger als seine Migräne ohne Aura.**

\*\*\*Melhado EM, Bigal ME, Galego AR, Galdezzani JP, Queiroz LP. Headache classification and aspects of reproductive life in young women. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:17-23.

Zusammenfassung: Die brasilianische Arbeitsgruppe untersuchte das Auftreten von Kopfschmerzen bei jungen Frauen mit einem Augenmerk auf den Menstruationszyklus. Frauen sind überproportional häufig von Kopfschmerzen betroffen, der Hormonzyklus erklärt z.T. die Geschlechtsprädominanz insbesondere bei der Migräne. Es bestehen Unterschiede zwischen dem Auftreten von Migräne mit und ohne Aura sowie dem ausschließlichen Auftreten einer menstruellen Migräne.

Die menstruelle Migräne findet sich im Appendix der ICDH-III beta. Von einer „pure menstrual migraine“ (PMM) spricht man, wenn Attacken ausschließlich zur Menstruation auftreten, von einer „associated menstrual migraine“ (AMM) spricht man, wenn Migräneattacken gehäuft, aber nicht ausschließlich zur Menstruation

auftreten. Darüber hinaus werden oft nicht-migräneartige Kopfschmerzen zur Menstruation beobachtet.

Brasilianischen Studentinnen, im Alter von 18-45 Jahren, wurden eingeladen, einen strukturierten Fragebogen zu beantworten. Sowohl Frauen, die über Kopfschmerzen klagten, als auch Frauen ohne Kopfschmerzen konnten an der Studie teilnehmen. Der Fragebogen bestand aus 42 Fragen. Zehn Fragen erfassen die Demographie, 22 Fragen detaillierte Informationen zu den Kopfschmerzen und 10 Fragen Daten zum zeitlichen Zusammenhang zwischen Menstruationszyklus und Kopfschmerzen. Die Kopfschmerzen wurden klassifiziert in Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura, wahrscheinliche Migräne, chronic daily headache (Chronische Migräne, chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp,

mit zusätzlicher Migräne und Medikamentenübergebrauchskopfschmerz). Darüber hinaus wurden Kopfschmerzen vom Spannungstyp, wahrscheinliche Kopfschmerzen vom Spannungstyp und idiopathisch stechende Kopfschmerzen sowie unklassifizierbare Kopfschmerzen erhoben.

Als menstruelle Kopfschmerzen wurde die Kopfschmerzen gewertet, die im Zeitraum von 2 Tagen vor bis 3 Tagen nach Beginn der Menstruation auftraten. Der Menstruationszyklus wurde in kurze Zyklen ( $\leq 21$  Tage), reguläre Zyklen (21-32 Tage) und lange Zyklen ( $> 32$  Tage) eingeteilt. Die Menstruation in kurz (1-4 Tage), intermediär (5-6 Tage) und lang ( $\geq 7$  Tage) klassifiziert. Erhoben wurden zusätzlich das Alter zur Menarche, die Anzahl der bisherigen Schwangerschaften, Kopfschmerzen im Schwangerschaftsverlauf, Kopfschmerzen in der Schwangerschaft abgenommen, zugenommen oder unverändert blieben.

555 Studentinnen erhielten den Fragenbogen, 422 beantworteten ihn. Das mittlere Alter lag bei 22 Jahren. Die Gesamtprävalenz von Kopfschmerzen lag bei 79,1%, die Prävalenz für Migräne ohne Aura bei 27,9%, für Migräne mit Aura bei 17,8%, für wahrscheinliche Migräne bei 16,9%. 6,8% wurden als chronic daily headache klassifiziert. Alle anderen Kopfschmerzen traten selten auf. 31,8% der Frauen litten unter rein menstruellen oder menstruell-assoziierten Kopfschmerzen. Die meisten menstruellen Kopfschmerzen konnten als Migräne klassifiziert werden. 13,3% als Migräne ohne Aura, 7,8% als Migräne mit Aura, 6,4% als wahrscheinliche Migräne. 3,1% berichteten einen menstruell auftretenden Kopfschmerz vom Spannungstyp. Patientinnen mit Migräne mit Aura oder chronic daily headache hatten signifikant häufiger eine lang andauernde Menstruation ( $\geq 7$  Tage), verglichen mit kopfschmerzfremden Kontrollen und den

Patientinnen mit anderen Kopfschmerzerkrankungen. Die Gesamtlänge des Menstruationszyklus zeigte keinen Zusammenhang zum Auftreten von Kopfschmerzen. Die Menarche trat im Median mit 12,3 Jahren auf. Migränepatienten (mit oder ohne Aura) waren zum Zeitpunkt der Menarche durchschnittlich jünger. Frauen mit chronic daily headache oder Migräne mit Aura berichteten häufiger als andere Frauen über Kopfschmerzen in der Schwangerschaft. Die Autoren heben in der Diskussion hervor, dass rein menstruelle Kopfschmerzen häufiger einer Migräne ohne Aura entsprechen. Die Migräne mit Aura tritt insgesamt im Studienkollektiv häufig auf, wird jedoch seltener als rein menstruelle Migräne beobachtet und erfüllt eher die Kriterien einer menstruations-assoziierten als die einer reinen menstruellen Migräne. Den Zusammenhang zwischen dem frühen Eintritt der Menarche und einer Migräne mit Aura können die Autoren nicht erklä-

ren. Auch – was bereits in anderen Studien berichtet wurde – warum eine Migräne mit Aura und chronic daily headache in der Schwangerschaft weiterauftreten hingegen eine Migräne ohne Aura meist abnimmt, bleibt offen.

Kommentar: Der Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Kopfschmerzen und dem Menstruationszyklus ist ein häufiges Thema in der klinischen Praxis. Meist macht man die Erfahrung, dass eine menstruelle Migräne stärker ausgeprägt ist, unzureichend auf die Medikation anspricht und die Patientinnen über nicht erfolgreiche Therapieversuche berichten. Die Daten aus dieser Untersuchung sind wichtig, da sie die Zusammenhänge zwischen Kopfschmerz und Zyklus detaillierter beschreibt. Erschreckend ist die hohe Frequenz des chronic daily headache in dieser Population, eine Diagnose, die bei uns doch deutlich seltener gestellt wird. 73,1% der Frauen nahmen ein orales Kontrazeptivum

ein, leider wurde keine Einschätzung erfragt, ob die Einnahme günstigen oder ungünstigen Einfluss auf die Kopfschmerzen hatte. Auch über die möglicherweise effektivste Akuttherapie und Prophylaxe gibt die Studie

leider keine Auskunft. Insgesamt ein guter Ansatz nochmal Daten zu gewinnen, aber wie man auf die Erfassung der erfolgreichen/nicht erfolgreichen Therapie verzichten konnte, bleibt etwas rätselhaft (CG).

## 6. Trigeminusneuralgie

### **Botulinum-Toxin-A-Injektionen: eine neue Therapieoption zur Behandlung der Trigeminusneuralgie?**

**Diese offene Studie untersucht in einem offenen Design die Langzeitwirkung von lokalen Botulinumtoxin-Injektionen bei Patienten mit klassischer Trigeminusneuralgie. Nach Injektion finden sich sowohl kurzfristig als auch nach über einem Jahr vielversprechende Therapieeffekte. Allerdings müssen diese Studienergebnisse noch in einer placebo-kontrollierten Studie bestätigt werden.**

\*\*\*Li S., Lian Y-J, Chen Y., Zhang H.-F., Ma Y.-Q., He C.-H., Wu C.-J., Xie N.-C., Zheng Y.-K., Zhang Y. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with Trigeminal Neuralgia with 14-month follow-up. The Journal of Headache and Pain 2014, 15:43

Zusammenfassung: In den vergangenen Jahren sind lokale Botulinum-Toxin-Injektionen als schmerzpro-

phylaktische Behandlung der Trigeminusneuralgie in zahlreichen kleineren, meist offenen Studien untersucht wor-

den. Diese Studie veröffentlicht erstmalig Langzeit-Follow-up-Daten eines vergleichsweise großen Patientenkollektives von 88 Patienten.

Lokale Botulinumtoxin-Injektionen werden als wirksames, und aufgrund fehlender systemischer Nebenwirkungen gut verträgliches, Therapeutikum diskutiert. Die pharmakologische Hauptwirkung ist eine Inhibition der präsynaptischen Ausschüttung von Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte. Jedoch wurden experimentell auch inhibitorische Wirkungen auf andere, an der Vermittlung von Schmerz beteiligter Neurotransmitter beschrieben, ebenso wie eine klinische Wirksamkeit in der Behandlung neuropathischer Schmerzen.

Diese Arbeitsgruppe der neurologischen Klinik des First Affiliated Hospital der Zhengzhou Universität in China behandelte über einen Zeitraum von ca. drei Jahren 88 Patienten mit klassischer

Trigeminusneuralgie mittels Botulinum-Toxin-Injektionen. Diese Studie wurde offen durchgeführt und das chinesische Botulinum-Toxin Henli® verwendet (Konzentration 50 U/ml, Units sind äquivalent zu Allergan®-Einheiten) Es wurden Triggerpunkte im Versorgungsgebiet des betroffenen Trigeminusastes identifiziert und pro Punkt 2,5-5 U subkutan injiziert. Pro Patient wurden 15-20 Injektionspunkte ausgewählt. Insgesamt schwankten die Dosen zwischen 25 und 175 U.

Als Bewertungskriterium wurde eine von 0 bis 10 nummerierte visuelle Analogskala zur Beurteilung der Schmerzintensität herangezogen und eine Reduktion im VAS-Score von über 50% als Therapieansprechen gewertet.

Ergebnisse: Ein Ansprechen wurde bei 92% der Patienten (n=81) nach einem Monat und 100% der Patienten nach 2 Monaten erzielt. Bei 47% Patienten (n=41) bestand nach 2 Monaten eine voll-

ständige Attackenfreiheit. Ab dem dritten Monat fallen die Ansprechraten von zunächst 76% bis auf 34% nach 14 Monaten.

Die berichtete Verträglichkeit war insgesamt sehr gut: 3 Patienten berichteten eine transientes Ödem im Injektionsareal und 10 Patienten litten unter einer fazialen Asymmetrie im Injektionsbereich, welche sich im Schnitt nach 6 Wochen vollständig zurückbildete.

Kommentar: Diese Studie liefert erneut Hinweise auf eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Botulinum-Toxin-Injektionen in der Schmerzprophylaxe der klassischen Trigeminusneuralgie. Die über drei Monate andauernden, konstant hohen Ansprechraten würden es zu einer praktikablen Option als Add-on Therapie machen mit einer möglicherweise über die pharmakologische Hauptwirkung fortdauernde analgetischen Wirksamkeit.

Nichtdestotrotz bestehen erhebliche Mängel am Studiendesign und den publizierten Studiendaten. Zunächst handelt es sich hierbei um eine offene Studie und ein möglicherweise bedeutsamer Placebo-Effekt ist somit nicht quantifizierbar.

Des Weiteren ist die Studienpopulation nur unzureichend charakterisiert: Es fehlen Daten zur Attackenfrequenz („Baseline“) vor Behandlungsbeginn, ebenso zu vorangegangenen Therapien und bestehender Begleitmedikation der Trigeminusneuralgie bzw. Änderung dieser im Studienzeitraum. Ohne diese Daten ist es leider nur schwer nachvollziehbar, welchen Anteil die Botulinum-Toxin-Injektionen am Therapie-Erfolg haben, so dass weiterhin die Notwendigkeit randomisierter kontrollierter Studien mit transparentem Studiendesign besteht. (JB)

## **Neue MRT-Kriterien zur Bewertung des Gefäß-Nerven-Kontaktes bei Trigeminasneuralgie.**

**Das gemeinsame Vorliegen eines Gefäß-Nerven-Kontaktes im Bereich der Eintrittszone des Nervus trigeminus in den Hirnstamm und eine zusätzliche Nervenatrophie scheinen einen hohen prädiktiven Wert für die Diagnose einer klassischen Trigeminasneuralgie zu haben.**

\*\*\*Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, Truini A, Morino S, Saltelli G, Romano A, Trasimeni G, Vanacore N, Bozzao A. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: A blinded case-control study and meta-analysis. Pain 2014, 155:1464-1471.

Zusammenfassung: Die vorliegende Studie versuchte die Relevanz eines Gefäß-Nerven-Kontaktes bei 24 Patienten mit Trigeminasneuralgie (TN) im Vergleich zu 24 gesunden Kontrollen herauszufinden. Hintergrund der Studie ist, dass auch gesunde Probanden häufig einen Gefäß-Nerven-Kontakt aufweisen, ohne dass eine TN auftritt, so dass die Wertigkeit des MRTs mit Nachweis eines Gefäß-Nerven-Kontaktes zur Diagnosestellung einer TN nicht abschließend beurteilt werden kann.

Die Autoren dieser Studie untersuchten nun, ob es einen Unterschied für das Auftreten der Erkrankung macht ob der Gefäß-Nerven-Kontakt genau im Bereich des Wurzeintritts im Hirnstamm (root-entry-zone, REZ) oder jenseits davon (non-REZ) liegt. Es wurde außerdem evaluiert ob der Nerv bei Patienten mit TN häufiger anatomische Veränderungen (Dislokation oder Atrophie) aufweist oder nicht. In einer zusätzlich durchgeführten Meta-Analyse wurden auch andere, ältere Studien hinsichtlich dieser

Fragestellung evaluiert. Es zeigte sich, dass REZ Kontakt, Dislokation des Nerven durch das Gefäß und Nervenatrophie an der Kontaktstelle des Gefäßes mit dem Nerven jeweils unabhängig voneinander mit dem Auftreten einer TN assoziiert waren ( $p=0,027$ ;  $p=0,005$ ;  $p=0,035$ ). Während die Sensitivität aller drei Kriterien niedrig war, zeigte sich aber, eine sehr hohe Spezifität und ein hoher positiver prädiktiver Wert von 100% wenn REZ Kontakt und Nervenatrophie beide vorhanden waren. Die Meta-Analyse bestätigte, dass der REZ Kontakt bei 76% der TN-Patienten vorhanden war, während dies nur bei 17% der asymptomatischen Patienten der Fall war ( $p<0,001$ ). Anatomische Veränderungen wurden bei 52% der TN-Patienten gefunden im Vergleich zu 9% bei gesunden Kontrollen. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Nachweis eines Gefäß-Nerven-Kontaktes im Bereich der Wurzeintrittszone sehr

wahrscheinlich eine manifeste TN nachweisen kann.

Kommentar: Diese sehr interessante Studie versucht die Relevanz eines vorliegenden Gefäß-Nerven-Kontaktes für die Diagnose einer Trigeminusneuralgie zu klären und somit die Durchführung eines MRTs mit CISS Sequenz und Hirnstammfeinschichtung zur Diagnosesicherung zu rechtfertigen. Wie ältere pathoanatomische Studien vorher bereits angedeutet haben, wurde hier gefunden, dass einem Gefäß-Nerven-Kontakt an der Wurzel-eintrittszone eine besondere Bedeutung zukommt und hierdurch eine große Wahrscheinlichkeit vorliegt wirklich an einer Trigeminusneuralgie zu erkranken. Auch anatomische Veränderungen des Nerven, wie Atrophie oder Dislokation tragen hierzu bei und sollten im Rahmen der neuroradiologischen Befundung mit berücksichtigt werden. Leider handelt es sich bei dieser Studie nur um eine kleine, wahrscheinlich nicht reprä-

sentative Stichprobe. Letztlich kann nur eine große, prospektive, kontrollierte, Studie die Relevanz dieser Phänomene mit abschließender Sicherheit nachweisen. (MO)

## 7. Clusterkopfschmerz

**Norwegens Clusterkopfschmerz-Patienten sind überwiegend zufrieden mit der ärztlichen Versorgung!**

**Die überwiegende Anzahl der Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz in Norwegen ist zufrieden mit der derzeitigen Behandlung. Im Vergleich zur norwegischen Allgemeinbevölkerung setzen Clusterkopfschmerzpatienten komplementärmedizinische und alternativmedizinische Verfahren seltener ein. Eine Ausnahme stellt die Akupunktur dar die vergleichsweise häufig von Clusterkopfschmerzpatienten eingesetzt wird. Daten zu Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerz liegen leider nicht vor.**

\*\*\*Bekkelund SI, Ofte HK, Alstadhaug KB. Patient satisfaction with conventional, complementary, and alternative treatment for cluster headache in a Norwegian cohort. Scand J Prim Health Care 2014;32:111-6

Zusammenfassung: Kollegen der Neurologie in Tromsø und in Bodø befragten Clusterkopfschmerzpatienten nach ihrer Therapiezufriedenheit mit der Behandlung, der ärztlichen Betreuung und nach ihren Erfahrung sowie ihrer Zufriedenheit mit dem Einsatz von komplementärmedizinischer und alternativer Therapie (CAM; Complementary and Alternative Medicine). Aus den Datenbanken der beiden beteiligten Kliniken konnten 196 Patienten mit Clusterkopfschmerzen identifiziert werden, von

denen letztlich 70 nach Bestätigung der Diagnose in einem Telefoninterview an der Fragebogenstudie teilnahmen. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz, die älter als 18 Jahre alt waren und die die Diagnosekriterien der ICHD-II erfüllten. Unzureichende Sprachkenntnisse sowie chronische Clusterkopfschmerzpatienten waren ausgeschlossen. Folgende soziodemographischen Daten wurden erfragt: Alter, Alter bei Erstauftreten des Clusterkopfschmerzes, Bildungsniveau, Berufstätigkeit, Alkohol und Nikotinkonsum, Dauer der Clusterepisoden, Wirksamkeitseinschätzung der Medikation auf einer Skala von 0-10 (0= ohne Effekt, 10= komplette Schmerzfreiheit), Gebrauch von Triptanen und Sauerstoff, Einsatz prophylaktischer Medikation, Begleiterkrankungen, Zufriedenheit mit der Kopfschmerzbehandlung durch Neurologen und Allgemeinärzte. Als CAM Therapien

wurden in dieser Studie definiert: Akupunktur, Homöopathie, Chirotherapie, Manual Therapie, darüber hinaus gab es die Möglichkeit zu Freitexteinträgen.

Bei den Patienten handelt es sich überwiegend um Männer (Geschlechtsverhältnis 4,8:1). 70% setzten Triptane zur Akuttherapie ein, 30% Sauerstoff, die Effektivität der Akutmedikation wurde auf der Skala von 0-10 mit 8 angegeben, die der prophylaktischen Medikation mit 6,1. Nur 9 der 70 Patienten berichteten Effektivitätsscores für die aktuelle medikamentöse Behandlung <5. Insgesamt 63% der Patienten waren mit ihrer Behandlung beim Hausarzt zufrieden, 71% zufrieden mit ihrem Neurologen. 56% gaben an, sowohl mit Hausarzt, als auch Neurologen zufrieden zu sein. Am häufigsten wurde die verspätete Diagnosestellung von den Patienten beklagt; die Diagnose Clusterkopfschmerz wurde im Mittel vier Jahre nach Erkrankungsbeginn gestellt. 39% aller

Befragten berichteten über den Einsatz von komplementärmedizinischen und alternativen Behandlungen, 20% gaben an, mehr als zwei Verfahren eingesetzt zu haben. 37% aller Nutzer von CAM gaben an, davon zu profitieren. Die Dauer der Clusterepisoden bei diesen Patienten war signifikant länger ( $p = .02$ ). Die Nutzung von CAM war nicht verknüpft mit dem Alter, dem Bildungsstand, dem Gebrauch leitliniengerechter, konventioneller Behandlung, der Dauer von Clusterattacken oder dem Ausmaß der Verzögerung bis zur korrekten Diagnosestellung.

Akupunktur war mit 29% (20 von 70 Patienten), das am häufigsten genutzte CAM Verfahren, 19% setzten Chirotherapie ein. Je ein Patient gab Cannabisgebrauch, Physiotherapie, Tiefseetauchen, Reflextherapie und zahnärztliche Behandlung als Behandlungsverfahren an. 20% der Patienten setzten mehr als zwei alternativmedizinische Verfahren ein, 10% drei oder

mehr. 37% gaben eine Verbesserung ihrer Kopfschmerzen durch CAM Verfahren an, überwiegend Akupunktur. Die Autoren stellen in der Diskussion fest, dass die überwiegende Anzahl der Patienten zufrieden mit der derzeitigen Behandlung sind. Im Vergleich zur norwegischen Population setzen Clusterkopfschmerzpatienten komplementärmedizinische und alternativmedizinische Verfahren seltener ein als die Allgemeinbevölkerung, jedoch kam Akupunktur häufiger zum Einsatz als in der übrigen Bevölkerung.

Kommentar: Die Studie bestätigt einige bekannte Erfahrungen, bringt aber auch neue Erkenntnisse zu den Bedürfnissen der Patienten mit Clusterkopfschmerzen. Rätselhaft bleibt, warum die Autoren Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz aus der Studie ausschlossen, möglicherweise hätten interessante Unterschiede gezeigt werden können. Die Patienten mit Clusterkopfschmerz sind

zu 63% mit der hausärztliche und zu 71% mit der neurologischen Betreuung zufrieden – damit sollten wir uns nicht zufrieden geben, zumal es sich um Patienten handelt, die in Kopfschmerzzentren vorstellig waren. Bedauerlich ist die immer noch lange Latenz bis zur Diagnosestellung, die die Patienten angeben. Zu hoffen ist, dass dies den Stand von vor einigen Jahren widerspiegelt und die heute neu Erkrankte rascher die korrekte Diagnose erhalten. Auch mit diesem Befund können wir uns nicht zufrieden geben und müssen die Anstrengungen auch der Selbsthilfegruppen unterstützen, die das Erkrankungsbild mehr in die öffentliche Wahrnehmung zu bringen versuchen.

Kopfschmerzpatienten setzen häufig CAM Verfahren ein, das konnte auch für Patienten in tertiären Kopfschmerzzentren in Deutschland gezeigt werden<sup>1</sup>. Intuitiv vermutet

man den CAM Einsatz eher bei den Frauen mit Migräne als bei den Männern mit Clusterkopfschmerz, insgesamt ist CAM in dieser Arbeit auch geringer verbreitet als in der Erhebung bei Patienten, die überwiegend an Migräne litten in Deutschland. Interessant ist der Befund, dass die Patienten doch zu 37% eine Verbesserung der Kopfschmerzen durch die CAM Verfahren angaben. Dies sollte Anlass sein, aufmerksam auch neue Entwicklungen spezieller Akupunkturverfahren zu beobachten, über die aktuell berichtet wird. Dass die hohe Beeinträchtigung der Patienten mit Clusterkopfschmerz eine Betreuung erfordert, die über eine rein medikamentöse Behandlung hinausgehen, wird auch von Selbsthilfegruppen berichtet und wurde in einem Symposium beim Deutschen Schmerzkongress diskutiert<sup>2</sup>.

(CG)

Literatur:

<sup>1</sup>Gaul C, Eismann R, Schmidt T, May A, Leinisch E, Wieser T, Evers S, Henkel K, Franz G, Zierz S. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia*. 2009;29:1069-78.

<sup>2</sup>Lüking M, Steiger B, Gaul C. Stellenwert und Möglichkeiten von psychotherapeutischen Interventionen bei Clusterkopfschmerz und orofazialen Schmerzen. *Schmerz* 2014;28(Supl1):39

## 8. Andere Kopfschmerzen

### Prolaktin und Kopfschmerzen

**Prolaktinerhöhungen bei Prolaktinomen bzw. ohne Tumornachweis gehen mit Kopfschmerzen einher, die unter einer Langzeittherapie mit Dopaminagonisten sistieren.**

\*\*\*Kallestrup MM, Kasch H, Osterby T, Nielsen E, Jensen TS, Jørgensen JO. Prolactinoma-associated headache and dopamine agonist treatment. *Cephalalgia*. 2013;34(7):493-502

Zusammenfassung: Die Kollegen aus Aarhus berichten über die Ergebnisse einer partiell retrospektiven Studie bezüglich der Kopfschmerzen bei 12 Patienten mit Prolaktinämie. Die Kopfschmerzbelastung vor dem Einschluss in die Interventionsstudie (Langzeittherapie mit Dopa-

minagonisten (meist Cabergolin)) wurde mittels eines Interviews retrospektiv erfasst. Die Kopfschmerzen unter der Therapie wurden in einem Follow up von im Mittel 9,4 Monaten beobachtet. 10 Patienten hatten Makroprolaktinome, 1 Patienten ein Mikroprolaktinom und 1

Patient eine idiopathische Hyperprolaktinämie. Alle Patienten berichteten ipsilaterale Kopfschmerzen (bezogen auf die Tumorausdehnung), wobei der Phänotyp 1 mal als Clusterkopfschmerz, 3 mal als SUNCT, 1 mal als Mischform aus SUNCT und Migräne und bei 4 Patienten als Migräne beschrieben wurde. 7 der 12 Patienten wurden unter Therapie innerhalb von 2,5 Monaten schmerzfrei, 11 der 12 Patienten berichteten nach 1 Jahr eine deutliche Besserung der Kopfschmerzen. Die Tumoren zeigten im Verlauf eine Volumenreduktion um ca. 47%, wobei diese nicht mit der Kopfschmerzbesserung korrelierte. Ebenso fand sich auch keine Korrelation zur Normalisierung des Prolaktinspiegels.

Die Autoren gehen von einer pharmakologischen Wirkung der Dopamin-Agonisten bezgl. der Kopfschmerzentstehung unabhängig von dem Einfluss auf den Tumor aus. Darüber hinaus scheinen mechanische Faktoren eine Rolle zu spielen.

Kommentar: Die Assoziation von Hypophysen-Tumoren und Kopfschmerzen (auch Clusterkopfschmerzen) ist in mehreren Fallserien und Studien beschrieben worden. Die Studien kommen dabei zum Teil zu nicht übereinstimmenden Ergebnissen. Ein Teil führt die Kopfschmerzen auf eine Volumenvermehrung intrasellär und damit Ausspannung des Diaphragma-Sellae zurück. Die hier beschriebenen Patienten sind daher nicht ungewöhnlich, wobei die Studie bedingt durch die retrospektive Erfassung der Kopfschmerzen und der kleinen Fallzahl limitiert ist. Die von den Autoren hier gegebene Erklärung der Einbeziehung des Sinus cavernosus oder sogar der sympathischen Fasern im Bereich der A. carotis interna ist etwas überraschend, da ja auch der Patient mit dem Mikroadenom entsprechende Kopfschmerzen zeigte und eine Invasion dieser Strukturen doch eine erhebliche Tumorausdehnung anzeigen würde. Die Autoren sind dabei auch

nicht kongruent, denn ein Mikroadenom bleibt auf die Sella begrenzt. Wahrscheinlicher ist doch, dass eine einseitige Reizung der Dura im Bereich der Hypophyse zu dieser Seitenbetonung der Kopfschmerzen führt. Interessant ist, dass die Prolaktinerhöhung möglicherweise Mechanismen triggert, wie sie auch bei primären Kopfschmerzen eine Rolle spielen und dass Dopamin-Agonisten

diese Mechanismen beeinflussen können. Dieses wurde früher auch therapeutisch ausgenützt und Lisurid in der Migräneprophylaxe eingesetzt. Andererseits findet man relativ häufig Prolaktinerhöhungen im Rahmen von Langzeittherapien mit Dopamin-Antagonisten, ohne dass dem Autor eine Assoziation mit Kopfschmerzen bisher aufgefallen ist.(AS)

#### Literatur:

<sup>1</sup> Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain*. 2005;128(Pt 8):1921-30.

<sup>2</sup> Schankin CJ, Reifferscheid AK, Krumbholz M, Linn J, Rachinger W, Langer S, Sostak P, Arzberger T, Kretzschmar H, Straube A. Headache in patients with pituitary adenoma: clinical and paraclinical findings. *Cephalalgia*. 2012;32(16):1198-207.