

# **KOPFSCHMERZ-NEWS**

*Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und  
Behandlung von Kopfschmerzen*

## **Herausgeber:**

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

## **Autoren dieser Ausgabe:**

- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Priv.-Doz. Dr. med. S. Förderreuther, Neurologischer Konsiliardienst Innenstadt-Klinikum, 80336 München (SF)
- Dr. med. C. Gaul, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (CG)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Hr. S. Nägel, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (SN)
- Priv.-Doz. Dr. med. M. Obermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München (AS)

## **Redaktion:**

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

• 20. Jahrgang • Nummer 3 • September 2011 • ISSN 1431-1623

**Mit finanzieller Unterstützung der**

- 1.) Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar
- 2.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen

**Das Benotungssystem lautet wie folgt:**

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

**Inhalt:****Seite:**

1. Migräne, Epidemiologie	4
2. Migräne, Klinik	7
3. Migräne, Akuttherapie	10
4. Migräne, Prophylaxe	11
5. Kopfschmerz vom Spannungstyp	23
6. Clusterkopfschmerz	25
7. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	30
8. Andere Kopfschmerzen	34
9. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel	35

© 2011, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

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

## Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der Kopfschmerz-News,

mit großer Freude darf ich Ihnen die Ausgabe 3/2011 der Kopfschmerz-News vorlegen und mich bei dieser Gelegenheit nochmals für die kontinuierliche finanzielle Unterstützung der Firmen MSD Sharp & Dohme GmbH und Bayer Vital GmbH bedanken.

Ein besonderes Highlight der diesmaligen Ausgabe der Kopfschmerz-News ist ein Bericht vom Internationalen Kopfschmerzkongress in Berlin im Juni d. J. von Frau Dagny Holle und Herrn Steffen Nägel. Dieser Kongress hat gezeigt, auf welchem hohem Niveau die internationale Kopfschmerz-Forschung sich bewegt und es gab viele exzellente Präsentationen von Arbeitsgruppen aus Deutschland. Dessen ungeachtet war aber der Besuch des Kopfschmerzkongresses von deutscher Seite enttäuschend. Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre der Kopfschmerz-News.

Essen, im September 2011

H. C. Diener

## 1. Migräne, Epidemiologie

\*\*\*\* Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells, L, Manack A, Proskorovsky I, Gladstone J, Buse DC, Varon SF, Goadsby PJ, Blumenfeld AM. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache* 2011;51:1058-77

### Zusammenfassung:

Berichtet wird eine Gesundheitskostenanalyse der episodischen und der chronischen Migräne aus den USA, erhoben über einen Zeitraum von 3 Monaten mit einem internetbasierten Fragebogen bei insgesamt 1.204 Teilnehmern aus den USA und 681 Teilnehmern aus Kanada. Daten weiterer Länder wurden in der Studie erhoben, werden jedoch nicht in dieser Arbeit berichtet. Es handelt sich um eine Arbeit kanadischer und amerikanischer Universitätskliniken sowie der Firma Allergan, die die Studie finanzierte. Die Studie ist ein Teil der International Burden of Migraine Study. Die Kopfschmerzdiagnose wurde mittels eines webbasierten Screening- Fragebogens erstellt. Die diagnostische Zuordnung in episodische und chronische Migräne erfolgte nach der Anzahl der Kopfschmerztage (< oder > 15 Ta-

ge/Monat). Komorbide Begleiterkrankungen wurden mit der Frage „wurde Ihnen von einem Arzt oder anderen professionellen Mitarbeiter des Gesundheitssystems mitgeteilt, dass Sie unter einem der folgenden Problemen leiden?“ in den Kategorien psychiatrische Erkrankung, Schmerzerkrankung, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Herz-Kreislaufkrankungen und „andere“ erfasst. Zusätzlich wurden die Kopfschmerzintensität in einer vierstufigen Skala und die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen mittels des MIDAS erfasst. Die Kosten wurden berechnet anhand angenommener Kosten für die entsprechenden Arztkontakte der jeweiligen Fachgebiete. Für die Medikation wurde eine von Spezialisten angenommene wahrscheinliche Durchschnittsdosis (auf Grund klinischer Praxis und Leitlinienempfehlungen) für die Kostenberechnung herangezogen. Spe-

zifische Zusatzuntersuchungen wie MRT, CR, EEG, EKG und Röntgen wurden explizit abgefragt und flossen in die Berechnungen ein. Berichtet werden lediglich die direkten Behandlungskosten, indirekte Kosten wie Kosten durch Ausfallzeiten oder Berufs- und Erwerbsunfähigkeit wurden nicht erfasst. Erfragt wurde die Anzahl und Art von Konsultation von niedergelassenen Ärzten, Notaufnahmen und stationäre Aufenthalte in den letzten 3 Monaten und sowie die Einnahme der akuten und prophylaktischen Medikation in den letzten 4 Wochen. Die US amerikanischen Patienten berichteten den Besuch bei einem Allgemeinmediziner in 26,2% (chronische Migräne) bzw. 13,9% (episodische Migräne) in den letzten 3 Monaten. Dieser Unterschied war signifikant ( $p < .001$ ). In Kanada suchten 48,2% der Patienten mit chronischer Migräne und 12,3% der Patienten mit episodischer Migräne im 3-Monats-Zeitraum einen Allgemeinarzt auf ( $p < .0001$ ). Die totalen durch Kopfschmerz verursachten direkten Behandlungskosten lagen für chronische Migräne in den USA bei \$ 1.036 in 3 Monaten für und bei \$ 383 für die episodische Mi-

gräne ( $p < .001$ ). In Kanada lagen die Kosten bei \$ 471 (chronische Migräne) bzw. bei \$ 172 (episodische Migräne) ( $p < .001$ ). Die Autoren schlussfolgern, dass die chronische Migräne mit erheblich höherem Ressourcenverbrauch und höheren Kosten einhergeht als der episodische Verlauf. Sie stellen darüber hinaus die Hypothese auf, dass eine Therapie, die die Kopfschmerzfrequenz reduziert mit einer Reduktion von Gesundheitskosten einhergehen würde.

#### Kommentar:

Die Arbeit ist bezüglich der zugrunde liegenden Einzelkosten von Interesse. Der Besuch bei einem Allgemeinarzt fließt mit Kosten von 66 \$ in die Berechnung ein, eine Computertomographie mit 239 \$, die Durchführung einer Occipitalisnervenblockade mit erstaunlichen 251 \$. Die vergleichbare Kostentabelle für Kanada weist erhebliche Unterschiede auf und geht mit insgesamt deutlich niedrigen Kosten einher, was sich dann auch im Gesamtressourcenverbrauch niederschlägt. Die Studie zeigt also, wie problematisch direkte Vergleiche unterschiedlicher Gesundheitssysteme bezüglich der Kosten sind. Der 3-Monatszeitraum

zum Erfragen zurückliegender Arzt- und Krankenhausbesuche sowie der 4-Wochenzeitraum zum Erfragen der Medikation sind sinnvoll. Rätselhaft bleibt, warum die Dosierung der eingenommenen Medikation als Grundlage der Berechnung geschätzt und nicht erfragt wurde. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass bei Befragungszeiträumen von mehr als 6 Monaten keine sehr validen Angaben mehr zu erhalten sind. Befragt wurde in der Studie eine typische Migränepopulation mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren und einem deutlichen Überwiegen der Frauen (>90%). Es handelte sich um ein repräsentatives Kopfschmerzklientel. Es zeigt sich die erhebliche Auswirkung der Migränehäufigkeit auf die Berufstätigkeit. In Kanada waren 46% der Patienten mit episodischer Migräne vollzeitbeschäftigt, jedoch nur 32,7% der Patienten mit chronischer Migräne ( $P=0,022$ ). Die chronische Migräne war mit einem niedrigen Bildungsstatus verknüpft. Der MIDAS Score für die chronische Migräne war deutlich höher als für die episodische Migräne. Der Ressourcenverbrauch für chronische Migräne lag deutlich über dem der episodischen Migräne, wenn auch in

den USA auf deutlich höherem Ausgangsniveau als in Kanada, was sicherlich auf den höheren Einzelkosten beruht. Insgesamt ging der größte Teil der Kosten auf die Einnahme der Medikation zurück (72% der Kosten bei chronischer Migräne und 68% der Kosten bei episodischer Migräne in den USA). Eine erhöhte kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung gemessen mit dem MIDAS war deutlich mit höheren Kosten assoziiert. Psychiatrisch komorbide Störungen gingen mit einer 1,55-fachen Kostenerhöhung in den USA, jedoch ohne statistisch signifikante Kostenerhöhung in Kanada einher. Im Gegensatz zur Konklusion im Abstrakt formulieren die Autoren in der eigentlichen Arbeit zurückhaltender bezüglich dem möglichen Benefit einer Therapie auf die Kosten. Es ist naheliegend, dass eine z. B. eine Reduktion der Kopfschmerztage um ein Drittel mit einem deutlich niedrigeren Ressourcenverbrauch einhergeht. Dies bedarf jedoch tatsächlich der prospektiven Untersuchung und Kostenanalyse. Sollte der hohe Anteil an Erwerbsunfähigkeit z. B. im Wesentlichen auf dem hohen Anteil komorbider (z. B. psychiatrischer) Störungen beruhen, wird sich bei

diesem Patientenkontinuum mit chronischer Migräne auch mit einer Reduktion der Kopfschmerztagen keine wesentliche Veränderung in diesen Parametern einstellen und sich folglich allenfalls die direkten Kosten bezüglich der Einnahme von Akutmedikation reduzieren lassen. Die große Datenmenge ist sicher eine Grundlage für valide Berechnungen, entsprechend vergleichbare Daten aus Deutschland für die Migräne liegen leider nicht vor. Eine

erhebliche Schwäche hat die Arbeit dadurch, dass lediglich die direkten Kosten erfasst wurden. Gerade hinsichtlich der Erwerbstätigkeit können die indirekten Kosten die direkten Kosten beim Kopfschmerz sogar überschreiten und würden die Brisanz des Themas noch verdeutlichen. Aus unseren eigenen Untersuchungen in der Erhebung von Gesundheitskosten wissen wir jedoch wie komplex Erhebung und Interpretation solcher Daten ist. (CG)

## 2. Migräne, Klinik

\*\*\* Mehlsteibl D, Schankin C, Hering P, Sostak P, Straube A. Anxiety disorders in headache patients in a specialised clinic: prevalence and symptoms in comparison to patients in a general neurological clinic. *The Journal of Headache and Pain* 2011;12:323-329

### Zusammenfassung:

Depressive Erkrankungen als Komorbidität der Migräne sind gut bekannt, Angststörungen wurden bislang häufig wenig beachtet. Die Münchener Kollegen erfassten in ihrem Patientenkollektiv aus dem Kopfschmerzzentrum die Häufigkeit und die Ausprägung von Angststörungen. Verglichen wurden prospektiv 100 Kopfschmerzpatienten zwischen

April 2009 und Oktober 2009 mit 20 alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen aus der allgemeinen neurologischen Poliklinik. Ein Ausschlusskriterium war für beide Gruppen die Diagnose einer depressiven Erkrankung (ICD-10: F32–F38) sowie in der Kontrollgruppe das Vorliegen jeglicher Kopfschmerzerkrankungen sowie einer Demenz. Zur Erfassung der Symptomatik wurden der

PSWQ (Penn State Worry Questionnaire) als Screeninginstrument für die generalisierte Angststörung und der ACQ (Agoraphobic Cognitions Questionnaire) sowie der BSQ (Body Sensation Questionnaire) für Panikerkrankungen genutzt. Bei 37% der Kopfschmerzpatienten konnte eine generalisierte Angststörung diagnostiziert werden. Eine Panikstörung konnte bei 27% der Kopfschmerzpatienten mit dem BSQ und bei 4% mit ACQ festgestellt werden. Dies war signifikant häufiger verglichen zu Befunden der Allgemeinbevölkerung ( $p < 0.001$ ) sowie zum Kontrollkollektiv neurologischer Patienten ( $p < 0.005$ ). Der Score des BSQ korrelierte signifikant mit den Einnahmetagen der Akutmedikation ( $p < 0.005$ ). 13% der Kopfschmerzpatienten litten sowohl unter einer generalisierten Angststörung als auch unter einer Panikstörung. Die Autoren schlussfolgern, dass der Anteil der Patienten mit generalisierter Angststörung unter Kopfschmerzpatienten hoch ist und dass das Vorliegen einer Panikstörung einen Risikofaktor für einen Medikamentenübergangsbereichskopfschmerz darstellt. Angststörung und Panikerkrankung sind als komorbide Stö-

runge bei Kopfschmerzpatienten aus mehreren Gründen relevant. Zum einen konnten Arbeiten diese komorbide Störung als ungünstigen Prognosefaktor identifizieren, zum anderen gehen psychische Komorbiditäten mit höheren Gesundheitskosten einher und Patienten mit einer Angststörung als komorbide Störung zeigen eine höhere Beeinträchtigung als Patienten die „nur“ an Kopfschmerzen leiden. Zum neurobiologischen Zusammenhang zwischen Angststörung und Kopfschmerz wird ein höheres sympathisches Aktivierungsniveau bei generalisierter Angststörung und Panikstörung angenommen. Ein höheres Stresslevel erhöht die Wahrnehmung von Schmerzen, umgekehrt könnten wiederholte Schmerzattacken auch die Angst verstärken. Sowohl Schmerz als auch Angst können evaluationsbiologisch zu den wahren Funktionen des Körpers gerechnet werden. Ein genetischer Zusammenhang könnte auf der Ebene des Serotoninstoffwechsels (Polymorphismen des Serotonintransportergens) bestehen.

#### Kommentar:

Die Münchener Autoren machen auf das Problem der Angststörung unter den Kopfschmerzpa-

tienten aufmerksam. Dies wird im klinischen Alltag häufig vernachlässigt. Ärzten scheint es einfacher zu gelingen eine depressive Störung im Rahmen einer Konsultation zu bemerken, als eine generalisierte Angst- oder Panikstörung. Darüber hinaus sind viele mit der Differenzierung von Angsterkrankungen nicht vertraut. Aus klinischer Sicht sind diese Kenntnisse jedoch essentiell, da die Auswahl der Kopfschmerzprophylaxe unbedingt diese psychischen Störungen berücksichtigen muss. Ungünstige Erfahrung kann man z.B. mit dem Einsatz von Topiramamat machen, wenn scheinbar unerwartet schwere psychische Nebenwirkungen auftreten. Um einen ersten Eindruck von der Häufigkeit von generalisierter Angst- und Panikstörung zu erhalten, ist die Arbeit in Bezug auf die Kopfschmerzpatienten sicherlich gut, gleichwohl eine große-

re Patientenzahl die Sicherheit der Ergebnisse erhöhen würde. Etwas bescheiden ist die Kontrollpopulation von nur 20 Patienten aus der allgemeinen neurologischen Poliklinik. Dies ist die wesentliche Schwäche der Arbeit. Im klinischen Kontext sollte bedacht werden, dass diese Screeningfragebögen nicht das Stellen einer Diagnose zulassen. Es bedarf der Bestätigung durch ein klinisches Interview mit Prüfung der Diagnosekriterien. Erstaunlicherweise wird in der Arbeit nicht darauf hingewiesen, dass die Diagnose einer generalisierten Angststörung nach dem ICD-10 nicht gestellt werden, wenn eine Panikstörung vorliegt, beide Diagnosen können korrekterweise nicht (!) gleichzeitig vergeben werden - auch wenn von Seiten des Fragebogenscreenings Hinweise auf beide Erkrankungen bei immerhin 13% in der vorliegenden Studie bestehen. (CG)

### 3. Migräne Akuttherapie

\*\*\*\* Hewitt DJ, Sheena KA, David WD, Goadsby PJ, Yang JG, Bachmann R, Taraborelli D, Fan X, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31 (6): 712-722.

#### Zusammenfassung:

Calcitonin-gene related peptide (CGRP) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. Diese Substanz wirkt sowohl peripher an den Gefäßen aber auch zentral. Telcagepant war der erste CGRP-Antagonist, der in einem großen Untersuchungsprogramm bei Patienten mit Migräne getestet wurde. Dieser CGRP-Antagonist war genauso wirksam wie Triptane, hatte aber etwas weniger subjektive Nebenwirkungen. Einer Pressemeldung der Firma MSD ist zu entnehmen, dass die weitere Entwicklung von Telcagepant beendet wurde. Verantwortlich hierfür sind möglicherweise, die in den Langzeitstudien beobachteten, wenn auch sehr seltenen Erhöhungen der Leberwerte. MK-3207 ist eine Nachfolgesubstanz, die 40- bis 65-mal potenter ist als Telcagepant, wenn es um die Bindung an den CGRP-Rezeptor geht. Die vor-

liegende Studie ist die erste Dosisfindungsstudie, die multizentrisch, doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt wurde. In die Studie wurden 547 Patienten eingeschlossen. Die verwendeten Dosierungen von MK-3207 betragen 2,5, 5, 10, 20, 50, 100 mg sowie Placebo. Die Studie wurde mit einem adaptiven Design durchgeführt. Bei der ersten Interimanalyse wurden die beiden niedrigsten Dosen von 2,5 und 5 mg als unwirksam identifiziert. Bei der zweiten Interimanalyse wurde eine 200 mg Dosis hinzugefügt, da die Dosierung von 20, 50 und 100 mg nicht wirksam waren. Für den primären Endpunkt, nämlich schmerzfrei nach 2 Stunden, ergab sich ein signifikanter Effekt gegenüber Placebo für die 200 mg Dosis und für die 100 mg Dosis. Der Endpunkt wurde bei Placebo erreicht bei 9,8% der Patienten, bei 23,7% mit 100 mg und bei 36,2% bei 200 mg

MK-3207. Die höhere Dosis war auch für alle sekundären Endpunkte statistisch signifikant überlegen. Nebenwirkungen traten extrem selten auf und die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von der Gabe von Placebo.

#### Kommentar:

Die Nachfolgesubstanz von Telcagepant MK-3207 ist in

einer Dosis von 100 und 200 mg signifikant wirksamer als Placebo bei der Behandlung von akuten Migräneattacken. Das Nebenwirkungsprofil ist hervorragend. Erhöhungen der Leberwerte wurden nicht beobachtet. Als nächster Schritt erfolgen jetzt größere Phase III-Studien, die auch einen Vergleich mit Triptanen enthalten werden. (HCD)

## 4. Migräne Prophylaxe

\*\*\*\* Irimia P, Palma J-A, Fernandez-Torron R, Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. BMC Neurology 2011, 11:94

#### Zusammenfassung:

Die Autoren analysieren in ihrem Kopfschmerzzentrum in Pamplona, Spanien, die Erstkontaktpatienten vom Oktober 2008 bis Oktober 2009 unter der Frage des Anteils der Patienten mit therapierefraktärer Migräne. Da die IHS-Klassifikation keine Diagnosekriterien für eine therapierefraktäre Migräne vorsieht, griffen die Autoren auf die vorgeschlagene Definition von Schulman et al. zurück (1). Diese unterscheidet Patienten mit einer therapierefraktären Migräne von solchen mit einer thera-

pierefraktären chronischen Migräne. Gefordert wird eine hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität (gemessen mit dem MIDAS), ein Therapieversagen der Akutmedikation (Triptan, intranasal und subkutan), Dihydroergotamin (intranasal und subkutan) sowie eines NSAR. Das Therapieversagen auf eine Prophylaxe wird definiert als das Nichtansprechen auf mindestens zwei von vier Prophylaxen (Betablocker, Kalziumantagonisten, Trizyklikum oder Antikonvulsivum). Das Vorliegen eines Kopfschmerzes durch

Analgetika- oder Triptanübergebrauch muss zusätzlich erfasst werden. Im Pamplona wurden im Jahr der Studie 370 Patienten als Erstkontakt gesehen, davon waren 225 Frauen. Bei 172 Patienten (46,4%) wurde eine Migräne, bei 76 (20,5%) ein Kopfschmerz vom Spannungstyp und bei 13 (3,5%) ein trigeminoautonomer Kopfschmerz diagnostiziert. Bei 40 Patienten (10,8%) bestand zusätzlich ein Kopfschmerz durch Übergebrauch. 125 (33,7%) der 370 Patienten litten unter einem chronischem Kopfschmerz (> 15 Kopfschmerztage pro Monat über mindestens 3 Monate). Letztlich konnten aus dieser Gruppe 19 (5,1%) Patienten als therapierefraktäre Migräne (n: 4) oder therapierefraktäre chronische Migräne (n: 15) klassifiziert werden. Bei 7 dieser 19 Patienten (36,8%) bestand ein zusätzlicher Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch.

Der MIDAS Score war mit durchschnittlich 96 Punkten für alle Patienten im Bereich der schweren Beeinträchtigung. Einschränkend halten die Autoren fest, dass die intranasale und subkutane Gabe von Dihydroergotamin in der Studie nicht geprüft wurde, weil die Präparate in Spanien auf dem Markt nicht

verfügbar sind. Die Autoren schlagen die Anwendung dieser Kriterien zur Auswahl von Patienten für Studien und zur Selektion von Patienten für neurostimulative Verfahren vor.

#### Kommentar:

Das Problem des therapierefraktären Kopfschmerzes stellt sich bei der Migräne ebenso wie beim Clusterkopfschmerz. Das von Seiten der IHS bislang keine einheitliche Definition vorgeschlagen wurde, erschwert die Sachlage. Die Kriterien der amerikanischen Kopfschmerzgesellschaft publiziert von Schulman 2008, stellen eine mögliche Definition dar. Bezüglich der Akutmedikation sind diese sicherlich befriedigend, mit der Einschränkung das Dihydroergotamin wie in Spanien auch bei uns nicht als Nasenspray und als subkutanes Medikament zur Verfügung steht. International akzeptierte Kriterien bräuchten hier eine entsprechende Ergänzung (zumindest die Ausweitung auf orale Ergotaminpräparate). Ob zwei Prophylaktika aus vier Gruppen reichen, einen Patienten als therapierefraktär einzustufen, muss kritisch diskutiert werden. Im klinischen Alltag würden wir kaum einen Patienten der auf

einen Betablocker oder ein Trizyklikum keine ausreichende Kopfschmerzreduktion zeigt, als therapierefraktär bezeichnen. Dazu gibt es mittlerweile eine große Auswahl von gutwirksamen Prophylaktika. In der Gruppe der chronischen Migräne sollten nach der Datenlage Topiramate, Amitriptylin und auch Botulinumtoxin vorher zu Einsatz gekommen sein. Darüber hinaus sind auch Kombinationen möglich, gleichwohl die Datenlage zu Kombinationen widersprüchlich ist. Je liberaler die Definition einer therapierefraktären Migräne gefasst wird, desto größer ist Anteil der so zu klassifizierende Patienten. Der aus Pamplona berichtete Anteil von 5,1% therapierefraktäre Migräne oder therapierefraktäre chronische Migräne erscheinen hoch und sind möglicherweise durch die Zentrumsfunktion

erklärt. Dieses Zentrum scheint überdurchschnittlich schwerbetroffene Patienten zu sehen, was sich im Anteil von 33,7% chronischen Kopfschmerzerkrankungen niederschlägt. Dies ist deutlich mehr, als wir z. B. im Kopfschmerzzentrum in Essen sehen. Der Anteil des Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch von rund 10% entspricht hingegen unseren Erfahrungen. Multizentrische Untersuchungen, die auf diesen Kriterien beruhen und den Anteil therapierefraktärer Patienten identifizieren oder besser noch populationsbasierte Studien, sind notwendige Voraussetzung für die Planung und Durchführung von Studien zur therapierefraktären Migräne und zu der künftig bedeutsameren Behandlung mittels Neurostimulation. (CG)

*1. Schulman EA, Lake AE 3rd, Goadsby PJ, Peterlin BL, Siegel SE, Markley HG, Lipton RB. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. Headache 2008;48:778-82*

\*\*\* Wang L-P, Zhang X-Z, Guo J, Liu H-L, Zhang Y, Liu C-Z, Yi J-H, Wang L-P, Zhao J-P, Li S-S. Efficacy of acupuncture for migraine prophylaxis: a single-blinded, double-dummy, randomized controlled trial. Pain 2011; 152 (8): 1864-1871.

#### Zusammenfassung:

Akupunktur zur Migräneprophylaxe ist extrem populär, wobei die Popularität in Europa deutlich höher ist als in China. Die vorliegende Studie wurde an 5 Kopfschmerzzentren in China durchgeführt und randomisierte 140 Patienten mit Migräne ohne Aura. Die eine Hälfte der Patienten wurde mit Akupunktur behandelt und erhielt Placebo als Tabletten und die Kontrollgruppe erhielt eine Scheinakupunktur in Kombination mit Flunarizin. Die Dosis von Flunarizin betrug 10 mg in den ersten 2 Wochen und 5 mg in den folgenden Wochen. 85% der Patienten waren Frauen, das mittlere Alter betrug 40 Jahre. Im Mittel hatten die Patienten zwischen 7,1 und 6,2 Migränetage pro Monat. Die Akupunktur erfolgte 3x pro Woche. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Baseline nach 4 Wochen und nach 16 Wochen nachuntersucht. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Responder, d.h. der Patienten, die eine mindestens 50%ige Reduktion der Migränetage aufwies.

Sekundäre Endpunkte waren die Zahl der Migränetage, die Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala und der SF-36. Während der Studie brachen 20 Patienten die Behandlung ab. Für die Endauswertung standen 61 Patienten in der Verumakupunkturgruppe und 59 in der Scheinakupunkturgruppe zur Verfügung. Die Responderrate betrug 56% in der Verumakupunkturgruppe und 37% in der Scheinakupunkturgruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Für den übrigen Endpunkt ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapieformen.

#### Kommentar:

Diese Studie ist von der Studientechnik gut geplant und durchgeführt. Allerdings ist eine Gruppengröße von 70 Patienten für eine Studie dieser Art zu gering. Die beiden Studien, die vom Bundesgesundheitsministerium in Deutschland finanziert worden waren, hatten deutlich höhere Patientenzahlen und hatten keinen Unterschied zwischen echter chinesischer Aku-

punktur und Scheinakupunktur finden können. Die Studie ist darüber hinaus kontaminiert, dass 2 verschiedene Therapieformen miteinander vermischt wurden. Auf diese Weise ist es nicht möglich den Einfluss der Placebomedikation in der Gruppe, die echte Akupunktur er-

hielt, abzuschätzen. Für deutsche Verhältnisse bleibt es bei dem Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses, dass die Akupunktur zur Migräneprophylaxe nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet wird. (HCD)

\*\*\* Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31:820-828.

#### Zusammenfassung:

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS; 1mA über 15 Minuten) über dem visuellen Kortex (V1) zur Migräneprophylaxe. Stimuliert wurden 26 Migränepatienten mit und ohne Aura (13 mit kathodaler Stimulation und 13 mit sham Stimulation). Es zeigte sich zwar keine Reduktion der Attackenfrequenz nach 3-wöchiger Stimulation aber die Stärke und Dauer der Migräneattacken waren signifikant reduziert in den Patienten die tatsächlich stimuliert wurden. Die Autoren schlussfolgern, dass tDCS ein vielversprechendes neues Stimulationsverfahren in der Migräneprophylaxe darstellen könnte und dass eine stärkere, häufigere oder

intensivere Stimulation einen stärkeren therapeutischen Effekt haben könnte. Relevante Nebenwirkungen traten unter der kathodalen tDCS nicht auf. Die Sham Migränepatienten-Gruppe zeigte aber unter der Stimulation und danach eine höhere Rate an Kopfschmerzen und Fatigue im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

#### Kommentar:

Dies ist eine interessante explorative Studie die nicht invasive transkranielle DC Stimulation als mögliche Ergänzung der herkömmlichen medikamentösen Migräneprophylaxe exploriert. Leider sind die Ergebnisse allenfalls vielversprechend im Hinblick auf weitere Studien, die die optimalen Stimulationsparameter an größeren Patien-

tenkollektiven weiter untersuchen sollten. Homogenere Gruppen bei dem Stimulationssort des visuellen Kortex (z.B. nur Migränepatienten mit visueller Aura) wären hier sicher ebenfalls sinnvoll. Es scheint, dass mit der in dieser Studie verwendeten Stimulation die

Attacken in ihrer Dauer und Intensität zwar abgemildert werden, tDCS die Initiierung der eigentlichen Migräneattacke aber nicht verhindern kann und somit auch keinen Einfluss auf die Frequenz der Migräneattacken hat. (MO)

\*\* Slater KS, Nelson TF, Kabbouche MA, LeCates SL, Horn P, Segers A, Manning P, Powers SW, Hershey AD. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of Co-Enzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine Cephalalgia 2011;31:897-905.

#### Zusammenfassung:

Nachdem es aus der Erwachsenenmedizin vage Hinweise für einen Migräne-prophylaktischen Effekt für CoEnzym Q10 gibt, wurde in einer prospektiven, doppelblinden, plazebokontrollierten crossover Studie, der Effekt von 100 mg CoEnzymQ10 bei 120 Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren (mittleres Alter 13 J.) und einem Mindestgewicht von 35 kg untersucht. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder zunächst 16 Wochen lang Placebo oder Verum und im Anschluss ohne weitere Auswaschphase weitere 16 Wochen die jeweils andere Substanz. Die Ausgangskopfschmerz-/Migränefrequenz wur-

de retrospektiv erfasst. Während der Behandlungsphase führten alle Patienten ein Kopfschmerztagebuch. Neben der Studienmedikation erhielten alle Patienten eine multidisziplinäre Behandlung, die auch verhaltenstherapeutische Ansätze umfasste. Primäre Endpunkte waren die Abnahme der Zahl der Kopfschmerztage pro Monat (Vergleich zur Baseline und Vergleich der beiden Gruppen). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die tatsächliche monatliche Migräneattackenfrequenz und die Abnahme der Zahl anderer Kopfschmerzen, weiterhin die Zahl der Responder (50% Abnahme von Kopfschmerzen), die Abnahme der Schwere und Dauer der Migräne

sowie begleitender Symptome, Änderungen im Ped-MIDAS Score. Die Drop-out-Rate war sehr hoch: in der Intent-to-treat-Gruppe konnten nur 86 Patienten analysiert werden, lediglich 63 Patienten schlossen die Studie ganz ab. Es kam in beiden Behandlungsgruppen zu einer signifikanten Abnahme der Kopfschmerztage, der Kopfschmerzdauer und Intensität über die Zeit. Ein signifikanter Unterschied der beiden Interventionen (CoEnzym Q 10 vs. Placebo) konnte nicht nachgewiesen werden. Es gab lediglich schwache, nicht signifikante Hinweise auf einen schwachen Wirkeffekt von CoEnzym Q10. Sicherheitsdaten zur Verträglichkeit von CoEnzym Q10 wurden nicht erhoben. Die Autoren diskutieren, dass die Studie zeigt, dass Kinder und Jugendliche auf ein multidisziplinäres, standardisiertes Behandlungsregime ansprechen und dass der Nettoeffekt von CoEnzym Q10 im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns nicht erfasst werden konnte. Die hohe Drop-out-Rate schwäche zudem die statistische Power der Studie erheblich. Die Autoren spekulieren, dass viele Patienten nicht mehr vorstellig wurden, da die

Behandlung so effektiv gewesen war, dass eine Weiterführung der Therapie nicht mehr als notwendig erachtet wurde.

#### Kommentar:

Die Untersuchung liefert keinen Hinweis auf eine migräneprophylaktische Wirkung von CoEnzym Q10 bei Kindern und Jugendlichen. Da die Substanz nicht gewichtsbezogen dosiert wurde, könnten Dosiseffekte eine Rolle gespielt haben. Es liegen diverse methodische Mängel vor: Die Baseline Daten wurden nicht prospektiv erhoben, in der Auswertung wird nicht immer klar zwischen Kopfschmerz- und Migränetagen differenziert, Angaben über den Analgetika-Konsum und frühere prophylaktische Behandlungsversuche in der Studienpopulation fehlen. Die Studienergebnisse erlauben keine Empfehlung für die Gabe von CoEnzym Q10 zur Prophylaxe der Migräne oder anderen Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen. Sie unterstreichen jedoch die Bedeutung einer multidisziplinären und multimodalen Kopfschmerztherapie als Basis jeder Kopfschmerzbehandlung, da sich beide Gruppen besserten. (SF)

\*\*\*\* Gaul C, van Doorn C, Webering N, Dlugaj M, Katsarava Z, Diener HC, Fritsche G. Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. *J Headache Pain*. 2011;12(4):475-83.

### Zusammenfassung:

In den letzten Jahren sind an verschiedenen Orten in Deutschland Integrierte Versorgungszentren Kopfschmerz etabliert worden, in denen multidisziplinäre Therapieansätze in einem Stufenplan umgesetzt werden. Eine der angebotenen Therapieoptionen ist ein tagklinisches Programm über 5 Tage, wobei die genaue Ausgestaltung der Programme zwischen den Zentren variiert. In der hier vorgelegten Arbeit berichtet als eines der ersten Zentren das Westdeutsche Kopfschmerzzentrum in Essen über die Ergebnisse der Therapieintervention. Durch ein telefonisches Follow-up 12-18 Monate nach der Absolvierung eines ein-wöchigen Tagesklinikprogrammes wurde die Besserung der Kopfschmerzen, die Therapieadhärenz zu der pharmakologischen Therapie, Lebensstiländerung und Entspannungstherapie abgefragt. Das Programm bestand aus täglich 1 h Aufklärung über Kopfschmerzmechanismen, 90 min

Verhaltenstherapie, 1 h Entspannungstraining, 1 h Ergometerttraining und 1 h Physiotherapie sowie individuell abgestimmt noch zusätzliche ärztliche und psychologische Konsultationen. Von über 3200 Patienten, die im Zentrum gesehen wurden, nahmen etwa 11% an dem Tagklinikprogramm teil, 295 wurden in die Auswertung übernommen. Über 70% hatten eine Migräne, 23 % einen Kombinationskopfschmerz, 6% einen Spannungskopfschmerz und 19% daneben auch einen Medikamentenübergebrauch. Durchschnittlich hatten die Patienten 13,4 Kopfschmerztage pro Monat. Zum Zeitpunkt des Follow-up Interviews war die mittlere Anzahl von Kopfschmerztagen auf 8.8. abgesunken. 43% der Patienten erlebten eine mindestens 50%ige Reduktion ihrer Kopfschmerzen, wobei Patienten mit initial 20-25 Kopfschmerztagen am ehesten dieses Ziel erreichten. Ebenso waren Patienten mit einem Spannungskopfschmerz tendenziell mehr

gebessert als Patienten mit einer Migräne. Am schlechtesten war die Chance auf eine Verbesserung bei Patienten mit einem Kombinationskopfschmerz.

Initial bestand bei 56 Patienten ein MOH, nach 12-18 Monaten war nur bei 5 Patienten noch ein formaler MOH zu verzeichnen. Bezüglich der Therapievorschläge zeigte sich, dass die pharmakologische Therapie nur von 35% der Patienten über den gesamten Zeitraum beibehalten wurde und 9% hatte sie nie begonnen. Dagegen gaben 61% der Patienten an, die Entspannungsübungen noch regelmäßig durchzuführen (aber auch 20% hatten niemals begonnen) und 72% der Patienten führten regelmäßig Ausdauersport durch. Patienten, die bezüglich der Therapievorschläge eine hohe Compliance zeigten, hatten eine signifikant höhere Chance, dass der Kopfschmerz sich besserte. Befragt, welches der Therapieangebote der Tagklinik von den Patienten als am wichtigsten angesehen wurde, gaben diese an erster Stelle die Aufklärung über Kopfschmerzmechanismen und an zweiter Stelle den Austausch innerhalb der Gruppe an.

#### Kommentar:

Es ist sehr sinnvoll, dass nun erste Outcome-Daten für Kopfschmerz-Intensivprogramme vorliegen, auch um deren Effektivität im Langzeitverlauf belegen zu können. Festzuhalten ist:

1) Ein ein-wöchiges Tagesklinikprogramm reduziert die mittleren Kopfschmerztage um ca. 5 Tage und bei 43% der Patienten um mehr als 50%.

2) Die Therapieadhärenz ist bezüglich pharmakologischer Ansätzen signifikant schlechter als gegenüber psychologischen Ansätzen bzw. Sporttherapie.

3) Die Rückfallquote bei MOH scheint deutlich durch das Programm reduziert zu werden und

4) umso mehr der Patient bereit ist, den Therapievorschlägen zu folgen, umso besser scheint der Therapieerfolg zu sein.

Überraschende Teilaspekte der Auswertung sind, dass Patienten mit einem Spannungskopfschmerz und Patienten mit eher hoher monatlicher Kopfschmerzfrequenz besonders profitieren. Gerade die günstige Beeinflussung des chronischen Spannungskopfschmerzes ist so nicht in der Literatur abgebildet. Wie die Autoren selber diskutieren, ergeben die Daten keinen Aufschluss, ob der gewählte Aufbau/Inhalte des Programms

ein Optimum darstellen und ob das Programm signifikant bessere Ergebnisse erzielt als z. B. eine kontinuierlich Betreuung mit Aufklärung über die Kopfschmerzmechanismen aber ohne Tagesklinik. Die Ergebnisse lassen aber zu, mögliche Verbesserungen zu sehen:

1) wesentlich muss sein, die Patienten von der Sinnhaftigkeit

der Therapievorschläge zu überzeugen,

2) gerade die nicht pharmakologischen Maßnahmen scheinen eher angenommen zu werden und auch erfolgreich zu sein und

3) möglicherweise ist eine Follow-up-Visite nach 3 und 6 Monaten sinnvoll, um eine Verbesserung der Therapieadherence zu erreichen. (AS)

\*\*\* Diener HC, Gaul C, Jensen R, Göbel H, Heinze A, Silberstein S. Integrated headache care. *Cephalalgia*. 2011;31(9):1039-47.

#### Zusammenfassung:

Unter integrierten Kopfschmerz-Zentren versteht man Ambulanzen bzw. Kliniken, in denen multidisziplinär und interdisziplinär Patienten mit meist chronischen Kopfschmerzen behandelt werden, wobei die dahinter stehenden Programme doch von Zentrum zu Zentrum erheblich variieren. In der Publikation von Diener et al. werden nun vier Modelle einer solchen integrierten Kopfschmerzversorgung vorgestellt.

1) Das Nord-West-Deutsche Kopfschmerz-Zentrum geht auf eine Initiative der KKH-Allianz und der Neurologie Essen zurück, mittlerweile gibt es 3 weitere ähnliche Zentren in Deutschland. Eine Besonderheit bei diesen Zentren ist, dass die

beteiligten Kassen auf ihre Patienten zugehen und diese über das Versorgungsangebot aufklären. Bei Vorstellung im Zentrum werden die Patienten von einem in der Kopfschmerzdiagnostik erfahrenen Neurologen gesehen und auch psychologisch evaluiert. Bei Patienten mit noch nicht chronifizierten Kopfschmerzen wird dann ein Therapieplan erstellt und dieser in Zusammenarbeit mit kooperierenden ambulanten Fachkollegen umgesetzt. Bei Patienten mit einem Medikamentenbergbrauch oder chronischen Kopfschmerzen gibt es die Möglichkeit einer tagklinischen oder stationären Behandlung mit der Möglichkeit der Einbeziehung von weiteren Spezialisten. Von 672 nach 3 und 12 Mona-

ten wieder befragten Patienten gaben 57% eine Besserung, 3% eine Verschlechterung und 40% (im Text 43%?) eine unveränderte Situation an. Etwa 41,5% der Patienten waren mehr als 50% gebessert. Interessant sind auch die Daten zu der Therapieadherence: 72% betrieben weiterhin Sport, 61% führten Entspannungsübungen aber nur 64% beendeten die empfohlene medikamentöse Prophylaxe und 7% hatten sie auch überhaupt nicht begonnen. Eine externe Evaluation der Kosten zeigte eine etwa 30%ige Kostenreduktion im Jahr für Patienten, die in der integrierten Versorgung behandelt wurden im Vergleich zu Patienten außerhalb der IGV.

2) Ein weiteres Versorgungskonzept wird durch die Schmerzklinik in Kiel vertreten, Kooperationspartner ist vorwiegend die TK. Hier werden die Patienten über kooperierende Schmerzpraxen rekrutiert und zu einer meist 14-21 Tage dauernden Therapie in die Schmerzklinik eingewiesen. Auch hier wird eine multidisziplinäre Therapie durchgeführt und auf die Beendigung eines Medikamentenübergebrauchs hingearbeitet. Die Daten zeigen eine hohe Zufriedenheit der Patienten (85,4% vollständig, 13,9% weitgehend

zufrieden, 82,4% würden die Behandlung empfehlen) und auch eine Reduktion der Kosten.

3) Das dänische Kopfschmerzzentrum in Glostrup behandelt etwa 1000 neue Patienten pro Jahr. Patienten müssen schon im Vorfeld der Vorstellung einen Kopfschmerzkalender führen, sie werden dann klinisch gesehen und auch hier besteht die Möglichkeit weitere Fachspezialisten (Zahnarzt etc.) hinzu zu ziehen; Patienten werden alle 2-4 Monate wieder gesehen und neben psychologischen Behandlungsstrategien werden auch physikalische eintrainiert. Ein wesentlicher Bestandteil des Behandlungsteams sind sogenannte Kopfschmerzschwestern. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 43,7 Jahre und etwa 55% haben chronische Kopfschmerzen. Im Mittel kann durch die Therapie eine Reduktion von 20 auf 11 Kopfschmerztage pro Monat erreicht werden. Parallel fallen die Krankheitstage von 5 auf 2 im Monat.

4) Das Jefferson Headache Center ist eines der wenigen Kopfschmerzzentren in Amerika, welche sich wegen der anderen Struktur des Gesundheitssystems deutlich von den europäischen unterscheiden. Im Zen-

trum werden 1000 neue Patienten im Jahr gesehen und es stehen 4 Neurologen und 6 Schwestern zur Verfügung. Auch hier stehen z.T. Spezialisten anderer Fachrichtungen zwecks Konsultation zur Verfügung. Ein Teil der Konsultationen werden telefonisch durchgeführt, um so eine kontinuierliche Betreuung zu ermöglichen. Eine Besonderheit ist, dass bei den notwendigen Medikamentenentzügen wegen des häufigen Gebrauches auch Methadon, Clonidin und Barbiturate eingesetzt wird (ein in Europa sehr seltenes Problem). Das Zentrum sieht eine wesentliche Aufgabe in der studentischen aber auch ärztlichen Weiterbildung. Von 50 Patienten, die diese Entzugsbehandlung durchliefen, zeigten 87% auch nach 2 Jahren eine Besserung.

#### Kommentar:

Das Paper hat eine gewisse Sondersituation, da es auch als eine politische Willensäußerung zu verstehen ist. Insbesondere in Gesundheitssystemen, die eine Grundversorgung für Jedermann nicht vorsehen, ist die Situation eines Kopfschmerzzentrums

anders als in den europäischen Gesundheits-Systemen. Gemeinsamkeiten aller Zentren ist, dass Patienten in einem interdisziplinären Team gesehen werden, wobei in Deutschland mehr die psychologische Betreuung, in Dänemark mehr physikalische Betreuung im Vordergrund steht. Größere Zentren behandeln ca. 1000 neue Patienten im Jahr. Allen Systemen gemein ist, dass sie über alle Patienten gesehen eine mindestens 50% Besserung der Kopfschmerzen erreichen und soweit die Zahlen vorliegen auch eine signifikante Kostenreduktion. Deutliche Unterschiede finden sich in der Art der Patientenzuweisung und ob es sich um primär ambulante oder stationäre Programme handelt. Welches Programm, welche Therapiebausteine und welche weiteren Faktoren die wesentlichen Punkte der integrierten Versorgung sind, lässt sich aber aus den Vorstellungen nicht ableiten. Dieses wäre aber interessant, um die bestehenden Programme zu optimieren und möglicherweise sowohl auf der Kostenseite als auch bzgl. der Prozess-Qualität zu verbessern. (AS)

## 5. Kopfschmerz vom Spannungstyp

\*\*\*\*\* Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. *Family Practice* 2010;27:151-165.

### Zusammenfassung:

Es handelt sich um eine Meta-Analyse zu der Frage der Wirksamkeit von verschiedenen medikamentösen Prophylaxen in der Therapie des chronischen Spannungskopfschmerzes (cSK). Die Autoren beschreiben detailliert wie sie die Studien, die einbezogen wurden, aus der Literatur extrahiert haben. Dieses umfasst die Benennung der benutzten Datenbanken (PubMed, Cochran, Medline, Cinahl, Embase), des Suchzeitraumes (Beginn der Datenbanken bis August 2009), der verwendeten Suchbegriffe sowie der Kriterien, die zur Auswahl herangezogen wurden. Die Autoren verzichteten dabei auf alle Studien, bei denen nicht ausschließlich Patienten mit einem cSK eingeschlossen wurden. Insbesondere wurde eine Abschätzung auf das Vorliegen eines Ergebnis-Bias durch zwei der Autoren für jede Studie durchgeführt und die Kriterien dafür beschrieben. Insgesamt konnten 2439 Publikationen zu den Suchbegriffen

gefunden werden, von denen letztlich 44 Studien (randomisierte, kontrollierte Studien) eingeschlossen wurden, wobei die Anzahl der Studienteilnehmer in den meisten Studien nur weniger als 25 Patienten in jedem Studienarm waren. Alle eingeschlossenen Studien sind in der Arbeit charakterisiert und ihre Ergebnisse dokumentiert. Das insgesamt eher ernüchternde Ergebnis dieser umfassenden Analyse ist: Antidepressiva sind in der Prophylaxe des cSK nicht besser als Placebo, einen Unterschied zwischen den verschiedenen Antidepressiva lässt sich nicht belegen. Es finden sich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Nutzens von Propranolol und ähnlichen Stoffen in der Prophylaxe des cSKs; Ähnliches gilt für Benzodiazepine. Serotonin-Rezeptor-Agonisten und Muskelrelaxantien (Tizanidin) sind nicht signifikant besser als Placebo. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass die prophylaktische Therapie des cSKs zum

jetzigen Zeitpunkt nicht durch Evidenz-basierte Empfehlungen, sondern durch die klinische Erfahrung des Behandlers geleitet wird/werden sollte.

#### Kommentar:

Diese Meta-Analyse zeichnet sich durch die detaillierte Darstellung der benutzten Methodik aus, die den Vorgaben von Cochrane entspricht. Das Ergebnis ist ernüchternd. Es zeigt aber auch wie schwierig es mittlerweile ist, sich in dem Dschungel von Reviews und Meta-Analysen zurecht zu finden. Denn eine andere Meta-Analyse aus dem Jahr 2010 (Jackson et al. 2010) zu dem Effekt von trizyklischen Antidepressiva in der Prophylaxe von Kopfschmerzen findet bei der Analyse von Publikationen, die aus einer vergleichbaren Datenbasis extrahiert werden, dass Trizyklika signifikant die Kopfschmerztage bei Spannungskopfschmerz reduzieren. Unterschiede sind zwischen beiden Analysen, dass Jackson et al. sich nicht nur auf Patienten mit Spannungskopfschmerz beschränken und dass nur Studien mit einer berichteten 50%ige Besserung des Kopfschmerzes eingeschlossen werden. Eine

Analyse auf Ergebnis-Bias wird nicht durchgeführt, dagegen wird aber versucht das Gewicht der einzelnen Studien durch Berücksichtigung der Größe der Studienpopulation zu normieren und auch die verschiedenen benutzten Ausgangsvariablen zu berücksichtigen. Bezüglich der cSKs berichtet diese Studie von einer Wahrscheinlichkeit von 1.41 (1.02-1.89), dass Trizyklika zu einer mindestens 50% Verbesserung verglichen zu Placebo führen. Zu beachten ist aber, dass die Signifikanz gerade erreicht wird. Es wird auch ein signifikanter Unterschied gegenüber SSRIs gefunden. Für den klinisch tätigen Arzt bleibt nach dem Studium dieser Meta-Analysen eine gewisse Ratlosigkeit, da sich zeigt, dass sehr kleine Unterschiede in der Auswahl der einbezogenen Studien trotz sehr hohem Methodikstandard schon zu komplett unterschieden Aussagen führen. Diese können dann von den in der Therapie tätigen Kollegen im Einzelnen nicht immer nachvollzogen werden.

Manchmal führt mehr Evidenz zu weniger Evidenz und zu mehr klinisch individuell geleiteter Entscheidung. (AS)

*I. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Berbano E, O'Malley PG. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c5222doi:101136/bmj.c5222.*

## 6. Clusterkopfschmerz

\*\*\* Wolter T, Kiemen A, Kaube H. High cervical spinal cord stimulation for chronic cluster headache. Cephalalgia. 2011 Jun 23.

### Zusammenfassung:

Die Freiburger Arbeitsgruppe publiziert eine Fallserie von sieben Patienten die mit hochzervikaler Spinal Cord Stimulation (SCS) behandelt wurden, nachdem ein erster Fallbericht der Gruppe 2008 publiziert wurde (1). Alle Patienten litten unter einem chronischen Clusterkopfschmerz, der von den Behandlern als therapierefraktär eingeschätzt wurde. Die mittlere Attackenfrequenz ging von 6 Clusterattacken täglich auf 1,4 Clusterattacken täglich während des Follow-up Zeitraums von 3 bis 78 Monaten zurück. Die Schmerzintensität sank von NRS 7,0 auf NRS 5,2, die Attackendauer von 60 auf 21,4 Minuten. Statistisch signifikante Veränderungen der Depressivität und Angst gemessen mit dem

HADS ließen sich nicht nachweisen. Für das Item soziale Aktivitäten ließ sich bei der schmerzbezogenen Beeinträchtigung gemessen mit dem PDI eine signifikante Verbesserung nachweisen, für die anderen Bereiche nicht. Fünf der sieben Patienten konnten unter Stimulation die Triptaneinnahme beenden, bei den beiden anderen reduzierte sich die Triptaneinnahme. Vier Patienten konnten die Einnahme jeglicher Prophylaxe beenden, ein Patient erhält seine Prophylaxe weiter, bei zwei weiteren Patienten wurde eine Reduktion der Prophylaxe noch nicht versucht. Die Autoren führen aus, dass kein „major adverse event“ aufgetreten sei, jedoch werden eine ganze Reihe von technischen Komplikationen berichtet: Patient 1: Kabel-

revision nach 6 u. 12 Monaten, Patient 2: Revision wegen Elektrodendislokation nach 3 Monaten, Patient 4 Kabelbruch nach 6 Wochen, Patient 5: Kabelrevision nach 2 Tagen und nach 9 Monaten, Kabelbruch nach 3 Monaten, Patient 6: Kabelbruch nach 2 Tagen und nach 7 Monaten. Zusätzlich erfolgte ein Batteriewechsel bei drei Patienten. Es kam nicht zu Infektionen. Bei zwei Patienten kam es im Verlauf zum Auftreten von Clusterattacken auf der kontralateralen Seite, so dass die Implantation einer zweiten Stimulationselektrode notwendig wurde. Die Platzierung der hochzervikalen SCS erfolgte in Lokalanästhesie, dabei wurde eine Tuohy-Nadel auf Höhe T2/3 eingeführt. Stimuliert wird mit quadripolaren oder achtpoligen Elektroden. Während der Operation erfolgt eine Teststimulation, um die Ausbreitung ipsilateraler Parästhesien im Bereich von Nacken, Hinterhaupt, parietalem Schädel und Gesicht zu prüfen. In ihrer Arbeit diskutieren die Autoren als unterschiedliche Wirkmechanismen (Wide Dynamic Range (WDR-neurons), erhöhte GABA-Freisetzung im Bereich des Hinterhorns, cholinerge und andere Effekte). Ein Angriffspunkt über die Nerven-

wurzel C2 (Nervus occipitalis) halten die Autoren für möglich, jedoch unwahrscheinlich.

#### Kommentar:

Es ist erfreulich, dass es der Freiburger Arbeitsgruppe gelungen ist, ihre Fallserie zur hochzervikalen SCS zu publizieren. Die Ergebnisse sind bezüglich der Attackenreduktion beeindruckend und vergleichbar – oder besser – als die bislang publizierten Ergebnisse der Occipitalis Nervenstimulation (ONS). Berücksichtigt werden muss, dass jedoch mittlerweile eine ganze Reihe von Fallserien zur ONS publiziert sind. Es gibt weitere Zentren in Deutschland, die eine hochzervikale SCS beim chronischen Clusterkopfschmerz anbieten, deren Ergebnisse jedoch bislang leider nicht vorgestellt wurden, so dass eine Verifizierung der Ergebnisse aussteht. Zwei kritische Punkte fallen bei der Lektüre der Arbeit auf: Die Arbeit zur Definition des therapierefraktären Clusterkopfschmerz aus der Arbeitsgruppe Goadsby wird zitiert, es bleibt jedoch in der Tabelle unklar, ob die genannten Substanzen in Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden. Darüber hinaus erscheinen die Dosierungen der

eingesetzten Medikation vergleichsweise niedrig (nur einer der sieben Patienten erhielt mehr als 480 mg Verapamil. Topiramat wurde bei drei Patienten nur in einer Dosis von 100 mg eingesetzt). Des Weiteren erstaunt die Aussage, es seien keine „major adverse events“ aufgetreten. Die hohe Anzahl an technischen Problemen, die eine erneute Operation erfordern, zeigt klar die Schwächen des Verfahrens auf, das nicht ausgreift ist. Eine Revisions-OP bei Kabelbruch oder Dislokation sollte durchaus als schwerwiegende Komplikation angesehen werden. Solche technischen Probleme sind auch aus der ONS bekannt, gleichwohl wurde hier nicht die Mehrzahl der Patienten mehrfach operiert. Insgesamt sind mir die Schlussfolge-

rungen in der Arbeit zu enthusiastisch und sie lassen mich etwas nachdenklich über das Reviewverfahren bei Cephalalgia werden. Es werden wohl noch einige Jahre vergehen, bis klar ist, welches der invasiven Verfahren des chronischen, therapierefraktären Clusterkopfschmerzes tatsächlich die besten Therapieergebnisse erzielt und mit der geringsten Komplikationsrate behaftet ist. In Deutschland durchgeführt werden zurzeit die Occipitalisnervenstimulation, die hypothalamische tiefe Hirnstimulation, die hochzervikale SCS sowie die Stimulation des Ganglion sphenoidale (aktuell in einer klinischen Studie). Zum Vorgehen sollte die Leitlinie der DMKG Beachtung finden (2). (CG)

*1. Wolter T, Kaube H, Mohadjer M. High cervical epidural neurostimulation for cluster headache: case report and review of the literature. Cephalalgia 2008;28:1091-4*

*2. Jürgens T, Paulus W, Tronnier V, Gaul C, Lampl C, Gantenbein A, May A, Diener HC. Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. Nervenheilkunde 2011;30:47-58*

\*\*\* Kharami R, Tartarotti S, Siccoli MM, Bassetti CL, Sándor PS. Long-term efficacy of sodium oxybate in 4 patients with chronic cluster headache. *Neurology*. 2011;77:67-70

### Zusammenfassung:

Aus dem Schlaflabor des Universitätsklinikums Zürich wird über die Wirkung von Natriumoxybate (4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz), dem Salz der Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) berichtet. Offen wurden 4 Patienten mit einem chronischen, therapierefraktären Clusterkopfschmerz und Schlafstörung mit einer aufsteigenden Dosierung der Substanz behandelt. Begonnen wurde mit einer Dosierung von 3 g in der Nacht, zunächst mit 1,5 g beim Zubettgehen und einer 2. Dosis 4 Stunden später. Die Dosis wurde dann schrittweise um jeweils 1,5 g pro Nacht gesteigert. Der Effekt der Behandlung auf den Schlaf und die Schlafarchitektur wurde mittels Polysomnographie während der ersten 2–3 Behandlungswochen untersucht. Bei den vier Patienten handelt es sich um drei Männer und eine Frau. Die Frau war bereits mit hypothalamischer tiefer Hirnstimulation vorbehandelt. Alle Patienten hatten eine Vorbehandlung mit unterschiedlichsten prophylaktischen Substan-

zen (Verapamil, Lithium, Prednison, Valproat, Lamotrigin, Trizyklika, SSRI, Gabapentin, Tramadol, Benzodiazepine, Methysergid). Die Attacken reduzierten sich in der Nacht bei einem Patienten um 40 – 60%, bei einem zweiten Patienten um 80% und bei zwei weiteren Patienten um 100%. Am Tag kam es im Mittel nur zu einer Attackenreduktion um 50%. Zusätzlich kam es zu einer Verbesserung des Nachtschlafes mit einer Zunahme der Schlafzeit und auch zur Veränderung der Schlafarchitektur. Ein Patient berichtete als Nebenwirkung Müdigkeit, Gedächtnisstörung und einen ausgeprägten Gewichtsverlust (20 kg) durch Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust. Die Behandlung ging insgesamt mit einer Verbesserung des Nachtschlafes einher. Bei drei Patienten zeigten sich lang anhaltende Effekte über im Mittel 19 Monate Therapie, bei einem Patienten ein Effekt über 8 Monate. Die tagsüber auftretenden Clusterattacken reagierten mit Verzögerung bei zwei Patienten. Insgesamt wurde bei diesen vier Patienten die Be-

handlung als sicher und nur mit leichten bis moderaten Nebenwirkungen einhergehend beschrieben. Die Autoren schlussfolgern, dass es sich bei der Behandlung um eine neue Therapieoption, insbesondere nächtlicher Clusterattacken die mit einer Störung des Schlafes einhergehen, handelt und schlagen vor, eine größere randomisierte placebokontrollierte verblindete Studie anzuschließen.

#### Kommentar:

Die Schweizer Kollegen verfolgen einen interessanten Ansatz, in dem Sie diese Substanz bei vier Patienten mit chronischen, therapierefraktären Clusterkopfschmerz einsetzen. Schlussfolgerungen sollten jedoch nur sehr vorsichtig gezogen werden. Offene Studien beim Kopfschmerz sind grundsätzlich mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Die Ergebnisse lassen sich häufig in randomisierten und verblindeten Folgestudien nicht mehr reproduzieren. Gleichwohl nur bei einer der Patienten deutliche Nebenwirkungen auftraten, kann nicht ohne weiteres rückgeschlossen werden, dass der Einsatz ungefährlich und nebenwirkungsarm ist. Hier ist das zur Studie erschienene Editorial von Silber-

stein und Robbins deutlich zu enthusiastisch (1) und erstaunt für eine Publikation in *Neurology*. Die Gefahren und das Potential einer missbräuchlichen Verbreitung der Substanz werden in diesem Kommentar deutlich heruntergespielt. Gamma-Hydroxybuttersäure ist unter dem Namen Liquid Extasy als Partydroge verbreitet. Eine Zulassung von Natrium-Oxybat besteht für die symptomatische Therapie der Narkolepsie. Überdosierungen dieser Substanz sind in Kombination mit anderen zentral dämpfenden Pharmaka eben gerade nicht ungefährlich. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit der Entwicklung einer psychischen und physischen Abhängigkeit. Illegale Verwendung findet die Substanz außerdem in Form von „K.O.-Tropfen“. Die Autoren der Arbeit und des Editorials blenden meines Erachtens völlig aus, das bei Clusterkopfschmerzpatienten deutlich häufiger als bei gesunden Kontrollpersonen oder Migränepatienten auch Erfahrung mit illegalen Drogen besteht. Diese Einschätzung kann natürlich nicht auf alle Clusterkopfschmerzpatienten verallgemeinert werden. Grundsätzlich sollte man sich bei dem Einsatz dieser Substanz

darüber jedoch im Klaren sein, dass durch diese Auffälligkeiten im Substanzgebrauch das Risiko von unerwarteten Nebenwirkungen durch die Kombination psychotroper Substanzen (deren Einnahme in der Regel dem Arzt verschwiegen wird) steigt. Nichtsdestotrotz ist unser therapeutisches Arsenal zur Behandlung chronischer, therapierefraktärer Clusterkopfschmerzpatienten immer noch begrenzt. Bei vielen Patienten lassen sich auch mit kombiniertem hochdosiertem Einsatz von Prophylaktika oder Neurostimulationsverfahren nicht die erwünschten Erfolge erzielen. Eine klinische Studie

die ein neues Wirkkonzept untersucht ist daher wünschenswert. Unkritische Veröffentlichungen führen häufig dazu, dass man sich in den Kopfschmerzzentren zahlreichen Anfragen von Patienten ausgesetzt sieht, die auch ohne Daten aus klinischen Studien bereit sind einen Therapieversuch zu unternehmen und eine Behandlung einfordern. Diese Gespräche könnten sich im Einzelfall – insbesondere wenn kein weiteres effektives Therapieangebot mehr gemacht werden kann – für beide Seiten als schwierig darstellen. (CG)

*1. Silberstein SD, Robbins MS. Targeting sleep disruption using sodium oxybate in chronic cluster headache prophylaxis. Neurology 2011;77(1):16-7.*

## 7. Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch

\*\*\*\* Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia* 2011; 31 (9): 1015-1022.

### Zusammenfassung:

Medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen werden unter die sekundären chronischen

Kopfschmerzen subsumiert und sind Folge von zu häufiger Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerz-

episoden bei Patienten mit primären Kopfschmerzen. Die Autoren führten in Schweden eine populationsbezogene Studie durch, in dem sie 44 300 Individuen in Schweden im Alter über 15 Jahren randomisiert auswählten und einem strukturierten Telefoninterview unterzogen. Nur 1,6% der Angerufenen verweigerten Auskünfte. Es handelt sich um 24 195 Frauen und 20 105 Männer. Das mittlere Alter betrug 53 Jahre. Die Prävalenz chronischer Kopfschmerzen betrug 3,2% und war bei Frauen mit 4,4% signifikant häufiger als Männern mit 1,8%. Die Prävalenz von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen betrug 1,8%. Diese Prävalenz war bei Frauen mit 2,5% signifikant höher als bei Männern mit 0,9%. Das mittlere Alter der Patienten mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerz war 51 Jahre. 59% der Betroffenen hatten ursprünglich eine Migräne und 28% Spannungskopfschmerzen. Der mittlere Zeitraum zwischen Beginn des primären Kopfschmerzes und der Chronifizierung betrug 7,2 Jahre. Die am häufigsten übergebrauchten Medikamente waren Analgetika (65%), gefolgt von Kombinati-

onsanalgetika (22%), Triptanen (8,3%), Opioiden (4,1%) und Ergotamin (0,9%). Es ergab sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Prävalenz des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes und sozioökonomischem Status. Es ergab sich eine deutlich höhere Prävalenz bei Menschen mit niedrigem Einkommen.

#### Kommentar:

Diese erste große epidemiologische Studie in Schweden zeigt, dass medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen häufig sind. Die Prävalenz von 1,8% entspricht der in Deutschland. Auch der Verteilungstyp der eingenommenen Akutmedikation ist mit dem in Deutschland vergleichbar. Hier muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die endgültige Diagnose, ob chronische Kopfschmerzen wirklich durch zu viele Medikamente bedingt sind, erst dann erbracht ist, wenn die Patienten ihren Medikamentengebrauch reduziert haben oder von den Medikamenten entzogen wurden. Nur wenn die Patienten sich dann bessern und der chronische in einen episodischen Kopfschmerz übergeht, ist die Diagnose gesichert. (HCD)

\*\*\*\* Créac'h D, Frappe P, Cancade M, Laurent B, Peyron R, Demarquay G, Navez M. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: A 2-year randomized trial. *Cephalalgia* 2011; 31 (11): 1189-1198.

### Zusammenfassung:

Medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen sind ein häufiges Problem in spezialisierten Kopfschmerzambulanzen. Definitionsgemäß handelt es sich um chronische Kopfschmerzen und gleichzeitiger Einnahme von einfachen Analgetika an mehr als 15 Tagen im Monat oder Kombinationsanalgetika bzw. spezifische Migränemittel an mehr als 10 Tagen im Monat. Die meisten Leitlinien empfehlen ein Entwöhnungsprogramm zur Therapie. In der Vergangenheit wurde dieser Medikamentenentzug in der Regel stationär durchgeführt. In den letzten Jahren ist ein Paradigmenwechsel vollzogen worden und die meisten Kopfschmerzzentren sind dazu übergegangen, den Medikamentenentzug ambulant oder tagesklinisch durchzuführen. Die französischen Autoren untersuchten die Fragestellung, welche Methode des Medikamentenentzugs langfristig besser wirksam ist in einer offenen randomisierten Studie zwischen 2003 und 2005. In die Studie wurden 82 Patienten aufge-

nommen von denen 36 in der ambulanten Therapiegruppe und 35 in der stationären Behandlungsgruppe verblieben. Die Patienten wurden nach 2 Monaten und 2 Jahren nachuntersucht, wobei nach 2 Jahren noch Daten von 34 bzw. 32 Patienten zur Verfügung standen. In beiden Therapiemethoden wurden die Medikamente abrupt abgesetzt und die Entzugserscheinungen mit Amitriptylin behandelt. Außerdem erhielten die Patienten Metoclopramid gegen Übelkeit und bei Bedarf nicht-steroidale Antirheumatika. Der primäre Endpunkt war die Zahl der Kopfschmerztag pro Monat nach 2 Monaten und 2 Jahren verglichen mit der Baselinephase. Als Responder wurden Patienten eingeschätzt bei denen der Kopfschmerz wieder an weniger als 15 Tagen im Monat bestand und bei denen an weniger als 10 Tagen im Monat Medikamente zur Akuttherapie eingenommen wurden. Bezüglich der Endpunkte ergab sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied. Die Responderate betrug jeweils 44%.

Kommentar:

Die Autoren zeigen eindrucksvoll, dass Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Medikamentenübergebrauch genauso gut ambulant oder tagesklinisch entzogen werden können wie stationär. Ähnliche Ergebnisse hatte eine italienische Studie ergeben mit jeweils 39 Pati-

enten in jeder Therapiegruppe. In die klinische Praxis umgesetzt heißt dies, dass die einzigen Patienten, bei denen noch über einen stationären Medikamentenentzug nachgedacht werden sollte, solche mit einem Missbrauch von Opioiden oder Tranquilizern sind. (HCD)

\*\*\* Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, Gravdahl G, Zwart J-A, Stovner LJ. A 4-year follow-up of patients with medication-overuse headache previously included in a randomized multicentre study. *J Headache Pain* 2011; 12: 315-322.

Zusammenfassung:

Die optimale Art wie Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen behandelt werden, ist immer noch ungeklärt. Die norwegischen Autoren hatten vor 5 Jahren eine Studie durchgeführt, in die sie 64 Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Medikamentenübergebrauch einschlossen. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert: a.) abrupter Entzug der Medikamente mit Beginn der prophylaktischen Therapie nach 3 Monaten, b.) präventive Behandlung vom 1. Tag ohne Entzug, c.) Kontrollen ohne initial einer Prävention oder eines Entzugs. Jetzt folgten 50 der Patienten einem Aufruf sich nach 4 Jahren nochmals

nachuntersuchen zu lassen. Im Schnitt hatten die 50 Patienten eine mittlere Reduktion ihrer Kopfschmerztage pro Monat um 6,5 Tage und eine Reduktion der Tage mit Einnahme von Akutmedikation um 9,5 verglichen mit der Baseline. 16 Patienten, dies entspricht 32%, waren auch nach 4 Jahren noch Responder, d.h. sie hatten eine über 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage. 34%, d.h. 17 Patienten, erfüllten immer noch die Kriterien eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. Der wesentlichste Prädiktor für eine erfolglose Therapie war eine Depression zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die Autoren stellten auch die Ergebnisse von 7 Stu-

dien zusammen, die einen Entzug bei medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen untersuchten und eine Beobachtungszeit von über 4 Jahren hatten. Die Responderraten lagen zwischen 35 und 78% und die Rückfallraten zwischen 21 und 60%. In den meisten Studien war die Art der Medikation, die zur Akutbehandlung von Kopfschmerzepisoden verwendet wurde, der wichtigste Prädiktor für einen Rückfall.

#### Kommentar:

Diese relativ kleine aber immerhin randomisierte Studie zeigt, dass Interventionen gleich welcher Art offenbar bei Patienten mit Medikamentenübergebrauch sich positiv auswirken und mindestens ein Drittel der Patienten

auch noch nach 4 Jahren eine signifikante Besserung ihrer Kopfschmerzhäufigkeit hat. Allerdings war die Studie von ihrer Patientenzahl viel zu gering, um Aussagen darüber zu machen, welche der drei therapeutischen Strategien wirklich die wichtigste ist. Nimmt man alle bisher durchgeführten Studien zusammen, zeigen sich doch eine Reihe von wichtigen Prädiktoren für einen Therapieerfolg oder Misserfolg. Dazu gehört die Art der eingenommenen Medikamente, wobei analgetische Mischpräparate und insbesondere Opioide ein besonders hohes Rückfallrisiko haben und eine Komorbidität mit einer Depression das Behandlungsergebnis negativ beeinflusst. (HCD)

## 8. Andere Kopfschmerzen

\*\*\* Ko MW, Chang SC, Ridha MA, Ney JJ, Ali TF, Friedmann, DI, Mejico LJ, Volpe NJ, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2011; 76: 1564-1567.

#### Zusammenfassung:

Die idiopathische intrakranielle Hypertension geht mit dumpfdrückenden Kopfschmerzen, Sehstörungen und Stauungs-

pillen einher. Typisch für diese Erkrankung ist der erhöhte Liquordruck. Meist handelt es sich um übergewichtige junge Frauen. Die Studie aus den Vereinig-

ten Staaten untersuchte 50 Frauen mit Pseudotumor cerebri in den Jahren 1993 bis 2009. Im weiteren Verlauf kam es bei 26 Frauen zu erneuten Kopfschmerzen und Sehstörungen und bei 24 nicht. Frauen bei denen der Pseudotumor cerebri wieder auftrat hatten ein signifikant höheres Gewicht und hatten im Vergleich zur Voruntersuchung signifikant an Gewicht zugenommen.

#### Kommentar:

In der Zwischenzeit gibt es viele Erkenntnisse darüber, dass der Hauptrisikofaktor für den Pseudotumor cerebri das erhöhte

Körpergewicht ist. Eine prospektive Studie in England konnte auch eindeutig belegen, dass die wirksamste Therapie eine signifikante Reduktion des Körpergewichts ist. Die Beobachtung wird unterstützt durch die hier referierte Studie, die eindeutig zeigt, dass das Wiederauftreten eines Pseudotumor cerebri mit einer Gewichtszunahme korreliert. Daher sollten bei diesen Patientinnen regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden und professionelle Hilfe bei der Gewichtsreduktion in Anspruch genommen werden. (HCD)

## 9. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel

Neues zum Kopfschmerz: IHC 2011 - Der diesjährige Internationale Kopfschmerzkongress fand vom 23.-26.06.2011 in Berlin statt. Über 1200 Kopfschmerz interessierte Ärzte und Wissenschaftler nahmen an dem Kongress teil. Es wurden zahlreiche interessante wissenschaftliche Arbeiten vorgestellt, die sich sowohl mit epidemiologischen, gesellschaftlichen, klinischen, sowie mit pathophysiologischen Fragestellungen auseinandersetzten.

Im Rahmen eines Projektes der europäischen Union wurden zwischen November 2006 und August 2009 8165 Kopfschmerzpatienten in 8 europäischen Ländern bezüglich der

jährlichen direkten und indirekten Kosten ihrer Kopfschmerzerkrankung befragt. Am teuersten waren dabei die Patienten mit Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz (3444

€/Jahr), gefolgt von Migränepatienten (1177€/Jahr). Patienten mit episodischem Spannungskopfschmerz verursachten dagegen nur Kosten von 300 €/Jahr. Die meisten Kosten fielen dabei durch Kopfschmerzinduzierte Fehlzeiten an. (Vortrag: *THE COST OF HEADACHE DISORDERS IN EUROPE: THE EUROLIGHT PROJECT*, M. Linde et al.).

In der klinischen Praxis entsteht oftmals der Eindruck, dass es einen Anstieg der Migräneprävalenz in der Gesellschaft gibt. Eine dänische Arbeitsgruppe untersuchte diese Fragestellung mit Hilfe eines populationsbezogenen Ansatzes an 30.000 Zwillingen. Dabei zeigte sich ein Anstieg um 9,1 % zwischen den Jahren 1994 und 2002. Es muss allerdings diskutiert werden inwieweit diese Beobachtung einer besseren Aufklärung und ärztlichen Versorgung geschuldet sein könnte oder ob es sich hierbei wirklich um einen Anstieg der Prävalenz handelt (Vortrag: *INCREASE IN MIGRAINE PREVALENCE IN THE DANISH ADULT POPULATION*, H. Le et al.).

Eine weitere große Studie beschäftigte sich mit dem Zusam-

menhang zwischen phobischem Schwankschwindel und chronischen Kopfschmerzen. Hierfür wurden konsekutiv 1160 Patienten des Schwindelzentrum Essen mittels eines standardisierten Kopfschmerzfragebogens befragt. In der Auswertung der Daten zeigte sich, dass Patienten mit phobischen Schwankschwindel signifikant häufiger unter chronischen Kopfschmerzen leiden, als Patienten mit anderen Schwindelursachen. Die Autoren der Studie postulieren, dass beiden Erkrankungen möglicherweise gemeinsame pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen könnten (Vortrag: *CHRONIC DAILY HEADACHE IS ASSOCIATED WITH SOMATOFORM VERTIGO AND DIZZINESS*, M. Obermann et al.).

Mehrere neue Studien beschäftigen sich mit der Therapie der Migräne. So steht zur Migräneakuttherapie nun ein Sumatriptan Hochdruck-Autoinjektor zur Verfügung, der eine nadelfreie transdermale Injektion ermöglicht. Diese scheint v.a. für Patienten mit einer Spritzenphobie, aber gleichzeitig schlechtem oder unzureichendem Ansprechen auf die orale Tripanmedikation sinnvoll zu sein (Poster:

*IMPROVED TREATMENT SATISFACTION AND CONFIDENCE AMONG CURRENT TRIPTAN USERS TRYING SUMAVEL® DOSEPRO™ (NEEDLE-FREE SUBCUTANEOUS SUMATRIPTAN) FOR UP TO 4 MIGRAINE ATTACKS*, R.K. Cady et al.). Daneben wurde auch ein transdermales Sumatriptan Pflaster mit ähnlicher Therapieindikation vorgestellt (Poster: *TRANSDERMAL SUMATRIPTAN FOR ACUTE TREATMENT OF MIGRAINE*, J. Goldstein). Außerdem gibt es nun eine inhalative Applikationsform von Dihydroergotamin (DHE), dessen bisherige orale Applikationsform aufgrund schlechter Resorptionsraten und dadurch bedingter schwankender Wirksamkeit nur selten in der Migränetherapie eingesetzt werden konnte (Poster: *ASSESSMENT OF THE CONSISTENCY OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF LEVADEX™ (MAP0004, ORALLY INHALED DIHYDROERGOTAMINE) IN HEALTHY VOLUNTEERS - RESULTS FROM 3 CLINICAL STUDIES*, A. Forst et al.). Die Effizienz des inhalativen DHE scheint der Effizienz der Triptane zu entsprechen. Zudem wurde in den USA ein Kombinati-

onspräparat aus Naproxen und Sumatriptan zugelassen, das in vorherigen Studien eine Überlegenheit gegenüber einer Therapie mit den jeweiligen Einzelsubstanzen gezeigt hatte. Zwar steht dieses Kombinationspräparat in Europa nicht zur Verfügung, um das Ergebnis dennoch zu übertragen ist hierzulande natürlich auch die Kombination der Einzelsubstanzen (Triptan plus ein nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR)) möglich.

Zwei Subgruppenanalysen der PREEMPT-Studien zeigten erneut die Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin-A bei chronischer Migräne sowie Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (Poster: *ONABOTULINUMTOXIN A FOR TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE: 75% RESPONDER ANALYSIS RESULTS FROM THE DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBOCONTROLLED PHASE OF THE PREEMPT CLINICAL PROGRAM*, D.W. Dodick et al.). Interessanterweise war die Wirksamkeit der Botulinumtoxintherapie unabhängig von vorangegangenen anderen medikamentösen Therapieversuchen (z.B. Therapie mit Beta-

blockern oder trizyklischen Antidepressiva) (Vortrag: *ONABOTULINUMTOXIN A FOR TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE (CM): ANALYSIS OF THE PREEMPT CHRONIC MIGRAINE SUBGROUP WITH AND WITHOUT PRIOR MIGRAINE PROPHYLACTIC TREATMENT*, S.K. Aurora et. al). Viele Kliniker setzen zur Eskalationstherapie bei Migräne eine Kombinationstherapie aus mehreren Prophylaktika ein. Die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes wurde bisher nicht in einer placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen. Eine vom National Health Institute (NIH) finanzierte Studie untersuchte nun inwieweit therapierefraktäre Patienten (>10 Tage/Monat), die bisher mit Topiramate behandelt

wurden, von einer zusätzlichen Medikation mit Propranolol profitieren. Nachdem sich in einer Zwischenanalyse kein Unterschied zwischen der Propranolol und der Placebo-Gruppe zeigte, wurde die Studie abgebrochen. Die Autoren der Studie folgerten hieraus, dass eine Kombinationstherapie aus Propranolol und Topiramate wahrscheinlich einer ausreichend dosierten Monotherapie nicht überlegen ist (Vortrag: *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF ADDING PROPRANOLOL TO TOPIRAMATE IN SUBJECTS WITH SUBOPTIMAL RESPONSE TO TOPIRAMATE ALONE*, S. Silberstein et al.).

Während des Kongresses wurden zudem die vier besten Poster prämiert:

- 1.) Andrew Charles et al., *Delta opioid receptors modulate migraine-related sensory hypersensitivity and cortical spreading depression.*

Die Autoren dieser Studie untersuchten den zugrundeliegenden Mechanismus der Wirkung von Delta Opioid Rezeptor (DOR) Agonisten. Im Gegensatz zu den meisten anderen Opiaten, die vorwiegend den  $\mu$ -Rezeptor

aktivieren, zeigen sich die DOR-Agonisten bei akutem Schmerz zwar weniger Wirksamkeit, sie weisen aber zugleich ein geringeres Abhängigkeitspotential auf und zeigen zudem anxiolytische und antidepressive Eigen-

schaften. Sie könnten demnach eine neue Therapieoption für chronisch inflammatorischen und neuropathischen Schmerz darstellen. Im Tierexperiment zeigte sich eine deutlich reduzierte sensorische Hypersensitivität nach Gabe von Nitroglycerin. Zudem wurde die Rate an

Cortical Spreading Depression (CSD) Ereignissen gesenkt und die Fortleitung der CSD günstig beeinflusst. Die Autoren schließen hieraus, dass DOR Agonisten eventuell in der Zukunft ein neues Agents in der Migränetherapie darstellen könnten.

2.) Jung Wook Park et al., *The effect of NMDA antagonist on nociceptive response of trigeminocervical complex in facial formalin model.*

Diese Studie untersuchte inwieweit NMDA Antagonisten die Schmerzweiterleitung in den trigeminocervikalen Komplex beeinflussen. Hierfür wurde ein tierexperimentelles (Ratten) Gesichtsschmerzmodell eingesetzt, bei dem Schmerzreize durch Formalin-Injektionen ausgelöst werden. Nach Applikation wurde das Schmerzassoziierte Verhalten der Ratten untersucht. Zudem FOS-positive Zellen innerhalb des trigeminocervikalen Komplexes untersucht. Ein Teil der Tiere wurde vor Formalin-Exposition mit einem NMDA-Antagonisten vorbehandelt. In dieser Gruppe

wurde eine signifikante Milde- rung des Formalin-bedingten Schmerzverhaltens festgestellt. Des Weiteren zeigten sich nach Formalininjektion keine Veränderung der sensiblen Reizschwelle. Zudem zeigte sich im Vergleich zu den nicht vorbehandelten Ratten nach Formalingabe eine deutlich geringere Anzahl an FOS-positiven Zellen. Die Ergebnisse dieser Studie lassen schließen, dass NMDA Antagonisten möglicherweise die nociceptive Überleitung vom N. facialis zum trigeminocervikalen Komplex verhindern.

3.) Markus Schüler et al., *Comparative anatomy of the trigeminal nerve fibres in the middle cranial fossa and their extracranial projections in rats and humans.*

Ziel dieser prämierten Studie war es mittels post-mortem-Preparationen die duralen und extraduralen trigeminalen Projektionsbahnen in der mittleren Schädelgrube sowie deren Ursprünge in Wistar-Ratten und Menschen genauer zu untersuchen. Am Rattenschädel konnte gezeigt werden, dass der Ursprung der retrograd getraceten Nerven in der mandibulären und maxillären Region des Ganglion trigeminale liegen. Anterograd

getracete Fasern folgten der A. meningea media bis hin zur Dura. Interessanterweise verließ ein Teil der Fasern die Dura und innervierte auf seinem weiteren Weg die Diploe, das äußere Periost, sowie verschiedene Muskeln (M. splenius capitis, M. longissimus capitis, M. temporalis). Auch im humanen Modell konnte ein Übertritt der Fasern von der Dura in die Diploe und zum Periost nachgewiesen werden.

4.) Weera Suprongsinchai et al., *Microinjections of lidocain in nuclear raphe magnus increases stimulus-evoked trigeminal cell firing in the trigeminocervical complex.*

Die Autoren der Studie untersuchten den Einfluss des Nucleus raphe magnus nach Mikroinjektion von Lidocain auf die trigeminovaskuläre Aktivität nach Stimulation der A. meningea media. Bisherige Studien hatten vor Allem die Rolle des Ncl. raphe magnus bei allgemeinem Schmerz nachweisen können. In dieser Studie konnte nach Injektion von 100nl 2% Lidocain (vs. Kochsalzlösung) ein signifikanter Anstieg der

Feuerungsrate nach trigeminovaskulärer Aktivierung beobachtet werden. Der maximale Effekt konnte hierbei nach 75 Minuten gemessen werden. Diese Studie trägt einen wichtigen Aspekt zum Verständnis der Pathophysiologie der Migräne bei, indem sie den modulierenden Einfluss des Ncl. raphe magnus auf die trigeminovaskuläre Neurotransmission nachweist. (DH&SN)