

# **KOPFSCHMERZ-NEWS**

*Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und  
Behandlung von Kopfschmerzen*

## **Herausgeber:**

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

## **Autoren dieser Ausgabe:**

- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Prof. Dr. med. S. Evers, Klinik und Poliklinik f. Neurologie, Westfälische Wilhelms-Universität, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster (SE)
- Priv.-Doz. Dr. med. S. Förderreuther, Neurologischer Konsiliardienst Innenstadt-Klinikum, Ziemssenstr. 1, 80336 München (SF)
- Dipl.-Psych. Dr. G. Fritsche, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (GF)
- Dr. med. C. Gaul, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (CG)
- Prof. Dr. med. Dipl. Psych. G. Haag, Michael-Balint-Klinik, Hermann-Voland-Str. 10, 78126 Königsfeld im Schwarzwald (GH)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Prof. Dr. K. Messlinger, Institut für Physiologie & Pathophysiologie Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen (KM)
- Priv.-Doz. Dr. med. M. Obermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Neurologische Abteilung, Lorenz-Böhler-Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)

## **Redaktion:**

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

• 19. Jahrgang • Nummer 4 • August 2010 • ISSN 1431-1623

**Mit finanzieller Unterstützung der**

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

**Das Benotungssystem lautet wie folgt:**

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

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

1. Migräne, Epidemiologie	4
2. Migräne, Klinik	9
3. Migräne, Genetik	12
4. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente	14
5. Migränetherapie	16
6. Migräne, Akuttherapie	17
7. Migräne, Prophylaxe	20
8. Kopfschmerz vom Spannungstyp	28
9. Clusterkopfschmerz	32
10. Andere Kopfschmerzen	35
11. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel	37

© 2010, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

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

## **Vorwort**

Liebe Leserinnen und Leser der *Kopfschmerz-News*,

ich kann Ihnen die erfreuliche Mitteilung machen, dass auch im Jahr 2011 die *Kopfschmerz-News* erscheinen werden. Dies verdanken wir der großzügigen Unterstützung durch die Firma Merck, Sharp & Dohme in München und Bayer-Vital in Leverkusen. Die letzte Nummer des Jahres 2010 ist auch erneut Anlass, mich bei allen Autoren, die regelmäßig für die *Kopfschmerz-News* schreiben, zu bedanken. Mein Dank gilt auch Herrn Zwarg für die redaktionelle Arbeit und Herrn Busshoff, der den Versand übernimmt und die Webpage pflegt.

Essen, im Dezember 2010

H. C. Diener

## 1. Migräne, Epidemiologie

\*\*\*\*\* Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, Thorgeirsson G, Launer L, Gudnason V. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ*. 2010; 341: c3966.

### Zusammenfassung:

In den letzten Jahren gab es eine Vielzahl von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, die zeigten, dass insbesondere Frauen, die unter einer Migräne mit Aura leiden, ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben. In großen Populationen mit langer Beobachtungszeit ergab sich auch ein etwas erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und für kardiovaskuläre Sterblichkeit. Bisher wurde nicht untersucht, ob es auch eine Assoziation mit der Gesamtsterblichkeit gibt. Die Reykjavik-Studie aus Island ist eine populationsbezogene Studie, die im Jahr 1967 aufgelegt wurde. Erfasst wurden 18 725 Männer und Frauen der Jahrgänge 1907 bis 1935. Nachuntersuchungen erfolgten bis zum Jahr 1991. Die Erhebung von Kopfschmerzen erfolgte über Fragebögen. Erfasst wurden die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die nicht kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Gesamtsterblichkeit. Das mittlere Alter, zu

dem die Diagnosestellung Migräne oder andere Kopfschmerzen erfolgte, war 53 Jahre. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 25,9 Jahre. Das resultierte in 470 990 Personenjahre und insgesamt wurden 10 358 Todesfälle erfasst. Davon waren 4 323 kardiovaskuläre Todesfälle und 6 035 Todesfälle als andere Ursache. Patienten, die unter einer Migräne litten hatten ein erhöhtes Risiko einer Gesamtmortalität mit einer Hazard Ratio von 1,21 und Sterblichkeit aus kardiovaskulärer Ursache mit einer Hazard Ratio von 1,27 verglichen mit Menschen ohne Kopfschmerzen, Migräne ohne Aura und nicht migränöse Kopfschmerzen. Eine genauere Analyse der Todesfälle zeigte, dass sowohl das Risiko aus kardiovaskulärer Ursache wie am Schlaganfall zu sterben erhöht war. Frauen, die eine Migräne mit Aura hatten hatten auch ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko durch nicht kardiovaskuläre Ursachen.

Kommentar:

Diese Kohortenstudie zeichnet sich durch eine sehr hohe Patientenzahl und eine lange Verlaufsbeobachtung aus, was auch erklärt, warum relativ viele Todesfälle auftraten. Die Ergebnisse sind damit vergleichbar mit denen, die aus der Women's Health Study in den Vereinigten Staaten gewonnen wurden. Weiterhin ist der Mechanismus einer erhöhten Inzidenz von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie der erhöhten Mortalität bei Patienten, die an einer Migräne mit Aura leiden ungeklärt. In der isländischen Studie waren zumindest vaskuläre Risikofaktoren bei Eintritt in die Studie bei

Patienten in den unterschiedlichen Gruppen vergleichbar. Allerdings wurde nicht untersucht, ob sich die Risikofaktoren während der Beobachtungszeit änderten. Beruhigend ist allerdings die Tatsache, dass die Unterschiede in absoluten Zahlen sehr gering sind und dass sich statistisch signifikante Unterschiede in der Sterblichkeit erst jenseits des 85. Lebensjahres finden. Dies würde dafür sprechen, dass auch noch andere Faktoren, die unter Umständen gemeinsam mit der Migräne mit Aura vererbt werden, eine Rolle spielen könnten. (HCD)

\*\*\*Arruda MA, Guidetti V., Galli F., Albuquerque RCAP, Bigal ME. Primary headaches in childhood- A population based study. Cephalalgia 2010 ;30:1056-1064.

Zusammenfassung:

In dieser populationsbezogenen Studie wurde die Prävalenz von primären Kopfschmerzen bei 2173 Kindern im Alter von 5-12 Jahren der 5 öffentlichen Grundschulen einer brasilianischen Stadt ermittelt. Es konnten die Daten von 1906 Kindern analysiert werden. Es wurde anhand eines Interviews mit den Eltern, sowie einer Untersuchung der Kinder ausschließlich

die Kopfschmerzdiagnose (ICH-2 Diagnosekriterien) des schwersten berichteten Kopfschmerzes gestellt. Alle anderen Kopfschmerzen blieben unberücksichtigt. Die gesamte Prävalenz für Migräne lag bei 3.76% ohne signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen. Insgesamt nahm die Prävalenz mit dem Alter zu. Die Prävalenz für die wahrscheinliche Migräne (PM) lag mit 17.1% deutlich

darüber. Die PM wurde überwiegend diagnostiziert, weil das Kriterium von mindestens einer Stunde Attackendauer nicht erfüllt war. Die Prävalenz der chronischen Migräne (CM) lag bei 0.8% (Mädchen 1.15%, Jungen 0.5%). Die Prävalenzen für den seltenen episodischen Spannungskopfschmerz (TTH), den häufigen episodischen TTH und den wahrscheinlichen TTH lagen bei respektive 2.3, 1.6, 13.5%. Beim TTH gab es keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen und auch keinen Trend zu einer altersabhängigen Zunahme. Nur ein Kind hatte chronische TTH. Die meisten Kinder setzten unabhängig von der Kopfschmerzdiagnose Akutmedikation ein: 42,7% der Migräniker an 2-4 Tagen pro Monat und über 8% an mindestens 5 Tagen pro Monat. Nur 12.5% der Kinder mit CM nahmen an mehr als 10 Tagen Akutmedikation. Die meisten Arztbesuche erfolgten wegen CM, Migräne und PM. Die Autoren folgern, dass primäre Kopfschmerzen im Kindesalter häufig sind und betonen das auffällige Überwiegen von wahrscheinlichen Kopfschmerzdiagnosen als Hinweis auf Schwächen der aktuellen IHS Klassifikation.

#### Kommentar:

In der Studie wurden die Prävalenzen von primären Kopfschmerzerkrankungen von Kindern zwischen 5 und 12 Jahren sorgfältig erhoben. Da nur der schlimmste Kopfschmerz ermittelt wurde, sind die TTH Prävalenzen wahrscheinlich falsch niedrig. Eine Differenzierung zwischen der Migräne mit und der ohne Aura erfolgte nicht. Auch wurde wahrscheinlich kein ganz repräsentativer Bevölkerungsquerschnitt erfasst (kleinstädtisches Kollektiv, keine Kinder aus Privatschulen) und es wurden leider auch keine sozioökonomischen Daten erhoben. Überraschend hoch erscheint der Gebrauch von Akutmedikation. In wie weit sich das auf die diagnostische Einordnung ausgewirkt hat (Verkürzung der Attackendauer?) ist offen. Es ist wahrscheinlich die erste Studie, die das Auftreten einer CM bei Kindern systematisch erfasst hat. Hier zeigte sich keine Tendenz zur altersabhängigen Zunahme. Meist bestand kein Medikamentenübergebrauch. Dies könnte darauf hinweisen, dass es sich bei der CM um eine eigenständige Erkrankung innerhalb des Migränespektrums handelt. Die Prävalenzzahlen belegen, dass

Aufklärung und Edukation Kinder und Eltern erfassen und möglichst früh beginnen sollte. Nur so kann differenziert behandelt und einer Chronifizierung oder einem Analgetika Übergebrauch vorgebeugt wer-

den. Die weitere Forschung sollte vermehrt sozioökonomische Aspekte und psychiatrische Komorbiditäten erfassen. (SF)

\*\*\* Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner L J, Holmen T L, Zwart J A. An unfavourable lifestyle and recurrent headaches among adolescents. The HUNT Study. *Neurology* 2010;75:712-717

#### Zusammenfassung:

Die Studie untersucht den Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Häufigkeit von Kopfschmerzen bei Jugendlichen unter Berücksichtigung der „Lifestylefaktoren“ Übergewicht, mangelnde körperliche Aktivität und Rauchen. Es handelt sich um eine populationsbasierte Querschnittsstudie an 13- bis 18-Jährigen im Rahmen der HUNT Studie. Erfasst wurden zwischen 1995 und 1997 insgesamt 5.847 Heranwachsende, ausgewertet werden konnten die Daten von 2.680 Jungen und 2.908 Mädchen. Der Zusammenhang zwischen Rauchen, mangelnder körperlicher Aktivität und Übergewicht ist bei Erwachsenen bereits in einigen Studien gezeigt worden und wurde jetzt bei Jugendlichen evaluiert. Dazu wurde ein Score zum Gesundheitsverhal-

ten/status gebildet. Dieser wurde als „gut“ bewertet, wenn keiner der drei Faktoren (Übergewicht, mangelnde körperliche Aktivität und Rauchen) vorlag, als „intermediär“ wenn einer der Faktoren vorlag, als „ungünstig“, wenn zwei der Risikofaktoren vorlagen und als „sehr ungünstig“, wenn drei der Risikofaktoren vorlagen. Die Kopfschmerzdiagnosen wurden durch geschulte Headache Nurses im persönlichen Interview gestellt. Berechnet wurde dann die Assoziation zwischen Kopfschmerzen und den genannten Faktoren. Hierzu wurde eine Multivarianzanalyse durchgeführt. Wiederkehrende Kopfschmerzen waren mit Übergewicht (OR 1,4), mangelhafter körperlicher Aktivität (OR 1,2) und Rauchen (OR 1,5) assoziiert. Die Zusammenhänge waren für die Migräne ausgeprägter als

für Kopfschmerzen insgesamt, den Kopfschmerz vom Spannungstyp sowie unklassifizierte Kopfschmerzen. Es fand sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Lebensstilbewertung in den vier berichteten Abstufungen und der Häufigkeit von Kopfschmerzen. Als Referenz diente der „gute Lebensstilstatus“ (OR 1,0) (kein Rauchen, kein Übergewicht, regelmäßige sportliche Aktivität). Beim Vorliegen aller ungünstigen Lebensstilfaktoren stieg die Kopfschmerzfrequenz deutlich an. Für Kopfschmerzen weniger als einmal im Monat betrug die OR 1,2, für monatlich auftretende Kopfschmerzen bei OR 3,7 und für wöchentliche oder tägliche Kopfschmerzen bei OR 5,0. Die möglichen pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen körperlichen Aktivität, Rauchen und Übergewicht werden in der Diskussion auf Grund der Literatur dargestellt. Die Autoren weisen explizit darauf hin, dass die Assoziationen

nichts über eine Kausalität der Lifestylefaktoren und des Kopfschmerzes aussagen.

#### Kommentar:

Es ist wenig verwunderlich, dass bei Erwachsenen bereits gezeigte Risikofaktoren sich auch beim Kopfschmerz bei Kindern und Jugendlichen zeigen lassen. Auch diese Studie belegt die hohe Bedeutung von Lebensstilfaktoren, insbesondere für die Häufigkeit von Kopfschmerzen. Kausale Rückschlüsse lassen sich nicht ziehen. Es fehlen weitere Studien, die die Auswirkungen von regelmäßigem Ausdauersport, Rauchentwöhnung und Gewichtsreduktion an größeren Populationen auf die Kopfschmerzfrequenz tatsächlich nachweisen können. Nichtsdestotrotz sollten diese Risikofaktoren in das tägliche ärztliche Gespräch einfließen und betroffenen Jugendlichen und Eltern die Zusammenhänge erläutert werden. (CG)



## 2. Migräne, Klinik

\*\*\*\* Seng EK, Holroyd KA. Dynamics of changes in self-efficacy and locus of control expectancies in the behavioral and drug treatment of severe migraine. *Ann Behav Med.* 2010 Sep 2. [Epub ahead of print]

### Zusammenfassung:

Die Veränderung von Selbstwirksamkeitserwartungen (SE; self-efficacy) und Kontrollüberzeugungen (KÜ; locus of control) bezüglich der Kopfschmerzen wird als die wichtigste Wirkvariable für psychologische Interventionen bei Migräne angenommen. Seng und Holroyd untersuchten, ob und wie gut sich SE und KÜ bei Migränepatienten durch Verhaltenstherapie oder medikamentöse Interventionen beeinflussen lassen. 176 Migränepatienten mit und ohne Aura (ICHD), die nicht ausreichend von einer 5-wöchigen individuell optimierten Akuttherapie profitierten (> 3 Migränetage pro Monat), wurden randomisiert den 4 Behandlungsbedingungen (Verhaltenstherapie ja/nein,  $\beta$ -Blocker, Placebo) zugewiesen und einmal monatlich vier Monate lang behandelt. Therapieeffekte wurden in den folgenden 12 Monaten zu 5 Follow-Up-Zeitpunkten gemessen. Alle aktiven Behandlungen

erzielten einen signifikanten Rückgang der Migränetage und Besserung der Lebensqualität mit den besten Ergebnissen für die Kombination ‚Verhaltenstherapie /  $\beta$ -Blocker‘. Die Verhaltenstherapie war während der ganzen Beobachtungsperiode von 12 Monaten der medikamentösen Therapie deutlich überlegen in dem Anstieg in der Selbstwirksamkeitserwartung, der internen Kontrollüberzeugung und dem Rückgang der fatalistischen Kontrollüberzeugung. Die medikamentöse Therapie erzeugte diesbezüglich nur geringe Effekte (ES = 0.40).

### Kommentar:

Diese methodisch gut kontrollierte Studie erzeugte einige neue Detail-Ergebnisse:

- 1) Medikamentöse Therapie verschlechtert nicht die SE und die internale KÜ, verbessert sie aber auch nur wenig.
- 2) Placebo und  $\beta$ -Blocker haben den gleichen Ef-

- fekt auf die SE und die internale KÜ. Die Einnahme und nicht die Droge macht also den Effekt.
- 3) Die Verbesserung der SE durch Verhaltenstherapie gelang am Besten bei den Patienten, die zu Beginn der Behandlung eine eher fatalistische denn internale KÜ hatten. Dieser Effekt war bei der medikamentösen Therapie nicht zu beobachten.
  - 4) Der sozio-ökonomische Status moderiert die Verbesserung der SE: Die besten Effekte gelangen bei Patienten mit niedrigem Status.
- Die Studie ermuntert also Verhaltenstherapeuten, sich nicht durch eine „schwierige“ Ausgangslage bei den Patienten abschrecken zu lassen. In den Therapiekonzepten sollten sie Schwerpunkte in der Bearbeitung der SE und KÜ setzen. Inwieweit die Ergebnisse generalisierbar für alle Migränepatienten sind bleibt erwartungsgemäß unklar. Ungeklärt bleiben in dieser Studie trotz diffizilem Design leider aber auch die kausalen Zusammenhänge: Ist die Verbesserung der SE von einer Verbesserung der internalen KÜ abhängig und/oder die Reduktion der Migränetage von deren Verbesserung? (GF)

\*\*\* Jeong S-H, Oh S-Y, Kim H-J, Koo J-W, Kim J-S. Vestibular dysfunction in migraine: effects of associated vertigo and motion sickness. *J Neurol* 2010; 257:905-912.

#### Zusammenfassung:

Die Studie untersuchte verschiedene Aspekte der bereits vorbeschriebenen vestibulären Dysfunktion bei Migränepatienten. Man weiß, dass gerade Patienten mit Migräne nicht nur im Zusammenhang mit der vestibulären Migräne sondern auch darüber hinaus eine Neigung zu Übererregbarkeit des Gleichge-

wichtsorgans z.B. im Rahmen der Bewegungskrankheit (Reisekrankheit) haben. Diese ist bei Migränepatienten deutlich häufiger als bei Patienten ohne Migräne und tritt bei Migränepatienten bereits bei weit weniger ausgeprägten Auslösern auf als bei gesunden Personen. Die verantwortlichen Pathomechanismen die der vestibulären

Migräne und der Bewegungs-krankheit zugrunde liegen sind noch weitgehend unbekannt. Es wurden 131 Patienten mit Migräne (65 mit vestibulärer Migräne, 41 mit migränöser Benommenheit, 25 Patienten mit einfacher Migräne) und 50 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die Patienten die als migränöse Benommenheit klassifiziert wurden erfüllten nicht alle Kriterien der vestibulären Migräne, klagten dennoch über ein Benommenheitsgefühl bis hin zu Schwindel in Zusammenhang mit ihren regulären Migräneattacken. Neben einem Fragebogen der die Neigung zur Bewegungs-krankheit erfasst (Motion Sickness susceptibility questionnaire) wurde der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) und der post-rotatorische Nystagmus apparativ untersucht. Es zeigte sich ein insgesamt hyperaktives vestibuläres System bei Patienten mit Migräne. Dies war besonders ausgeprägt bei Patienten mit vestibulärer Migräne und drückte sich in einer gesteigerten Suppression des VOR und einer verlängerten Zeitkonstante des VOR bei diesen Patienten im Vergleich zu einfacher Migräne und Kontrollprobanden aus. Dies wird von den Autoren dann auch als eine mögliche

Erklärung für die Neigung zu Bewegungs-krankheit bei Migränepatienten herangezogen. Ein adaptiver Mechanismus des Kleinhirns (nodulus/uvula) um die Übererregbarkeit des vestibulären Systems zu kompensieren wurde als mögliche Ursache diskutiert.

#### Kommentar:

Eine sehr interessante Studie die die bereits häufig beschriebene kortikale Überaktivität bei Migränepatienten auf ein weiteres Gebiet nämlich das vestibuläre System ausweitete. Durch die Studie wird deutlich dass sich diese Überaktivität eben nicht auf das schmerzverarbeitende trigeminale System beschränkt sondern durchaus auch andere Bereiche betreffen kann. Interessant ist, dass Patienten mit „normaler“ Migräne diese Veränderungen nicht gezeigt haben und die vestibuläre Übererregbarkeit ein spezielles Charakteristikum der vestibulären Migräne darstellen bzw. lediglich die Patienten betrifft die auch Schwindel oder zumindest Schwindel ähnliche Symptome wie Benommenheit im Rahmen ihrer Migräneattacke verspüren. Es scheint also Patienten zu geben bei denen das Gleichgewichtssystem vulnerabler ist als

bei anderen und es so zu einer Mitbeteiligung dieses Systems im Rahmen einer Migräneattacke kommt. Man kann sich leicht vorstellen, dass es in diesem

Zusammenhang auch leicht zu einer vermehrten Neigung zu der Entwicklung der Reisekrankheit kommen kann. (MO)

### 3. Migräne, Genetik

\*\*\*\*\* Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, Nyholt DR, Dimas AS, Freilinger T, Müller-Myhsok B, Arto V, Inouye M, Alakurtti K, Kaunisto MA, Hämäläinen E, de Vries B, Stam AH, Weller CM, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Goebel I, Borck G, Göbel H, Steinberg S, Wolf C, Björnsson A, Gudmundsson G, Kirchmann M, Hauge A, Werge T, Schoenen J, Eriksson JG, Hagen K, Stovner L, Wichmann HE, Meitinger T, Alexander M, Moebus S, Schreiber S, Aulchenko YS, Breteler MM, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Tikka-Kleemola P, Vepsäläinen S, Lucae S, Tozzi F, Muglia P, Barrett J, Kaprio J, Färkkilä M, Peltonen L, Stefansson K, Zwart JA, Ferrari MD, Olesen J, Daly M, Wessman M, van den Maagdenberg AM, Dichgans M, Kubisch C, Dermitzakis ET, Frants RR, Palotie A. for the International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. [Nat Genet.](#) 2010; doi: 10.1038/ng.652.

#### Zusammenfassung:

In den letzten Jahren wurden zahlreiche genomweite Studien bei vielen neurologischen Erkrankungen durchgeführt. In der Zwischenzeit ist die Technik so fortgeschritten, dass es mit einem vertretbaren administrativen, wissenschaftlichen und finanziellen Aufwand möglich ist bei großen Patientenpopula-

tionen genomweite Analysen durchzuführen. Bei der familiär hemiplegischen Migräne, einer Sonderform der Migräne mit Aura, waren bereits drei unterschiedliche genetische Varianten identifiziert worden. Zwillingsstudien zeigten eindeutig, dass es auch bei der normalen Migräne eine genetische Komponente geben muss. In der

Studie wurden 3 249 Patienten mit Migräne mit 10 747 Kontrollen verglichen. In der Replikationsstudie wurden 3 202 Migränepatienten mit 40 062 Kontrollen verglichen. Die Diagnosen stützten sich auf die diagnostischen Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft. Unterschieden wurden Patienten, die eine Migräne ohne Aura, eine Migräne mit Aura und eine Migräne mit und ohne Aura hatten. In der initialen Phase der Studie wurden 429 912 Markergene typisiert. Nur einer dieser Marker, nämlich rs1835740 auf dem Chromosom 8q22.1 zeigte eine signifikante Assoziation mit Migräne. Die Odds Ratio, das heißt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Migräne mit dieser Genvariante assoziiert, lag zwischen 1,21 und 1,33. Das Ergebnis konnte in einer Replikationsstudie wiederholt werden. Das hier identifizierte Gen spielt wahrscheinlich eine Rolle in der Homiostase des wesentlichen zentralen Neurotransmitters Glutamat. Die Studie ergab keine Hinweise darauf, dass bei der normalen Migräne zu einer Störung von Ionenkanälen kommt.

#### Kommentar:

Diese Publikation ist ein Beispiel dafür mit welchem unglaublichen Aufwand in der Zwischenzeit genetische Untersuchungen durchgeführt werden. Die Studie zeigt auch, dass dies nur durch Zusammenarbeit zahlreicher Forschungsinstitutionen und Kompetenz in den Bereichen Epidemiologie, klinische Neurologie und Genetik möglich ist. Für solche Projekte ist es auch notwendig, dass eine multinationale finanzielle Förderung eingeworben wird. Für die deutschen Zentren waren hier die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das BMBF zuständig. Die Studie hat großes Echo in der Laienpresse gefunden. Allerdings sind die in der Presse postulierten Konsequenzen, nämlich dass jetzt eine Therapie der Migräne kurz vor der Einführung stünde, wie üblich bei genetischen Studien nicht gerechtfertigt. Die Odds Ratio von 1,2 zeigt auch, dass die genetische Veränderung nur schwach mit dem Phänotyp Migräne assoziiert ist. (HCD)

## 4. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente

\*\*\*\*\* Summ O, Charbit AR, Andreou AP, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus. *Brain* 2010;133:2540-2548

### Zusammenfassung:

Die Untersucher leiteten bei der Ratte extrazellulär von einer Gruppe von Neuronen im ventroposteromedialen Kerngebiet (VPM) des Thalamus ab, die trigeminovaskulären afferenten Zustrom erhalten, d.h. durch elektrische Stimulation des Sinus sagittalis superior erregt werden konnten. Dabei untersuchten sie, ob die bei elektrischer Stimulation oder lokaler (mikroiontophoretischer) Injektion des exzitatorischen Neurotransmitters L-Glutamat evozierte Aktivität dieser Neurone durch intravenöse oder mikroiontophoretische Gabe von CGRP bzw. der CGRP-Rezeptorantagonisten CGRP<sub>8-37</sub> und Olcegepant beeinflusst wird. Tatsächlich reduzierten beide Antagonisten sowohl die spontane als auch die evozierte neuronale Aktivität signifikant. Die Expression von funktionellen CGRP-Rezeptoren im Bereich der elektrophysiologischen Ableitung im VPM wurde mittels immunhistochemischer

Doppelfärbung mit Antikörpern gegen die CGRP-Rezeptorproteine CLR und RAMP1 nachgewiesen. Die Autoren schließen daraus, dass CGRP an der neuronalen Übertragung nozizeptiver Signale aus dem trigeminovaskulären System auch im Thalamus beteiligt ist und dass Inhibitoren des CGRP-Rezeptors z.B. bei Migräne auch auf dieser Ebene wirksam sein müssten.

### Kommentar:

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) wird von einem großen Teil der primären trigeminalen Afferenzen, aber auch von vielen zentralen Neuronen in unterschiedlichen Strukturen des Gehirns gebildet. Ebenso bunt sind die CGRP-Rezeptoren im Zentralnervensystem verteilt, so dass die genauen funktionellen Beziehungen und damit die pathophysiologischen Mechanismen, die mit verstärkter CGRP-Freisetzung einhergehen, immer noch wenig klar sind. CGRP gilt allerdings seit vielen

Jahren als Schlüsselmediator bei Migräne und anderen akuten primären Kopfschmerzen. Die Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden wie CGRP ist wahrscheinlich der entscheidende therapeutische Effekt der Triptane bei der Migränetherapie. Ein neues pharmakotherapeutisches Prinzip wird in Zukunft die direkte Hemmung der CGRP-Rezeptoren durch Antagonisten wie Olcegepant oder Telcagepant sein, wobei zur Zeit darüber diskutiert wird, wo die Antagonisten wirken, um einen effektiven therapeutischen Effekt zu erzielen. Die vorliegende Arbeit ist daher sehr wichtig, um unser Wissen über die funktionelle Verteilung der CGRP-Rezeptoren in einem Tiermodell *in vivo* zu erweitern. Die Arbeit zeigt zum ersten Mal und auf elegante und überzeugende Weise, dass ein Teil der Wirkung von CGRP-Rezeptorantagonisten auf Hemmung der nozizeptiven Übertragung im Thalamus zurückzuführen ist. Dies ist also

ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung zentraler Hemmungsmechanismen bei einer zukünftigen Therapie mit CGRP-Rezeptorantagonisten wie Telcagepant. Dabei bleibt allerdings die quantitative Bedeutung des thalamischen Angriffsorts im Gesamtgeschehen der CGRP-Rezeptorhemmung unklar, weil die mikroiontophoretische Technik keine Dosis-Wirkungs-Untersuchungen erlaubt. Die beschriebenen Effekte sind gegenüber der Hemmung spinaler Neurone durch CGRP-Antagonisten (im Subnucleus caudalis des spinalen trigeminalen Kerns und im zervikalen dorsalen Horn), die z.B. von der gleichen Arbeitsgruppe mit denselben Methoden untersucht worden ist (Storer et al., *Br. J. Pharmacol.* 2004;142:1171-1181), vergleichsweise gering und stellen somit die leitende Rolle des trigeminalen Hirnstamm bei der synaptischen Modulation durch CGRP nicht in Frage. (KM)

## 5. Migränetherapie

\*\*\*\* Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1214-1224.

### Zusammenfassung:

In Dänemark gibt es seit 2001 ein nationales Kopfschmerzzentrum in Kopenhagen. Das Zentrum sieht etwa 1000 Patienten pro Jahr und bietet einen interdisziplinären Therapieansatz mit medikamentöser Therapie, Physiotherapie, Verhaltenstherapie und hat speziell ausgebildete headache nurses. Die vorliegende Publikation bezieht sich auf 1326 behandelte Patienten von denen komplette Datensätze zur Verfügung standen. Diese wurden innerhalb eines 2-Jahreszeitraumes behandelt. Das mittlere Alter betrug 44 Jahre und das Geschlechterverhältnis zwischen Frauen und Männern betrug 7:3. Die mittlere Dauer der Kopfschmerzen betrug 10 Jahre und die mittlere Behandlungsdauer im Kopfschmerzzentrum 10 Monate. 55% der behandelten Patienten hatten chronische Kopfschmerzen oder Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen im Monat. Die häufigsten Diagnosen in abnehmender Reihenfolge wa-

ren Migräne ohne Aura, häufiger Spannungskopfschmerz, medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz und Migräne mit Aura, chronischer Spannungskopfschmerz und mögliche Spannungskopfschmerzen. Zum Nachbefragungszeitraum war die Häufigkeit der Kopfschmerztage von durchschnittlich 20 auf 11 zurückgegangen. Die größte Reduktion fand sich bei einer Diagnose einer Migräne. Fehltag am Arbeitsplatz wurden von 5 Tagen pro Monat auf 2 Tagen pro Monat reduziert. In einer univariaten Analyse wurden die prognostischen Faktoren für eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit berechnet. Die Prädiktoren waren weibliches Geschlecht, Migräne ohne Aura, Übergebrauch von Triptanen und eine familiäre Migränebelastung. Negative Prädiktoren waren Spannungskopfschmerz und Übergebrauch von analgetischen Mischpräparaten.



Kommentar:

Die Studie aus Dänemark zeigt, dass eine integrierte Kopfschmerztherapie in einem dafür spezialisierten Zentrum bei Patienten mit häufigen Kopfschmerzen und erheblicher persönlicher und beruflicher Belastung eine hohe Erfolgsquote hat. Ähnlich wie in unseren eigenen Studien zeigte sich, dass der Übergebrauch von Triptanen relativ einfach zu behandeln ist, während die Prognose bei Patienten, die analgetische Mischpräparate einnehmen schwieriger ist. Die Studie zeigt aber auch wie er-

folgreich das Therapiekonzept ist, da es doch zu einer fast 50%igen Reduktion der Kopfschmerz-tage kommt und zu einer 65%igen Reduktion der Fehl-tage am Arbeitsplatz. Die stimmt mit den Daten des West-deutschen Kopfschmerzzentrums in Essen überein. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass es in jeder größeren Region mit einem Einzugsbereich, der dem von Dänemark entspricht, nämlich etwa 5 Millionen Menschen, ein großes Kopfschmerz-zentrum geben sollte. (HCD)

## 6. Migräne Akuttherapie

\*\* Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, Pearlman SH, Sorrentino JV, Quring JN, Saper JR. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: Results from the International Migraine Pain assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalalgia* 2010; 30(11):1336–1345.

Zusammenfassung:

In dieser multizentrischen, doppelblinden, double-dummy, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie im Parallelgruppendesign wurde die Einzeldosis von 50 mg gepuffertem Diclofenac-Kalium in Pulverform (in Wasser gelöst) bei

Patienten mit Migräne (mit und ohne Aura) untersucht. Von den insgesamt in die Studie eingeschlossen 807 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 18-65 Jahren nahmen 343 Verum (85,4% Frauen) und 348 Placebo (84,1% Frauen); 61 Patienten der Verumgruppe und 55 der

Placebogruppe nahmen keine Studienmedikation ein und wurden ausgeschlossen, so dass nach Ausschluss eines weiteren Patienten in der Placebogruppe die Intent-to-treat Population aus 690 Patienten bestand. Die von 23 Studienzentren in den USA rekrutierten Patienten mussten in den vorausgegangenen 12 Monaten mindestens eine, höchstens aber sechs Migräneattacken pro Monat erlitten haben. Patienten, bei denen laut Anamnese 20% der Migräneattacken von Erbrechen begleitet wurden bzw. die der Bettruhe bedurften, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, deren Kopfschmerzintensität nicht mindestens moderat bis stark war. Moderat wurde die Kopfschmerzintensität von 72,9% der Verum- und von 69,7% der Placebogruppe bezeichnet, die übrigen werteten die Intensität als stark. Als Wirksamkeitskriterien wurden vier sogenannte „co-primary endpoints“ definiert. Zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Einnahme der Prüfmedikation war dies der Prozentsatz von Patienten, die schmerzfrei waren und auch nicht unter Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit litten. Alle „co-primary endpoints“ wurden konfirmatorisch ohne Korrektur

für multiples Testen geprüft. Zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Einnahme war 50 mg Diclofenac-Kalium in allen vier Endpunkten Placebo statistisch signifikant überlegen und zwar bei der Schmerzfreiheit (25.1%, CI : 20.6-30.1% vs. 10.1% CI: 7.1-13.8%; Behandlungseffekt von 15%;  $p < .001$ ), keine Übelkeit (64.7%, CI: 59.4-69.8% vs. 52.7%, CI: 47.3-58.1%; Behandlungseffekt von 12%;  $p < .002$ ), keine Lichtempfindlichkeit (40.5%, CI: 35.3-45.9% vs. 27.4%, CI: 22.8-32.4%; Behandlungseffekt von 14%;  $p < .001$ ) sowie keine Lärmempfindlichkeit (44.3%, CI 39.0-49.8% vs. 27.4%, CI: 22.8-32.4%; Behandlungseffekt von 17%;  $p < .001$ ). In der Diclofenac-Kalium-Gruppe traten bei 67 Patienten (19,5%) insgesamt 87 unerwünschte Begleiterscheinungen auf, in der Placebogruppe bei 52 Patienten (14,9%) insgesamt 71. Am häufigsten trat Übelkeit auf, in der Verumgruppe 4,6%, in der Placebogruppe 3,5%, gefolgt von Benommenheit (1,5% vs. 0.9%), Dyspepsie (1,2% vs. 1.4%) und Erbrechen (1.2% vs. 0.3%).

#### Kommentar:

Zunächst erscheint das Ergebnis, dass 50 mg Diclofenac-

Kalium in Form eines wasserlöslichen, geschmackskorrigierten Pulvers sich zur Behandlung der Migräne (mit und ohne Aura) als wirksam erwiesen hat, nicht besonders überraschend. Dies war aus anderen, wenn auch methodisch teilweise mit Fragezeichen zu versehenen, Studien bekannt. Interessant ist die Publikation vor allem aus zwei Gründen: einmal wegen der vier konfirmatorisch getesteten „co-primary endpoints“ und zum andern, dass in der Publikation (einschließlich des Abstracts) viel von einem schnellen Wirkungseintritt gesprochen wird, obwohl dieser in der Studie überhaupt nicht – im Sinne der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse – untersucht wurde. Es mag zutreffen, dass der Wirksamkeitsnachweis eines Arzneimittels zur Behandlung der Migräne mehr als den Erfolg bei einem einzigen Parameter (bzw. Symptom), wie beispielsweise der Reduktion der Kopfschmerzintensität, bedarf. Im Bereich Kopfschmerz noch nicht so verbreitet, ist es bei anderen Therapiegebieten tatsächlich schon fast „state of the art“ mehr als einen Endpunkt gleichwertig konfirmatorisch zu testen – und dies ohne Berücksichtigung des multiplen Testens bei der

bei der Festlegung des Signifikanzniveaus. Allerdings bedeutet dies unabdingbar, dass das Nichterreichen der statistischen Signifikanz in nur einem Parameter, für alle Parameter und damit für die gesamte Studie als „Fehlschlag“ gewertet werden muss. Auf diese Konsequenz sollte in der Methodenbeschreibung ausdrücklich hingewiesen werden, um den Eindruck einer unkorrekten statistischen Analyse in Form nicht-adjustierten, multiplen Testens zu vermeiden. Es sei die Anmerkung erlaubt, dass der Ausdruck „co-primary endpoints“ sprachlich mehr als zweifelhaft ist, denn nach dem bisherigen Sprachverständnis kann nur eine Sache (und nicht mehrere) „primary“ sein. Gemeint ist eben, dass gerade nicht ein „primärer Endpunkt“ sondern mehrere Endpunkte gleichwertig angesehen werden und der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit nur bei statistisch signifikanter Überlegenheit aller dieser Endpunkte akzeptiert wird. Dem Wort „primary“ in „co-primary“ kommt also eine andere Bedeutung zu, als dem „primary“ bei nur einem konfirmatorisch zu testenden „primary endpoint“.

Die Aussage von Lipton und Koautoren, dass “this study

shows that this formulation of diclofenac potassium for oral solution is effective in reducing pain intensity within 30 minutes [...]” ist unzutreffend, da diese nicht die tatsächlich untersuchte Fragestellung wiedergibt. Dass sich diese Formulierung gerade als erster Satz in den „Conclusions“ des Abstract findet, ist ärgerlich, da manche Leser sich ausschließlich an Hand des Abstract informieren und somit zu einer unzutreffenden Interpretation der Studienergebnisse verleitet werden. Auch in der Diskussion findet sich diese irreführende Aussage „Although statistical significance was

achieved relative to placebo at 30 minutes following treatment, additional prospective studies (with onset of pain relief as a primary endpoint, perhaps using time-to-event methods) are needed to specifically assess when the actual onset of efficacy occurs“. Tatsächlich lässt sich aus der Studie von Lipton und Koautoren hinsichtlich des Wirkeintritts dieser wasserlöslichen Diclofenac-Kalium Formulierung explorativ die Hypothese eines schnellen Wirkeintritts ableiten, die allerdings in einer neuen Studie mit adäquatem Design zu prüfen wäre. (GH)

## 7. Migräne Prophylaxe

\*\*\*\* Holroyd K A, Cottrell C K, O'Donnell F J, Cordingley G E, Drew J B, Carlson B W, Himawan L. Effect of preventive ( $\beta$  blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial BMJ 2010;341:c4871

### Zusammenfassung:

Es handelt sich um eine Studie, die die Kombination einer optimierten Akuttherapie (u.a. Einsatz von Triptanen) während einer Baselinephase und eine zusätzliche prophylaktischen medikamentösen und nichtme-

dikamentösen Prophylaxe im Anschluss erfasst. Nach der Baselineerhebung wurden die Patienten in vier Arme randomisiert. Im ersten Arm (n=55) wurde in prophylaktische Indikation ein Placebo über 16 Monate gegeben, im zweiten Arm

erhielten die Patienten einen Betablocker (n=53) (Propranolol 180 mg/die und Nadolol 80 mg/die; im Verlauf konnten beide Dosierungen noch erhöht werden). Der dritte Arm erhielt eine kognitiv verhaltenstherapeutische Behandlung plus Placebo (n=55), der vierte Arm eine kognitive verhaltenstherapeutische Behandlung plus Betablocker (n=69). Die Zuordnung in die Gruppen erfolgte randomisiert. Gescreent wurden über ein Telefoninterview 1382 Patienten, weiter evaluiert werden konnten dann 385 Studienpatienten, die Baselinephase begannen 309 Patienten, von den 232 randomisiert wurden. Über das Follow-up von 16 Monaten betrug die Drop-out-Rate rund 50%, so dass in jedem Arm vollständige Daten von zwischen 25 und 35 Patienten ausgewertet werden konnten. Die kognitiv verhaltenstherapeutische Intervention bestand aus einem, in der durchführenden Ohio University etablierten Programm mit dem Erlernen eines Entspannungsverfahrens, einer Aufklärung über Migräne und ihre Behandlung, jeweils in Verbindung mit Material für das Selbststudium Zuhause sowie „Hausaufgaben“. Die Studienteilnehmer wurden über persön-

liche Visiten und Telefonkontakte betreut, die Erfassung der Kopfschmerzdaten sowie der Daten zur Beeinträchtigung und zur Lebensqualität wurden mittels eines elektronischen Datentagebuchsystems (Palm) erfasst. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Migränetage im Baselinemonat im Vergleich zum Monat 10, sekundäre Endpunkte waren die Migränetage im Monat 16, darüber hinaus wurden als sekundäre Endpunkte psychometrische Daten zur Lebensqualität, Attackenfrequenz u.a. ausgewertet. Weiterer sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die eine Reduktion ihrer Migränetage um 50% erfuhren. Die Teilnehmer in allen Behandlungsarmen waren epidemiologisch vergleichbar. Es handelte sich zu > 70% um Frauen, das durchschnittliche Alter lag bei knapp unter 40 Jahren, die durchschnittliche Anzahl der Migränetage zu Beginn der Studie lag um 8,5 Tage pro Monat. Die statistische Auswertung zeigte eine Reduktion der Kopfschmerz tage in Monat 10 durch Placebo um -3,3 Tage, durch den Betablocker alleine um -3,9 Tage, durch kognitiv verhaltenstherapeutische Intervention plus Placebo um -3,3 Tage, durch verhaltens-

therapeutische Therapie plus Betablocker um -5,4 Tage. Diese Ergebnisse verbesserten sich in allen Armen noch leicht bis zum Monat 16. Der größte Effekt zeigte sich hier in der Gruppe der mit Verhaltenstherapie und Betablocker behandelten Teilnehmer in einer Reduktion um -6,1 Migränetage pro Monat. In der mit Betablocker behandelten Gruppe wurden Nebenwirkungen bei 49% der Teilnehmer angegeben, dies geschah jedoch auch bei 41% der Placebogruppe (kein signifikanter Unterschied). Die einzige Nebenwirkung die mit mehr als 5% berichtet wurde war Müdigkeit. Der Anteil der Patienten der eine Reduktion um  $\geq 50\%$  zeigte, lag im Therapiearm mit kognitiver Verhaltenstherapie plus Betablocker bei 77% und war allen anderen Armen überlegen, im Placeboarm betrug er 40%, unter alleiniger Betablockertherapie 34% und unter Verhaltenstherapie plus Placebo 36%.

#### Kommentar:

Dies ist die erste Studie die die Kombination von Verhaltenstherapie mit medikamentöser Therapie in einem sauberen Studiendesign untersucht. Ernüchternd sind allerdings die

Ergebnisse, gerade weil die Studie von einer Arbeitsgruppe durchgeführt wurde, die sicher in der Lage ist sowohl medikamentös als auch kognitiv verhaltenstherapeutisch ein optimales Programm anzubieten. Es ist zu befürchten, dass unter klinischen Standardbedingungen noch deutlich schlechtere Ergebnisse erreicht werden. Die Studie belegt klar, dass die alleinige Verordnung eines Betablockers - und man braucht wenig Phantasie um zu spekulieren - dass dies auch für andere Prophylaktika gilt, wenig hilfreich ist. Ebenso scheint eine rein auf psychologischen Verfahren basierende Therapie auch eine enttäuschend geringe Effektstärke zu besitzen. Erst die Kombination von psychologischen und medikamentösen Therapieverfahren führt zur deutlichen Verbesserung und einer Reduktion der Kopfschmerzfrequenz um  $\geq 50\%$  bei  $\frac{3}{4}$  der Teilnehmer im Studienarm mit Betablocker und kognitiver Verhaltenstherapie. Die Studie ist insgesamt ein starkes Plädoyer für Therapieansätze, die multimodale Verfahren implementieren, Entspannungstraining und kognitive Verhaltenstherapie einschließen und diese bei entsprechender Indika-

tion mit einer optimalen medikamentösen Akuttherapie und Prophylaxe verbinden. Wir sollten diese Daten sowie die Therapieergebnisse aus den jetzt schon in Deutschland aktiven

Kopfschmerzzentren nutzen, um für eine langfristige sichere Finanzierung solcher Programme auch auf politischer zu trommeln. (CG)

\*\*\*\* Jackson J L, 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:c5222

### Zusammenfassung:

Die Arbeit stellt einen systematischen Review der Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva bei Kopfschmerz vom Spannungstyp, Migräne und „Mischkopfschmerzen“ („chronic mixed headaches“) dar. Die Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva bei Kopfschmerzen wurde bereits 1964 gezeigt, was allerdings zur Folge hat, dass die meisten Studien älter sind und häufig nicht den aktuellen Ansprüchen genügen. Letztlich identifizierten die Autoren 1471 potentielle Fundstellen, screeneten 443 Artikel und konnten dann 37 Studien zum Einsatz von Trizyklika bei Kopfschmerzen auswerten. 13 untersuchten die Wirksamkeit bei Migräne, 17 bei Kopfschmerz vom Spannungstyp und 6 bei chronischen Kopfschmerzen (überwiegend Migräne und Kopfschmerz vom

Spannungstyp). 29 der Studien nutzten ein Parallelgruppensign und 8 ein Crossover-Design. Insgesamt liegen in diesen 37 Studien Daten über die Behandlung von 3176 Patienten vor. 20 der 37 Studien verglichen Trizyklika mit Placebo. Endpunkte waren die Kopfschmerzfrequenz bei 19 Studien, die Kopfschmerzintensität bei 5 Studien und ein Kopfschmerzindex bei 13 Studien. Amitriptylin wurde in einer Dosierung von 30 bis 150 mg eingesetzt, Clomipramin zwischen 30 und 150 mg, Opipramol mit einer Dosierung von 150 mg, Doxepin mit 100 mg und Amitriptylinoxid mit 90 mg sowie Desipramin mit 150 mg. 29 der 37 Studien nutzen ein Aufdosierungsintervall von bis zu 4 Wochen. Die mittlere Dosierung, die letztlich in den Studien zur Anwendung kam, betrug für Amitriptylin 80

mg, für Amitriptylinoxid 90 mg, für Clomipramin 116 mg, für Doxepin 50 mg und für Opipramol 75 mg. Die Anzahl der Ausgangskopfschmerztagelag bei der Migräne bei 4,7 Tagen pro Monat und beim Kopfschmerz vom Spannungstyp bei 16,9 Tagen. Trizyklika waren effektiver als Placebo in der Reduktion der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz vom Spannungstyp und der Migräne. Es bestand kein Unterschied zwischen der Wirksamkeit zwischen den unterschiedlichen Kopfschmerzdiagnosen, in allen drei untersuchten Indikationsfeldern waren Trizyklika gleich wirksam. Der Effekt wurde als klinisch relevant und groß eingeschätzt. Im Mittel kam es zur Reduktion um 6,9 Kopfschmerztagelag beim Kopfschmerz vom Spannungstyp und um 1,4 Kopfschmerztagelag bei der Migräne. Hierbei bestand jedoch in den einzelnen Studien eine sehr breite Streuung. Insgesamt ließ sich zeigen, dass der Effekt von Trizyklika über die Behandlungsdauer zunimmt und im Verlauf der Studien die Ergebnisse von Woche zu Woche besser wurden. Patienten die mit einem Trizyklikum behandelt werden, haben aufgrund der Studienergebnisse eine 40 bis

80%ige Chance eine 50%ige Verbesserung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp oder der Migräne zu erreichen. Für alle Kopfschmerzarten konnte eine Reduktion der Einnahmetage von Attackenmedikation gezeigt werden. Einige wenige Studien verglichen die Wirksamkeit von Trizyklika und selektiven Serotonin Reuptake-Hemmern (SSRI). Hier zeigte sich Trizyklika klar überlegen, ohne dass es zu einer erhöhten Abbruchrate wegen Nebenwirkungen im Vergleich zu SSRI kam. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Trizyklika waren abdominelle Beschwerden, Müdigkeit und Mundtrockenheit. Einige Studien verglichen Trizyklika mit der Wirksamkeit von Betablockern und Topiramaten, hier konnte kein statistisch signifikanter Wirkunterschied festgestellt werden. Ebenso zeigte sich kein Unterschied zur Wirksamkeit von Flunarizin. In der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp war Amitriptylin gleichwirksam wie Manualtherapie und kognitive Verhaltenstherapie. Die Schwächen der Studien lagen in zum Teil kurzer Behandlungsdauer und einer Reihe methodischer Einschränkungen



insbesondere bei den älteren Studien.

#### Kommentar:

Diese sehr schöne Übersichtsarbeit zeigt erneut den Stellenwert von Trizyklika in der Behandlung unterschiedlichster Kopfschmerzdiagnosen. Es scheint so, als würde sich Amitriptylin zu Unrecht in den Deutschen Leitlinien nicht auf den vorderen Plätzen finden. Aus klinischer Sicht besonders wichtig ist, dass die Trizyklika unabhängig von der Kopfschmerzdiagnose sowohl beim Kopfschmerz vom Spannungstyp als

auch bei der Migräne und chronischen Kopfschmerzen gleich gut wirksam sind. Somit sind Trizyklika auch für Patienten geeignet, bei denen sich der Behandler nicht zu einer eindeutigen Diagnose durchringen kann. Mit Trizyklika steht uns eine kostengünstige, gut wirksame Therapiealternative zur Verfügung, gleichwohl die substanzspezifischen Nebenwirkungen und Kontraindikationen (Gewichtszunahme, EKG-Veränderungen und andere) bei der individuellen Auswahl für die Patienten zu beachten sind. (CG)

\*\*\* Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2010; 75: 1527-1532.

#### Zusammenfassung:

In den Vereinigten Staaten wurde bisher in einem erheblichen Umfang Melatonin zur Migräneprophylaxe eingesetzt, obwohl es dazu nur offene Studien gab. Die Arbeitsgruppe aus Norwegen untersuchte dieses Therapieprinzip jetzt in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Cross-Over-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten, die 2 bis 7 Migränetage pro Monat hatten. Nach einer 4-wöchigen Run-in-

Phase erhielten die 48 Patienten entweder Placebo oder retardiertes Melatonin in einer Dosis von 2 mg 1 Stunde vor dem Zubettgehen für einen Zeitraum von 8 Wochen. Nach einer 6-wöchigen Auswaschphase wurde die jeweils andere Therapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Migränehäufigkeit, der sekundäre Endpunkt, die Schlafqualität gemessen mit dem Pittsburgh Sleep Quality Index. 46 Patienten schlossen die Studie ab. Die mittlere

mittlere Migränefrequenz während der Run-in-Phase betrug 4,2 Attacken pro Monat. Sowohl unter Melatonin wie unter Placebo kam es zu einer Reduktion der Migränehäufigkeit auf 2,8 Attacken pro Monat. Die Schlafqualität verbesserte sich ebenfalls nicht.

#### Kommentar:

Diese Studie repliziert was schon häufig beobachtet wurde, nämlich, dass ein Therapieprinzip, was in offenen Studien erfolgreich erscheint, widerlegt wird, sobald es einem ordentlichen placebokontrollierten Studiendesign unterzogen wird. Da

die norwegischen Autoren nur 48 Patienten zur Verfügung hatten bot sich an eine Cross-Over-Studie zu machen. Positiv an der Studie ist die Tatsache, dass fast alle Patienten die Studie abschlossen, was dann einen Großteil der statistischen Auswerteprobleme, die üblicherweise bei Cross-Over-Studien bestehen, vermeidet. Die Schlussfolgerung der Studie ist relativ eindeutig, nämlich, dass 2 mg retardiertes Melatonin zum Zeitpunkt des Schlafengehens nicht in der Lage ist Migränehäufigkeit und Schlafqualität positiv zu beeinflussen. (HCD)

\*\*\*\*\* Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF, on behalf of the PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010.

#### Zusammenfassung:

Seit Ende der 90-er Jahre wurde Botulinumtoxin als Therapieoption bei unterschiedlichen Kopfschmerzformen erprobt. In den Studien zur Prophylaxe der Migräne und des chronischen Spannungskopfschmerzes waren die Ergebnisse nicht konklusiv, so dass Botulinumtoxin für diese Kopfschmerzformen nicht

empfohlen werden kann. Bereits eine 2007 veröffentlichten Studie jedoch, die die Wirksamkeit des Botulinumtoxin zur Prophylaxe der Migräne untersuchte, zeigte jedoch, dass die Untergruppe der Patientin mit chronischer Migräne von der Therapie mit Botulinumtoxin profitierten [1].

In der vorliegenden Publikation werden die gepoolten Ergebnisse aus 2 großen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten, in Nordamerika und Europa durchgeführten Studien an 1384 Patientin mit chronischer Migräne vorgestellt. Medikamentenübergebrauch (ausser häufiger Opioidgebrauch) war kein Ausschlusskriterium. Nach einer 4 wöchigen Screenig Phase wurde den Patienten entweder Plazebo (n= 696) oder OnabotulinumtoxinA (155-195 U) (n=688) injiziert. Die Injektionen wurden alle 12 Wochen wiederholt. An eine 24 Wochen dauernde doppelblinde Phase schloss sich noch eine 32 Wochen dauernde open-label Phase an. Sowohl die Injektionsorte im Kopf- und Nackenbereich als auch die Dosis waren streng festgelegt. Der primäre Endpunkt war die mittlere Änderung der Frequenz der Kopfschmerztage von Woche 20 bis 24 im Vergleich zur Baselineperiode. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einem deutlichen Rückgang der Häufigkeit der Kopfschmerztage, wobei der Unterschied zwischen Verum- und Plazebogruppe statistisch signifikant zugunsten des Botulinumtoxin war (Reduktion um 8.4 bzw. 6.6 Tage). Der Unter-

schied zwischen beiden Gruppen war bereits ab Woche 4 nach Behandlung statistisch signifikant. Signifikant überlegen war das Botulinumtoxin zu allen Untersuchungszeitpunkten (ab Woche 4 bis einschließlich Woche 24) auch in den folgenden sekundären Endpunkten: Frequenz der Migränetage, Frequenz der Tage mit mäßigen bzw. starken Kopfschmerzen, Anzahl der kumulativen Stunden mit Kopfschmerzen an einem Kopfschmerztag, Frequenz der Kopfschmerzepisoden, Frequenz der Migräneepisoden, Anteil der Patienten mit einem hohen Score beim HIT. In beiden Gruppen zeigte sich ein Rückgang der Einnahme von Schmerzmitteln zur Akutmedikation ohne wesentlichen Unterschied in beiden Gruppen. Eine Reduktion der Kopfschmerztage um mindestens 50% wurde von 47,1% der Patientin in der Verumgruppe und 35.1% in der Plazebogruppe erreicht (signifikanter Unterschied). Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht, wenn man die mindestens 50%-ige Reduktion der Frequenz der Kopfschmerzepisoden betrachtet.

Kommentar:

Gerade weil es sich bei der chronischen Migräne um eine Migränekomplikation handelt, welche durch bisherige Therapien nur unzureichend behandelt werden kann, ist das Ergebnis dieser beiden Studien gleichermaßen für den Patienten als auch den behandelnden Arzt

erfreulich. Durch die positiven Ergebnisse dieser Studien wurde in England im Juli des Jahres (als erstem Land weltweit) Botulinumtoxin zur Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen. Es ist zu hoffen, dass auch in den anderen Ländern die Zulassung nicht zu lange auf sich warten lässt. (GJS)

*1. Aurora SK et al. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. Headache 2007;47:486-499.*

## 8. Kopfschmerz vom Spannungstyp

\* Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache –Report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010; 17:1318-1325.

Zusammenfassung:

Vor wenigen Wochen wurde von einer Arbeitsgruppe der European Federation of Neurological Societies (EFNS) eine neue Leitlinie zur Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp publiziert (TTH). Die Empfehlungen dieser Leitlinie sind laut ihrer Autoren entweder Evidenz-basiert oder als Expertenkonsens zu verstehen. Die Autoren geben an, dass für die Literaturrecherche als Datenbanken MedLine, Science Cita-

tion Index und die Cochrane Library genutzt wurden, wobei nach dem Stichwort „tension-type headache“ letztmals im Oktober 2009 gesucht wurde. Des Weiteren wurden die Monographie „The Headaches“ in der 3. Auflage und die Leitlinie der British Association for the Study of Headache aus dem Jahr 2007 herangezogen. Die vom Erstautor erarbeiteten Entwürfe wurden über E-mail mit den Koautoren diskutiert. Zur eigentlichen Methodik der Erar-

beitung der Empfehlungen dieser Leitlinie wird auf die „Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004“ verwiesen (Brainin et al. Eur J Neurol 2004, 11: 577–581).

Zur medikamentösen Behandlung akuter episodischer TTH-Episoden werden Analgetika und NSAID empfohlen, auch in Form Coffein-haltiger Kombinationen, wenn auch diese an zweiter Stelle; im Einzelnen: Ibuprofen (200-800 mg), Ketoprofen (25 mg), Acetylsalicylsäure (500-1000 mg), Naproxen (375-500 mg), Diclofenac (12,5-100 mg) und Paracetamol (1000 mg). Da die wissenschaftliche Evidenz für die Bestimmung der optimalen Dosis gering sei, sollte bei dem jeweiligen Patienten die höchste, noch gut verträgliche Dosis gewählt werden. Wesentliche Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsalternativen sehen die Autoren nicht, obwohl durch die Kombination mit Coffein die Wirksamkeit erhöht werde, dem gegenüber aber ein häufigerer Medikamentenübergebrauch kopfschmerz (MOH) stünde. Kombinationen mit Codein oder Barbituraten sollten keine Ver-

wendung finden. Triptane und Muskelrelaxantien seien ohne klinisch relevanten Effekt, Opiode sollten ebenfalls nicht angewandt werden. Insgesamt seien die Medikamente zur TTH-Akutbehandlung zwar insgesamt zufriedenstellend, bessere aber wünschenswert.

Für die medikamentöse Prophylaxe geeignet sei nach wie vor das klassische trizyklische Antidepressivum Amitriptylin (30-75 mg), an zweiter Stelle Mirtazapin (30 mg) und Venlafaxin (150 mg), danach Clomipramin (75-150 mg), Maprotilin (75 mg) und Mianserin (30-60 mg). Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram und Sertralin seien Placebo nicht überlegen, der NMDA-Antagonist Memantin nicht wirksam und zum Muskelrelaxans Tizandin lägen widersprüchliche Ergebnisse vor. Die Prophylaxe durch die tägliche Verabreichung von Analgetika sei als primärer Endpunkt in Studien bisher nicht untersucht worden. Für Ibuprofen gäbe es in deskriptiven Analysen allerdings Hinweise, dass es die Kopfschmerzhäufigkeit erhöhe. Aus offenen klinischen Studien gäbe es Hinweise, dass Topiramamat und Buspiron wirksam sei.

Nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren sollten nach Meinung der Autoren bei allen Patienten in Betracht gezogen werden. Dies sei auch verbreitet der Fall, obwohl die wissenschaftliche Evidenz für die meisten dieser Verfahren als spärlich zu bezeichnen sei. Mögliche Triggerfaktoren wie physischer oder psychischer Stress, unregelmäßiges Essverhalten, Schlafstörungen, zu viel oder zu wenig Schlaf, Kaffeekonsum in großen Mengen oder als Gegenteil sein plötzliches Weglassen, unangepasste körperliche Aktivität etc. sollten identifiziert und auf ihre Vermeidung hingewirkt werden. An nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren empfehlen die Autoren das EMG-Biofeedback, sehr eingeschränkt kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungstraining, physikalische Therapieverfahren und Akupunktur, da es kaum adäquate Studien zum Beleg ihrer Wirksamkeit gäbe. Selbst beim EMG-Biofeedback seien die Ergebnisse nicht eindeutig und stützen sich im Wesentlichen auf eine größere Meta-Analyse.

#### Kommentar:

Auf den ersten Blick scheint es, als ob diese EFNS Leitlinie zur

Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp keine wirklich neuen Erkenntnisse beinhaltet, wenn man sie mit den Therapieleitlinien der DMKG, der DGN oder anderer nationaler Kopfschmerzgesellschaften vergleicht. Bei etwas genauerer Betrachtung werden allerdings gravierende methodische und inhaltliche Schwachpunkte deutlich, die den Wert dieser Leitlinie fraglich erscheinen lassen. Es ist hier nicht der Ort, eine detaillierte Schwachstellenanalyse vorzulegen. Einige Punkte seien aber doch angeführt:

1. Die Autoren halten sich nicht an die EFNS-Guidance für Leitlinien, indem sie bspw. auf die Angabe der den Empfehlungsstärke zugrunde liegenden Kategorisierungen nach „Class I bis Class IV“ verzichten. Hierdurch wird die so wichtige Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen dieser Leitlinie erheblich beeinträchtigt.
2. Die Einstufung von 800 mg Ibuprofen entspricht nicht den EFNS-Kriterien (mindestens eine „class 1 study“)

- sondern beruht auf einer einzigen eher als "class III" einzustufenden Studie und rechtfertigt somit nur die drittbeste Empfehlungsstärke. Die Empfehlung von Ibuprofen 200 mg auf Grundlage einer bestenfalls als „Class II“ zu bewertenden Studie ist ebenfalls um eine Stufe zu hoch.
3. 250 mg ASS werden im Gegensatz zu ASS 500–1000 mg in den Therapieleitlinien ohne Begründung nicht erwähnt, obwohl die Autoren selbst betonen, dass "aspirin has consistently been reported more effective than placebo in doses of 1000 mg, 500 mg to 650 mg and 250 mg".
  4. Völlig unabhängig davon ist zu betonen, dass die Behauptung "one study demonstrated a significant dose-response relationship of aspirin with 1000 mg being superior to 500 and 500 mg being superior to 250 mg" weder methodisch noch inhaltlich gerechtfertigt ist.
  5. Völlig unklar bleibt, warum 500 und 1000 mg Metamizol trotz der von den Autoren erwähnten Wirksamkeit nicht in die Liste der empfohlenen Medikamente aufgenommen wurde. Der Hinweis auf deren beschränkte Verfügbarkeit in einzelnen Ländern der EU dürfte für die wissenschaftliche Bewertung keine Rolle spielen.
  6. In der Bewertung coffeinhaltiger Analgetika führen die Autoren unvermittelt ein neues Bewertungssystem (erste versus zweite Wahl) ein. Dieses ist weder in der EFNS-Guidance vorgesehen noch von Bendtsen et al. im Methodikabschnitt begründet und erläutert. Insofern ist die Empfehlung von Monoanalgetika als „erste Wahl“ und von coffeinhaltigen Kombinationen als „zweite Wahl“ willkürlich und methodisch nicht nachvollziehbar. Bei der Bewertung der Prophylaktika wird wiederum ohne Erklärung und

Darlegung der Methodik ein neues Bewertungssystem (diesmal: erste bis dritte Wahl) eingeführt.

7. Bei der Einstufung von Amitriptylin als Mittel erster Wahl mit der Empfehlungsstärke A bleibt fraglich, wie von den Autoren die widersprüchlichen Ergebnisse einer relativ großen Studie (N=197) mit für 50 bis 75 mg negativem Ergebnis gegenüber ei-

ner kleinen Studie (N=34) mit für 75 mg positivem Ergebnis bewertet wurden.

Mit der Erstellung von Therapieleitlinien ist bekanntermaßen ein gewaltiger Arbeitsumfang verbunden. Allerdings kann und darf dieser methodische und inhaltliche Unzulänglichkeiten weder erklären noch rechtfertigen, dafür kommt Therapieleitlinien ein zu hoher Stellenwert zu. (GH)

## 9. Clusterkopfschmerz

\*\*\* Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010;75:463-73

### Zusammenfassung:

Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche nach randomisierten, plazebo-kontrollierten (oder einen aktiven Kontrollarm führenden) Studien zur Akutbehandlung und prophylaktischen Therapie des Clusterkopfschmerzes durch. Die Fragen die sich die Autoren stellten, waren: 1. Welche Akuttherapien des Clusterkopfschmerzes sind effektiv? 2.

Welche prophylaktischen Therapien sind effektiv? Als primärer Outcome-Parameter der Akutbehandlung wurde das Ansprechen der Kopfschmerzen nach 15 und 30 Minuten sowie die Kopfschmerzfreiheit nach 15 und 30 Minuten ausgewertet. Endpunkte der prophylaktischen Studie waren die Zeit bis zur Beendigung eines Clusterbouts und die Anzahl der Clusterattacken unter der Therapie. Bei



der Literaturrecherche wurde 1547 Arbeiten identifiziert, 49 wurden dann näher beurteilt, letztlich konnten 11 Studien zur Akutbehandlung und 14 Studien zur Prophylaxe sowie eine Studie die beide Therapieregime erfasste, eingeschlossen werden. Abgegeben wurden Empfehlungen der Evidenzlevel A, B und C. A wurde vergeben, wenn mindestens 2 adäquate randomisierte Studien vorlagen, B bei einer randomisierten Studie und C bei positiven Ergebnissen, jedoch unzureichender Datenlage. Für die Akutbehandlung kann eine Level A Empfehlung abgegeben werden für den Einsatz von Sumatriptan subkutan 6 mg, intranasales Zolmitriptan in einer Dosierung von 5 und 10 mg sowie Inhalation von 100% Sauerstoff. Eine Level B Empfehlung wurde abgegeben für die Anwendung von intranasales Sumatriptan 20 mg und orales Zolmitriptan 5 und 10 mg. Eine Level C Empfehlung wurde abgegeben für intranasales 10%iges Kokain und intranasales 10%iges Lidocain sowie die Gabe von 100 µg Octreotid subkutan (bei Octreotid handelt sich um ein synthetisches Somatostatinanalogon in Deutschland im Einsatz zur Behandlung der Akromegalie oder neuroendo-

kriner Magen-Darm-Tumore). Für die prophylaktische Behandlung kann keine Level A Empfehlung abgegeben werden. Eine Level B Empfehlung wird gegeben für die intranasale Anwendung von Civamide 100 µl (Zucapsaicin). Weiterhin wurde eine Level B Empfehlung abgegeben für die Occipitalisblockade mit Steroiden. Eine Level C Empfehlung wurde gegeben für Melatonin 10 mg, Verapamil 360 mg und Lithium 900 mg. Wegen methodischer Limitationen kann keine Empfehlung abgegeben werden zum Einsatz von Dihydroergotamin, Ergotamin, Somatostatin und Prednison in der Akuttherapie des Clusterkopfschmerzes. Unwirksam in der prophylaktischen Behandlung des Clusterkopfschmerzes waren jeweils in einer Studie Misoproston sowie 100% hyperbarische Oxygenation. Unwirksam waren weiterhin Cimetidin und Chlorpheniramin. Wegen unzureichender Evidenz werden intranasales Capsaicin und Prednison zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes nicht empfohlen.

#### Kommentar:

Es ist eine verdienstvolle Aufgabe der Autoren, sich durch 1.500 Abstracts zu wühlen, um

dann zur Akuttherapie und Prophylaxe des Clusterkopfschmerz jeweils rund ein dutzend Arbeiten zu identifizieren. Wer einen aktuellen Überblick über die wirklich evidenzbasierte Therapie des Clusterkopfschmerzes bekommen will, dem sei diese Arbeit zum Lesen empfohlen. Ebenso ist die Arbeit zum Nachschlagen einzelner Therapieformen gut geeignet. Dem Kliniker bringt diese Arbeit hingegen wenig neue Erkenntnisse. Die gute Wirksamkeit von Sauerstoff war auch vor der jetzt von der Arbeitsgruppe Goadsby durchgeführten zweiten randomisierten Studie bereits bekannt. Die gute Wirksamkeit von Verapamil sowie eines Kortikostosses zur Unterbrechung eines Clusterbouts, ist ebenfalls klinisch evident. Bei aller Evidenzgläubigkeit der aktuellen Medizin muss man sich fragen, ob ethisch verantwortbar ist, plazebokontrollierte Studien zu diesen Therapien zu fordern, die lange etabliert sind und die täglich im Einsatz ihre Wirksamkeit beweisen. Aufgrund des hohen Leidensdruck der Patienten und der guten klinischen Erfahrung mit den Substanzen, ist eine plazebokontrollierte Studie z. B. zum oralen Kortikoid nur als add On zu einer

Therapie mit z. B. Verapamil vorstellbar. In Diskussionen auch mit den Kostenträgern der zum Teil teuren Therapien ist es jedoch sehr hilfreich mehr Daten in Händen zu haben. Die Vorstellung, dass ein pharmazeutisches Unternehmen eine große, gutgemachte, mehrarmige Prophylaxestudie zum Clusterkopfschmerz mit Substanzen wie Verapamil und Lithium durchführt, die zum einen seit vielen Jahren nicht mehr über ein Patentschutz verfügen und zum anderen ausgesprochen kostengünstig sind, ist utopisch. Sollten von Seiten der Krankenkassen bzw. der Politik solche Studien gewünscht werden, müssen diese adäquat gefördert werden. Aus meiner Sicht besteht kein Bedarf an schlechtemgemachten IITs zu solchen Therapien mit 2 x 20 Patienten, die das Signifikanzniveau am Ende verfehlen. Förderungen im Bereich mehrerer hunderttausend Euro sind leider nicht in Sicht und auch über die Ausschreibung klinischer Studien des BMBF für solche Therapien nur schwer zu erhalten. Möglicherweise profitieren Clusterkopfschmerzpatienten mehr vom Aufbau von Kompetenzzentren, die in jeder Region in akzeptabler Entfernung für die

Patienten ein Zentrum vorhalten, in dem die behandelnden Ärzte tatsächlich Erfahrung in der Betreuung von mindestens 100 Clusterpatienten im Laufe eines Jahres haben. Auch hierzu wäre eine entsprechende Förderung notwendig, da die Clusterkopfschmerzpatienten unter dem derzeitigen Vergütungsbedingungen des Gesundheitssystems und den

Limitationen der Verordnung wirksamer Therapien tatsächlich eine Problemgruppe unter den Kopfschmerzpatienten darstellen. Solche Zentren können dann künftig auch in der Lage sein, die erforderlichen randomisierten Studien an entsprechenden Patientenzahlen zu bewältigen. (CG)

## 10. Andere Kopfschmerzen

\*\*\* Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. *Cephalalgia* 2010; 30: 1329-1335

### Zusammenfassung:

Kopfschmerzen bei sexueller Aktivität müssen in zwei Gruppen eingeteilt werden. Zum einen gibt es den idiopathischen oder primären Kopfschmerz bei sexueller Aktivität, dessen genaue Pathophysiologie nicht bekannt ist, zum anderen gibt es symptomatische Kopfschmerzen bei sexueller Aktivität, wie sie z.B. in typischer Weise als Symptom von Hirnblutungen auftreten können. Die Arbeitsgruppe aus Taiwan hat beide Gruppen in einem Kollektiv erfasst und 30 konsekutive Patienten über 5 Jahre analysiert,

die sich mit jedweder Kopfschmerz bei sexueller Aktivität in einer Spezialambulanz vorgestellt haben. Insgesamt konnte bei 20 Patienten eine symptomatische Form nachgewiesen werden, 10 Patienten hatten eine primäre Form. Als symptomatische Ursache wurden eine Subarachnoidalblutung, eine Dissektion der A. basilaris und 18 mal ein sogenanntes reversibles cerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) identifiziert. Beim Vergleich der beiden Gruppen konnten die Autoren keine Unterschiede in der Semiotologie der Kopfschmerzen,

die sehr umfangreich erhoben wurde, feststellen. Auffällig war, dass der Anteil der Frauen mit 50% relativ hoch war und dass 39% eine chronische Verlaufsform dieses Kopfschmerzes aufwiesen.

#### Kommentar:

Diese Studie ist aus mehreren Gründen interessant und relevant. Zum einen zeigt sie, dass in vielen Fällen eines typischen Kopfschmerzes bei sexueller Aktivität an ein RCVS gedacht werden muss. Es handelt sich hierbei um eine Störung, die auch in der IHS-Klassifikation beschrieben wird und in letzter Zeit besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat. Das RCVS ist für eine Reihe von idiopathischen Kopfschmerzen verantwortlich gemacht worden, darunter auch der primäre Donner Schlagkopfschmerz und der primäre Anstrengungskopfschmerz. Beim RCVS kommt es zu Spasmen der größeren intrakraniellen Gefäße (v.a. A. cerebri media), die in der MRA nachweisbar sind und die sich innerhalb von Wochen bis Monaten vollständig wieder zurückbilden. Es wird vermutet, dass durch die Spasmen eine trigeminale Aktivierung bis hin zu stärksten Kopfschmerzen

bewirkt wird. Dies ist allerdings nicht bewiesen, und es muss kritisch angefragt werden, ob es sich bei den in der MRA nachweisbaren Gefäßveränderungen nicht um Epiphänomene handelt. Dafür spricht auch, dass bislang noch keine Fälle bekannt geworden sind, bei denen es zu Folgen dieser Vasokonstriktion gekommen wäre. Es müsste sonst nämlich doch mit einer erhöhten Rate von embolischen Infarkten oder wenigstens flüchtigen Insulten bei diesen Kopfschmerzen gerechnet werden.

Weiterhin ist interessant, dass das klinische Bild des Sexualkopfschmerzes in Taiwan sich nicht von dem unterscheidet, wie es in europäischen oder amerikanischen Fallserien beschrieben worden ist. Zwar sind der Anteil der Frauen und der Anteil der chronischen Verläufe in Taiwan etwas höher als in Europa, im übrigen zeigt sich aber kein Unterschied. Dies stützt die Hypothese, die auch durch andere Befunde getragen wird, dass der Kopfschmerz bei sexueller Aktivität weniger von kulturellen oder sozialen Faktoren abhängig ist und eher eine biologische Erkrankung darstellt. (SE)

## 11. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel

Highlight des 2ten European Headache and Migraine Trust (EHMTIC) 28.-31. Oktober in Nizza/Frankreich

Der gemeinsame Kongress der europäischen

Kopfschmerzgesellschaft sowie des Migraine Trust fand dieses Jahr im Oktober in Nizza/Frankreich statt.

Ein großer Teil des wissenschaftlichen Programms beschäftigte sich mit der chronischen Migräne, wobei sowohl klinische Aspekte als auch neue medikamentöse Behandlungsansätze im Vordergrund standen. In zahlreichen Vorträgen wurde ausführlich auf den großen Burden of disease (große berufliche sowie soziale Einschränkungen) sowie die ausgeprägte Häufung psychiatrischer Komorbiditäten in diesem Patientenkollektiv hingewiesen, der bei der Behandlung chronischer Kopfschmerzen unbedingt zu berücksichtigen ist. Zudem wurde erneut darauf hingewiesen, dass die genaue Definition von chronischen Kopfschmerzen v.a. bezüglich eines zusätzlich vorliegenden Medikamentenübergebrauches schwierig bleibt.

Ein wichtiger Baustein zur Behandlung der chronischen Migräne bleibt weiterhin der Medikamentenentzug, da bei einer Mehrzahl der Patienten ein Medikamentenübergebrauch vorliegt. Zudem ist ein multimodaler Therapieansatz (Physiotherapie, psychologische Betreuung, Medikation) einem unimodalen Ansatz vorzuziehen. Bezüglich der medikamentösen Therapie der chronischen Migräne sind die Möglichkeiten weiterhin begrenzt, wobei sowohl Topiramamat als auch Botulinum-Toxin seine Wirksamkeit in klinisch kontrollierten Studien nachweisen konnten. In diesem Zusammenhang wurden die Ergebnisse der PREEMPT-Studien vorgestellt, die in einem Placebo-kontrollierten Design die Wirksamkeit von Botox bei chronischer Migräne nachweisen konnten (*Dodick et al., OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical pro-*

*gram.Headache* 2010; 50(6):921-36). In der Verumgruppe konnte die Häufigkeit der Kopfschmerztagge dabei um 8,4 in der Placebo-Gruppe um 6,6 reduziert werden ( $p < 0.001$ ). Derzeit ist die Anwendung von Botulinum-Toxin zur Therapie der chronischen Migräne lediglich in den USA und Großbritannien zugelassen.

Ein weiteres Thema des diesjährigen Kongresses, was sowohl in Symposien als auch durch verschiedenen Poster behandelt wurde, ist der möglich Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines kardialen Rechts-Links-Shunts (PFO) und Migräne. Dodick et al. berichteten über eine Studie, in der 3.300 Patienten, die einen PFO-Verschluss erhalten hatten und im Verlauf bezüglich des Vorliegens einer Migräne und den Veränderungen der Migräne nach OP nachbefragt wurden (*Dodick et al., Transcatheter PFO closure among patients with episodic and chronic migraine*). Die Ergebnisse scheinen ein Ansprechen dieser Therapie bei chronischer Migräne zu zeigen; allerdings handelt es sich wie der Autor selbst anmerkt um eine rein retrospektive Beurteilung. Bereits laufende Studien mit

einem Sham Verschluss im Vergleichsarm werden zeigen, ob sich diese ersten Hinweise auf die Wirksamkeit eines PFO-Verschlusses in der Migränebehandlung in einem kontrollierten Setting nachweisen lassen.

Wie bereits auf der IHS wurden weitere Daten der Camera-2 Studie vorgestellt, in der eine populations-basierte Kohorte (295 Migräne-Patienten, 140 Kontrollen) 9 Jahre nach der ersten Untersuchung erneut auf Migräne-assoziierte Progression von Hirn-Läsionen und daraus resultierende kognitive Einschränkungen untersucht wurden. Während der 9 Jahre konnten nur bei Migräne-Patienten neue zerebelläre Infarkte nachgewiesen werden. Bei Frauen scheint dabei die Migräne einen unabhängigen Risiko-Faktor für die Zunahme von Deep White matter lesions (DWML) darzustellen. Korrespondierende kognitive Einschränkungen konnten allerdings nicht nachgewiesen werden (*Palm-Meinders et al., Progression and consequences of brain lesions in migraine: the population-based camera-2 nine year follow-up MRI study*).

Einen interessanten Behandlungsansatz bei Cluster-

Kopfschmerz stellen Leroux et al. vor. In einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit der Okzipitalisblockade mit Kortison an 43 Patienten (15 chronischer Cluster-Kopfschmerz, 28 episodischer Cluster-Kopfschmerz) getestet. Alle Patienten der Verum-Gruppe hatten nach 2,3 bzw. 4 Tagen weniger als 2 Cluster-Attacken/Tag. In der Placebo-Gruppe wurde der primäre Endpunkt nur von 65% der Patienten erreicht. Die Autoren folgern aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass wiederholte Okzipitalis-Blockaden einen Cluster-Bout verkürzen können und in das Standard-Repertoire der angewendeten Prophylaktika aufgenommen werden sollte (*Leroux et al., Greater occipital nerve infiltration with cortivazol for cluster headache (CHCI): a double blind randomized controlled trial*). Es fehlt jedoch eine Studie, die die einmalige Injektion mit der wiederholten Injektion vergleicht, das Studienprotokoll resultierte aus Erfahrungen der durchführenden Arbeitsgruppe.

F. Radat gab in ihrer Keynote-Lecture (*F. Radat Psychiatric Comorbidity in Headache*) einen

Überblick zur psychischen Komorbidität bei Kopfschmerzen. Eine Depression tritt zwei- bis viermal so häufig bei Migränapatienten auf als im Vergleichskollektiv. Hierbei ist die Assoziation bei einer Migräne mit Aura höher als bei einer Migräne ohne Aura. Auch erhöhte Suizidraten wurden bei Migränapatienten gefunden. Für den Kopfschmerz vom Spannungstyp wurde keine solche Assoziation in populationsbasierten Studien, jedoch in klinischen Kollektiven gefunden. Assoziationen psychischer Komorbiditäten sind für den Chronic daily Headache ausgeprägter als für episodische primäre Kopfschmerzen. Typische Kennzeichen psychischer Erkrankungen bei Kopfschmerzpatienten sind das häufige Auftreten von Schlafstörungen sowie der erhöhte Muskeltonus bei Vorliegen von Angststörungen. Angst vor der nächsten Kopfschmerzattacke wurde als prädisponierender Faktor eines Übergebrauchskopfschmerzes identifiziert. Posttraumatische Belastungsstörungen und traumatische Lebensereignisse sind bei Kopfschmerzpatienten häufiger als in der Allgemeinbevölkerung zu finden. Eine Assoziation besteht darüber hinaus zur Sub-

stanzabhängigkeit von Nikotin und Alkohol. Stress und maladaptive Copingstrategien sind bei Patienten mit komorbiden psychischen Störungen häufiger anzutreffen als bei Kopfschmerzpatienten ohne psychische Störungen. Abschließend wurden Erklärungsmodelle für die komorbiden psychischen Störungen bei Kopfschmerzen vorgestellt. Diskutiert wurden eine gemeinsame genetische Basis, die Linearität beider Erkrankungen, Zusammenhänge über den 5HT-Transporter und eine erhöhte kortikale Exzitabilität. Der Vortrag mündete in Therapieempfehlungen, die von einer möglichen Wirksamkeit von Amitriptylin und Venlafaxin bei komorbider Depression und Angststörung ausgingen, Valproinsäure für bipolare Störungen empfohlen und Zurückhaltung beim Einsatz von Topiramaten und Betablockern bei Vorliegen einer Depression anmahnten. Explizit wurde auf die

Bedeutung einer kognitiven Verhaltenstherapie hingewiesen.

Zusätzlich fand während des Kongresses das Gründungstreffen des Internationalen Forums der Kopfschmerz-Schwester statt, was dazu dienen soll Erfahrungen untereinander auszutauschen und dadurch die Versorgung von Kopfschmerzpatienten zu verbessern.

Ein Vormittag widmete sich der multidisziplinären Therapie bei Kopfschmerzen und brachte Neurologen, Physiotherapeuten und Psychologen zusammen. Bei diesem Treffen wurde der Wunsch nach besserer Vernetzung der Berufsgruppen und mehr Präsenz von Psychologen und Physiotherapeuten deutlich. Aus diesem Treffen sollen sich gemeinsame Projekte entwickeln und ein weiteres Treffen der neu etablierten Gruppe auf dem IHS Kongress 2011 in Berlin ist geplant. (CG und DH)