

KOPFSCHMERZ NEWS

4/2011

Aktuelle Literatur

zur Pathophysiologie

und Behandlung

von Kopfschmerzen



KOPFSCHMERZ-NEWS

*Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und
Behandlung von Kopfschmerzen*

Herausgeber:

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

Autoren dieser Ausgabe:

- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Prof. Dr. med. Dr. phil. St. Evers, Klinik und Poliklinik f. Neurologie Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 49129 Münster (SE)
- Priv.-Doz. Dr. med. S. Förderreuther, Neurologischer Konsiliardienst Innenstadt-Klinikum, 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, 78125 Königsfeld (GH)
- Dr. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Prof. Dr. K. Messlinger, Physiologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen (KM)
- Priv.-Doz. Dr. med. M. Obermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Dr. med. K. Rabe, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (KR)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Neurologische Abteilung, Lorenz-Böhler-Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (AS)

Redaktion:

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

- 20. Jahrgang • Nummer 4 • Dezember 2011 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

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

Das Benotungssystem lautet wie folgt:

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

Inhalt:**Seite:**

1. Migräne, Epidemiologie	3
2. Migräne, Klinik	6
3. Migräne, Genetik	13
4. Migräne, Pathophysiologie	14
5. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente	15
6. Migräne, Akuttherapie	17
7. Migräne, Prophylaxe	21
8. Clusterkopfschmerz	29
9. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	35
10. Andere Kopfschmerzen	45

© 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*,

ich freue mich, Ihnen die letzte Nummer der *Kopfschmerz-News* im Jahr 2011 überreichen zu können. Für das Jahr 2012 gibt es schlechte und gute Nachrichten. Die schlechte Nachricht ist, dass sich die Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH leider nicht mehr in der Lage sieht, die *Kopfschmerz-News* finanziell zu unterstützen. Leider ist es auch nicht gelungen, eine Unterstützung durch die Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft zu erhalten. Die gute Nachricht allerdings ist, dass sich die Fa. Pharm-Allergan bereit erklärt hat, zwei Nummern der *Kopfschmerz-News* im Jahr 2012 zu finanzieren. Dies bedeutet, dass Sie zumindest dann zwei Ausgaben der *Kopfschmerz-News* im nächsten Jahr lesen können. Wir sind heftig bemüht, weitere Sponsoren für die *Kopfschmerz-News* zu gewinnen.

Essen, im Dezember 2011

Prof. Dr. H. C. Diener

1. Migräne, Epidemiologie

**** Schürks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2011;31(12):1301-1314.

Zusammenfassung:

Es gibt in der Zwischenzeit eine Vielzahl von epidemiologischen Studien die nahe legen, dass bei Frauen die unter einer Migräne mit Aura leiden, ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Erkrankungen besteht. Bisher wurde

allerdings nicht systematisch untersucht, ob dies auch Auswirkungen auf die Sterblichkeit hat. Die Autoren führten daher eine systematische Literaturrecherche und eine Meta-Analyse durch und konnten 10 Kohortenstudien identifizieren bei denen Migränestatus und

Sterblichkeit erfasst waren. Allerdings untersuchten nur vier dieser Studien Patienten, die eine Migräne mit Aura hatten, getrennt. Für jedwede Migräne ergab die Meta-Analyse keinen Hinweis auf eine erhöhte Sterblichkeit. Dies galt auch für kardiovaskuläre Sterblichkeit und Sterblichkeit im Rahmen eines Myokardinfarktes. Allerdings bestand eine erhebliche Heterogenität zwischen den Studien. Zwei der Studien legen nahe, dass Migräne mit Aura mit einem erhöhten Risiko für kardio- und cerebrovaskuläre Sterblichkeit einhergeht.

***** Laurell K, Arto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Meyer EL, Putaala J, Tronvik E, Zwart JA, Linde M. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. Eur J Neurol. 2011;18:1220-1226

Zusammenfassung:

Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS) klassifiziert migränöse Infarkte als cerebrale Ischämien, die im Rahmen einer typischen Migräne-Aura auftreten. Diese Komplikation der Migräne ist außerordentlich selten. Kopfschmerzspezialisten aus den vier nordischen Ländern Norwegen, Schweden, Dänemark und Finnland identifizierten 33 konsekutive Patienten die die ICHD-Kriterien eines

Kommentar:

Cerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse sind bei Patienten unter 45 Jahren mit Migräne in absoluten Zahlen sehr gering. Dies erklärt auch, warum keine erhöhte Mortalität in dieser Meta-Analyse bei Patienten mit Migräne gefunden wurde. Ein weiterer Grund dafür mag sein, dass sich die meisten Ischämien bei Patienten mit Migräne in der hinteren Strombahn abspielen und eine insgesamt gute Prognose haben. (HCD)

migränösen Infarktes erfüllten. Es handelt sich um 20 Frauen und 13 Männern. Die Prozentzahlen betragen 61% und 39%. Das mittlere Alter betrug 39 Jahre und der Altersbereich reichte von 19 bis 76 Jahren. Verglichen mit Datenbasen von Schlaganfallpatienten unter 45 Jahren in Skandinavien, hatten die Patienten mit migränösem Infarkt weniger Risikofaktoren. Die bestehenden Risikofaktoren waren die Einnahme von oralem

Kontrazeptiva, Rauchen, Hyperlipidämie und offenes Foramen ovale. In den 3 Monaten vor dem Ereignis hatten 33% der Patienten Triptane, 6% Mutterkornalkaloide und die restlichen Patienten nicht-steroidale Antirheumatika, Paracetamol oder Codein eingenommen. Acht Patienten hatten innerhalb von 24 Stunden vor dem Schlaganfall ein Triptan eingenommen, 1 Patient Ergotamin und 3 Patienten sowohl Triptane wie Mutterkornalkaloide. Bei 82% der Patienten war der Schlaganfall im hinteren Stromgebiet und bei 21% im Bereich des Kleinhirns. Die Prognose war insgesamt gut, fast alle Patienten hatten nach 3 Monaten, mit Ausnahme von Gesichtsfelddefekten, einen weitgehend normalen neurologischen Befund. Zwei Patienten mit Hirnstamminfarkt hatten allerdings schwerwiegende bleibende Symptome.

Kommentar:

Dies ist die größte Fallserie von Patienten mit migränösem Infarkt die bisher publiziert wurde.

In Übereinstimmung mit den Angaben der bisherigen Literatur sind Frauen deutlich überrepräsentiert und die meisten Ischämien spielen sich im hinteren Stromgebiet ab, wobei dann klinisch Gesichtsfelddefekte dominieren. Patienten, die eine Migräne mit Aura haben, haben tendenziell eher weniger Risikofaktoren als Patienten, die ohne Migräne einen ischämischen Insult im Alter unter 45 Jahren erleiden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Triptans und von Mutterkornalkaloiden und dem Schlaganfall ist sehr unwahrscheinlich, hier handelt es sich eher um die Tatsache, dass die Patienten ihre Migräne-Attacke mit einem Triptan behandelt haben und unabhängig davon dann den Schlaganfall erlitten haben. Beruhigend ist, dass man ängstlichen Patienten mitteilen kann, dass zwar das Risiko für cerebrale Ischämien bei Patienten mit einer Migräne mit Aura leicht erhöht ist, dass aber, wenn ein Schlaganfall eintritt, die Prognose gut ist. (HCD)

***** Rist PM, Dufouil C, Glymour MM, Tzourio C, Kurth T. Migraine and cognitive decline in the population-based EVA study. *Cephalalgia*. 2011;31(12):1291-1300.

Zusammenfassung:

Es besteht kein Zweifel daran, dass Patienten mit einer Migräne, insbesondere mit häufigen Migräne-Attacken, eine Migräne mit Aura white matter lesions sowohl im Marklager, wie im Kleinhirn haben. Daher wurde vielfältig darüber spekuliert, ob dies Prädiktoren für eine spätere vaskuläre Demenz sein könnte. Es gibt bisher nur einige wenige Cross-sektionale Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und kognitiven Funktionen untersucht haben und widersprüchliche Ergebnisse erzielten. Eine Studie aus den Vereinigten Staaten hatte sogar nahe gelegt, dass bei Menschen die unter einer Migräne leiden im höheren Lebensalter die Kognition besser ist, als bei Menschen ohne Migräne. Die Autoren berichten hier von Ergebnissen der französischen *Epidemiology of Vascular Ageing (EVA)* Studie. Dies ist eine longitudinale Populationsbasierte Studie aus Nantes in Frankreich. In diese Studie wurden Personen die zwischen 1922 und 1932 geboren wurden rekrutiert. Insgesamt wurden in

die Studie ab 1991 1389 Personen aufgenommen, anschließend wurden regelmäßige Nachuntersuchungen durchgeführt. Bei der Befragung zwischen 1995 und 1996 konnten 1188 der Personen bzgl. Kopfschmerzen befragt werden. Alle Patienten die Kopfschmerzen angaben, wurden durch einen Neurologen interviewt. Zur selben Zeit führten alle Patienten eine Batterie von 9 neuropsychologischen Tests durch, die besonders kognitive Funktionen messen. Von den 1170 Teilnehmern hatten 167 Migräne und 65 nicht migränöse Kopfschmerzen. Wenn für Alter, Geschlecht, Ausbildung und Rauchen korrigiert wurde, hatten Menschen mit Migräne und nicht migränösen Kopfschmerzen gleichgute kognitive Funktionen und auch kein Unterschied in der Entwicklung kognitiver Funktionen über die Zeit. Dies galt auch für den Vergleich von Migräne-Patienten mit Menschen ohne Kopfschmerzen. Die Beobachtungszeit betrug 4 bis 5 Jahre. Für eine Untergruppe des Wechsler-Intelligenztest fand sich sogar eine geringere Ab-

nahme über die Zeit bei Migräne-Patienten verglichen mit Kontrollen.

Kommentar:

Die EVA-Studie ist extrem wichtig, da sie in einer populationsbezogenen prospektiven Studie eindeutig zeigt, dass bei Migräne-Patienten kein erhöhtes Risiko für kognitive Störungen und auch über die Zeit hinweg keine größere Abnahme kogni-

tiver Funktionen als bei Kontrollen und bei Personen mit nicht migränösen Kopfschmerzen besteht. Dies ist ein weiteres sehr wichtiges Argument, dass die häufigsten beobachteten white matter lesions in der Kernspintomographie bei Migräne-Patienten keine pathologische Bedeutung haben und weder Schlaganfälle noch kognitive Störungen voraussagen. (HCD)

2. Migräne, Klinik

* Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the epidemiology of vascular ageing study. *Cephalalgia*;31(14):1459-65.

Zusammenfassung:

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, inwieweit in einer älteren Population (Geburtsdatum zwischen 1922-1932) eine Assoziation zwischen Lipidwerten und Migräne besteht. Die Studie greift dabei auf die Daten der vascular aging Studie zurück, in der Frauen und Männer aus Nante/Frankreich in einem populations-basiertem Ansatz untersucht wurden. Die initiale Auswahl der Teilnehmer erfolgte zufällig über Wahlregister. Die Baseline-Untersuchung umfasste 1389 Teilnehmer und

wurde zwischen 1991 und 1993 durchgeführt. Die Daten der hier nun vorgestellten Studie beziehen sich auf Querschnittsuntersuchungen, erhoben während der Follow-Up-Untersuchung, bei der 1188 Teilnehmer erneut befragt wurden. Im Rahmen eines persönlichen Gespräches wurden zunächst diejenigen Personen identifiziert, die während ihres Lebens unter starken Kopfschmerzen gelitten hatten. Diese wurden dann in einem zweiten Schritt durch einen Kopfschmerz erfahrenen Neurologen erneut telefo-

nisch befragt und die Kopfschmerzdiagnose anhand der ICHD-II Kriterien gestellt. Bei allen Teilnehmern wurde laborchemisch die Spiegel von Cholesterin, Triglyceriden, HDL und die Cholesterin/HDL Ratio bestimmt. Dabei wurden die jeweiligen Spiegel jeweils in gedrittelte Subgruppen eingeteilt. 230 (19,9%) der Patienten hatten schwere Kopfschmerzen in der Vorgeschichte, 166 davon erfüllten die Kriterien einer möglichen Migräne. Insgesamt 23 (13,9%) litten unter einer Migräne mit Aura. In der statistischen Auswertung fand sich eine starke Assoziation zwischen höheren Spiegeln an Cholesterin bzw. Triglyceriden und Migräne mit Aura (Odd ratio 5.97 bzw. 4.42).

Kommentar:

Zahlreiche Studien in der jüngeren Vergangenheit weisen auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil bei Patienten mit Migräne insbesondere mit Aura hin (1). Zudem konnten jüngste Bildgebungsstudien ein erhöhtes Vorkommen von White-Matter-Läsionen als möglichen Ausdruck dieses kardiovaskulären Risikoprofils nachweisen (2). Diese Studie weist nun auf den interessanten möglichen Zu-

sammenhang zwischen erhöhten Lipidwerten und einem damit möglicherweise erhöhten kardio-vaskulären Risikoprofil und dem Auftreten einer Migräne mit Aura hin. Der populationsbasierte Studienansatz sowie die große Patientenzahl stellen sicherlich eine große Stärke dieser Untersuchung dar. Allerdings weist die Studie einige Limitationen auf, die die Aussagekraft der Daten erheblich einschränken. Die größte Schwäche liegt dabei sicherlich in der nur unzureichenden Erhebung der Kopfschmerzanamnese gerade bezüglich Frequenz und Intensität sowie der Einnahme von Akut- und prophylaktischer Medikation, wobei davon auszugehen ist, dass gerade diese Informationen die Daten möglicherweise signifikant beeinflussen könnten. Eine solche Stratifizierung wäre zusätzlich interessant, um Hypothesen zu entwickeln, inwieweit die Senkung der Lipidwerte eine sinnvolle therapeutische Intervention in der Migräne-Therapie und ihrer möglichen Langzeitfolgen sein könnten. Zum anderen ist die Zahl der Migräne-Patienten mit Aura in der Endauswertung nur klein, zumal sie dann auch noch weiter erniedrigt durch weitere Subgruppenanalysen. Weitere Studien mit

größerer Patientenzahl werden und hieraus die richtigen therapeutischen Schlüsse ziehen zu postulierte Hypothese beweisen können. (DH)

1. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. *Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.*

2. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. *Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. Cephalalgia. 2010 Feb;30(2):129-136.*

*** Calhoun AH, Ford S, Pruitt AP, Fisher, KG. The point prevalence of dizziness or vertigo in migraine - and factors that influence presentation. *Headache* 2011; 51:1388-1392.

Zusammenfassung:

Die Studie untersuchte die Häufigkeit von Schwindel bei 425 Migränepatienten mit und ohne Aura prospektiv. Sie berichten, dass 15,7% der befragten Migränepatienten über regelmäßigen Schwindel im Rahmen ihrer Migräneattacken berichten. Dies ist deutlich höher als eine zufällige Häufung beim Zusammentreffen von ohnehin häufigen Erkrankungen vermuten ließe (ca. 4%). Das Auftreten von Schwindel bei Migräne mit Aura (24,5%) war doppelt so häufig wie bei Migräne ohne

Aura (12,1%). Zusätzlich tritt Schwindel deutlich häufiger im Rahmen einer Migräneattacke auf wenn die Kopfschmerzen als besonders stark beschrieben werden ($VAS \geq 7$). Einen weiteren Anstieg der Auftretenshäufigkeit von Migräne in Kombination mit Schwindel wurde mit fortgeschrittenem Alter berichtet. 35 Nicht-Migräne Kopfschmerzpatienten berichteten nicht von begleitendem Schwindel. Die Autoren diskutieren mehrere Faktoren für die Kombination von Schwindel und Kopfschmerzen,

kommen aber zu dem Schluss, dass wahrscheinlich die Migräne als Auslöser von Schwindel im Rahmen der Attacke oder als Begleitsymptom, ähnlich wie Übelkeit und Erbrechen angesehen werden sollte. Um diese Einschätzung zu bestätigen sind allerdings noch weitere Studien nötig.

Kommentar:

Dies ist eine äußerst interessante Studie, die eine starke Verbindung zwischen Migräne und Schwindel aufzeigt. Die Häufigkeit von Schwindel im Rahmen einer Migräne-Attacke ist hierbei nicht auf die reine Aura-Symptomatik beschränkt, sondern tritt mindestens genauso häufig bei Patienten ohne Aura und nicht vor dem Kopfschmerz, sondern parallel dazu auf. Der Schwindel ist stärker

und häufiger bei sehr starken Schmerzen, was auch bei anderen Begleitphänomenen der Migräne berichtet wurde. Schwindel als Begleiterscheinung der Migräneattacke wäre laut dieser Studie ähnlich häufig wie Übelkeit oder Osmophobie und daher auch klinisch sehr relevant. Inwieweit die Zunahme des begleitenden Schwindels im Alter eher auf Komorbiditäten oder das Gleichgewichtssystem beeinflussende Medikamente zurückzuführen ist bedarf weiterer Klärung. Auf jeden Fall sollte Schwindel in Zukunft im Rahmen der Migräne-Anamnese erfragt werden da er zur differentialdiagnostischen Abgrenzung z.B. zum Spannungskopfschmerz hilfreich sein kann. (MO)

**** Novack V, Fuchs L, Lantsberg L, Kama S, Lahoud U, Horev A, Loewenthal N, Ifergane G. Changes in headache frequency in premenopausal obese women with migraine after bariatric surgery: A case series. *Cephalalgia* 2011;31:1336-42

Zusammenfassung:

In einer Reihe von Studien konnte mittlerweile die Assoziation von Übergewicht und erhöhter Anzahl von Kopfschmerzattacken bei Patienten mit Migräne gezeigt werden. Es gibt

darüber hinaus Hinweise, dass Übergewicht mit dem Übergang von einer episodischen Migräne in eine chronische Verlaufsform assoziiert ist. Interventionsstudien, die eine Gewichtsabnahme mit dem Ziel der Verbesserung

der Migräne verfolgen, fehlen bislang. In diesem Jahr wurde von Bond (1) in Neurology eine Fallserie publiziert, die bei 24 Patientinnen, die mittels adipositaschirurgischer Eingriffe behandelt worden war, eine signifikante Verbesserung der Migräne zeigte. In Cephalgia erscheint nun die zweite derartige Arbeit mit einer deutlich größeren Patientenzahl. 105 Frauen im Alter von 18 bis 50 Jahren wurden 2006 und 2007 operativ (gastric banding; Magenband) behandelt. Indikation zum Eingriff war bei keiner Patientin die Migräne, sondern die Adipositas und ihre Begleiterkrankungen, 29 an einer Migräne. Zum Studieneinschluss wurden die Kopfschmerzhäufigkeit in den vorausgegangenen drei Monaten und die Beeinträchtigung mittels HIT-6 und MIDAS erfasst. Kopfschmerzdiagnosen wurden in einem strukturierten Interview durch einen Neurologen gestellt. Nachbefragungen erfolgten nach 3 und 6 Monaten telefonisch. In keinem relevanten Parameter unterschied sich die Gruppe der Migränepatienten von den Patientinnen ohne Migräne (Bodymaßindex, komorbide Erkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck u. a.). Zum Studienein-

schluss waren die Patientinnen im Mittel 33 Jahre alt und hatten einen BMI von 42,4 kg pro m². Der BMI sank signifikant auf <40 nach drei Monaten und auf <35 nach sechs Monaten. Die Migräneattacken gingen signifikant von 6,0 pro Monat (Baseline) auf 2,7 pro Monat (Follow-up 3 Monate) und 1,0 (Follow-up 6 Monate) zurück. Damit einher gingen ein signifikanter Rückgang im Verbrauch der Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken und eine Verkürzung der Attackendauer. Von den 6 Patienten, die bei Einschluss unter einer chronischen Migräne litten, waren 5 nach 3 Monaten in einen episodischen Verlaufstyp übergegangen, eine zum Einschlusszeitpunkt episodisch verlaufende Migräneerkrankung ging innerhalb von 6 Monaten in einen chronischen Verlauf über. Der MIDAS Score und der HIT-6 Score verringerten sich signifikant im Nachbeobachtungszeitraum. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gewichtsveränderung und dem Rückgang der Beeinträchtigung gemessen mit MIDAS und HIT.

Kommentar:

Eine zweite Studie belegt nun nochmals den Effekt von adipothyrurgischen Eingriffen auf die Migrärefrequenz und die Beeinträchtigung durch die Migräne. An Mechanismen für diesen Zusammenhang werden entzündliche Faktoren, CGRP-Spiegel, Orexin-Spiegel und Spiegel von Adipokinen diskutiert. Sicherlich wird es auch künftig keine Studie geben, bei der randomisiert der Effekt einer chirurgisch intendierten Gewichtsreduktion auf den Migräneverlauf untersucht wird. Die Ergebnisse legen jedoch

nahe, in multimodalen Therapieprogramme zusätzlich künftig Ernährungsberatung von übergewichtigen Patienten mit aufzunehmen. Außerdem könnte die durch Ausdauersport erzielbare Gewichtsreduktion einer der Wirkmechanismen sein, über die sportliche Aktivität zur Reduktion der Migränehäufigkeit beiträgt. Die Studie sollte Anstoß geben, solche Aspekte vermehrt in der täglichen Aufklärung und Betreuung von Patienten mit Migräne zu berücksichtigen. (CG)

1. Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. Neurology 2011;76:1135-8.

3. Migräne, Genetik

***** Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet.* 2011; 43, 695-698

Zusammenfassung:

Die Migräne ist eine außerordentlich häufige Erkrankung. Zwillingsstudien zeigen, dass es eindeutig eine genetische Komponente gibt, wobei diese wahrscheinlich für die Migräne mit Aura ausgeprägter ist als für die Migräne ohne Aura. Vor kurzem (2010) wurde erstmals für die Migräne ohne Aura ein Genlocus auf dem Chromosom 8q22.1 identifiziert. Daher ist es wichtig, nach weiteren Genloci für die Migräne ohne Aura zu suchen. Es handelt sich um eine Analyse des gesamten Genoms bei 23.230 Frauen aus der Women's Genome Health Study, einer großen populationsbezogenen Kohorte. Replikationen wurden an vier weiteren Datenbanken, in denen Kopfschmerzpatienten phänotypisiert waren, durchgeführt. Bei der genomweiten Analyse konnten 3 Gene identifiziert werden, die

für die Migräne ohne Aura kodieren. Dies sind 1p36.32 mit dem Protein PRDM16, der Genlocus 2q37.1 mit dem Protein TRPM8 und der Genlocus 12q13.3 mit dem Protein LRP1. Diese Genloci konnten auch in den Replikationsstudien identifiziert werden.

Kommentar:

Dies ist eine der wichtigsten Publikationen zur Pathophysiologie der Migräne aus den letzten 10 Jahren. Die Publikation zeigt, wie extrem aufwändig in der Zwischenzeit genetische Studien sind, da jeweils mehr als 10.000 Patienten analysiert werden müssen, um Genloci zu identifizieren. Das Protein TRPM8 kodiert einen Sensor für Kälte und kälteinduzierte brennende Schmerzen und wird überwiegend in sensorischen Neuronen und in der Hinterwurzel des Rückenmarks ex-

primiert. LRP1 wird im Hirngewebe und in der Gefäßwand exprimiert, es ist ein Mitglied der Lipoprotein-Rezeptor-Familie und wird gemeinsam mit Glutamat-Rezeptoren exprimiert. Die Gründe für das dritte Protein PRDM16 sind bisher

unbekannt. In Zukunft müssen noch weitere genetische Analysen durchgeführt werden und insbesondere müssen jetzt die Molekularmechanismen der identifizierten Proteine näher eingegrenzt werden. (HCD)

4. Migräne, Pathophysiologie

*** Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology* 2011; 77:476-482.

Zusammenfassung:

Die Studie verglich die Gehirnaktivierung während olfaktorischer Stimulation mit Rosenduft bei 20 Patienten mit Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI). Im Rahmen dieses Vergleiches wurden Migränapatienten einmal während einer Migräneattacke und einmal außerhalb der Attacke untersucht. Es zeigte sich, dass die Migränapatienten sich außerhalb einer Attacke genauso verhielten wie gesunde Kontrollen, sie aber eine deutliche Zunahme der Hirnaktivität im rostralen Pons, der Inselrinde und der Amygdala während einer spontanen und untherapierten Migräne-

attacke zeigten. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Aktivierungslevel des rostralen Pons als 'Migräne-Generator' in der akuten Migräne-Attacke auch durch olfaktorische Reize erhöht werden kann und unterstreichen so die Bedeutung der Verbindung von olfaktorischem und trigeminonozizeptiven Verarbeitungssystem in der Pathophysiologie der Migräne.

Kommentar:

Dies ist eine sehr interessante Studie, die uns einen Einblick in das bei vielen Migränapatienten klinisch zu beobachtende Phänomen der Osmophobie während einer Migräne-Attacke gibt. Die Mehraktivierung des rostralen Pons nach olfaktorischer

scher Stimulation ist hierbei natürlich besonders interessant, weil das die Struktur ist die in früheren Arbeiten als 'Migräne-Generator' interpretiert wurde und die Verbindung zwischen olfaktorischem und schmerzverarbeitenden System noch zusätzlich unterstreicht. Eine Modulation des 'Migräne-Generators' durch Rosenduft und wahrscheinlich anderen externen

Stimuli bietet eine schöne pathophysiologische Erklärung für die klinisch so charakteristischen Symptome der Migräne wie Phono-/ Foto- und eben auch Osmophobie. Es wäre interessant zu sehen wie stark der Aktivierungsunterschied bei unangenehmen Gerüchen während einer Migräne-Attacke ist. (MO)

5. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente

***** Zhang XC, Levy D, Kainz V, Noseda R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2011;69:855–865

Zusammenfassung:

Seit längerem wird darüber diskutiert, ob und auf welchem Weg das experimentelle Phänomen der Cortical Spreading Depression (CSD) zu einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems führt und damit beim Menschen Migräneanfälle auslösen könnte. Die Frage ist von großer Bedeutung, da inzwischen etliche Ergebnisse bildgebender Methoden darauf hindeuten, dass die Aura mit hämodynamischen Veränderungen einhergeht, die auch bei der CSD gemessen werden, so dass die CSD als das patho-

physiologische Korrelat der Migräneaura angesehen wird. Die Autoren benutzten ihr bewährtes Tiermodell der Ratte mit Einzelzelleableitung im Hinterhorn auf Höhe der ersten zervikalen Segmente, um die Aktivität von Neuronen zu registrieren, die afferenten Zustrom aus der Gegend des Sinus transversus der Dura mater erhalten. Dann lösten sie nach klassischer Weise durch einen Nadelstich in den Kortex oder durch Kaliumchlorid eine CSD aus. Bei 25 von 52 abgeleiteten Neuronen nahm daraufhin die Aktivität deutlich zu (durch-

schnittlich um knapp das Doppelte), bei 14 davon vorübergehend für etwa eine halbe Stunde, beim Rest anhaltend für länger als eine Stunde. Aktivierte Neurone in oberflächlichen Laminae des Hinterhorns, die vor allem nozizeptiven Zustrom erhalten, reagierten meist etwas rascher auf die CSD.

Kommentar:

Nachdem die Arbeitsgruppe unter ähnlichen Versuchsbedingungen bereits gezeigt hatte, dass ein Teil der primären nozizeptiven Afferenzen der Dura mater durch CSD aktiviert werden kann (Zhang et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci* 2010;30:8807–8814), war es nur konsequent, dies auch für die sekundären Neurone zu versuchen, deren Aktivierung beim Menschen sehr wahrscheinlich für die Entstehung von Kopfschmerz verantwortlich ist. Natürlich sind die Ergebnisse immer noch kein Beweis für den Zusammenhang von Migräneaura und der Auslösung des Migräneschmerzes, aber in ihrer Parallelität mit den Befunden am Menschen sehr konsequent und logisch. Das Ergebnis wird

(ähnlich wie bei der Vorarbeit) etwas dadurch getrübt, dass nur die Hälfte der Neurone aktiviert wurde, und dass sich diese in keiner Weise von den nicht aktivierten unterscheiden. Dieses Problem könnte aber mit der ebenfalls ungelösten Frage zusammenhängen, wie die Veränderungen in der Kortexoberfläche bei der CSD (extrazelluläre Zunahme von ATP, Glutamat, K^+ und H^+), die alle im Prinzip Nozizeptoren aktivieren könnten, durch den breiten Subarachnoidalraum hindurch auf die Nozizeptoren der Dura mater einwirken können. Hier kommt die nächste Hypothese ins Spiel, nämlich dass die primären Afferenzen der Dura mater kollaterale Äste in die Pia mater senden könnten, deren Aktivierung dann das gesamte Neuron erfasst, wobei eben nur ein Teil der Afferenzen der Dura mater solche Kollateralen ausbildet. So plausibel diese Erklärung klingt, so wenig ist sie bisher durch irgendwelche anatomischen oder funktionellen Untersuchungen belegt. Auch die Tatsache, dass nur 11 von insgesamt 52 Neuronen länger als eine halbe Stunde aktiviert wurden (und damit beim Menschen den Kopfschmerz nach der Aura erklären könnten),

fördert nicht gerade die Annahme, dass dieser Mechanismus ausreicht, um beim Menschen heftigen Kopfschmerz zu erzeugen. Man muss sich aber immer vor Augen halten, dass es sich hier um ein Tiermodell handelt, das sicher in vieler Hinsicht den

klinischen Bedingungen nicht genügt, aber mit den erzielten Ergebnissen nun erstmals eine klare Perspektive eröffnet, um dem Zusammenhang zwischen Aura und Kopfschmerzphase bei der Migräne mit Aura auf die Spur zu kommen. (KM)

6. Migräne Akuttherapie

** Cady RK, Goldstein J, Nett R, Mitchell R, Beach ME, Browning R. A double-blind placebo-controlled pilot study of sublingual feverfew and ginger (LipiGesic™M) in the treatment of migraine. *Headache* 2011;51(7):1078-86

Zusammenfassung:

Unter Patienten ist die Nachfrage nach naturheilkundlichen Präparaten groß. Die Heilpflanze Mutterkraut wurde bisher in zwei Studien zur Migräneprophylaxe untersucht. Eine Studie kam zu einem positiven, die andere zu einem negativen Ergebnis. Vom Cochrane Zentrum wird die Substanz als negativ eingestuft. In der vorliegenden, an 3 amerikanischen Zentren durchgeführten, plazebo-kontrollierten Pilotstudie wird ein homöopathisches Kombinationspräparat aus Mutterkraut und Ingwer zur Akuttherapie der Migräne eingesetzt. Das Randomisierungsverhältnis zwischen Verum und Plazebo

lag bei 3:1. Die Schmerzen sollten zum frühest möglichen Zeitpunkt (Kopfschmerz mußte noch leicht sein) behandelt werden. Die Einnahme von Ausweichmedikation jeglicher Art oder aber einer 2. Dosis des Studienmedikamentes war nach 2 Stunden erlaubt. Insgesamt 45 Patienten behandelten 163 Attacken (davon 151 auswertbar) mit Mutterkraut/Ingwer, 15 Patienten behandelten 58 (davon 57 auswertbar) Attacken mit Plazebo. Die Diagnose Migräne wurde anhand der Kriterien der IHS gestellt. Die Patientin mussten eine Migränehäufigkeit von 2-6/Monat in den letzten 3 Monaten haben. Es durften an nicht mehr als 15 Tagen pro Monat

Kopfschmerzen vorliegen. Die Patientin wurden im Abstand von einem Monat zweimal visitiert.

Als primärer Endpunkt wurde die Kopfschmerzbesserung und Besserung der Zusatzsymptome (Nausea, Erbrechen, Foto- und Phonophobie, Zunahme der Schmerzen durch körperliche Aktivität) bei Behandlung in der Frühphase einer Migräneattacke nach 2 Stunden definiert. Sekundärer Endpunkt waren: Evaluation von persistierenden oder wiederkehrenden Kopfschmerzen über einen Zeitraum von 2-24 Stunden, Erfassen der Nebenwirkungen und Vergleich der beiden Behandlungsformen durch einen Migraine questionnaire score, der von den Patienten ausgefüllt wurde (PPMQ-R revised patient perception of migraine questionnaire). Das Ausgangslevel der Schmerzen wurde auf einer Skala von 0-3 (0 = kein Schmerz, 3 = starker Schmerz) in der aktiven Gruppe mit 1.41, in der Plazebogruppe mit 1.67 angegeben. Das entspricht einer signifikanten Differenz zu Gunsten der mit Verum behandelten Patienten. Auch hatten in der Plazebogruppe vor Behandlung signifikant mehr Patienten einen pulsierenden Schmerz und

Nausea. Nach 2 Stunden erfulhren 63 % der mit Verum behandelten Patienten eine Kopfschmerzbesserung (schmerzfrei oder leichte Kopfschmerzen) hingegen nur 39% der mit Plazebo behandelten Patienten. Die Schmerzfreiheit nach 2 Stunden lag bei 32% unter Verum und bei 16% unter Plazebo. Der Wiederkehrkopfschmerz konnte in der Plazbogruppe nicht ausgewertet werden, da die Gruppe von nur 9 Patienten, die kopfschmerzfrei geworden waren, für statistische Auswertungen schlichtweg zu klein ist. In der aktiven Behandlungsgruppe kam es bei 20.4% zu einem Kopfschmerzrezidiv. An Nebenwirkungen wurde bei der Behandlung mit Mutterkraut/Ingwer Taubheit in der Mundhöhle und Übelkeit häufiger als unter Plazebo erfasst. Es wird geschlussfolgert, dass die Kombination Mutterkraut/Ingwer ein sicheres und wirksames Präparat zur Behandlung von Migräneattacken in der Anfangsphase mit noch milden Kopfschmerzen ist.

Kommentar:

Prinzipiell ist es lobenswert, dass auch mit pflanzlichen Präparaten zur Akutbehandlung der Migräne Studien durchgeführt

werden. Diese Studie weist einige Mängel auf, die leider von den Autoren nicht diskutiert, z.T. im Diskussionsteil nicht einmal erwähnt werden. Weder in der vorliegenden Arbeit noch auf der Internetseite der Firma, die LipiGestic vertreibt, findet man quantitative Angaben zu den Inhaltsstoffen, was möglicherweise bei homöopathischen Produkten üblich ist. Im Ergebnisteil wird eingeräumt, dass das Ausgangslevel der Schmerzen und das Vorhandensein von Übelkeit in der Placebogruppe signifikant höher war als in der

Verumgruppe. Die Stärke der Kopfschmerzen zu Beginn ist selbstverständlich entscheidend für das Ansprechen auf eine Therapie. In der mehrere Seiten langen Diskussion wird kein Kommentar dazu abgegeben. Auch ein Randomisierungsverhältnis von 3:1 beeinflusst das Ergebnis zu Gunsten des Verum.

Die Schlussfolgerung, dass LipiGestic zur Behandlung von Migräneattacken wirksam ist, kann anhand der vorliegenden Studie nicht klar nachvollzogen werden. (GJS)

** Savi L, Omboni S, Lisotto C, Zanchin G, Ferrari MD, Zava D, Pinessi L. A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus rizatriptan for the acute treatment of migraine. J Headache Pain 2011;12:219–226

Zusammenfassung:

Die menstruell assoziierte Migräneattacken (MM) sind häufig schwerer und länger anhaltend als nicht-MM Attacken. Sie sprechen weniger gut auf die Akuttherapie an. Kopfschmerz recurrence wird häufiger beobachtet. In der Akuttherapie eingesetzt werden können NSAIDs oder Triptane. Nach einer Metaanalyse von Pringsheim et al. 2008 können Sumatriptan in einer Dosis von

50 und 100mg, und Rizatriptan in einer Dosis von 10mg zur Behandlung des MM empfohlen werden. Frovatriptan 2,5mg oder Naratriptan 1mg zweimal täglich können vorbeugend verabreicht werden. Um die Wirksamkeit von Frovatriptan auch in der Akuttherapie der MM zu zeigen, haben die Autoren eine Subgruppenanalyse einer italienischen pharmagesponserten (Frovatriptan) doppelblinden, randomisierten Multicenter-

Studie mit einem Cross-over Design durchgeführt, in der die Wirksamkeit von Frovatriptan mit Rizatriptan verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Frauen mit MM ohne Aura, die entsprechend den IHS-Kriterien an Tag 1 ± 2 der Menstruation bei 2 von 3 Menstruationen und zusätzlich an weiteren Tagen des Zyklus auftrat. Die Anzahl der Migräneattacken in den vorausgehenden 6 Monaten betrug 1 – 6 Attacken im Monat. Von den 125 Patienten (99 Frauen) der ursprünglichen Studie hatten 93 Frauen einen regelmäßigen Zyklus und wurden in die Subgruppenanalyse eingeschlossen. Die Patienten sollten 3 aufeinanderfolgende Migräneattacken mit Frovatriptan 2,5mg oder Rizatriptan 10mg behandelt. Die nächsten 3 Attacken sollten mit dem jeweils anderen Präparat behandelt werden. Damit behandelten Patientinnen mit MM auch nicht menstruell assoziierte Attacken. Ausgewertet wurden die Daten der Frauen, die jeweils mindestens eine menstruell assoziierte Attacke mit beiden Präparaten behandelt hatten.

49 Attacken (17% aller Attacken) wurden mit Frovatriptan und 59 Attacken (21% aller Attacken) wurden mit Riza-

triptan behandelt. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Frovatriptan und Rizatriptan bezüglich Besserung der Schmerzen nach 2 (58 vs. 64%) und 24 Stunden (81 vs. 74%). Auch im Erreichen der Schmerzfreiheit nach 2 bzw. 24 Stunden unterschieden sich die Präparate nicht. Wie aufgrund des Wirkprofils zu erwarten, war die Rate der Kopfschmerz recurrence unter Frovatriptan signifikant niedriger als unter Rizatriptan (10% vs. 32%). Als recurrence wurde ein Kopfschmerz bezeichnet, der innerhalb von 24 Stunden wiederauftrat oder die Einnahme einer zweiten Dosis des initial eingenommenen Triptans oder einer Rescue-Medikation.

Kommentar:

Die Studie zeigt, dass Frovatriptan in der Akutbehandlung (2 Stunden) der MM einen vergleichbaren Effekt zu Rizatriptan hat. Das ist in sofern unerwartet, als dass für Rizatriptan ein sehr schneller und Frovatriptan ein langsamer Wirkeintritt bekannt ist. Wie bereits vorbekannt, war das Auftreten von Kopfschmerz recurrence auch in dieser Patientengruppe signifikant niedriger nach Einnahme von Frova-

triptan. In einer Subanalyse (Allais et al. Neurol Sci 2011) einer anderen italienischen randomisierten Multicenter-Studie zeigte sich ein ähnlicher Effekt für Akutwirkung und Kopfschmerz recurrence im Vergleich der Präparate Frovatriptan und Zolmitriptan.

Kritisch anzumerken ist, dass nicht klar ist, wie viele Frauen an einer MM litten und wie viele diese im Rahmen der Studie mit beiden Präparaten behandelten. Eingeschlossen wurden alle Frauen mit einem regelmäßigen Zyklus. Üblicher-

weise berichten aber nur etwa 60% der Frauen über menstruell assoziierte Attacken. Auch handelt es sich bei 49 bzw. 52 behandelten Attacken nur um eine kleine Stichprobe. Dennoch erscheinen bei genauer Ansicht der Daten nicht alle diese Attacken in die Analyse der Wirkung nach 2 Stunden eingegangen zu sein. Um die Ergebnisse dieser Studie zu überprüfen sollte eine prospektive randomisierte doppelblinde Studie mit größeren Patientenzahlen durchgeführt werden. (KR)

7. Migräne Prophylaxe

**** Posadzaki P, Ernst E. Spinal manipulations for the treatment of migraine: a systematic review of randomized clinical trials. Cephalalgia 2011;31 (08):964-970.

Zusammenfassung:

Die beiden Autoren führten zu den Suchbegriffen „spinal manipulation and migraine headaches“ eine systematische Literaturrecherche in Amed, Embase, Medline, Cinahl, Mantis, ICL und in der Cochrane Library, welche alle Veröffentlichungen bis November 2010 einschloss. Nach Durchsicht der Abstracts erschienen zunächst 112 Referen-

zen relevant. Die Einschlusskriterien (randomisiert bzw. quasirandomisiert Studie und Effektivitätstest von „spinal manipulations“ zur Behandlung von Migräneattacken) erfüllten nur 3 Publikationen (insgesamt 430 Patienten). Die Daten wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander beurteilt. Die methodische Qualität wurde mittels des Jadad Scores beurteilt.

Zwei Studien stammten aus Australien (aus den Jahren 1978 und 2000), eine Studie aus den USA (aus dem Jahr 1998). Beide australische Studien erreichten in der Jadad-Skala jeweils nur einen von 5 möglichen Punkten, damit sind diese Studien schlechter Qualität. Lediglich die amerikanische Studie wird mit 3 Punkten in der Jadad-Skala methodisch ausreichend eingestuft. Allerdings auch diese Studie weist methodische Mängel auf, so wurden bei den Patientin in der „spinal manipulation“ Gruppe 14 Visiten durchgeführt, hingegen in der Kontrollgruppe, die nur Amitriptylin ohne „spinal manipulations“ erfahren hat nur maximal 3 Visiten. Trotz dieses großen Unterschiedes konnten keine Überlegenheit in der Verumgruppe aufgezeigt werden. Die Autoren schlussfolgern, dass derzeit keine ausreichende Evidenz vorliegt, die spinale Manipulation als empfehlenswerte Migränetherapie anzusehen.

Kommentar:

Es ist lobenswert, dass sich die Autoren die Mühe machen, die Migränestudien zur Manual-

therapie zu sichten und kritisch zu beurteilen. In Zeiten knapper werdender ökonomischer Ressourcen ist es notwendig, dass auch nicht-pharmakologische Therapieformen einer Effektivitätskontrolle mittels gut durchgeführter Studien erfolgt. Gerade bei einer Therapieform wie der chiro-praktischen Manipulation, bei der ernste neurologische Nebenwirkungen (Dissektion der A. vertebralis) auftreten können, ist eine Prüfung nach wissenschaftlichen Kriterien unabdingbar. Erst bei positiver Nutzen-Risiko-Bilanz, sollten chiropraktische Manipulationen in der Migränetherapie angewendet werden.

Erst kürzlich war eine gute Übersichtsarbeit, die sich nicht nur mit Chirotherapie sondern auch anderen Alternativtherapien zur Migräne (wie z.B. Massage und Physiotherapie) befasst, erschienen. Auch diese Publikation kommt zu dem Schluß, dass eine endgültige Beurteilung alternativer Therapieformen nicht möglich ist, bevor nicht gute randomisierte kontrollierte Studien zur Verfügung stehen. (GJS)

*** de Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, di Sabatino A, Morgante G, Canci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril* 2011 (epub ahead of print)

Zusammenfassung:

Die menstruelle Migräne gilt als schlechter behandelbar als andere Formen der Migräne ohne Aura. Insbesondere besteht eine Unsicherheit darüber, ob eine Hormontherapie sinnvoll ist. Vor diesem Hintergrund hat die italienische Arbeitsgruppe zwei Behandlungsformen bei menstrueller Migräne miteinander verglichen. Dazu erhielten Frauen mit menstrueller Migräne (in Form der reinen menstruellen Migräne nach den IHS-Kriterien) ein Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption entweder mit einer 7-tägigen Pillenpause oder einer nur 4-tägigen Pillenpause. Die Pille enthielt 20 µg Ethinyl E2 und 3 mg Drospirenon. Insgesamt wurden 60 Patientinnen drei Monate damit behandelt und auch ausgewertet. In der Gruppe mit 7-tägiger Pillenpause sank die Zahl der Migränetage von 3,1 auf 2,0, in der Gruppe mit 4-tägiger Pillenpause sank die Zahl der Migränetage von 2,9 auf 1,3. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war

signifikant. Auch in Bezug auf Schmerzintensität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Relevante Nebenwirkungen werden nicht berichtet. Die Autoren folgern, dass bei Patientinnen mit reiner Migräne ohne Aura die Gabe der hormonalen Kontrazeption mit nur 4-tägiger Pillenpause bevorzugt werden sollte.

Kommentar:

Diese Studie ist prinzipiell interessant und wichtig, da es immer noch eine sehr unsichere Datenlage über die beste Behandlung der menstruellen Migräne gibt. Leider kann die Studie nicht sehr viel zur Verbesserung der Datenlage beitragen, da sie nur sehr knapp dargestellt wird und wichtige Fragen wie die der genauen Diagnosestellung, der Verbindung, der Placeboherstellung und der Notfallmedikation nicht berührt werden. Auch die statistische Datenanalyse wird nur sehr knapp erläutert. Zusammenfassend gibt die Studie schon einen Hinweis, dass die Gabe von Hormonen

auch während der so genannten Pillenpause sinnvoll sein kann. Es ist allerdings zu fragen, aus welchem Grund die Autoren eine 4-tägige Pillenpause gewählt haben. Anscheinend wollten sie trotz der längeren Gabe eine Menstruation auslösen. Allerdings gibt es aus offenen Fallserien auch Hinweise, dass eine durchgehende Gabe der hormonalen Kontrazeption wirksamer ist als die mit einer Pause. Weiterhin ist zu fragen, ob die Gabe eines Hormonpräparats bei Migräne ohnehin indiziert ist, erhöht sie doch

zumindest bei Migräne mit Aura das zerebrovaskuläre Risiko. Hier haben die Autoren ausdrücklich nur Patientinnen mit Migräne ohne Aura zugelassen. Es wird also weitere Studien geben müssen, um die Frage des optimalen Einsatzes von Hormonen bei menstrueller Migräne zu klären. Bis dahin unterstützt die Studie allerdings die Position, dass man in einzelnen Fällen eine längere Gabe der hormonalen Kontrazeption zur Behandlung der menstruellen Migräne versuchen kann. (SE)

**** Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia 2011 [Epub ahead of print]

Zusammenfassung:

Seit Jahren wird diskutiert, dass nichtmedikamentöse Verfahren in der Migräneprophylaxe equipotent zur medikamentösen Prophylaxe sein könnten, der abschließende Beweis dieser Thesen jedoch aussteht (1). Publiziert wurden kürzlich Daten zum Vergleich von Betablocker und einem Verhaltensmanagementprogramm (2). Hinweise zur Wirksamkeit liegen auch vor für progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) bzw. Entspannungstraining und aero-

ben Ausdauersport. Diese beiden Verfahren wurden jetzt mit der Wirksamkeit von Topiramate in einer randomisierten, prospektiven Studie in Schweden verglichen. 148 über Zeitungsanzeigen oder aus dem Kopfschmerzzentrum stammende Patienten wurden für die Studie gescreent, 91 erfüllten letztlich die Einschlusskriterien und konnten randomisiert werden. Eingeschlossen wurden Patienten, die die ICHD-II Kriterien einer Migräne mit und ohne Aura erfüllten, zwischen 18 und

65 Jahre alt waren und 2 – 8 Migräneattacken pro Monat angaben. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit zusätzlichen Kopfschmerzen, die sie nicht von der Migräne unterscheiden konnten, bei denen ein Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch bestand oder die häufiger als einmal pro Woche Ausdauersport betrieben oder bereits ein Entspannungstraining regulär anwendeten sowie eine medikamentöse Migräneprophylaxe einnahmen. Weitere Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und Stillzeit. Die Baselineperiode bestand in Abhängigkeit vom Beginn der nächsten Therapiegruppe aus dem Führen eines Tagebuchs über 1 – 3 Monate. Anschließend erfolgte die 1:1:1 Randomisierung zu Ausdauersport, Topiramate und Entspannungstraining. Topiramate wurde in wöchentlich jeweils 25 mg aufsteigender Dosierung nach Verträglichkeit mit maximal 200 mg eingesetzt. Die Behandlungsdauer in allen Gruppen betrug 12 Wochen. Die Teilnehmer des Entspannungstrainings erhielten einen individuellen Termin pro Woche und zusätzliches Informationsmaterial sowie eine CD mit Anleitung zu Eigenübungen. Das Entspan-

nungstraining umfasste Übungen zur körperlichen Entspannung, zur Atmung und zum Stressmanagement. Vorgesehen war eine tägliche Ausübung des Entspannungstrainings zuhause. Im Anschluss wurden Follow-up Daten nach 3 und 6 Monaten erhoben. Um die aerobe Ausdauerleistung zu erfassen, wurde die maximale Sauerstoffaufnahme mit einem Fahrradergometertest bei allen Teilnehmern zu Beginn und nach Abschluss der Therapie untersucht. Erfasst wurde die körperlicher Aktivität mittels eines standardisierten Fragebogens (IPAQ). Primärer Endpunkt war die Reduktion der Attackenfrequenz (Nicht die Kopfschmerztage!). Die Lebensqualität wurde mit dem MSQoL erfasst. Als ausreichend adhärent galten Teilnehmer, die an 6 Trainings in der Klinik teilnahmen. Die Teilnehmer des Ausdauersports sollten für 3 x 40 Minuten Ausdauersport auf einem Fahrradergometer ausüben. Das Training bestand aus einer 15minütigen Aufwärm-, einer 20minütigen Trainingsphase und einem 5minütigen Cooldown. War ein Teilnehmer aus Termingründen verhindert, gab es die Möglichkeit, dass Training selbständig zuhause durchzuführen. Aus

ausreichend adhärenz wurden Patienten angesehen, die mindestens ein Training pro Woche in der Klinik absolvierten und insgesamt mindestens zwei Trainings pro Woche. Die statistische Auswertung erfolgte sowohl nach Intention-to-treat (ITT) als auch per Protokoll (PP). Es handelte sich um typische Migränapatienten mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren und einem Frauenanteil von 92%. Die Baseline Migränefrequenz in allen Gruppen war statistisch nicht signifikant unterschieden und betrug 4,1 Attacken/Monat (7,2 Tage). An durchschnittlichen 7,4 Tagen/Monat wurde Akutmedikation eingenommen. Die mittlere Schmerzintensität bei VAS 45. In der ITT Analyse zeigte sich eine Reduktion der Migräneattacken im Vergleich von Baseline und 3. Behandlungsmonat von -0,83 für das Entspannungstraining, von -0,93 für Ausdauersport und von -0,97 für die Behandlung mit Topiramate. Das Kriterium einer Verbesserung >50% erreichten 23% der Patienten mit dem Entspannungstraining, 30% mit dem Ausdauersport und 26% mit Topiramate. Nebenwirkungen wurden nur von der Topiramategruppe berichtet. Im Diskussi-

onsteil der Arbeit werden die Vor- und Nachteile des Protokolls detailliert diskutiert. Ein zu erwartendes Problem stellte die Randomisierung in eine medikamentöse Therapiegruppe dar. Patienten die sich zu solchen Studien bereit erklärten, haben in aller Regel klare Behandlungspräferenzen.

Kommentar:

Dies ist eine gut gemachte Studie, die zeigt, dass sich auch nichtmedikamentöse Therapien in Studien untersuchen lassen. Kritisch ist die letztlich kleine Patientenzahl pro Therapiearm und die Patientenpräferenz, die sich auch auf das Ergebnis auswirken dürfte. Die notwendige Adhärenz der Patienten zur Therapie wurde relativ niedrig angesetzt, damit wurde ein größerer Anteil von Drop outs vermieden, ob mit mehr Training nicht größere Effekte zu erwarten sind, bleibt offen. Ein Placeboarm ist für eine solche Studie nicht realisierbar, weil Placeboentspannung und Placeboausdauersport nicht zur Verfügung stehen, die Einnahme von Topiramate ist zwar eine leitliniengerechte Kontrolle, aber vom Aufwand für die Patienten nicht wirklich gut vergleichbar. Eine Verbesserung

der Migränezfrequenz $\geq 50\%$ bei rund 30% der Teilnehmer in allen drei Therapiegruppen ist realistisch und zeigt, dass mit unimodalen Therapien allein bei der Migräne, die von Therapeuten und Patienten erwünschten (deutlich besseren) Therapieergebnisse einfach nicht zu erreichen sind. Multimodale Programme erfordern, wie wir aus eigener Erfahrung wissen, noch

höheren Aufwand und sind bislang nicht in randomisierten Studien untersucht worden. Die Studienergebnisse sollten uns insgesamt ermutigen, Patienten zum Ausdauersport und zum Entspannungstraining zu motivieren. Immerhin kann jeder 3 Patient eine Halbierung seiner Kopfschmerzfrequenz unter nur einem dieser Verfahren bereits erwarten. (CG)

1: Busch V, Gaul C. Exercise in migraine therapy--is there any evidence for efficacy? A critical review. Headache 2008;48:890-9.

2: Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, 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

***** Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Nolan ME, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-Week PREEMPT clinical program. Headache. 2011;51(9):1358-73.

Zusammenfassung:

Die Arbeit berichtet über die Ergebnisse der offenen Extension-Phase der beiden 24-Wochen langen randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien zur Wirksamkeit von Onabotu-

linumtoxinA (mindestens 155 Units, 31 Injektionsstellen) in der Behandlung der chronischen Migräne (PREEMPT 1 & 2). Nach Beendigung der 24 Wochen konnten die Patienten entscheiden, ob sie Onabotulinum-

toxinA für weitere 32 Wochen im Rahmen einer offenen Anschlussstudie erhalten wollten. Über 88% der Patienten, die in der randomisierten Phase OnabotulinumtoxinA erhalten hatten, führten die Therapie fort und über 90% der initial in die Placebogruppe randomisierten Patienten, entschieden sich für eine Teilnahme. Über 70% der initialen Studienpopulation beendeten die Studie nach 56 Wochen. Die Kopfschmerztage wurden mit Hilfe eines automatischen Telefonwahlsystems tgl. abgefragt.

Nach 56 Wochen (entsprechend 3 weiteren Injektionen) war die Kopfschmerzfrequenz in der Gruppe, die schon primär auch OnabotulinumtoxinA erhalten hatten, um 11,7 Tage reduziert, in der Gruppe, die erst in der offenen Anschlussphase mit OnabotulinumtoxinA behandelt worden war, fand sich eine Reduktion um 10,8 Tage. Beide Gruppen zeigten über den Zeitverlauf eine kontinuierliche Verbesserung fast aller gemessenen Variablen im Vergleich zu den Ausgangswerten. Diese Differenzen waren signifikant. Tendenziell war die Verbesserung der Patienten, die zuerst Placebo erhielten, mit Beginn der OnabotulinumtoxinA-

Therapie etwas größer als die zum gleichen Zeitpunkt zu beobachtende kontinuierliche Verbesserung in der Gruppe, die schon initial das Verum erhalten hatte. Beachtenswert ist auch, dass auch der Gebrauch von Akutmedikation sich signifikant reduzierte. Einige der sekundären Endpunkte zeigten ebenfalls eine signifikante Überlegenheit für die Gruppe, die schon initial mit OnabotulinumtoxinA behandelt worden war. Beide Gruppen aber zeigten eine hochsignifikante Verbesserung in allen Parametern gegenüber den Ausgangswerten. Insgesamt beendeten nur ca. 30% der eingeschlossenen Patienten die Studie vor dem Ablauf der 56 Wochen, gravierende Nebenwirkungen traten nicht auf (ca. 5% Nackenschmerzen; Ptose in 2,5 %; Schmerz an der Injektionsstelle 2%).

Kommentar:

Diese Studie ist in mehrerer Hinsicht wichtig und auch einzigartig. 1) Es ist die größte Studie zur Prophylaxe der Migräne und dazu noch eine mit dem längsten Follow-up. 2) Die am Ende der Studie dokumentierten Responderraten von 70% (mit mindestens 50% Verbesserung) sind die besten Ergebnis-

se, die bisher publiziert wurden. 3) Es konnte gezeigt werden, dass auch Patienten, die formal einen Medikamentenübergebrauch betrieben, von der Prophylaxe profitierten und der Verbrauch an Akutmedikation, ohne Entzugsbehandlung, sich signifikant reduzierte. 4) Es ist die erste Kopfschmerzstudie, die über den gesamten Verlauf einen Unterschied der primären Placebogruppe gegenüber der Verumgruppe zeigt. Diese Effekte wurden in Studien zu anderen Erkrankungen (Morbus

Parkinson) als Hinweis auf mögliche neuroprotektive Effekte gewertet, wahrscheinlicher sind aber sogenannte Carry-over-Effekte, die nichts mit einer Neuroprotektion zu tun haben.

Die interessanten Fragen, die hoffentlich in den nächsten Jahren bearbeitet werden, sind:

- a) Warum und wie wirkt Botulinumtoxin gerade bei der chronischen bzw. hochfrequenten Migräne und
- b) Ist eine muskuläre Injektion wirklich notwendig? (AS)

8. Clusterkopfschmerz

**** Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaut E, Chagnon M, Roos C, Ducros A. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:891-897

Zusammenfassung:

Die in *Lancet Neurology* publizierte Arbeit, berichtet eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie, die in der Notfallsprechstunde einer Pariser Universitätsklinik von der Arbeitsgruppe von Anne Ducros durchgeführt wurde. Patienten, die sich mit einer Exazerbation ihres Clusterkopfschmerzes vorstellten (sowohl

Patienten mit chronischem als auch episodischem Verlauf mit mehr als zwei Attacken täglich), zusätzlich wurden zur laufenden Therapie bzw. der dann neu begonnenen Prophylaxe mit Verapamil, zusätzlich mittels Occipitalisblockaden behandelt. Verwendet wurden drei wiederholte Injektionen innerhalb von 48 – 72 Stunden. Injiziert wurde Cortivazol 3,75 mg (3 x 3,75 mg

Cortivazol entsprechen der Steroidwirkung von 187,5 mg Dexamethason) oder Plazebo. Die Berurteilung der Wirksamkeit erfolgte durch einen an der Injektion nicht beteiligten Arzt, der für die Injektion verblindet war. Dadurch, dass kein Lokalanästhetikum zugesetzt wurde, konnte reine Kochsalzlösung für die Plazeboinjektionen eingesetzt werden. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Kopfschmerzattacken innerhalb der ersten 72 Stunden nach der letzten Injektion. Beide Patientengruppen waren zur Aufnahme in die Studie vergleichbar. Insgesamt wurden 21 Patienten mit Cortivazol und 22 mit Plazebo behandelt, wobei das Verhältnis zwischen episodischen zu chronischen Clusterkopfschmerzpatienten in beiden Gruppen 2:1 war. Im Mittel bestanden bei den Patienten zwischen 3,6 und 4,7 Attacken täglich. Der primäre Endpunkt (<2 Attacken pro Tag in den 72 Stunden nach Injektion) wurde bei 100% der Patienten mit chronischem und 93% der Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz (also insgesamt bei 95% der Patienten) erreicht. Diesen Endpunkt erreichten auch 55% der Patienten in der Plazebogruppe. Die 50%ige

Attackenreduktion war auch nach 15 Tagen noch signifikant zwischen beiden Gruppen unterschiedlich. Nach 30 Tagen waren 76% der mit Cortivazol behandelten Patienten attackenfrei und 59% der Patienten in der Placebogruppe (nicht signifikant). Dies erklärt sich durch die Aufdosierung des Verapamils bzw. den natürlichen Verlauf des episodischen Clusterkopfschmerz, bei dem kurze Episoden auch innerhalb der 30 Tage frist enden können. Nebenwirkungen wurden von 86 Patienten in der Steroidgruppe und 64% in der Kontrollgruppe angegeben, hierbei handelte es sich um Nackenschmerzen und andere Kopfschmerzen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Die Autoren schlussfolgern, dass die Add-on-Behandlung mit Occipitalis-blockaden sicher und wirksam ist und dass aus ihrer Sicht die Zugabe eines Lokalanästhetikums nicht notwendig ist. Sechs der 21 mit Steroiden behandelten Patienten lehnten eine 3. Injektion ab, dies sei überwiegend durch den guten Erfolg der vorausgegangenen 2 Injektionen erklärt. Die Ausführungen zu den Wirkmechanismen gibt die Literatur wieder, bleiben letztlich jedoch

spekulativ (systemischer Effekt, Konvergenz des N. occipitalis und des N. trigeminus zum trigeminozervikalen Komplex, Blockade der Schmerzweiterleitung in C-Fasern).

Kommentar:

Erfreulicherweise erschien wieder eine plazebokontrollierte Studie zum Clusterkopfschmerz. Es handelt sich bereits um die zweite Studie, die die Occipitalisblockade in einem plazebokontrollierten Design untersucht. Die Wirksamkeit hatten auch Ambrosini und Kollegen (1) bereits nachgewiesen. Auch wir setzten die Occipitalisblockade add-on zur Standardtherapie ein. Eine reine plazebokontrollierte Studie ohne Standardtherapie ist aus nachvollziehbaren ethischen Gründen nicht möglich. Die Injektion in kurzen Abständen dreimal hintereinander begründen die Autoren mit ihrer klinischen Erfahrung. Wir setzen in Essen die Occipitalisblockade mit großzügiger Indikation ein und sehen aktuell keine Notwendigkeit zur dreimaligen Injektion, sondern sehen auch unter einmaliger Injektion gute Therapieeffekte. Der Aufwand einer dreimaligen Injektion ist sowohl für den behandelnden Arzt auch

für den Patienten groß, da über mehrer Tage Vorstellungen in der Klinik erfolgen müssen. Da die Halbwertszeit des verwendeten Kortikoids mit 60 Stunden sehr lange ist, ist aus meiner Sicht das Konzept der mehrfachen Injektion eher kritisch zu diskutieren. Die Wiederholungsinjektion wäre leichter nachzuvollziehen, wenn die Autoren zusätzlich ein kurzwirksames Lokalanästhetikum verwenden hätten – die Notwendigkeit dies hinzuzufügen, wurde jedoch in der Arbeit verneint. Letztlich wirft das von den Autoren gewählte Studiendesign auch weitere Fragen auf: Notwendig ist jetzt eine Studie, die die einmalige Injektion Dosis mit der dreimaligen Injektion (bei kumulativ gleicher Steroiddosierung) vergleicht, um die Überlegenheit mehrfacher Injektionen zu beweisen. Eine eigentliche Dosisfindungsstudie steht außerdem aus. Beim Studium der vorhandenen Literatur und bei Gesprächen mit Kollegen stellte man fest, dass verwendetes Steroid, Injektionsort und Applikationsfrequenz sowie die Zugabe von Lokalanästhetika überall unterschiedlich gehandhabt werden. Diese Faktoren sprechen aus meiner Sicht für einen erheblichen systemischen Effekt

der Kortikoide und der Wirksamkeitserwartung an eine Injektion überhaupt. Die Studie wird durch David W. Dodick in einem Editorial kommentiert (2). Er wirft ebenfalls die Frage nach weiteren Studien auf und spricht sich grundsätzlich auch für die Anwendung der Occipitalisblockade beim Clus-

terkopfschmerz aus. Die Tatsache, dass bei der letztlich kleinen Fallzahl der Studie keine befürchteten Nebenwirkungen auftraten, sollte uns nicht davon entbinden, die Patienten sorgfältig über diese potentiellen Nebenwirkungen der Occipitalisblockade aufzuklären. (CG)

1. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. Pain 2005;118:92-6

2. Dodick DW. Suboccipital steroid injections for cluster headache. Lancet Neurol 2011;10:867-869

**** Fontaine D, Sol JC, Raoul S, Fabre N, Geraud G, Magne C, Sakarovitch C, Lanteri-Minet M. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. Cephalalgia 2011;31:1101-1105

Zusammenfassung:

Berichtet werden die Ergebnisse von 13 mittels bilateraler Occipitalisstimulation behandelte französischer Patienten mit therapierefraktärem, chronischem Clusterkopfschmerz aus drei Zentren (Nizza, Toulouse und Nantes). Es handelt sich um eine offene Beobachtungsstudie. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines chronischen

Clusterkopfschmerzes nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft, eine Erkrankungsdauer von mindestens zwei Jahren und ein unzureichendes Ansprechen auf prophylaktische Medikation sowie das Auftreten mindestens einer Clusterattacke täglich. Welche prophylaktische Medikation in welchen Dosierungen zuvor versucht wurde, wird in der

Arbeit nicht mitgeteilt. Zur operativen Therapie eingesetzt wurde quadripolare Elektroden von Medtronic oder St. Jude. Die Stimulationsparameter wurden an die individuellen Patientenbedürfnisse adjustiert, um eine als angenehm empfundene Ausbreitung von Parästhesien im Bereich des Hinterhaupts zu erreichen. Bei vier Patienten konnten auch obere Hinterhauptsanteile erreicht werden. Die Amplituden lagen im Mittel bei 3,5 Volt, die Frequenz im Mittel bei 57,5 Hz. Eine klinische Evaluation erfolgte vor der Operation und alle drei Monate nach dem Eingriff, um die Kopfschmerzfrequenz in der letzten Woche und die Schmerzintensität (NRS) sowie unerwünschte Effekte zu erheben. Die Patienten wurden zwischen März 2008 und Juli 2010 eingeschlossen werden. Ein Patient ging im Beobachtungszeitraum verloren, insgesamt liegen Daten über eine mittlere Nachbeobachtungsdauer von 15,6 Monaten (Spanne 3–34 Monate) vor. Zehn der 13 Patienten zeigten eine rasche Verbesserung der Clustersymptomatik, zwei Patienten sprachen verzögert an (nach einem bzw. 5 Monaten), ein Patient zeigte kein Benefit, weshalb bei ihm das System

nach sechs Monaten explantiert wurde. Bei den acht Patienten, von denen Follow-up Daten von einem Jahr vorliegen, kam es zu einer Attackenabnahme von 68% und einer Abnahme der Schmerzintensität von 49%. Bei zwei Patienten gelang es den chronischen in einen episodischen Clusterkopfschmerz zu überführen und es kam im Erkrankungsverlauf zum Auftreten von Clusterepisoden. Ein Jahr nach dem operativen Eingriff würden bis auf einen Patienten, alle operierten Patienten die Operation auch weiterempfehlen. Bei acht der 13 Patienten konnte die prophylaktische Medikation reduziert oder beendet werden. Bei einem Patienten kam es zu einer Infektion sechs Monate nach dem Eingriff, so dass eine Explantation des Systems vorgenommen werden musste. Ein Patient musste wegen einer lokalen Wundkomplikation nochmals operiert werden, ein Patient fand die stimulationsinduzierten Parästhesien als unangenehm.

Kommentar:

Die Erfahrungen die in dieser französischen Arbeit berichtet werden, decken sich mit unseren eigenen Erfahrungen in Essen. Bei einem vergleichbarem An-

teil der Patienten kommt es zur Reduktion der Attackenfrequenz oder Attackenstärke sowie der Möglichkeit die prophylaktische Medikation zu reduzieren oder zu beenden. Auch in Frankreich sprechen nicht alle Patienten auf die Therapie an. Wie in den anderen publizierten Fallserien, werden auch in dieser Arbeit Komplikationen berichtet, die zum erneuten operativen Eingriff führen. Konsistent zeigt sich, dass für rund 2/3 der chronischen Clusterkopfschmerzpatienten durch eine bilaterale Occipitalisstimulation eine Verbesserung der Symptomatik zu erreichen ist und die Patienten unterschiedlich gut auf diese Behandlung ansprechen. Die mittlere wöchentliche Attackenfrequenz vor der Operation wird für diese 13 Patienten mit 30,8 Attacken berichtet, nach 12 Monaten mit 9,8 Attacken, wobei diese Daten noch nicht von allen Patienten vorliegen. Auch in unserem eigenen Patientenkollektiv beobachten wir unter

den mit bilateraler Occipitalisstimulation behandelten Patienten Fluktuationen der Attackenfrequenz, die die unterliegende episodische Zu- und Abnahme von Clusterattacken im natürlichen Verlauf widerspiegelt. Auch wenn die bilaterale Occipitalisstimulation kein Verfahren darstellt, dass die ideale „Lösung“ in der Behandlung des chronischen, therapierefraktären Clusterkopfschmerz darstellt und es in allen Fallserien zu letztlich technisch bedingten Komplikationen kommt, bestätigt auch diese Arbeit, dass es sich um eine Therapieoption handelt, die therapierefraktären Patienten durchaus angeboten werden kann. Ob sich in den nächsten Jahren andere Verfahren wie die Ganglion sphenoidale Stimulation oder die Nervus vagus Stimulation als wirksamer oder komplikationsärmer erweisen, bleibt abzuwarten bis die laufenden Studien beendet sind. (CG)

9. Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch

***** Starling AJ, Hoffman-Snyder C, Halker RB, Wellik KE, Vargas BB, Dodick DW, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Risk of development of medication overuse headache with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for migraine: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2011;17(5):297-299.

Zusammenfassung:

Eine Vielzahl von Medikamenten zur Behandlung akuter Migräne-Attacken kann einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz hervorrufen. Am besten belegt ist dies für Mutterkornalkaloide, Triptane, Barbiturate und Opioide. Barbiturate werden allerdings nur noch in den Vereinigten Staaten als Bestandteil von Kopfschmerzmedikamenten verkauft. Die Rolle von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und nicht-steroidale Antirheumatika in der Auslösung von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen ist umstritten. Es ist unklar, ob es sich hier um eine Folge der häufigen Medikamenteneinnahme handelt oder ob die Patienten mehr Medikamente einnehmen, weil sie häufiger Migräne haben. Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche zum möglichen Einfluss von nicht-steroidalen Antirheu-

matika auf die Entwicklung von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen durch. Sie fanden in der Literatur eine 1-Jahresinzidenz von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen von 2,5%. Bei Patienten mit niedriger Kopfschmerzhäufigkeit, d. h. weniger als 10 Tagen im Monat, ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika und der Entwicklung medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen. Bei Patienten mit mehr als 10 Kopfschmerztagen im Monat hatten Patienten die nicht-steroidale Antirheumatika eingenommen, ein doppelt so hohes Risiko medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen zu entwickeln, als Patienten die diese Substanzen nicht eingenommen.

Kommentar:

Leider gibt es bisher keine wirklich großen prospektiven Studi-

en, die den Zusammenhang zwischen der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika und der Entwicklung von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen untersucht hätten, eine besondere Schwierigkeit ist, dass die meisten Patienten mehr als eine Substanz

und mehr als ein Medikament einnehmen. Die klinische Erfahrung zeigte allerdings, dass medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen bei alleiniger Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika relativ selten sind. (HCD)

***** Créac'h C, 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:

In der Vergangenheit war die Empfehlung Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen stationär zu entziehen. Dies hat sich in der Praxis allerdings in den letzten Jahren geändert. Große Kopfschmerzzentren sind längst dazu übergegangen, Patienten ambulant oder tagesklinisch zu entziehen. Die französischen Autoren führten jetzt erstmalig eine randomisierte Studie durch, in die sie 82 konsekutive Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen einschlossen. Die Patienten wurden von einem erfahrenen Neurologen in die Studie eingeschlossen und über die Durchführung des Medikamentenentzugs aufgeklärt. Die eigentliche Behandlung

erfolgte vier Wochen später. Patienten die in die ambulante Therapiegruppe randomisiert wurden, wurden aufgefordert, 8 Tage Urlaub zu nehmen und dann alle Medikamente abrupt abzusetzen. Zur Überbrückung der Entzugssymptome wurde Amitriptylin in einer Dosis von 20 oder 40 mg für 8 Tage verordnet. Trat Übelkeit auf, erhielten die Patienten Metoclopramid. Nicht-steroidale Antirheumatika waren als Notfallmedikation zugelassen. Bei allen Patienten wurde am ersten Tag der Entzugsbehandlung auch eine medikamentöse Prophylaxe begonnen. Bei den Patienten die stationär entzogen wurden, erfolgte die Behandlung durch einen Neurologen. Die Patienten führten während

der Studie ein Tagebuch und notierten Häufigkeit und Schwere der Kopfschmerzen sowie eingenommene Medikamente. Weitere Untersuchungen erfolgten nach 2 Monaten und eine abschließende Untersuchung nach 2 Jahren. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zahl der Patienten, die von chronischen zu episodischen Kopfschmerzen wechselten und an weniger als 10 Tagen im Monat Medikamente zur Behandlung akuter Kopfschmerzen einnahmen. 71 Patienten schlossen die Studie ab, davon 36 in der ambulanten Behandlungsgruppe und 35 in der stationären Behandlungsgruppe. Die Responderrate nach 2 Jahren war mit jeweils 44% in beiden Patientengruppen identisch. Der einzige negative Prädiktor für einen schlechten Outcome nach 2 Jahren war die initiale Einnahme von mehr als 150 Einheiten

akuter Therapie für Kopfschmerzen pro Monat.

Kommentar:

Diese Studie aus Frankreich ist sehr wichtig, da sie zum ersten Mal in einem randomisierten Design eindeutig belegt, dass Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen problemlos ambulant entzogen werden können. Die in Deutschland geübte Praxis Patienten in einer Tagesklinik zu entziehen, hat darüber hinaus den Vorteil, dass Patienten in dieser Zeit geschult werden können, dass die Verträglichkeit der initiierten medikamentösen Prophylaxe überprüft werden kann und dass die Patienten nicht-medikamentöse Techniken zur Kopfschmerzprävention erlernen. Darüber hinaus kann bei sehr starken Entzugserscheinungen auch eine intravenöse Therapie durch den behandelnden Neurologen erfolgen. (HCD)

***** Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache - Guideline of the EFNS headache panel. Eur J Neurol. 2011;18:1115-1121.

Zusammenfassung:

Die European Federation of Neurological Societies (EFNS) gibt regelmäßig Therapieempfehlungen zu wichtigen neuro-

logischen Krankheiten heraus. S. Evers und R. Jensen aus Münster und Kopenhagen haben jetzt überarbeitete Empfehlungen zur Behandlung von Patienten

ten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen publiziert. Die wichtigsten Empfehlungen lauten wie folgt:

1. Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen sollten über die Krankheit aufgeklärt werden und über die Notwendigkeit einer Entzugsbehandlung informiert werden.

2. Es gibt keine klare Empfehlung ob die eingenommenen Medikamente abrupt abgesetzt oder langsam ausgeschlichen werden. Für die zu häufige Einnahme von Analgetika, Mutterkornalkaloiden und Triptanen wird ein abrupter Medikamentenentzug empfohlen. Für Patienten die Opiode, Benzodiazepine und Barbiturate mißbrauchen wird empfohlen, diese langsam auszuschleichen.

3. Die Art der Entzugsbehandlung sei es stationär, ambulant oder ausschließliche Beratung hat keinen Einfluss auf den Erfolg der Behandlung und die Rückfallquote.

4. Patienten, die Opiode, Benzodiazepine oder Barbiturate missbrauchen sowie Patienten mit schwerwiegender psychiatrischer Co-Mobilität und Rückfällen nach früheren Entzugsbehandlungen sollten stationär entzogen werden.

5. Eine medikamentöse Migräneprophylaxe sollte vor oder zu Beginn der Entzugsbehandlung initiiert werden.

6. Topiramate in einer Dosis bis zu 100 mg pro Tag ist wahrscheinlich in der Behandlung medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen wirksam.

7. Kortikosteroide 60 mg Prednison und Amitriptylin bis zu 50 mg pro Tag sind möglicherweise zur Behandlung der Entzugssymptome wirksam.

8. Patienten die entzogen wurden, sollten in regulären Zeitabständen einbestellt werden.

Kommentar:

Die europäischen Behandlungsleitlinien entsprechen weitge-

hend den deutschen, die von der DGN und der DMKG publiziert wurden. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien war allerdings noch nicht bekannt und publiziert, das Botulinumtoxin auch bei Patienten mit

chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauch wirksam ist, sodass zusätzlich zu Topiramat jetzt eine weitere Behandlungsoption besteht. (HCD)

** Galli F, Pozzi G, Frustaci A, Allena M, Anastasi S, Chirumbolo A, Ghiotto N, Guidetti V, Matarrese A, Nappi G, Pazzi S, Quartesan R, Sances G, Tassorelli C. Differences in the Personality Profile of Medication-Overuse Headache Sufferers and Drug Addict Patients: A Comparative Study Using MMPI-2. *Headache*. 2011 Sep;51(8):1212-1227.

Zusammenfassung:

Die o. g. italienische Arbeitsgruppe untersuchte, inwieweit Persönlichkeitsmerkmale bei dem Übergang von Medikamentengebrauch zu –fehlgebrauch bei Kopfschmerzpatienten (MOH) beitragen. Sie legten dafür vier Untersuchungsgruppen (N = 191) den Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) vor: 82 MOH-Patienten (Migräne oder Migräne plus SKS), 35 Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Migräne- oder SKS-Typ, 37 substanzabhängigen nicht-Kopfschmerzpatienten (14 Heroin, 9 Kokain, 11 Cannabis, 3 Alkohol) und 37 gesunden Kontrollprobanden. Das Persönlichkeitsinventar MMPI besteht aus den 10

Hauptskalen: Hypochondrie, Depression, Konversionshysterie, psychopathische Abweichungen, Maskulinität bzw. Femininität, Paranoia, Psychasthenie, Schizophrenie, Hypomanie und soziale Introversion. In der Auswertung wurde besonderes Augenmerk auf drei Subskalen des MMPI gerichtet, die speziell für die Messung von Abhängigkeitsverhalten validiert sind: Alkoholismus, manifeste Sucht und Suchtgefährdung.

Die von der Arbeitsgruppe untersuchten MOH-Patienten scorten signifikant höher in den Skalen ‚Hypochondrie‘, ‚Depression‘ und ‚Hysterie‘. Anders als die sog. abhängigen Personen unterschieden sie sich jedoch nicht in einer der drei Subskalen zur Erfassung abhängi-

gen Verhaltens von den episodischen KS-Patienten und den gesunden Kontrollen. Die Autoren schlussfolgern, dass abhängige Personen und MOH-Patienten diesbezüglich keine gemeinsamen Persönlichkeitsmerkmale aufweisen. Sie führen das auf unterschiedliche Intentionen beim Substanzgebrauch zurück: Abhängige Patienten suchen nach Ansicht der Autoren durch den Abusus Selbstbelohnung („pleasure“), MOH-Patienten dagegen Linderung ihrer Schmerzen.

Kommentar:

Die vorgestellte Studie weist wesentliche inhaltliche und methodische Mängel auf. (1) Inhaltlich ist bei der Herleitung der Fragestellung kein hinreichendes Rational zu erkennen, das bei MOH-Patienten eine Affinität zur Abhängigkeit nahelegt. Statt einer Hypothese verfolgen die Autoren mit ihrer Untersuchung einen heuristischen Ansatz. So basiert die Fragestellung axiomatisch auf einem Konstrukt ‚Abhängigkeit‘, das im Bereich des MOH nicht ernsthaft als primärer

Pathomechanismus in Erwägung gezogen wird. (2) Methodisch gesehen sind die Skalen des MMPI vom Inhalt her eher für psychopathologische Fragestellungen relevant und eignen sich weniger zur Untersuchung psychisch gering auffälliger Personen, wie es bei drei der vier Subgruppen zutrifft. (3) Zudem ist das gewählte quasi-experimentelle Studiendesign nicht geeignet, um eine kausale Fragestellung zu verfolgen. (4) Nicht zuletzt ist der Wert einer solchen Untersuchung daran zu messen, inwieweit geeignete Kontrollvariablen erhoben werden. In der vorliegenden Studie wurden nur das Alter und Geschlecht kontrolliert. Da für die Zielgröße ‚abhängiges Verhalten‘ unverzichtbare Variablen wie ‚sonstiger Gesundheitszustand‘, ‚sozio-ökonomischer Status‘ und andere soziale Merkmale nicht berücksichtigt wurden, sind die berichteten Befunde wenig aussagekräftig. Vice versa ist somit auch die Schlussfolgerung der Untersucher nicht berechtigt, dass MOH-Patienten kein abhängiges Verhalten aufweisen. (GF)

*** Lauwerier E, Paemeleire K, Van Damme S, Goubert L, Crombe G. Medication use in patients with migraine and medication-overuse headache: The role of problem-solving and attitudes about pain medication. PAIN 2011, 152:1334–1339.

Zusammenfassung:

Die exzessive Einnahme von Migräne- und Kopfschmerzmedikamenten gilt als Risikofaktor für die Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH). Die Autoren verfolgten das Ziel, zu untersuchen, in welchem Umfang die Einstellung der Patienten zu Migräne- und Schmerzmitteln und dabei besonders wie das Bedürfnis nach sowie die Vorbehalte gegenüber diesen Medikamenten, und die Problemlösung durch diese Medikamente zum MOH in Beziehung stehen.

Von 490 konsekutiven Patienten eines belgischen Kopfschmerzzentrums mit den Diagnosen episodische Migräne (EM) und MOH mit Migräne als Primärerkrankung, die zur Teilnahme eingeladen wurden, schickten 188 (38%) die Fragebögen zurück, 13 wurden nach erneuter Diagnosestellung ausgeschlossen, so dass 175 in der Studie verblieben, davon litten 133 an Migräne (Anteil Frauen 84.2%), 42 an MOH (Anteil Frauen 84.2%). Ein MOH wurde auf-

grund der Anzahl der Tage mit Medikamenteneinnahme diagnostiziert, allerdings ohne Berücksichtigung der Kriterien C und D gemäß ICHD-II 8.2. Von den 42 so definierten MOH Fällen nahmen 29 (69%) mindestens zwei verschiedene Medikamente ein, bei 7 lag ein Analgetika-, bei 4 ein Triptan- und bei 2 ein Opioidübergebrauch vor. Für den Zeitraum von 3 Monaten wurden Einnahmehäufigkeit, Dosierung und die genaue Präparatebezeichnung erfasst und die enthaltenen Wirkstoffe nach Ergotamin, Triptanen, einfache Analgetika (NSAR, ASS, Paracetamol), Opioiden, Barbituraten und Koffein klassifiziert. Die Kopfschmerzhäufigkeit und -intensität sowie die Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten wurden für diese 3 Monate mittels des „Migraine Disability Assessment Questionnaire“ (MIDAS) erfasst, die Einstellung der Patienten zu Migräne- und Kopfschmerzmedikamenten mittels des „Pain Medication and Attitudes Questionnaire“ (PMAQ), der 7 Skalen zu Ab-

hängigkeit, Bedürfnis nach Medikamenten die vermutete Beurteilung dieses Bedürfnisses durch Andere, Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung, Misstrauen gegenüber Ärzten und dem Medikamentenentzug enthält. Desweiteren kamen der „Pain Solutions Questionnaire (PaSol), der 14 Items in 4 Skalen erfasst, sowie der „Pain Medication and Attitudes Questionnaire (PMAQ) mit 47 Items in 7 Skalen zur Anwendung.

Deskriptiv litten MOH Patienten im Vergleich zu EM Patienten häufiger unter Kopfschmerzen und diese waren auch stärker, ohne dass sich dies allerdings auf die Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten unterschiedlich auswirkte. Die Anzahl der verwendeten Wirkstoffe war bei den MOH Patienten größer, Unterschiede im Bildungsniveau waren statistisch nicht signifikant. Auf Wirkstoffebene gab es bei Opioiden, Ergotamin und Koffein Unterschiede zwischen Patienten mit MOH und EM. Korrelationsanalysen zeigten, dass die Lösung des Schmerzproblems positiv mit dem Bedürfnis nach Medikation, zu Befürchtungen wegen Toleranzentwicklung und dem Auftreten von Entzugserscheinungen assoziiert ist. Demgegenüber ist

mit der Akzeptanz der Unlösbarkeit des Schmerzproblems eine geringe negative Assoziation der Beurteilung dieses Bedürfnisses durch Dritte und ebenfalls zu Befürchtungen wegen Toleranzentwicklung und dem Auftreten von Entzugserscheinungen assoziiert. Die Bedeutsamkeit des Lebens trotz Schmerzen war negativ mit dem Bedürfnis nach Medikation, mit Bedenken wegen der Entwicklung einer Abhängigkeit, der Beurteilung des Bedürfnisses nach Medikamenten durch Dritte, Befürchtungen wegen Toleranzentwicklung und dem Auftreten von Entzugserscheinungen assoziiert. In einfachen logistischen Regressionsanalysen war der MOH mit einem höheren Alter assoziiert (OR=1.05; 95%CI 1.02-1.08), nicht aber mit der Kopfschmerzintensität (OR=0.84; 95%CI 0.69-1.02). Bei multiplen logistischen Regressionsanalysen waren dies der Versuch zur Lösung des Schmerzproblems (OR=1.23; 95%CI 1.01-1.50), das Bedürfnis nach Medikation (OR=1.243; 95%CI 1.08-1.42) und die Beurteilung des Bedürfnisses nach Medikamenten durch Dritte (OR=1.12; 95%CI 1.01-1.24).

Die Ergebnisse sprechen nach Ansicht der Autoren für einen handlungs- und zielorientierten Ansatz der einen tieferen Einblick ermöglicht, wie Patienten mit der Überlagerung der Alltagsaktivitäten durch persistierende Kopfschmerzen umgehen. Die in verschiedenen Studien vorgenommene Fokussierung auf Sucht und Abhängigkeit greife nach Auffassung der Autoren zu kurz, da dies für viele MOH Patienten nicht zutreffe. Die unkritische Anwendung der DSM IV- oder ICD-10- Kriterien für Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen könnte zu einer „Inflation dieser Fälle“ führen. Zwar könnte es sein, dass MOH Patienten leicht verschiedene dieser Kriterien erfüllen würden, doch würde übersehen, dass für die Diagnose Substanzabhängigkeit Kriterien wie „viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen, sie zu sich zu nehmen oder sich von ihren Wirkungen zu erholen“ oder „wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzmissbrauchs aufgegeben oder eingeschränkt“ zutreffen müssten. Diese Kriterien träfen bei vielen MOH Patienten aber gerade nicht zu. Im Gegenteil, die Ergebnisse zeig-

ten, dass die MOH- Patienten ihre Medikation gerade deshalb übergebrauchten, um wieder zu „funktionieren“. Ein Ergebnis dieser Studie sei aber auch, dass Patienten, wenn ihnen das Erreichen wichtiger Ziele durch ihre Kopfschmerzen unmöglich gemacht wird, hoch motiviert seien, diese Schmerzen zu überwinden oder zumindest unter Kontrolle zu bringen und dies auch mit einem Einsatz von Medikamenten, ungeachtet dessen, dass ihnen mögliche negative Konsequenzen und Risiken durchaus bewusst seien. Dementsprechend sei der erste Therapieansatz bei MOH, der Entzug der Medikation, bei diesen Patienten nur teilweise erfolgreich. Nach Ansicht der Autoren wäre hier eine kognitive Verhaltenstherapie mit dem Ziel einer Verbesserung der Problemlösungsstrategien erfolgversprechender, um die kopfschmerzbedingten Beeinträchtigungen, Beschwerden und den Disstress zu meistern.

Kommentar:

Die Fragestellung dieser Studie ist zweifellos interessant, da tatsächlich einerseits unzureichende Daten zu den Ursachen des Übergebrauchs der Migräne- und Kopfschmerzmedikation

durch MOH Patienten vorliegen, andererseits die Interpretation der vorliegenden Daten oft sehr verkürzt geführt wird. Dies deutlich zu kritisieren hebt die Arbeit von Lauwerier und Koautoren aus der Masse der MOH Publikationen heraus. Dem Vorwurf der Autoren, dass gerade bei der Frage ob bei MOH Patienten eine Substanzabhängigkeit vorliegt, die Kriterien nach DSM-IV oft unkritisch und damit letztlich ohne jeglichen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn angewandt werden, ist (leider) in vollem Umfang zuzustimmen. Ebenso ist es sicher ein Verdienst der Autoren, dass sie die bei vielen Patienten dem Medikationsübergebrauch zugrunde liegende hohe Motivation zur „Problemlösung um fast jeden Preis“ ansprechen, einschließlich seiner herausfordernden Konsequenz für die Therapeuten.

Problematisch ist, wie in vielen anderen Studien auch, die Definition des MOH. Es reicht einfach nicht aus, wenn der Anspruch erhoben wird, gemäß ICHD-II einen MOH zu diagnostizieren, wenn lediglich die Anzahl der Tage mit Medikamenteneinnahme hierfür herangezogen wird und die Kriterien C (Entwicklung oder deutliche

Verschlechterung während des Medikamentenegebrauchs) und D (Kopfschmerz verschwindet oder kehrt innerhalb von 2 Monaten nach Beendigung der Medikamenteneinnahme wieder zu seinem früheren Auftretensmuster zurück), die für die eindeutige Diagnosestellung gemäß ICHD-II 8.2 notwendig sind, unberücksichtigt bleiben.

Auch erlagen die Autoren leider der Versuchung, auf Wirkungsebene differenzierende Aussagen zum Risiko für die Entwicklung eines MOH zu machen. Eine klinische Fallserie ist methodenimmanent mit dem Risiko eines Selektionsbias behaftet, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse stark einschränkt und für solche Fragestellungen methodisch ungeeignet macht. Zum ändern war die Fallzahl mit insgesamt 13 MOH Patienten, die nur ein Medikament übergebrauchten, für Differenzierungen viel zu gering. Insbesondere ist es methodisch aber nicht sinnvoll, die Wirkstoffe und nicht die tatsächlichen Fertigarzneimittel zu betrachten, obwohl doch diese von den Patienten tatsächlich verwendet werden. Seit Jahrzehnten hält sich diese unselige Praxis, die insbesondere das Koffein betrifft, das in der Kopfschmerztherapie

ausschließlich in Kombinationspräparaten eingesetzt wird. Enthält ein solches Präparat Barbiturate, Ergotamin oder Opioide ist es augenscheinlich nicht sinnvoll, beispielsweise Koffein ohne Berücksichtigung der Kombinationspartner hinsichtlich eines Risikos für die MOH Entwicklung zu bewerten. Die Nennung des Koffeins in einer Reihe mit Barbituraten und

Opioiden, gegen die bereits Ferrari et al. (Headache 2008;48:1096-1102) im Zusammenhang mit den diagnostischen Kriterien des ICHD-II(I) vehement argumentierte, ist auch nach DSM-IV keinesfalls gerechtfertigt.

Die erwähnten Kritikpunkte trüben etwas das positive Urteil über diese dennoch lesenswerte Publikation. (GH)

10. Andere Kopfschmerzen

** Pan S-L, Yen M-F, Chiu Y-H, Chen L-S, Chen H-H. Increased risk of trigeminal neuralgia after hypertension. Neurology 2011; 77:1605-1610

Zusammenfassung:

Die Arbeit geht der Frage nach, ob eine arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Trigeminalneuralgie (TN) ist. Hintergrund ist der vermutete Pathomechanismus eines pathologischen Gefäß-Nerv-Kontaktes mit segmentaler Demyelinisierung des Nerven durch die Pulsationen einer übermäßig geschlängelten Arterie.

Eine arterielle Hypertonie gilt als Risikofaktor für die Elongation von Arterien.

In der Studie wurden prospektiv aus der Datenbasis der nationa-

len taiwanesischen Krankenversicherung zwei alters- und geschlechts-gematchte Kohorten verglichen. Die Hypertonus-Kohorte umfasste 138492 Menschen und die Kontrollkohorte 276984 Menschen. In die Hypertonus-Kohorte gingen nur Patienten mit neu diagnostiziertem Hypertonus ein. In beiden Gruppen wurden Patienten Erkrankungen, die zu einer symptomatischen TN führen können, ausgeschlossen. Der Beobachtungszeitraum betrug 3 Jahre. In der Hypertonus-Gruppe entwickelten 121 Patienten eine TN, in der doppelt so großen Kont-

rollgruppe waren es 167 Patienten. Die beiden Kohorten unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht und zusätzlichem Diabetes mellitus. Allerdings hatten signifikant mehr Patienten in der Hypertonie-Kohorte eine Hyperlipidämie (9,7 vs. 4,7%, $p < 0.0001$). Das kumulative Risiko für das Auftreten einer TN war in der Hypertonus-Kohorte 0,09% (vs. 0,07% bei den Kontrollen). In einem multiplen Regressionsmodell lag die Hazard ratio für die Entwicklung einer TN bei 1,51 (95% CI 1.19-1.90). Bei alten Menschen war das Risiko eine TN zu entwickeln mit einem Risiko von 3% / Jahr höher.

Kommentar:

Die Assoziation von Hypertonus und einer Gefäßelongation als Ursache für eine TN ist natürlich sehr schlüssig. Die Stärke der Studie beruht auf der Größe der Datenbasis, die mit 97%

praktisch die gesamte taiwanische Bevölkerung erfasst. Leider werden jedoch andere vasculäre Risikofaktoren (Nikotinabusus, BMI, Lifestyle Faktoren) nicht erfasst. Zudem ging auch die Therapie des Hypertonus mit den im Verlauf tatsächlich bestehenden RR-Werten nicht in die Untersuchung ein. Es ist nun die Frage, ob eine behandelte Hypertonie innerhalb von nur 3 Jahren zur Ausbildung relevanter Gefäßschlingen führen kann - zumal nicht ausgeschlossen ist, dass sich in der Kontrollgruppe nicht Patienten mit nicht erkannter und damit unbehandelter Hypertonie befanden. Für die Therapie von TN Patienten liefert die Untersuchung sicher keine neuen Aspekte, aber einen weiteren guten Grund, warum es wahrscheinlich sinnvoll ist, eine Hypertonie zu behandeln. (SF)

DEUTSCHE
MIGRÄNE-UND
KOPFSCHMERZ-
GESELLSCHAFT

ISSN 1431 - 1623