

# **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:**

- PD Dr. med. T. Bartsch, Klinik für Neurologie, Neurozentrum Universitätsklinikum Schleswig-Holstein UKSH, Campus Kiel, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel (TB)
- 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)
- 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. G. Fritsche, Neurologische Universitätsklinik Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (GF)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Prof. Dr. med. H. Kaube, Neurologische Universitätsklinik Freiburg, Schmerzzentrum, Breisacherstr. 64, 79106 Freiburg (HK)
- PD Dr. med. R. Malessa, Sophien und Hufelandklinikum Weimar, Hemry-van-de-Velde-Str. 2, 99425 Weimar (RM)
- Prof. Dr. K. Messlinger, Institut für Physiologie & Pathophysiologie Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen (KM)
- Dr. med. M. Obermann, Neurologische Universitätsklinik Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Prof. Dr. med. W. Paulus, Abteilung klinische Neurophysiologie, Universitätsklinikum, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen (WP)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Neurologische Abteilung, Lorenz-Böhler-Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurologische Klinik, Klinikum Grosshadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (AS)

## **Redaktion:**

Th. Zwarg, Neurologische Universitätsklinik Essen, [www.kopfschmerz-news.de](http://www.kopfschmerz-news.de)  
• 18. Jahrgang • Nummer 3 • Dezember 2009 • ISSN 1431-1623

**Mit finanzieller Unterstützung der**

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

**Das Benotungssystem lautet wie folgt:**

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

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

1. Migräne, Epidemiologie	4
2. Migräne, Klinik	7
3. Migräne, Pathophysiologie	9
4. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente	13
5. Migräne, Akuttherapie	15
6. Migräne, Prophylaxe	22
7. Kopfschmerz vom Spannungstyp	27
8. Clusterkopfschmerz	29
9. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	31
10. Verschiedenes	36
11. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel	49
12. Highlights vom IHS-Kongress	58

© 2009, 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 außerordentlich erfreuliche Mitteilung machen, dass auch im Jahr 2010 die *Kopfschmerz-News* erscheinen werden. Dies verdanken wir der großzügigen Unterstützung durch die Firma Merck, Sharp & Dohme in München und Bayer-Vital in Leverkusen. Sie alle wissen, dass ein kritisches Medium, das keine Anzeigen hat, nur dann überleben kann, wenn es unabhängiges Sponsoring erhält. Die letzte Nummer des Jahres 2009 ist auch 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, in November 2009

H. C. Diener

## 1. Migräne, Epidemiologie

\*\*\*\* Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009; 73: 581-588

### Zusammenfassung:

Die Women's Health Study in den USA war eine groß angelegte prospektive Studie, um bei Frauen >45 Jahren die Wirksamkeit von ASS 100 mg und Vitamin E bei vaskulären Erkrankungen und bei Krebs zu untersuchen. Im Rahmen dieser Studie ist eine Vielzahl von anderen Variablen erhoben worden, u.a. die Selbstdiagnose einer Migräne mit Angaben zur Frequenz etc. Diese Studie hat ausgewertet, welchen Zusammenhang es zwischen der Migränefrequenz und dem Auftreten von vaskulären Ereignissen gibt. Als vaskuläre Ereignisse wurden hier Herzinfarkte (incl. Revaskularisation und Angina pectoris) sowie Hirninfarkte definiert, vaskuläre Todesfälle kamen für eine statistische Analyse zu selten vor. Insgesamt konnten 3568 Frauen mit Migräne über 12 Jahre prospektiv verfolgt werden. Dabei konnte wiederum bestätigt werden, dass Assoziationen zwischen Migräne und vaskulären Ereignissen

nur für Migräne mit Aura nachgewiesen werden können. In der Zielanalyse ist herausgekommen, dass eine niedrige Migränefrequenz (d.h. weniger als eine Attacke pro Monat) mit dem Auftreten von vaskulären Ereignissen jeder Art assoziiert ist. Dagegen ist eine häufige Migränefrequenz (d.h. mehr als eine Attacke pro Woche) mit dem Auftreten von ischämischen Hirninfarkten assoziiert. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse nicht auf pathophysiologischer Ebene, sondern weisen auf die niedrige Fallzahl hin (z.B. lag die Gesamtzahl aller Frauen mit einer Migränefrequenz von mehr als einer Attacke pro Woche bei 97).

### Kommentar:

Diese Publikation reiht sich ein in eine Fülle von Analysen aus der Women's Health Study, insbesondere in die Analysen zu Risikofaktoren für und durch Migräne. Anhand dieser Studie kann auch die Problematik dieses Vorgehens beleuchtet wer-

den. So bleiben auch die vordergründig widersprüchlichen Ergebnisse offen: Zum einen ist eine niedrige Migränefrequenz mit vielen vaskulären Erkrankungen jeder Art assoziiert, wohingegen eine hohe Migränefrequenz spezifisch mit vielen Hirninfarkten assoziiert ist. Es ist deswegen sinnvoll, sich die Vorteile und Nachteile dieser Analysen vor Augen zu führen, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können. Zum einen sind natürlich das prospektive Design und die hohe Fallzahl offenkundige Vorteile. Allerdings reduziert sich durch den bevölkerungsepidemiologischen Ansatz die hohe Fallzahl bei definierten Erkrankungen wiederum erheblich. So lag die Fallzahl von Hirninfarkten bei einer hohen Attackenfrequenz über einen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren bei  $n=9$ , d.h. ein oder zwei Fälle weniger

hätten die gesamte Statistik verändert. Nachteile dieser Studie liegen vor allem in der Erhebung der Migränevariablen. So wird die Diagnose Migräne ausschließlich auf die Selbstanzeige der Patientinnen gestützt. Eine Aura wurde definiert als „Aura oder jedes Symptom, dass eine Migräne ankündigt“ (kein Wunder, dass die Häufigkeit der Migräne mit Aura in dieser Studie bei 40% lag). Auch die Migränefrequenz beruht ausschließlich auf der Selbstkategorisierung der Patientinnen und nicht auf einem Tagebuch. Schließlich muss bei der Interpretation auch berücksichtigt werden, dass nur Frauen über 45 Jahren und nur Frauen, die im Bereich des Gesundheitswesens berufstätig sind, eingeschlossen worden sind. Hier ist also anzufragen, ob die Studienpopulation wirklich repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist. (SE)

\*\*\* Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Stovner L. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: The Head-HUNT Study. *Headache* 2009; 49:851-859.

#### Zusammenfassung:

Die Studie verglich die 1-Jahres Prävalenz von Kopfschmerzen bei schwangeren und nicht-schwangeren Frauen im Rahmen

einer großen populationsbezogenen Studie in Norwegen (Head-HUNT-Study) zwischen 1995-1997. Aus 20,287 Frauen die Fragen zu Schwangerschaft,

Geburten und Kinderhäufigkeit beantworteten waren 550 Frauen zum Zeitpunkt der Befragung schwanger. In den Ergebnissen zeigte sich, dass Frauen in der Schwangerschaft eine signifikant niedrigere Kopfschmerzprävalenz haben. Dies ist besonders deutlich im 3. Trimenon und gilt für migräneartige und nicht migräneartige Kopfschmerzen gleichermaßen. Nach der Schwangerschaft haben Frauen mit Kindern allerdings dann mehr Kopfschmerzen als Frauen die keine Kinder haben. Dabei spielte es keine Rolle ob eins oder mehrere Kinder bekommen wurden.

#### Kommentar:

Eine sehr interessante Studie die ein epidemiologisch noch weitgehend unbekanntes Gebiet der Kopfschmerzhäufigkeit unter dem Aspekt der Schwangerschaft und Geburt beleuchtet.

Pathophysiologisch von Interesse ist in diesem Zusammenhang vor allem die Beobachtung, dass der hormonelle Status während der Schwangerschaft offensichtlich eine Kopfschmerzpräventive Wirkung hat im Gegensatz zur hormonellen Umstellung während der Menstruation die ja bei vielen Frauen genau das Gegenteil bewirkt. Das Frauen mit Kindern häufiger Kopfschmerzen haben als Frauen ohne Kinder mag allerdings viele unterschiedliche Faktoren haben und sollten nicht darauf reduziert werden ob eine Schwangerschaft oder Geburt vorgelegen hat. Dies betonen die Autoren auch in der Diskussion ihrer Daten. Insgesamt aber wichtige Ergebnisse, die die hormonelle Beeinflussbarkeit von primären Kopfschmerzen noch einmal unterstreichen. (MO)

## 2. Migräne, Klinik

\*\*\* Lai TH, Fuh JL, Wand SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1116-9

### Zusammenfassung:

Autonome Begleitsymptome (CAS, cranial autonomic symptoms) werden von einem Teil der Migränepatienten berichtet und können Schwierigkeiten in der differentialdiagnostischen Unterscheidung zum Clusterkopfschmerz machen. Dies ist insbesondere relevant, wenn Migräneattacken streng einseitig auftreten, was in 17% der Patienten der Fall sein soll. Eine taiwanische Arbeit beschäftigte sich jetzt prospektiv mit der Häufigkeit und Verteilung dieser Symptome. Erfasst wurde das Auftreten der Symptome prospektiv bei 786 Migränepatienten und 98 Patienten mit Clusterkopfschmerz. Erfragt wurden Lakrimation, konjunctivale Injektion, nasale Kongestion, Naselaufen, Schwellung der Augenlider und frontales Schwitzen/Eröten. Nicht erfragt wurden wegen der Probleme der subjektiven Beurteilung durch die Patienten das Auftreten einer Ptose und Miose. 56% der Migränepatienten (unabhängig

vom Vorhandensein einer Aura) und 95% der Clusterpatienten zeigten ein oder mehrere dieser Begleitsymptome. Migränepatienten unterschieden sich von den Patienten mit Clusterkopfschmerz dadurch, dass die Symptome weniger ausgeprägt waren, weniger konstant in jeder Attacke auftraten und häufiger beidseitig (5,8-23,8 bei den unterschiedlichen Symptomen) auftraten, sie waren nicht zwingend auf die Seite des Kopfschmerz beschränkt (OR 5,0-20,4) hingegen beim Clusterkopfschmerz eher ipsilateral zum Kopfschmerz. Bei Migränepatienten, die ein oder mehrere CAS zeigten, waren die Kopfschmerzen insgesamt von signifikant höherer Intensität und signifikant häufiger von Nausea, Photo- und Phonophobie begleitet. Die Verteilung und Seitendominanz bzw. das bilaterale Auftreten können zur Unterscheidung zwischen Clusterkopfschmerz und Migräne genutzt werden.

Kommentar:

Egal wie man sie nennt – CAS scheint eine geschickter Formulierungsvorschlag, solche Symptome werden nicht selten beobachtet. Treten sie zum Beispiel als ausgeprägte unilaterale Ptose in der Attacke auf, können sie den Kliniker durchaus verwirren und auf die vermeintlich falsche Fährte eines Clusterkopfschmerzes locken. Sollte die „Standardtherapie“ (insbesondere die Prophylaxe) keine Wirkung zeigen, kann es sinnvoll sein, dieser Intuition zu folgen und entsprechend des durch die Literatur geisternden Konzeptes der Cluster-Migräne [1] die Stossrichtung der Therapie zu verändern. Nicht selten erleben wir Überraschungen. Insgesamt scheinen die CAS deutlich häufiger aufzutreten als man vermutet, was daran liegen kann, das wir unsere Patienten nicht danach fragen. Vorsicht ist

jedoch bei der Schlussfolgerung der Autoren angebracht, die Unilateralität der Symptome sei typisch für den Cluster und das beidseitige Auftreten für die Migräne. Auch hier gilt, je genauer man hinschaut und je intensiver man fragt, desto mehr taucht auf der Gegenseite auf. Auch dazu gibt es eine Publikation [2]. Die Beachtung der Symptome auch bei der Migräne, kann die Patienten davor bewahren fälschlicherweise wegen vermeintlicher Kopfschmerzursachen auf HNO-Gebiet (operativ) behandelt zu werden. JNNP publiziert zu dieser Arbeit ein Editorial von P.J. Goadsby in dem er das pathophysiologische Korrelat erläutert. Solche „CAS“-Symptome sind am ehesten neuroanatomisch über Aktivierung des trigemino-autonomen und des trigemino-zervikalen Reflexes zu erklären [3]. (CG)

1. Applebee AM, Shapiro RE. Cluster-migraine: does it exist? *Curr Pain Headache Rep.* 2007 Apr;11(2):154-7.
2. Baron M, Gili P, Sanchez-del-Rio M et al. Objective assessment of bilateral conjunctival injection during cluster headache attacks. *Neurology* 2007;68:75-6.
3. Goadsby PJ. Lacrimation, conjunctival injection, nasal symptoms...cluster headache, migraine and cranial autonomic symptoms in primary headache disorders – what's new? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1057-8



### 3. Migräne, Pathophysiologie

\* Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansarinia M. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 2009 Jul;49(7):983-9.

#### Zusammenfassung:

Die wichtige pathophysiologische Rolle des Ganglion sphenopalatinum (SPG) bei Migräne und Cluster-Kopfschmerzen ist aus der transienten Besserung dieser Kopfschmerzattacken durch lokalanästhetische Blockade des SPG bekannt. Bei Cluster-Kopfschmerzen sind in Kasuistiken auch Läsionen (Gamma-Knife) des SPG erfolgreich gewesen. Das parasympathische SPG wird bei Aktivierung des spinalen nozizeptiven Trigeminuskerns (Nucleus caudalis) aktiviert und führt somit zur meningealen Vasodilatation und wahrscheinlich auch neurogenen Entzündung mit konsekutiver Rekrutierung sensorischer trigeminaler Fasern in der Dura durch eine Mastzellenvermittelte neurogene Entzündung. Tepper und Kollegen haben hier versucht bei 11 Patienten mit therapierefraktärer chronischer Migräne, z. T. mit komplizierendem Medikamentenübergebrauch eine getriggerte Migräneattacke über eine

interventionell gelegte Stimulationselektrode in der Fossa sphenopalatina zu behandeln. Ergebnisse: 2 Patienten hatten eine Schmerzauslöschung innerhalb der ersten 3 Minuten unter Stimulation, 3 erfuhren eine Schmerzlinderung, 5 keine Änderung, ein Patient konnte aus technischen Gründen nicht stimuliert werden.

#### Kommentar:

Grundsätzlich ist Neuromodulation des SPG ein hochinteressanter Ansatz bei therapierefraktärer Migräne und Cluster-Kopfschmerzen. Aber diese Studie weist erhebliche methodische Mängel auf: 1) 9 von 11 Patienten hatten einen Medikamentenübergebrauch von Analgetika bzw. Triptanen; es gibt neurophysiologische Hinweise das hier bei supraspinale Strukturen der Schmerzmatrix eine Rolle spielen, die über Hirnstammmodulation eher nicht erreichbar wäre; 2) Bei allen Patienten wurden verschiedene Trigger zur Schmerzverstärkung

eingesetzt, was die Vergleichbarkeit stark einschränkt. 3) Die Stimulation wurde durchgeführt, obwohl bei 3 Patienten aufgrund des Durchleuchtungsbefundes deutlich war, dass das Target nicht adäquat erreicht wurde.

Die eingeschränkte Wirksamkeit in dieser nicht kontrollierten Studie lässt deshalb leider keine Schlussfolgerungen bzgl. der zukünftigen Rolle dieser pathophysiologisch interessanten Therapieoption zu. (HK)

\*\*\*\* Napoli R, Guardasole V, Zarra E, Matarazzo M, D'Anna C, Saccà F, Affuso F, Cittadini A, Carrieri PB, Saccà L. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2009;72:2111-2114.

#### Zusammenfassung:

Die Arbeitsgruppe aus Neapel untersuchte in dieser kleinen experimentellen Studie mit 12 Patienten und 12 gematchten Kontrollen, in wie weit bei der Migräne ohne Aura Differenzen in der Blutfluss- und Blutvolumenkontrolle im Bereich des Vorarmes bestehen. Dafür wurde bei den Versuchspersonen in die A. brachialis entweder Acetylcholin, welches über eine Aktivierung von endothelialen Zellen zu einer Vasodilatation führt, oder bzw. durch die Infusion von Nitroprussid, einem Vasodilatator der direkt an den vaskulären Muskelzellen wirkt, eine Blutflussänderung im Vorarm induziert werden kann. Diese wurde durch die Plethysmographie gemessen. Darüber hinaus wurde in der Kupital-

Vene Nitrit, ein Abbau-Produkt des NO-Stoffwechsels, bzw. cycloGMP gemessen. Wesentliches Ergebnis war, dass die Patienten mit einer Migräne ohne Aura eine signifikant geringere Blutfluss-Zunahme (Vasodilatation) sowohl unter der Infusion von Acetylcholin als auch Sodium-Nitroprussid im Vergleich zu den Kontrollen zeigten. Darüber hinaus fanden sich in der Kupital-Vene ähnliche Werte für Nitrit nach der Acetylcholin-Infusion, aber deutlich niedrigere Werte für die Spiegel von cycloGMP (cGMP). Die Autoren schließen daraus, dass der wesentliche Unterschied in der Regulation des Blutflusses im Vorarm in einer unterschiedlichen Funktion der vaskulären Muskelzellen liegt und nicht in einem primären

Defizienz der vaskulären Endothelzellen (NO-Produktion der Endothelzellen).

#### Kommentar:

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass Migräne-Patienten zu einem höheren Prozentsatz eine arterielle Hypertonie haben als Kontrollen, darüber hinaus gibt es eine Reihe von vaskulären Erkrankungen, die ebenfalls häufiger bei Migräne-Patienten auftreten, als bei Kontrollen. Eine naheliegende Erklärung könnte dafür sein, dass ein prinzipieller Unterschied in der Kontrolle der Widerstandsgefäße (Arterien, Arteriolen) vorliegt. Die Autoren weisen darauf hin, dass eine 2007 publizierte Studie von Vanmolkot FH und Mitarbeitern ebenfalls eine Änderung in der Gefäßregulation im Vorarmbereich gefunden hatte, mit einem reduzierten Durchmesser der Brachial-Arterie und einer verminderten Dehnbarkeit dieser. Unklar ist dabei aber, warum bei den Patienten mit Migräne Acetylcholin-Infusionen zu einem deutlich geringeren Anstieg von cGMP führen als bei den Kontrollen. Dem steht gegenüber, dass Medikamente, die in die intrazelluläre Signal-Kaskade des GMPs eingreifen (Phospho-

diesterasehemmer) Migräneattacken auslösen können. Es entsteht so das Paradoxon, dass einerseits auf Acetylcholin vermindert cGMP gebildet wird, andererseits aber die Hemmung des cGMP-Abbaus Migräneattacken auslösen kann. Denkbar ist, dass weniger der Effekt von cGMP auf vaskuläre Muskelzellen als auf neuronale Zellen entscheidend für die Entstehen einer Migräneattacke ist. Zu bedenken ist auch, dass der Nachweis von cGMP im venösen Blut artefaktanfällig ist und unbedingt einer Bestätigung in einer größeren Serie bedarf. Des Weiteren ist über die langzeitige Auswirkung einer analgetischen Therapie, bzw. Therapie mit Triptanen, wie sie in Kopfschmerzattacken üblich ist, auf die cGMP-Bildung nichts bekannt. Insgesamt lenkt die Arbeit das Interesse wieder auf die Gefäß-Regulation bei Migräne, welche in den letzten Jahren, vor dem Hintergrund der bildgebenden Befunde, etwas in den Hintergrund getreten war. Letztlich muss aber eine generalisierte Störung angenommen werden, um die epidemiologischen Befunde bezüglich der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen bei der Migräne erklären zu können. (AS)

\*\* Murdin L, Davies RA, Bronstein AM. Vertigo as a migraine trigger. *Neurology* 2009;73:638-642

### Zusammenfassung:

In der Arbeit der Londoner Arbeitsgruppe um Adolfo Bronstein werden die Ergebnisse einer kleinen prospektiven Studie bezüglich der Auslösung von Migräneattacken im Zusammenhang mit einer vestibulären Stimulation (vestibulärer Drehstuhl, bzw. kalorische Testung des horizontalen Bogenanges) berichtet. Insgesamt wurden bei 123 Patienten mittels eines Fragebogens und eines Interviews die Migräne-Kriterien abgefragt. 79 dieser Patienten wurden vestibulär mittels Drehstuhl-Test und kalorischer Stimulation untersucht. 44 Patienten wurden nicht vestibulär stimuliert und dienten als Kontroll-Gruppe. Mittels eines zeitnahen Telefonates wurde dann abgefragt, in wie weit es in den 24 Stunden nach der Untersuchung zu einer Migräne-Attacke kam. 19 von 39 Patienten mit einer Migräne in der Vorgeschichte, die vestibulär stimuliert wurden, entwickelten innerhalb von 24 Stunden eine Migräneattacke, dagegen nur 1 von 21 Patienten mit einer Migräne in der Vorgeschichte in der Kontroll-Gruppe (keine

vestibuläre Stimulation). Dieser Unterschied war signifikant. Ein Großteil der Attacken (46%) war von Benommenheit, Unsicherheit und Schwindel begleitet. Bei einigen fingen Prodromal-Symptome der Migräneattacke schon während der vestibulären Stimulation an.

Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse dahin, dass die vestibuläre Stimulation einen direkten Einfluss auf die Migräne-triggerung hat, möglicherweise über die kortikalen Projektionen zum temporo-parietalen Kortex, bzw. direkte Verbindung der vestibulären Kerne zu den Raphe-Kernen im Mittelhirn. Eine Triggerung durch eine reine Stress-Antwort, ausgelöst durch die vestibuläre Testung, wird für weniger wahrscheinlich gehalten.

### Kommentar:

Insgesamt bringt diese Studie nichts Neues. Neben dem relativ kleinen Kollektiv, ergibt sich darüber hinaus noch das Problem, dass die Zahlen zwischen der Gruppe, die vestibulär untersucht wurden und die keine vestibuläre Testung erhielten, nicht balanciert sind und dar-

über hinaus das mittlere Alter mit 43 Jahren in der vestibulären Gruppe 7 Jahre niedriger lag als in der Kontroll-Gruppe, welches bei der altersabhängigen Prävalenz der Migräne schon zu einer Asymmetrie führen kann. Dass Migränepatienten empfindlicher auf Bewegungsreize reagieren, ist schon seit der Arbeit von Kayan und Hoot (Brain 1984) bekannt. Darüber hinaus ist eine Triggerung von migräneähnlichen Symptomen durch z.B. optokinetische Reizung auch schon von P. Drummond wiederholt beschrieben worden.

Weiter ist nicht wirklich ausgeschlossen, dass die vestibuläre Testung allein durch den dadurch induzierten Stress eine Attacke auslösen kann. Für Patienten, die als primäres Symptom Schwindel angeben und sich deshalb in eine spezialisierte Schwindelklinik begeben, sind jegliche vestibuläre Testungen, insbesondere aber kalorische Testung und Dreh-Test, angst-belegte Untersuchungen, so dass eine Triggerung durch diesen Effekt mehr als wahrscheinlich ist. (AS)

#### 4. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente

\*\*\*\* Jeong H-J, Chenu D, Johnson EE, Connor M & Vaughan CW. Sumatriptan inhibits synaptic transmission in the rat midbrain periaqueductal grey. *Molec Pain* 2008;4:54

##### Zusammenfassung:

Das mesenzephalere periaquäduktale Grau (PAG) ist das Ursprungsgebiet eines wichtigen antinozizeptiven Systems, welches über die rostrale ventromediale Medulla (RVM) in den spinalen Trigeminuskern (Subnucleus caudalis) und das Rückenmark projiziert. Analgetika wie Opiate und Cannabinoide entfalten ihre analgetische Wirkung zum Teil über die Hem-

mung GABAerger Neurone im PAG, die wiederum die Ausgangsneurone zur RVM hemmen (Prinzip der Disinhibition). Vorherige umfangreiche Arbeiten der gleichen Arbeitsgruppe zeigten, dass diesen Wirkungen zum großen Teil präsynaptische Mechanismen zugrunde liegen, d.h. durch die Hemmung der Freisetzung des inhibitorischen Transmitters GABA zustandekommen. Durch tierexperimen-

telle Arbeiten der Gruppe um P. Goadsby war bereits bekannt, dass nicht nur durch elektrische Stimulation des PAG sondern auch durch Mikroinjektion von 5-HT<sub>1B/D</sub>-Agonisten (Triptanen) die Antworten zentraler Neurone im Subnucleus caudalis auf Stimulation der Dura mater encephali gehemmt werden. Außerdem war bekannt, dass mehrere Subtypen von 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptorproteinen im PAG exprimiert werden. Die Autoren fragten deshalb, ob Triptane im PAG über einen ähnlichen Mechanismus wirken wie Opiate und welche 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptortypen dabei aktiviert werden müssen.

Die Untersuchungen wurden an Schnittpräparaten (Slices) des PAG der Ratte durchgeführt, wobei als Readout inhibitorische, durch Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren ausgelöste postsynaptische Ströme (IPSCs) gemessen wurden. Diese IPSCs wurden durch Serotonin (5-HT) und durch einen Wiederaufnahmehemmer von 5-HT (Fluoxetine) verringert (Kontrolle für den serotonergen Mechanismus), aber auch durch spezifische Agonisten für die Rezeptorsubtypen 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub>, nicht jedoch 5-HT<sub>1F</sub>. Umgekehrt wurde die Wirkung

von 5-HT durch 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Antagonisten aufgehoben. Sumatriptan (5-HT<sub>1B/D</sub>-Agonist) wirkte ähnlich wie 5-HT, und beide reduzierten außerdem postsynaptische exzitatorische Ströme durch non-NMDA-Rezeptoraktivierung.

Die Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass tatsächlich präsynaptische 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren im PAG die Transmitterfreisetzung aus den GABAergen (und zum Teil auch glutamatergen) Neuronen kontrollieren. Sumatriptan könnte somit ähnlich den Opiaten im PAG überwiegend disinhibierend wirken und das antinozizeptive System stärken.

#### Kommentar:

Die methodisch anspruchsvolle Arbeit zeigt erstmals klar die präsynaptische Wirkung von Triptanen im PAG, wie sie auch für die peripheren Terminalen der intrakraniellen Afferenzen und die zentralen Endigungen im spinalen Trigeminskern bekannt ist. Damit wird wiederum die Diskussion um die tatsächliche zentrale (und zudem supraspinale) Wirkung der Triptane bei der Migränetherapie belebt, die entscheidend von der Blut-Hirnschrankengängigkeit der Substanzen abhängt und

weitere Untersuchungen in dieser Richtung nahelegt. Zum anderen könnten durch diese Arbeit bestehende Hypothesen gestärkt werden, welche in einer Dysfunktion des Hirnstamms (einschließlich des PAG) den Ursprung der Migräneentstehung sehen, was Daten aus der funktionellen Bildgebung schon lange vermuten lassen (z.B. Bahra et al., Lancet 357, 2001). Die während der Schmerzattacke sichtbare - allerdings eher im Bereich der Brücke lokalisierte - Aktivierung könnte ein Abbild überaktiver inhibitorischer (z.B. eben GABAerger) Neurone sein, welche antinoizeptive absteigende Neurone hemmen und damit zu einer Schwächung

der antinoizeptiven Systeme führen. Wenn Triptane im Hirnstamm tatsächlich über einen präsynaptischen Mechanismus wirken, müsste diese Aktivität nach Gabe von (zentral wirkenden) Triptanen bzw. bei Beendigung des Migräneanfalls auch gar nicht verschwinden (was der Fall ist), da ja nicht die Aktivität der GABAergen Neurone sondern nur ihre Transmitterfreisetzung gehemmt wird. Ernüchternd sei angemerkt, dass auch die vorliegende elegante Untersuchung nicht zur Lösung der Frage beiträgt, welcher fehlgesteuerte Mechanismus für den Ursprung der Migräneattacke verantwortlich ist. (KM)

## 5. Migräne Akuttherapie

\*\* Aurora SK, Rozen TD, Kori SH, Shrewsbury SB. A randomized, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. Headache. 2009 Jun;49(6):826-37.

### Zusammenfassung:

In dieser randomisierten, doppelblinden und Placebo kontrollierten proof-of-principle Dosisfindungsstudie wurde die Effektivität und Tolerabilität eines Dihydroergotamin (DHE) Dosierraerosols bei 69 Patienten mit akuten Migräneanfällen unter-

sucht. Die Schmerzlinderung nach 2 Stunden lag bei den 2 verschiedenen Dosen (0,5 und 1,0 mg) zwischen 65 und 72 %, nach Placebo bei 33 %. Die Schmerzfreiheit nach 2 Stunden war der Placebogabe ebenso überlegen (~ 40 % vs. 7%). Der Effekt war nach 10, 15 und 30

min sehr rasch ausgeprägt. Die Schmerzlinderung nach 24 und 48 h war Placebo um 30 % überlegen. Insgesamt wurde die Medikation sehr gut vertragen.

#### Kommentar:

Der Gebrauch von Dihydroergotamin (DHE) ist in den letzten Jahren zugunsten der Triptane deutlich zurückgegangen, obgleich DHE ein sehr effektives Pharmakon in der Behandlung der akuten Migräne darstellt. Hier wurde die Wirksamkeit eines Dihydroergotamin (DHE) Dosieraerosols in der akuten Migräneattacke getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die 0,5 mg Dosis einen guten und schnellen Effekt auf die Schmerzlinderung, Schmerzfreiheit und nachhaltige

Schmerzlinderung zeigte. Mit dem Dosieraerosol soll eine nicht-invasive parenterale Gabe eines wirksamen Migränepharmakons zur Verfügung gestellt werden. In einer früheren Studie konnte gezeigt werden, dass s.c. DHE gegenüber Sumatriptan eine bessere Wirksamkeit in den Punkten Schmerzlinderung nach 24h und Kopfschmerzwiederkehr zeigte. Ob dies auch für das Dosieraerosol gilt, bleibt abzuwarten. Möglicherweise stellt die Dosieraerosolform eine Alternative bei denjenigen Migränepatienten dar, welche auf eine Triptantherapie nicht ansprechen. Weitere Studien sollten den Zeitgang des Effektes an einem größeren Patientenkollektiv herausarbeiten. (TB)

\* Landy S, White J, Lener SE, McDonald SA. Fixed-dose sumatriptan/naproxen sodium compared with each monotherapy utilizing composite endpoint of sustained pain-free/no adverse events. *Ther Adv Neurol Dis* 2009; 2: 135-141

#### Zusammenfassung:

Die fixe Kombination von Sumatriptan (85 mg) und Naproxen (500 mg) hat sich in zwei großen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien als wirksamer als die beiden Einzelsubstanzen erwiesen und ist dem-

entsprechend auch in den USA inzwischen für die Behandlung akuter Migräneattacken zugelassen worden. Die Wirksamkeit wurde anhand des konventionellen Endpunkts Schmerzfreiheit nach 2 Stunden beurteilt. In der hier vorgelegten post-hoc-



Analyse dieser beiden Studien sind die Daten nunmehr auf einen neuen Endpunkt hin untersucht worden. Es wurde der Anteil von Patienten bestimmt, die nach 2 Stunden schmerzfrei waren, dies ohne „Rettungsmedikation“ wenigstens 24 Stunden blieben und die für 5 Tage keine unerwünschten Ereignisse angegeben haben. Dieser sehr strenge Endpunkt wurde von 16% der Patienten mit der Kombination, von 11% der Patienten mit Sumatriptan, von 9% der Patientent mit Naproxen und von 7% der Patienten mit Placebo erreicht. Dieser Unterschied war für die Kombination signifikant. Auch in anderen Endpunkten (nahezu alle Kombinationen von Schmerzfreiheit bzw. Schmerzlinderung und Freiheit von unerwünschten Ereignissen innerhalb von 1 bis 5 Tagen) war die Kombination aus Sumatriptan und Naproxen signifikant besser.

#### Kommentar:

Diese Publikation an sich ist eine typische Marketing-Publikation mit 3 Autoren, die Mitarbeiter der Firma GSK sind, welche die Kombination aus Sumatriptan und Naproxen vertritt, und mit einem Ghostwriter, der ebenfalls von GSK be-

zahlt wurde. Dass die Kombination von einem Triptan und einem NSAR wirksamer ist als die Einzelsubstanzen ist auch in anderen Kombinationen untersucht und bestätigt worden. Im klinischen Alltag hat sich der Einsatz solcher Kombinationen bewährt, wobei offen ist, ob die gleichzeitige Einnahme besser ist als eine konsekutive innerhalb von Stunden.

Interessanter ist die Verwendung des sehr rigorosen Endpunkts von Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, keine Recurrence innerhalb von 24 Stunden und keine unerwünschten Ereignisse innerhalb von 5 Tagen. Dieser Endpunkt spiegelt nach Ansicht der Autoren die klinische Wirklichkeit und das Bedürfnis der Patienten am stärksten wieder. Hier ist allerdings zu fragen, ob ein Endpunkt, der nur von maximal 16% der Patienten erreicht wird, als klinisch relevant gelten kann. In der Beratung von Patienten sollte man vielmehr realistisch aufzeigen, welche Erfolge zu erwarten sind; der hier verwendete Endpunkt stellt da eher eine Utopie dar. Bemerkenswert ist, dass die Signifikanz und die Reihenfolge der Wirksamkeit unter den einzelnen Studienarmen (Kombination versus Sumatriptan versus

Naproxen versus Placebo) nie ändert, egal welchen Endpunkt man wählt. Schließlich erschließt diese Studie auch, wie weit wir noch von einer idealen Akuttherapie der Migräne entfernt sind, wenn das ideale Therapieziel nur von einem Sechstel

aller Betroffenen erreicht werden kann. Wahrscheinlich ist es auch gar nicht möglich, mit einer einzelnen Substanz die Mehrheit der doch sehr heterogenen Gruppe von Migränepatienten so perfekt zu behandeln. (SE)

\* Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. *Headache* 2009; 49: 1001-1004.

#### Zusammenfassung:

Es gibt insgesamt 3 randomisierte und placebokontrollierte Studien mit subcutanem Sumatriptan, sowie oralem Eletriptan und Zolmitriptan, die eindeutig gezeigt haben, dass die Einnahme eines Triptans während der Aura die nachfolgende Entwicklung von Kopfschmerzen nicht verhindert. Die Arbeitsgruppen aus Seattle und Boston wollten dieses Phänomen nochmal in einer kleinen offenen Studie untersuchen. Sie schlossen 19 Migränepatienten, die eine Migräne mit Aura hatten, ein. Jeder Patient sollte 8 konsekutive Migräneattacken mit 100 mg Sumatriptan behandeln. 3 Attacken konnte der Patient bezüglich der Medikamenteneinnahme behandeln wann immer er wollte. Eine Attacke sollte 4

Stunden nach Beginn der Kopfschmerzen behandelt werden, 2 Attacken innerhalb von einer Stunde nach Schmerzbeginn und 2 Attacken während der Aura-phase bevor der Kopfschmerz auftrat. Alle Patienten dokumentierten die Intensität der Kopfschmerzen und eine Allodynie falls vorhanden. Sumatriptan verhinderte die Entwicklung von Kopfschmerzen bei 89% der Attacken, wenn es während der Auraphase eingenommen wurde. Schmerzfrei nach 2 Stunden waren 79% der Patienten, wenn sie innerhalb einer Stunde das Triptan einnahmen. Dies war nur bei 21% der Attacken der Fall, wenn 4 Stunden abgewartet wurde. Allodynie fand sich bei 5% der Attacken, bei denen das Triptan während der Aura eingenommen wurde, bei 21%,

wenn die Behandlung früh erfolgte und bei 74%, wenn die Behandlung spät erfolgte.

#### Kommentar:

Auf den ersten Blick scheint diese Studie die bisherige Erkenntnis zu widerlegen, dass Triptane während der Auraphase eingenommen, die Entwicklung von Kopfschmerzen nicht verhindern können. Es muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass es sich hier um eine

offene Studie handelt, bei der die Erwartungshaltung extrem hoch ist. Die anderen 3 Studien, die dieses nicht fanden, waren nicht nur doppelblind sondern hatten auch deutlich größere Patientenzahlen. Daher gibt es im Moment keinen Grund die Empfehlung der DGN und DMKG zu ändern, die eindeutig aussagt, dass Triptane nicht während der Auraphase eingenommen werden sollten. (HCD)

\*\*\*\*\* Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol.* 2009;8:718-723

#### Zusammenfassung:

Es gibt viele indirekte Hinweise darauf, dass die Migräneaura durch eine „cortical spreading depression“ verursacht ist. Tonabersat ist ein neues Medikament, das ursprünglich als Antiepileptikum entwickelt wurde. Es ist ein sogenannter gap junction blocker, der in Tierexperimenten spreading depression hemmen kann. Daher müsste theoretisch diese Substanz auch in der Lage sein die Aura bei Patienten mit einer Migräne mit Aura zu beeinflussen. In die Studie wurden 39 Patienten

eingeschlossen. Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Cross-over Studie. Die Patienten erhielten entweder 40 mg Tonabersat oder Placebo. Einschlusskriterium war mindestens eine Migräneattacke mit Aura pro Monat in den letzten 3 Monaten. Die Patienten wurden gebeten ein Kopfschmerztagebuch zu führen und Migräneattacken mit und ohne Aura und andere Kopfschmerzen zu dokumentieren. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion von Auren mit oder ohne Kopfschmerzen und

eine Reduktion der Migräneta-ge. Die Patienten erhielten Verum oder Placebo für 12 Wochen. Dann erfolgten eine 4-wöchige Auswaschphase und dann die jeweils gegenteilige Behandlung. Für 31 Patienten standen am Schluss Daten für die Auswertung zur Verfügung. Die mittlere Häufigkeit von Auren ging von 3,2 in 12 Wochen unter Placebo auf eine Attacke pro 12 Wochen unter Tonabersat zurück. Die Häufigkeit von Migräne mit Kopfschmerzen wurde nicht beeinflusst. Tonabersat wurde insgesamt gut vertragen.

#### Kommentar:

Diese Studie ist für das Verständnis der Pathophysiologie der Migräne außerordentlich wichtig. Sie zeigt nämlich, dass es durch einen gap junction

inhibitor möglich ist die Häufigkeit von Migräneauraen zu reduzieren, während die Häufigkeit von Kopfschmerzattacken nicht beeinflusst wird. Daraus ergibt sich natürlich die Frage inwieweit Aura und Kopfschmerzen notwendigerweise pathophysiologisch verknüpft sind. Diese gut durchgeführte doppelblinde randomisierte Studie reproduziert die Ergebnisse von offenen Studien mit Lamotrigin, die ebenfalls eine Reduktion der Auren aber keine Reduktion von Kopfschmerzen fanden. Da Tonabersat allerdings in 2 anderen unabhängigen placebokontrollierten Studien ebenfalls keine migräneprophylaktische Wirkung hatte, ist es sehr unwahrscheinlich, dass dieses Medikament auf den Markt kommt. (HCD)

\*\*\*\* Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, Kaniecki RG, Lener SE, White JD, Nelsen AC. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. Cephalalgia 2009;29:826-836.

#### Zusammenfassung:

In der Publikation werden 2 vom Design her identische Studien vorgestellt. Es handelt sich um randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte crossover

Studien (n=570 und n=565 Patienten), die an insgesamt 105 Zentren in den USA durchgeführt wurden. Die Patienten behandelten 4 konsekutive Migräneattacken innerhalb der 1.

Stunde nach Schmerzbeginn (leichte Schmerzen) entweder mit dem Kombinationspräparat Sumatriptan/Naproxen Natrium 85/500 mg oder mit Placebo. Es gab 5 verschiedene Behandlungsgruppen/Behandlungsarme:

bei 4 Gruppen wurden je 3 Attacken mit dem Medikament und eine Attacke mit Placebo (zufällige Einstreuung) behandelt, bei einer Gruppe hingegen wurden alle Attacken mit dem aktiven Medikament behandelt. Folgende Wirksamkeitsdaten wurden dem Patiententagebuch entnommen: Kopfschmerzintensität, Nausea, Erbrechen, Foto- und Fonophobie, Gebrauch von Ausweichmedikation innerhalb von 24 Stunden. Zusätzliche primäre Endpunkte waren Schmerzfreiheit nach 2 Stunden und anhaltende Schmerzfreiheit bis zu 24 Stunden (ohne Gebrauch von Ausweichmedikation).

Betrachtet man alle Attacken gemeinsam wurde Schmerzfreiheit nach 2 Stunden bei 52% bzw. 50% der mit dem Medikament behandelten Attacken bzw. 25% bzw. 20% der mit Placebo behandelten Attacken erreicht. Anhaltende Schmerzfreiheit über 24 Stunden bestand in der aktiven Behandlungsgruppe bei 37% bzw. 34% der

Attacken im Vergleich zu 17% bzw. 12% in der Placebogruppe. Betrachtet man den Einzelpatienten berichteten mehr als die Hälfte der Patienten (55% bzw. 52%) Schmerzfreiheit innerhalb von 2 Stunden bei 2 von 3 Attacken, welche mit der aktiven Substanz behandelt worden waren. Schmerzfreiheit über 24 h hielt bei ca. 1/3 (35.7% bzw. 32.6%) der Patienten bei mindestens 2 von 3 der behandelten Attacken an.

#### Kommentar:

Bereits in mehreren in den USA durchgeführten großen randomisierten doppelblinden Studien konnte eindeutig belegt werden, dass die Kombination von Sumatriptan mit Naproxen besser wirksam ist als eine Monotherapie und dass auch das Auftreten eines Wiederkehrkopfschmerzes reduziert werden kann. Diese Studienergebnisse hatten zur Zulassung des Medikamentes Treximet® (Sumatriptan 85 mg und Naproxen Natrium 500 mg) in den USA geführt.

Insgesamt ist die Studie sauber durchgeführt, die Ergebnisse sind interessant, da nicht nur alle behandelten Attacken analysiert wurden sondern auch bei jedem Einzelpatienten die Konsistenz des Ansprechens beur-

teilt wurde. Nachdem die Möglichkeit, ein Plazebo zu erhalten (nur bei jeder 4. Attacken bzw. in einem Behandlungsarm keine Plazebogabe) sehr gering war,

war die Erwartungshaltung der Patienten sicher hoch, was das Ergebnis möglicherweise positiv beeinflusst hat. (GS)

## 6. Migräne Prophylaxe

\*\* Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. Clinical Neuropharmacology 2009;00:0-00

### Zusammenfassung:

Diese offene Studie untersuchte randomisiert, prospektiv die Wirkung von Venlafaxin (n=47) einem selektiven Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer mit einer mittleren Dosis von 72,8 mg und Escitalopram (n=58) einem reinen Serotonin Wiederaufnahmehemmer mit einer mittleren Dosis von 12,4 mg hinsichtlich ihrer prophylaktischen Wirkung bei Patienten mit Migräne. Bei keinem der eingeschlossenen Patienten bestand eine affektive Störung oder eine Angststörung. Dies wurde mit dem HADS und dem Becks Inventar beim Screening ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden 76 Frauen und 17 Männer im mittleren Alter von 32,4 ( $\pm 7,8$ ) Jahren. Ausgewertet wurden nach 3 Monaten Be-

handlung Attackenfrequenz und -dauer, Schmerzintensität, Fehlzeiten am Arbeitsplatz sowie der MIDAS. Unter beiden Substanzen kam es zur signifikanten Reduktion der Parameter, jedoch deutlich ausgeprägter unter der Einnahme von Venlafaxin im Vergleich zum Escitalopram. Gegenüber der Baseline gingen unter Venlafaxin die Kopfschmerzstage von 8,9 auf 5,1 Tage zurück (p 0,0001), unter Escitalopram von 9,2 auf 6,6 Tage (p 0,026). Vom Nebenwirkungsprofil war Escitalopram (kein Dropout) gegenüber Venlafaxin (12 Abbrecher) im Vorteil.

### Kommentar:

Wie zu erwarten, war die migräneprophylaktische Wirkung des SNRI Venlafaxin besser als die des SSRI Escitalopram. Es

ist erfreulich, dass nochmals Studien zu diesen Substanzen durchgeführt werden, nachdem zu Venlafloxin bislang nur eine positive plazebokontrollierte Studie vorlag [1]; zu Escitalopram liegen überhaupt keine Studien vor. Insgesamt ist die Studienlage zur Prophylaxe mit Antidepressiva immer noch dünn, wenn man von der alten Substanz Amitriptylin absieht. Wünschenswert sind placebo-kontrollierte prospektive ran-

domisierte Studien mit größerer Patientenzahl. Bedacht werden muss jedoch, dass prinzipiell die Gefahr eines Serotoninsyndroms sowohl bei SNRI als auch bei SSRI besteht, wenn diese Substanzen gemeinsam mit Triptanen eingesetzt werden, so dass man als Kliniker eher geneigt sein wird, Venlafloxin und Escitalopram nur dann einzusetzen, wenn zusätzlich eine behandlungsbedürftige Depression vorliegt. (CG)

*1. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. Headache. 2005;45:144-52.*

\* Cruz MJ, Valencia I, Legido A, Kothare SV, Khurana DS, Yum S, Hardison HH, Melvin JJ, Marks HG. Efficacy and tolerability of topiramate in pediatric migraine. *Pediatr Neurol.* 2009 Sep;41(3):167-70.

#### Zusammenfassung:

Diese monozentrisch angelegte retrospektive Beobachtungsstudie untersucht das klinische Ansprechen von 37 pädiatrischen Patienten (Altersspanne 7,3-20,5 Jahre) mit Migräne auf eine prophylaktische Medikation mit Topiramate, wobei keine Differenzierung zwischen Migräne mit und ohne Aura vorgenommen wurde. Die durch-

schnittliche Zahl der Kopfschmerztage/Monat betrug initial  $15 \pm 7$  und  $3 \pm 3,4$  nach Behandlung, wobei der Behandlungszeitraum leider nicht genauer angegeben ist. Ein gutes Ansprechen auf die Medikation ( $>50\%$  Reduktion der Ausgangs-Kopfschmerz-Frequenz) erreichten 76% der Patienten. 27% der Patienten klagten über Nebenwirkungen,

wobei erwartungsgemäß unter höheren Dosen Topiramate (> 2mg/kg/Tag) über mehr Nebenwirkungen berichtet wurde. Dabei traten bei 5 Patienten kognitive Defizite, bei 3 Patienten Benommenheit, bei 1 Patienten Parästhesien und bei einem weiteren eine Anhidrose auf. Die Autoren folgern aus diesen Ergebnissen, dass Topiramate eine gute Alternative zur Behandlung der Migräne im Kindesalter darstellt.

#### Kommentar:

Migräne im Kindesalter stellt ein häufig unterschätztes Gesundheitsproblem dar. Die Therapieoptionen der pädiatrischen Kopfschmerzen resultieren vorwiegend aus der Übertragung der Daten erwachsener Patienten. Allerdings existieren bereits auch zwei Placebo-kontrollierte prospektive Studien an jeweils 44 [1] bzw. 162 [2] Kindern zur Wirksamkeit von Topiramate, so dass eine retrospektive Studie, wie von den Autoren durchgeführt, keinen entscheidenden Erkenntnisgewinn erbringt. Zudem weist die Studie einige methodische Mängel auf. So wird z.B. leider nicht genauer aufgeführt was die Patienten an Akutmedikation einnehmen. Das ist v.a. insofern wichtig, da

30% der eingeschlossenen Patienten mindestens 15 KS-Tage zu Beginn der Studie aufwiesen, und damit die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllten. Ein möglicherweise damit verbundener Übergebrauch an Akutmedikation wird leider durch die Autoren überhaupt nicht thematisiert. Ein zweites Problem stellt das inhomogene Alter der Patienten dar. Mit einer Spanne von 7 bis 20,5 Jahren kann eigentlich keine Aussage über pädiatrische Patienten im Allgemeinen getroffen werden, weil zumindest ein Teil der 37 Patienten von der Entwicklungsstufe wohl eher Erwachsenen gleichzusetzen ist. Die Studienpatienten dieser Untersuchung erreichen nach prophylaktischer Einnahme von Topiramate eine beeindruckende Besserung der Kopfschmerz-Tage von durchschnittlich 15 auf 3 Tage. Das liegt sicherlich über den bei erwachsenen Patienten gefundenen Ansprechraten. Leider gehen die Autoren auf diesen Punkt nicht ein, wobei ja bereits aus anderen pädiatrischen Studien bekannt ist, dass bei Kindern mit einem ausgesprochen hohen Placebo-Effekt zu rechnen ist. Außerdem wird nicht erwähnt inwieweit auch zusätzliche nicht-



medikamentöse Therapieverfahren zum Einsatz gekommen sind, die ja bekanntermaßen im pädiatrischen Patientenkollektiv exzellente Ansprechraten zeigen und eindeutig als Therapie 1. Wahl anzusehen sind. Interessanterweise konnte in dieser Studie kein signifikanter Gewichtsverlust unter Topiramamat festgestellt werden, was ja in der erwachsenen Population zumeist einen gewollten Nebeneffekt der Medikation darstellt, bei Kindern aber durchaus problematisch sein könnte. Diskussions-

würdig ist sicher auch das Auftreten kognitiver Defizite. Gerade bei jungen Patienten, die diese Defizite nicht besonders gut einordnen können, muss man sicher auch nach dieser Studie zurückhaltend bei der Verschreibung von Topiramamat bleiben und die Eltern ausführlich über diese Problematik aufklären. Der Einsatz von Topiramamat zur Migräneprophylaxe bei Kindern ist auch nach dieser Studie nicht als Mittel erster Wahl anzusehen. (DH)

*1. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2007 Jul;22(7):829-35.*

*2. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J; Topiramate Pediatric Migraine Study Investigators. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2005 Nov-Dec;45(10):1304-12.*

\*\* Goadsby PJ, Ferrari MD, Csanyi A, Olesen J, Mills JG. on behalf of the Tonabersat TON-01-05 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of the vertical spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. Cephalalgia, 2009, 29, 742-750

#### Zusammenfassung:

In der Arbeit von Goadsby et al. wird Tonabersat als eine mögliche neue Substanz in der Migrä-

neprophylaxe untersucht. Tonabersat hemmt tierexperimentell die kortikale „spreading depression“. Da diese als wahrschein-

lich unterliegender Mechanismus zur Entstehung von Migräneattacken angesehen wird, ist diese Substanz in der Migräneprophylaxe von besonderem Interesse. Mit einem randomisierten doppelblinden placebo-kontrollierten multizentrischen Parallelgruppendesign wurden insgesamt 160 Patienten eingeschlossen, 124 randomisiert, letztlich 65 placebobehandelte und 58 Verum behandelte Patienten analysiert. Im dritten Behandlungsmonat lag die Responder-Rate, definiert mit einer 50%-igen Risikominderung für Migräneattacken, bei 62% für Verum und ungewöhnlich hoch bei 45% für Placebo. Die hohe Placeborate hat letztlich eine klare Aussage bzgl. der Wirksamkeit in dieser Studie verhindert. Tonabersat konnte nicht als wirksames Mittel in einer signifikanten Reduktion von Migränekopfschmerzen bzgl. des primären Endpunktes nachgewiesen werden. Für eine Reihe von sekundären Endpunkten ließ sich hingegen eine Effizienz belegen.

#### Kommentar:

Tonabersat ist ohne Zweifel eine hochinteressante Substanz. Tonabersat wird als neuer „Gap-Junction“ Modulator in der Mi-

gräneprophylaxe angesehen. Insbesondere verspricht man sich eine Wirksamkeit bei der Migräne mit Aura. Inzwischen liegen größere Studien vor, zum Beispiel von Silberstein et al., Cephalalgia, 2009, 29 (Suppl. 2), 17-27. In einer weiteren Studie zu dieser Substanz (Hague et al. Lancet Neurology, 2009) wurden selektiv 39 Patienten mit Migräne mit Aura mit 40 mg Tonabersat behandelt. In dieser Studie fand sich eine signifikante Reduktion der Migräne mit Auraattacken. Schlussfolgerung war, dass Tonabersat prophylaktisch auf Migräne mit Aura, jedoch nicht auf Migräne ohne Aura wirkt. Insgesamt kann man den derzeitigen Stand damit wie folgt zusammenfassen: Tonabersat ist eine interessante Substanz in der Prophylaxe von Migräne mit Aura Patienten, sowohl konzeptionell wie auch von der Datenlage her, wie auch für weitere Forschungsprojekte. Diese hier zu beurteilende Studie von Goadsby et al. leidet insbesondere an zu geringen Fallzahlen und einer fehlenden Differenzierung von Migräne ohne und Migräne mit Aura Patienten. Tonabersat wird in der Behandlung von Migräne ohne Aura wahrscheinlich keine Rolle spie-

len, es stehen ausreichend Substanzen mit wahrscheinlich besserer Wirksamkeit zur Verfügung. Insgesamt bedarf es weiterer multizentrischer Studien bei Patienten mit Aura, um diese

Ergebnisse weiter abzusichern, gemäß dem Titel einer kürzlich erschienen Arbeit: „Tonabersat for migraine prevention: new life or last gasp?“ (WP)

## 7. Kopfschmerz vom Spannungstyp

\*\*\*\* Holroyd KA, Labus JS, Carlson B. Moderation and mediation in the psychological and drug treatment of chronic tension-type headache: The role of disorder severity and psychiatric comorbidity. *Pain* 2009,143:213-222.

### Zusammenfassung:

Die Autoren untersuchten, inwieweit die Schwere der Erkrankung (Tagebuch) und das Ausmaß der psychiatrischen Komorbidität (Fragebogen) die psychologische und medikamentöse Behandlung von Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (CTTH) beeinflussen. 169 CTTH-Patienten (ICHD-Diagnose) erhielten in einem randomisierten Untersuchungsdesign eine von vier gebräuchlichen Therapien: antidepressive Medikation (TCA) mit Amitriptylin oder Nortriptylin, Placebo, kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) plus Placebo, CBT plus TCA. Die Baseline-messung dauerte einen Monat, die Therapiephase zwei Monate und die Evaluationsphase sechs

Monate. Im ersten und letzten Monat führten die Patienten ein Kopfschmerztagebuch und bearbeiteten psychometrische Instrumente, die die Kopfschmerzbeeinträchtigung, Depression und Angst sowie die Selbstwirksamkeitsüberzeugung erhoben. Im zweiten und dritten Monat erhielten sie drei einstündige medikamentöse oder psychologische Therapiesitzungen (mit ausführlicher Anleitung für häusliche Übungen).

Es zeigte sich, dass der CTTH-Schweregrad und das Vorhandensein einer Angst- oder Depressionsdiagnose alle vier Behandlungsformen beeinflussen:

I. Unter einem hohen CTTH-Schweregrad besserten sich die Kopfschmerzen.

II. Unter einer Angst- oder Depressionsdiagnose besserte sich die Beeinträchtigung durch die Kopfschmerzen.

III. Patienten mit niedrigem CTTH-Schweregrad und ohne psychiatrische Diagnose erzielten kaum Erfolge.

IV. Bei hohen Schweregraden oder psychiatrischer Diagnose waren keine Placebowirkungen festzustellen (vice-versa = gute Wirkungen).

V. Die Verbesserungen in der CBT- und CBT/TCA-Bedingung wurden bzgl. der Kopfschmerzaktivität völlig und bzgl. der Kopfschmerzbeeinträchtigung teilweise durch Veränderungen in der Selbstwirksamkeitsüberzeugung der Patienten vermittelt.

VI. Diese Verbesserungen erzielten auch Patienten mit einem hohen CTTH-Schweregrad.

#### Kommentar:

Mit einem geschickten Design und großartiger Expertise gelingt es den Autoren, etwas mehr Ordnung zu schaffen hinsichtlich der Bedeutung von Patienten- und Therapiemerkmalen für die Behandlung von CTTH-Patienten. So sehen sie in der Schwere der Kopfschmerzen und der Komorbidität des Pati-

enten wesentliche Moderatoren für den medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieerfolg. Dieser Erfolg sei zudem wesentlich davon abhängig, wie es gelingt, bei dem Patienten die Selbstwirksamkeitsüberzeugung zu verbessern (Mediator). Darüber hinaus lassen die Ergebnisse den Leser an einigen weit verbreiteten Grundüberzeugungen zweifeln: So trifft z.B. danach die Annahme, dass die Kombination von kognitiv-behavioralen und medikamentösen Interventionen den Einzelformen überlegen ist, nur bei Patienten mit niedriger Kopfschmerzbelastung zu. Unter hohen Belastungen sind die Effekte bei Mono- und Kombinationstherapie gleich gut. Dies impliziert auch, dass der analgetische Effekt der TCA's zum großen Teil unabhängig ist von dem Vorhandensein einer Depression oder Angst. Eine weitere wichtige Erkenntnis ist die Abhängigkeit der Placebowirkung vom Schweregrad der Erkrankung und der Komorbidität. Deckeneffekte können für all diese differentiellen Wirkungen nicht verantwortlich sein, da alle Patienten an mehr als 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen und somit genug Veränderungspotential hatten. Die Kon-

sequenzen dieser Studie für weitere Studiendesigns (= Subgruppenbildung) und die kognitiv-behaviorale Therapie des CTTH (= Fokussierung auf die Variable ‚Selbstwirksamkeitsüberzeugung‘) liegen auf der Hand. Die Lektüre des Originals

ist sehr empfehlenswert. Die strikte Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Schwere der Erkrankung konnte von unserer Arbeitsgruppe für die CBT mit Migränepatienten bestätigt werden. (GF)

## 8. Clusterkopfschmerz

\*\*\* Helund H, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a meta-analysis of two studies. *Headache* 2009; 49:1315-32

### Zusammenfassung:

Die Wirksamkeit von Zolmitriptan in der Dosierung von 5 und 10 mg wurde gegenüber Placebo in zwei doppelblinden, randomisierten Studien im Crossover-Design untersucht [1,2] deren Probandenzahl jedoch zu gering war, um jeweils Subgruppenanalysen vornehmen zu können. Diese Lücke füllt jetzt eine Metaanalyse beider Studien, die praktisch nach dem gleichen Protokoll durchgeführt wurden. Insgesamt wurden in den Studien 121 Patienten im mittleren Alter von 43 Jahren behandelt, 100 davon Männer (64,5% mit episodischem und 35,5% mit chronischem Cluster). Zolmitriptan nasal 5 und 10 mg waren Placebo in der Schmerzredukti-

on nach 30 Minuten signifikant überlegen. Beim episodischen Clusterkopfschmerz kam es zum Ansprechen nach 30 Minuten bei 35,6% (Placebo), 51,7% (Z. 5mg) und 73,7% (Z. 10 mg). Das Ansprechen beim chronischen Clusterkopfschmerz war deutlich schlechter nach 30 Minuten mit 17,2% (Placebo), 41,97% (Z. 5 mg) und 40,7% (Z. 10 mg). Schmerzfreiheit wurde auch mit Zolmitriptan 10 mg in maximal 40% der Patienten erreicht, bezüglich der Schmerzfreiheit nach 10 Minuten war nur Zolmitriptan 10 mg Placebo überlegen. In keinen der beiden Studien wurden unerwünschte Nebenwirkungen berichtet. Die Studien belegen zudem, dass es auch beim Clu-

sterkopfschmerz Placeboeffekte gibt. Die Wirksamkeit unterschied sich nicht nach dem Geschlecht der Patienten.

#### Kommentar:

Die Wirksamkeit der Akuttherapie unterscheidet sich intuitiv aus der klinischen Erfahrung zwischen episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzpatienten ebenso wie das Ansprechen auf die Prophylaxe. Zu diesem Aspekt gab es bislang kaum belastbare Literatur. Der Eindruck der deutlich schwierigeren Behandlung des chronischen Clusters ist korrekt. Die Ansprechraten auf Zolmitriptan nasal ist deutlich niedriger als beim episodischen Clusterkopfschmerz. Im Gegensatz zum episodischen Clusterkopfschmerz kann man es sich nach diesen Daten getrost sparen, die Dosis zu verdoppeln, es kommt nicht zur Steigerung der

Wirksamkeit, sondern handelt sich wohl um ein grundsätzliches Phänomen beim chronischen Clusterkopfschmerz. Die Auswertung lehrt, dass bei besonders schwer betroffenen Patienten eine raschere Schmerzfreiheit durch Verdopplung der Therapiedosis in der Akutbehandlung erreicht werden kann, problematisch an diesem Konzept dürfte der Anstieg der ohnehin exorbitanten Therapiekosten der Patienten sein, die Mühe haben werden Verordner für die doppelte Dosis zu finden. Es fehlt eine Studie, die Head-to-head die Wirksamkeit von Sumatriptan 6 mg s.c., Sumatriptan nasal 20 mg und Zolmitriptan mit der von Sauerstoff vergleicht. Möglicherweise ließen sich prospektive Kriterien der Wirksamkeit aus einer großen Untersuchung extrahieren. (CG)

1. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodic D, Tepper SJ, Sheftell FD et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double blind study. *Neurology* 2007;69:821-6

2. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006;63:1537-42

## 9. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

\* Allena M, Katsarava Z, Nappi G and the COMOESTAS Consortium. From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with a focus on Latin American countries. *J Headache Pain* 2009; 10:71–76

### Zusammenfassung:

Allena und Koautoren verstehen ihre Übersichtsarbeit als vorbereitende Initiative für ein von der Europäischen Kommission gefördertes Projekt zur Verbesserung des Informationsflusses und der Zusammenarbeit zwischen Europa und Lateinamerika und formulieren als Ziel, die relevanten epidemiologischen Daten zum MOH mit Fokus auf den Verhältnissen in Lateinamerika zu diskutieren. Hierzu wurden die persönlichen Literatursammlungen der Autoren zu diesem Thema durch Literaturrechen ergänzt und die identifizierten Artikel „nach ihrer wissenschaftlichen Validität, historischem Wert, Bedeutung, Relevanz und bequemen Verfügbarkeit („easy to access“) ausgewählt. Von 140 Arbeiten wurden 50 evaluiert. Ausgeschlossen wurden u.a. Artikel, die „keine wichtige Information lieferten oder in Reviews analysiert wurden, die selbst in dieser Übersichtsarbeit Eingang fan-

den. In einem kurzen geschichtlichen Abriss wird die Diagnose des MOH, vom Ergotamin-Kopfschmerz bis zu ICHD-II, dargestellt und Daten zur weltweiten MOH-Epidemiologie aus bekannten Reviews referiert.

Im kurzen Abschnitt zum Thema MOH in den lateinamerikanischen Staaten wird ausgeführt, dass hierzu kaum Daten vorliegen, da sich die zitierten Studien auf den „chronic daily headache“ beziehen und keine Daten zum MOH enthalten. Die Autoren glauben „indirekt aus der Angabe, dass 13% der Patienten einer Studie an wenigstens 16 Tagen im Monat symptomatische Medikation einnehmen“ ein Erkenntnisgewinn zum Thema MOH ableiten zu können. Angesichts des von den Autoren konstatierten „substantiellen Fehlens von Daten zu MOH in den lateinamerikanischen Ländern“ wurde in einer Pilotstudie an zwei spezialisierten Kopfschmerzzentren in Santiago (Chile) und Buenos

Aires (Argentinien) an 100 konsekutiven Patienten mittels eines hierfür entwickelten Erfassungsbogens zur MOH-Diagnose in 55% bzw. 70% der Fälle MOH diagnostiziert. Dieses Ergebnis, "which will be better analysed by the CO-MOESTAS consortium"... "confirm the higher prevalence of MOH in subjects attending headache clinics".

Im Weiteren konstatieren die Autoren, dass sich der MOH über die Zeit verändert habe. Für die USA zeige die Studie von Mathew et al. (Headache 2002; 30:634–638), dass sich Kombinationsanalgetika, die Butalbital, Koffein, Acetylsalicylsäure und Codein (kann auch fehlen) enthalten, als die Medikamente herausgestellt hätten, die am wahrscheinlichsten MOH verursachen würden. Mit dem Auftreten der Triptane hätte sich das Bild verändert, da diese ebenfalls MOH induzieren könnten, „typically, triptan-induced MOH appears 1 year after a drug has been commercialised“.

Abschließend wird kurz auf das Thema MOH bei Kindern und Jugendlichen eingegangen. Hierzu führen die Autoren u.a. die Studie von Hering-Hanit & Gadoth (Cephalalgia 2003;

23:332–335) an, die über einen täglichen oder fast täglichen Kopfschmerz im Zusammenhang mit einem exzessiven Koffeinkonsum berichteten. Das Durchschnittsalter von 9,2 Jahren lässt Allena und Koautoren zu dem Schluss kommen, dass dies „indicating that overuse may also begin very early“. Auf Basis einer großen kanadischen Fallserie zeige sich eine Prävalenz für den chronischen täglichen Kopfschmerz von 3%, die Hälfte davon weise einen Medikamentenübergebrauch auf.

#### Kommentar:

Die Übersichtsarbeit von Allena und Koautoren muss an ihrer eigenen Zieldefinition gemessen werden. Dieser wird sie weder methodisch (1-2) noch inhaltlich (3-9) gerecht.

Im Einzelnen:

1) Die angegebenen Kriterien für die Auswahl der in den Literaturrecherchen (mehrere?) identifizierten Artikel sind unklar. Was heißt „nach ihrer wissenschaftlichen Validität“ (wie wurde sie überprüft?), „historischem Wert“ (was ist dies im Kontext des MOH?), was ist der Unterschied zwischen „Bedeutung“ und „Relevanz“? Und stellt die „leichte Verfügbarkeit“ ein zu akzeptierendes Kriterium



für die Auswahl der in einem Review zu berücksichtigenden Literatur dar, wenn diese sowie schon auf Arbeiten in englischer, deutscher und spanischer Sprache beschränkt ist?

2) Ein Ausschluss von Arbeiten, die „keine wichtige Information lieferten“ bleibt ohne Definition, was wichtige Information sind, verschwommen, ebenso wie der Ausschluss von Primärpublikationen, die „in Reviews analysiert wurden, die selbst in dieser Übersichtsarbeit Eingang fanden“ ein fragwürdiges Procedere darstellt. Ein Review sollte sich der Aufgabe stellen, die wissenschaftliche Primärliteratur zu analysieren, zu referieren und nach einheitlichen, transparenten Kriterien zu werten.

3) Worauf stützen die Autoren die Aussage „dass die [MOH]-Prävalenz weltweit ansteige? In dem zitierten Review von Diener & Limmroth (Lancet Neurol 2004, 3:475–483) findet sich die Angabe „there is increasing evidence that the overuse of analgesics and subsequent MOH is not only prevalent in Europe and North America but is a growing problem in Asian countries—in China and Taiwan the prevalence is the same as in Europe“.

Dass aus einer zunehmenden Anzahl von Ländern Daten zur MOH-Prävalenz berichtet werden kann die Aussage einer „increasing prevalence“ nicht begründen. Auch im zweiten von den Autoren zitierten Review von Limmroth & Katsarava (Curr Opin Neurol 2004,17:301–306) finden sich hierzu keine Belege.

4) Die von Allena und Koautoren angekündigte „Diskussion der relevanten epidemiologischen Daten zum MOH mit Fokus auf den Verhältnissen in Lateinamerika“ unterbleibt, da es hierzu letztlich keine Daten zu geben scheint. Worin liegt dann aber der Sinn dieses Reviews? In der Erkenntnis, dass auch in beiden spezialisierten Kopfschmerzzentren in Santiago und Buenos Aires vergleichbar viele Patienten mit MOH anzutreffen sind, wie anderswo auf der Welt? Es ist zu hoffen, dass das von Europäischen Kommission geförderte Projekt relevantere Ergebnisse zeitigen wird.

5) Ergebnisse klinischer Fallserien (aus spezialisierten Kopfschmerzzentren) können aufgrund des immanenten Selektionsbias, der in seiner Größe zudem nicht abschätzbar ist, nicht ohne weiteres verallgemeinert werden. Notwendige

Hinweise hierauf fehlen im Review von Allena und Koautoren in den meisten Fällen.

6) Die Autoren zitieren die Studie von Meskunas et al. (Headache 2006, 46:766–772), die zeigte, dass in einem US-Kopfschmerzzentrum die relative Häufigkeit (von Meskunas et al. korrekterweise nicht als Prävalenz bezeichnet!) des (probable)MOH über 15 Jahre, wenn man die Anzahl Tabletten/Tag betrachtet, stabil (mit einem Trend zur Abnahme) blieb – die dabei verwendeten Medikamente sich aber substantiell veränderten. Desweiteren verweisen sie auf die Entwicklung eines MOH bei Übergebrauch verschiedener Triptane.

Für praktisch alle Analgetika und Migränemittel gibt es unabhängig von ihrer Wirkstoffzusammensetzung Berichte über das Auftreten von MOH. Unabhängig davon, ob die MOH-Häufigkeit auch mit der Verwendungshäufigkeit des Wirkstoffes in der Bevölkerung korrelieren könnte, wäre eine Erklärung, dass die Entwicklung eines MOH primär weniger mit der Verwendung bestimmter Wirkstoffe in Migräne- und Kopfschmerzmitteln, sondern eher mit der Häufigkeit und Dosierung bei einer vulnerablen

Subpopulation von Patienten mit Migräne und Spannungskopfschmerzen in Zusammenhang steht. Diese sehr nahe liegende Erklärung wird von den Autoren nicht einmal in Erwägung gezogen.

7) In epidemiologischen Studien ist nicht eindeutig zu entscheiden, ob eine häufige Medikamenteneinnahme Ursache oder Folge chronischer Kopfschmerzen ist. Hierauf weisen Autoren verschiedener Publikationen explizit hin, im Review von Allena und Koautoren bleibt diese wichtige Information leider unerwähnt.

8) Die Angabe, dass in Deutschland Ergotamin vom Markt genommen worden sei, ist unzutreffend. Tabletten mit 2 mg Ergotamin (Ergo-Kranit) sind in Deutschland weiterhin verfügbar.

9) Der Verweis auf die Studie von Hering-Hanit & Gadoth beim Thema MOH bei Kindern und Jugendlichen im Zusammenhang mit deren Koffeineinnahme ist irreführend, ebenso wie die Feststellung, dass dies auf einen bereits frühen „overuse“ hinweise. Hering-Hanit & Gadoth untersuchten in ihrer Studie nämlich den exzessiven Koffeinkonsum in Form von „cola drinks“, die kaum zu Arz-

neimitteln gerechnet werden können. Sie kann deshalb keinen Beitrag zur Bewertung des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch leisten.

In den Leitlinien der drei deutschsprachigen Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG und SKG) zur Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen (Straube et al.

Schmerz 2008, 22:531–543) ist formuliert, „die Frage, ob der Gebrauch verschiedener Substanzklassen (NSAR, Ergotamine, Triptane, Opioide) per se ein unterschiedliches Risikoprofil bzgl. der Entwicklung eines MOH birgt, ist noch unzureichend untersucht“. Diese Aussage ist nach wie vor gültig. (GH)

\*\*\* Bøe MG, Salvesen R, Mygland A. Chronic daily headache with medication overuse: a randomized follow-up by neurologist or PCP. *Cephalalgia* 2009; 29: 855-863.

#### Zusammenfassung:

Es besteht kein Zweifel, dass die einzig wirksame Therapie bei Patienten mit Kopfschmerzen bedingt durch Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln der Medikamentenentzug ist. Unklar ist allerdings wie die Weiterbetreuung dieser Patienten optimal erfolgen soll. Die Kollegen aus Norwegen schlossen ursprünglich 100 Patienten in eine prospektive Studie ein, wobei diese von ihren Medikamenten entzogen werden sollten und dann randomisiert entweder in einem Kopfschmerzzentrum durch einen Neurologen oder durch den Hausarzt betreut wurden. Für die Auswertung standen in der

Gruppe, die vom Neurologen nachbetreut wurden, 42 Patienten zur Verfügung und in der Gruppe, die vom Hausarzt weiterbetreut wurden 38 Patienten. Alle Patienten wurden während eines 3-tägigen stationären Aufenthaltes unter Kortisonschutz entzogen und wurden 4 Wochen später nochmals von einem Neurologen gesehen, der dann entschied, ob eine medikamentöse Prophylaxe notwendig war. Weitere Nachuntersuchungen erfolgten nach 3, 6 und 12 Monaten. Für keinen der Parameter ergaben sich Unterschiede zwischen den Patienten, die vom Neurologen und vom Hausarzt weiterbetreut wurden. Nach 3 Monaten wurden jeweils ein

Drittel aller Patienten als medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz eingestuft. Die Rückfallquote war mit 7 von 42 in der Gruppe, die vom Neurologen betreut wurden und 9 von 38, die beim Hausarzt behandelt wurden ebenfalls identisch.

#### Kommentar:

Diese Studie unterstellt auf den ersten Blick, dass es keinerlei Unterschied macht wer Patienten nach dem Medikamentenentzug nachbetreut. Diese Studie hat viele Ungereimtheiten. So sind beispielsweise nach 3 Monaten immer noch ein Drittel aller Patienten als Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz eingestuft und die Rückfallrate ist in beiden Gruppen relativ hoch. Die Stu-

die widerspricht auch eindeutig unseren Erfahrungen am Westdeutschen Kopfschmerzzentrum in Essen. Aus kassenrechtlichen Gründen durften wir früher vor Gründung des Zentrums Patienten, die wir von Medikamenten entzogen hatten, nicht ambulant weiterbetreuen. In der damaligen Zeit lag die Rückfallquote bei 40 bis 50% nach 3 Jahren. Seitdem wir die Patienten zusammen mit unseren Vertragspartnern im niedergelassenen Bereich systematisch weiterbetreuen können, hat sich die Rückfallrate halbiert. Daher ist der klare Appell des Referenten, dass diese Patienten von Neurologen und Schmerztherapeuten nachbetreut werden sollen. (HCD)

## 10. Verschiedenes

\*\* Gunreben-Stempfle B, Griebinger N, Lang E, Muehlhnas B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive Multidisciplinary headache treatment programm. Headache 2009;49:990-1000

#### Zusammenfassung:

Die Arbeitsgruppe aus Erlangen evaluierte an 42 Patienten mit Kopfschmerzen das dortige intensive, multidisziplinäre Therapieprogramm mit einer Gesamtdauer von 96 Stunden. Die

Patienten hatten im Mittel 20 Kopfschmerztage/Monat. Die Evaluation erfolgte im Mittel 22 Wochen nach Abschluss der Therapie. Die Therapieergebnisse wurden mit einer historischen Kontrolle verglichen. Dazu

wurden Daten einer eigenen Arbeit aus 2001 herangezogen, in der die hausärztliche Standardbehandlung mit Patienten aus einem 20 Stunden Therapieprogramm verglichen wurde [1]. Bei der Evaluation hatte sich gezeigt, dass die Therapiedauer von 20 Stunden nicht ausreichend wirksam war und es wurde postuliert, dass ein intensiveres Programm eine bessere Wirksamkeit zeigen könnte. Aus diesen Erfahrungen wurde ein 96 stündiges Therapieprogramm entwickelt. Das Programm enthält folgende Therapiebausteine: (Psycho)Edukation, PMR u. Physio/Sporttherapie in der Gruppe sowie Einzelsitzungen beim Psychologen, Neurologen und zum Biofeedback. Die Behandlung erfolgte zweimal in der Woche über 6 Stunden in 8 Wochen, also an 16 Therapietagen. Zur Auswertung erfolgte die Erhebung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-36), Depressivität (CES-D) und Chronizität (MPSS). Als Erfolgsparameter wurde eine Verbesserung von 50% gewertet. Das 96-Stunden Programm war hinsichtlich der Kopfschmerztage/Monat sowohl bei Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp als auch bei Migränpatienten der 20 Stundeninter-

vention und „usual care“ signifikant überlegen. Dies galt auch für die Responderrate, auch die Depressivität verringerte sich.

#### Kommentar:

Es war zu hoffen das gezeigt werden konnte, das eine 96 Stunden andauernde Intervention besser wirksam ist als eine 20 Stunden andauernde Intervention und „usual care“ auf der Primärversorgungsebene. Methodisch ergeben sich an der Studie eine Reihe von Kritikpunkten: Es fehlen Angaben zur Grundgesamtheit des im Studienzeitraum mit diesem Therapieprogramms behandelten Patientenkollektivs, die Patientenzahl von 42 Patienten, die sich auch noch über unterschiedliche primäre Kopfschmerzerkrankungen verteilen ist recht klein für valide Aussagen und allemal um diagnosebezogene Subgruppenanalysen vornehmen zu können. Zwischen beiden Studien ergaben sich eine ganze Reihe von Neuerungen (Neuaufgabe der ICHD, Einführung neuer Prophylaktika), zur eingesetzten Medikation finden sich leider keine Angaben. Es erstaunt, dass nur 43% der Patienten eine prophylaktische Medikation erhielten, aufgrund der durchschnittlich hohen Anzahl von

Kopfschmerztagen (20±9) wäre hier eine höhere Rate zu erwarten. Schwer nachvollziehbar ist, dass die Adhärenz der Medikation nach 22 Wochen bei 100% gelegen hat, das widerspricht sowohl der Literatur als auch unseren Erfahrungen in Essen mit deutlich höheren Patientenzahlen, zu erwarten wären hier ca. 50%. Aus der Arbeit ist nicht nachvollziehbar, wie viele Patienten unter Migräne litten und wie viele unter Kopfschmerz vom Spannungstyp oder beidem. Ob das MPSS gut geeignet ist die Chronizität primären Kopfschmerzpatienten zur Beurteilen ist sicher diskussionswürdig. Grundsätzlich ist der Vergleich mit historischen Daten als problematisch anzusehen, die wissenschaftlich wünschenswerte „saubere Lösung“ wäre – wie auch die Autoren schreiben – eine randomisierte prospektive Studie gewesen. Diese Studien sind allerdings schwer zu verwirklichen, da eine Förderung für die Durchführung solcher

Projekte nur mühsam zu erhalten ist. Aufgrund der hohen direkten und indirekten Kosten durch chronische Kopfschmerzerkrankungen sind kosten- und zeitintensive, tagesklinische und stationäre Behandlungen (sowohl in Schmerzkliniken und Rehabilitationskliniken) jedoch gerechtfertigt, wenn es gelingt deren Wirksamkeit zu belegen. Ist die Wirksamkeit der Therapieprogramme durch prospektiv erhobene Daten belegt, sollten die leidigen Diskussionen mit den Kostenträgern (Krankenkassen und Rentenversicherungen) dann auch endlich der Vergangenheit angehören. Die Arbeit von Gunreben-Stempfle et al. kann zur Hypothesengenerierung genutzt werden und liefert wichtige Hinweise für die Planung solcher Studien und die Inhalte der Therapieprogramme, den über allen Zweifel erhabenen Wirksamkeitsnachweis liefert sie leider noch nicht. (CG)

*1. Lang E, Kastner S, Neundörfer B, Bickel A. Effects of recommendations and patient seminars on effectivity of outpatient treatment for headache. Schmerz 2001;15:229-240*

\*\*\*\* Donnet A, Lantéri-Minte M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia* 2009;29:928-34

### Zusammenfassung:

Die Arbeit berichtet das klinische Bild von 22 Patienten mit primär schlafgebundenem Kopfschmerz (Hypnic Headache; HH) aus Frankreich. Die Patienten konnten aus einer nationalen Datenbank identifiziert und zur Evaluation in zwei tertiären Kopfschmerz-Zentren vorgestellt werden. Die Kopfschmerzintensität HH wurde 1988 erstmals beschrieben und wurde dann unter den „anderen primären Kopfschmerzen“ in die ICDH-II aufgenommen. Bevölkerungsbasierte Studien zur Häufigkeit existieren nicht. Die Patienten wurden nachuntersucht und mittels eines Fragebogens zur Klinik abgefragt, zusätzlich kamen HADS und HIT-6 zum Einsatz. Die Diagnose wurde nach klinischen Kriterien gestellt und dann mit den Vorgaben der ICDH-II 4.5 abgeglichen. 54% der Patienten waren Frauen, das mittlere Alter betrug 60,5 Jahren, ein Patient war jünger als 50 Jahre. 59% aller Patienten hatten eine persönliche Anamnese für Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp, 45% eine Migräne in der Familie. Die Mehrzahl der

Patienten (13) hatte ihre Attacken zwischen 2 und 4 Uhr in der Nacht, alle hatten die Kopfschmerzen nach Mitternacht, die mittlere Kopfschmerzdauer betrug 60 Minuten mit einer Streuung von 25 Minuten bis zu 3 Stunden. Zwei Patienten hatten am frühen Morgen eine weitere Attacke. Die mittlere Attackenfrequenz lag bei 23 Attacken im Monat (Streuung 5-30). Die Lokalisation ist variabel (bevorzugt einseitig, streng einseitig, frontal, temporal, periorbital u.a.) ohne dass sich eine klare Dominanz herausarbeiten lies. Die Kopfschmerzintensität war in mehr als der Hälfte der Patienten (13) moderat, bei 7 schwer und bei 2 Patienten leicht. Bei 4 Patienten bestanden als Begleitsymptome Übelkeit oder Lichtempfindlichkeit, Phonophobie berichtete kein Patient. 3 Patienten berichteten Augen tränen, Nasen laufen oder Nasenkongestion. 21 der Patienten werden von ihrem Kopfschmerz aus dem Bett geholt und beginnen nachts zu lesen, fern zu sehen, zu essen, zu trinken oder müssen urinieren (8 Patienten, bei keinem männlichen Patienten Nachweis einer

Prostatahyperplasie). Bei 4 Patienten wurde eine Schlafstörung berichtet. Die psychische Komorbidität scheint eher gering bis mäßig ausgeprägt. Beim Abgleich mit den ICHD-II 4.5 Kriterien wurden diese komplett nur von 50% der Patienten erfüllt. Nicht kriterienkonform waren die Kopfschmerzqualität (Fehlen einer dumpfen Kopfschmerzausprägung), die Kopfschmerzhäufigkeit, das Vorhandensein autonomer Begleitsymptome und der Beginn nach dem 50. Lebensjahr. Alle erfüllten das Auftreten aus dem Schlaf, das zum nächtlichen Erwachen führt. Bezüglich der Therapie wird von 3 Patienten Kaffeekonsum berichtet, bei 5 Patienten keine Attackentherapie und bei den anderen Analgetika (zum Teil mit Koffein). Prophylaktisch war nur ein Patient mit Lithium behandelt, 8 Patienten mit Oxetoron (einem in Frankreich verbreiteten Serotoninantagonistisch wirkendem Migräneprophylaktikum).

#### Kommentar:

Die größte Übersicht zur Klinik des HH publizierten Evers und Goadsby [1]. Diese umfasst neben deren eigenen Patienten auch alle bis dato publizierten Fälle, so dass diese französische

Arbeit einen Zugewinn darstellt, da sie eine Originalfallserie berichtet. Mit den jetzt insgesamt publizierten Fällen und auch unseren eigenen Erfahrungen müssen die Diagnosekriterien der ICHD-II kritisch überdacht werden. Daten, die eine eindeutige Zuordnung zu den TAKs begründen ließen gibt es noch nicht, jedoch eine ganze Reihe von Hinweisen. Die Kopfschmerzqualität scheint nicht ausschließlich dumpf drückend zu sein und es gibt Patienten, die autonome Begleitsymptome zeigen, auch scheint die Altergrenze nach dem 50. Lebensjahr etwas willkürlich, immerhin ein Viertel der Patienten ist bei Erkrankungsbeginn jünger. Zuverlässig scheinen die Patienten nicht nur wegen des Schmerzes zu erwachen sondern zu nächtlicher Aktivität „gezwungen“ zu werden, sie verharren nicht reglos im Bett und warten nur das Ende der Attacke ab. Auch in dieser Arbeit zeigt sich wieder das Ansprechen von Kaffee bei einem Teil der Patienten. Notwendig sind künftig systematische prospektive Untersuchungen zur Wirksamkeit von Lithium, Verapamil und Topiram; interessanterweise scheint es auch noch keine Therapiever-



suche zum Einsatz von Kortison zu geben, was jedoch bei einer gewissen Nähe zu den TAKs naheläge. Wo der HH seine endgültige diagnostische Zuordnung findet, bei den TAKs oder an anderer Stelle, bleibt weiter jedoch vorerst offen.

Die französischen Kollegen sind um die nationale Datenbank, in der Kopfschmerzpatienten erfasst und für solche Untersuchungen rekrutiert werden können, zu beneiden. Keine Klinik, die nur zwei oder drei dieser seltenen Patienten betreut kann

alleine Forschungsprojekte mit relevantem Output durchführen, wenn kein Netzwerk mit möglichem Zugriff auf weitere Patienten besteht. Ein ähnliches Projekt zum Aufbau einer Datenbank befindet sich in Kooperation mit der Nachwuchsforschungsgruppe der DMKG jetzt auf dem Weg. Möglicherweise trägt es dazu bei, die von den Autoren gewünschten bildgebenden Studien zur Pathophysiologie und Therapiestudien zum HH voranzutreiben. (CG)

*1. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic Headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. Neurology 2003;60:905-9*

\*\*\* Scher AI, Lipton RB, Stewart WF & Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. Cephalalgia 2009 . doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01913.x

#### Zusammenfassung:

In dieser Publikation nehmen Scher und Koautoren eine Neuauswertung eines Teils von Daten eines telefonisch in den Großräumen Baltimore, Philadelphia und Atlanta erhobenen Gesundheitssurveys vor, dessen Baseline-Befragung ursprünglich Ende 1997 bis Ende 1999 und die Follow-up Telefoninterviews von Dezember 1999 bis

Februar 2000 erfolgten. Diese Befragung wurde in Form einer „Fall-Kontroll-Studie“ ausgewertet. Als potentielle Fälle wurden die Befragten gewertet, die angaben, an > 180 Kopfschmerzattacken/Jahr zu leiden, als potentielle Kontrollen die Befragten, die zwischen 2 und 104 Kopfschmerzattacken/Jahr angaben. Beim Follow-up Interview (im Durchschnitt 11 Mo-

nate später) wurde versucht, mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines chronic daily headache (CDH) zu erfassen. Als auswertbare Fälle wurden nach dem Follow-up Interview die Befragten gewertet, die auch bei diesem Interview noch eine Attackenhäufigkeit an >180 Tagen/Jahr angaben und bei denen der Beginn des CDH vom Follow-up aus gerechnet nicht länger als 5 Jahre zurücklag. Als auswertbare Kontrollen (EM= episodic migraine) zufällig ausgewählte 4% aus den potentiellen Kontrollen der Baseline-Befragung, galten die Befragten, die auch beim Follow-up zwischen 2 und 104 Kopfschmerztage/Jahr angaben. Von den Fällen konnten 49% und von den Kontrollen 51% beim Follow-up nicht erreicht werden. Von den ursprünglich 1220 potentiellen Fällen, die für den Follow-up kontaktiert wurden, litten 698 nicht länger an CDH und 254 wurden ausgeschlossen, da das Auftreten ihres CDH länger als 5 Jahre zurücklag. Von den verblieben 806 potentiellen Fällen und 1220 potentiellen Kontrollen, konnten mit 206 Fällen bzw. 507 Kontrollen das Follow-up Telefoninterview geführt werden. Das Follow-up Interview beinhaltete Fragen zur

aktuellen „current“ Verwendung von Kopfschmerz- und Migränepräparaten (z.B. die drei am häufigsten verwendeten), die Verwendung von Schmerzmitteln für andere Schmerzen als Kopfschmerzen, etc. Danach wurden den Teilnehmern die gleichen Fragen gestellt für das Jahr, das dem Beginn des CDH vorausging („past“). Den Kontrollen wurde ein entsprechendes Jahr (recall) zufällig für den Zeitraum von 1-5 Jahren vor dem Follow-up Interview zugeteilt. Unter den Fällen (CDH) waren Frauen etwas häufiger als unter den Kontrollen (EM) (82% vs. 70%), im Durchschnitt etwas jünger, wiesen ein geringeres Bildungsniveau auf, waren häufiger unverheiratet (50% vs. 59 %) und lagen deutlich häufiger positiv im Depressionsscreening (45% vs. 21%). Die Fälle litten durchschnittlich an 275 Tagen/Jahr (Median 260 Tage/Jahr) an Kopfschmerzen, die Kontrollen an durchschnittlich 30 Tagen/Jahr (Median 24 Tage/Jahr). Im Durchschnitt bestand der CDH seit 2 Jahren. Fälle konsultierten wegen ihrer Kopfschmerzen häufiger einen Arzt als die Kontrollen (46% vs. 13%), wobei bevorzugt der Hausarzt (ca. 60%) aufgesucht wurde. Nach Adjustierung für

Alter, Geschlecht, Kopfschmerzdiagnose (gemäß ICHD-1) und Recall-Jahr (past) zeigte sich, dass die Fälle (CDH) ihre Kopfschmerzepisoden häufiger, früher (48 vs. 61 min) und mit mehr (verschiedenen) Medikamenten (im Durchschnitt mit 2.2 vs. 1.6) behandelten als die Kontrollen (EM). Wie zu erwarten, nutzten die Fälle Akutmedikation an mehr Tagen als die Kontrollen (18.3 vs. 2.6 Tagen), 23,3% der Fälle sogar täglich. Am häufigsten wurden von den Befragten die Verwendung von Paracetamol, Ibuprofen und koffeinhaltigen OTC - Kombinationspräparaten genannt. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Kopfschmerzdiagnose, Recall-Jahr und Anzahl der verwendeten (verschiedenen) Präparate blieb für die gegenwärtige Nutzung für Opioide ein Odds Ratio von 2.3 (95% CI: 1.3-3.9) der häufigeren Nutzung bei den Fällen gegenüber den Kontrollen und von 1.6 (95% CI: 1.0-2.7) für eine früher häufigere Nutzung für koffeinhaltige OTC-Kombinationspräparate (Fälle vs. Kontrollen). Nach Adjustierung war lediglich Ibuprofen (negativ) mit dem CDH-Status assoziiert.

#### Kommentar:

Die Arbeit von Scher und Koautoren beinhaltet eine Reihe von wichtigen Erkenntnissen:

I) Von den 1220 Befragten, die zum Zeitpunkt des Baseline-Interviews an >180 Kopfschmerzattacken/Jahr (durchschnittlich an 275 Tagen/Jahr) litten, reduzierte sich bei 698 von ihnen, das sind 57%, die Kopfschmerzhäufigkeit in solchem Umfang, dass sie nach ca. 11 Monaten während der Follow-up Befragung nicht mehr als CDH-Fälle zu werten waren. Auch wenn die Autoren hierzu keine Angaben machen, kann man annehmen, dass zumindest bei einem Teil der Betroffenen, dies ohne therapeutische Intervention erfolgte, also eine Spontanremission vorlag. Dies hat zweifelsohne Implikationen für unser Verständnis des CDH und ebenfalls des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch (MOH). Die Chronifizierung von Kopfschmerzen scheint sich bei einem größeren Teil der Betroffenen nicht nur unabhängig von einem Medikamentenübergebrauch zu entwickeln, sondern auch ohne therapeutische Intervention zu

remittieren. Bemerkenswert offen diskutieren Scher und Koautoren die unterschiedlichen Interpretationsmöglichkeiten der von ihnen vorgelegten Daten und unterscheiden sich damit wohltuend von anderen Arbeiten. Scher und Koautoren machen deutlich, dass ein Interpretationsansatz wäre, die dargestellten Assoziationen (Odds Ratios) auf methodische Artefakte wie „Recall-Bias“ (systematische Verzerrung zwischen Fällen und Kontrollen; CDH-Fälle dürften schon häufiger nach den von ihnen verwendeten Medikamenten befragt worden sein als die Kontrollen), umgekehrte Kausalität (z.B. häufige Medikamenteneinnahme aufgrund häufiger Kopfschmerzen und nicht häufige Kopfschmerzen aufgrund zu häufiger Medikamenteneinnahme) oder dem Confounding by Indication zurückzuführen.

II) Von den Autoren wird auch darauf hingewiesen, dass von Kopfschmerzen Betroffene, wenn sie zugleich unter Depressionen leiden, Medikamente bevorzugen, welche auch die Stimmung positiv beeinflussen Begleitende

andere Schmerz-zustände und Depression stellen wahrscheinlich selbst Risikofaktoren für die CDH Entwicklung dar und so könnten fälschlicherweise die von Betroffenen bevorzugten Medikamente mit dem CDH-Risiko in Verbindung gebracht werden, betonen Scher und Koautoren.

Einer kritischen Würdigung bedürfen allerdings auch einige Aspekte, die, angesichts des insgesamt methodenkritischen Ansatzes der Autoren, teilweise doch überraschen:

I. Die Auswahl der Confounder für die Adjustierung: In einer früheren Publikation diskutieren Scher et al. (Headache 2008; 48:16-25) zu der gleichen Befragung, dass ein BMI  $\geq$  30, Schnarchen, begleitende Schmerzzustände, Kopf- oder Nackenverletzungen u.a. potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung eines CDH darstellen. Es bleibt unklar, ob Scher und Koautoren bei den Auswertungen zur vorliegenden Publikation diese Confounder berücksichtigt haben oder nicht.

II. Auf Probleme, die sich aus der Wahl der Kontrollen, dem oberen cut-off point und in der Konsequenz aus einer

möglichen falschen Klassifikation ergeben, weisen die Autoren zwar hin, es fehlt aber die Diskussion ihrer möglichen Auswirkungen auf die Ergebnisse.

III. Ein möglicher Interviewer Bias bleibt unerwähnt.

IV. Bei der Interpretation von RCTs, den randomisierten klinischen Studien, wird üblicherweise zwischen statistischer und klinischer Relevanz der berichteten Ergebnisse unterschieden. Bei den wenigen Odds Ratio, die in der Arbeit von Scher und Koautoren überhaupt

statistische Signifikanz erreichten, lagen die unteren Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle bei 1,...! Die Diskussion zu ihrer Relevanz wird, wie auch in den meisten anderen Publikationen zu Ergebnissen epidemiologischer Studien zur Chronifizierung von Kopfschmerzen bzw. zu möglichen Risikofaktoren zur Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch, nicht einmal im Ansatz geführt. Dies trübt etwas den Wert dieses ansonsten informativen Artikels. (GH)

\*\*\*\* Lökk J. Dipyridamole-associated headache in stroke patients--interindividual differences? Eur Neurol. 2009; 62: 109-113.

#### Zusammenfassung:

Bei Patienten mit TIA und ischämischem Insult und hohem Rezidivrisiko wird die Sekundärprävention routinemäßig mit der Kombination aus Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol durchgeführt. Die tägliche Praxis wie auch die Ergebnisse der randomisierten Studien zeigen, dass Dipyridamol bei 15 bis 25% aller Patienten initial zu Kopfschmerzen führt. Die vorliegende Studie sollte prospektiv erfassen, welche Patienten möglicherweise ein besonderes Risiko

haben durch Dipyridamol Kopfschmerzen zu entwickeln. Aus diesem Grund nahmen 20 Stroke Units in Schweden an dieser Studie teil und rekrutierten Patienten mit ischämischem Insult und TIA. Die Patienten wurden gebeten über 10 konsecutive Tage ein Kopfschmerztagebuch zu führen. In die Studie wurden 174 Schlaganfallpatienten mit einem mittleren Alter von 70 Jahren eingeschlossen. 63% waren Männer und 37% waren Frauen. 40,2%, dies entspricht 70 Patienten, berichteten

über Kopfschmerzen. 21,3%, dies entspricht 37, berichteten mittelschwere bis schwere Kopfschmerzen. Sechs Patienten brachen die Medikation wegen Kopfschmerzen ab. Durchschnittlich nach 3 Tagen ließen die Kopfschmerzen nach. Patienten mit TIA's hatten ein signifikant höheres Risiko Kopfschmerzen zu erleiden als Patienten mit manifestem Schlaganfall. Es ergab sich auch ein Trend für ein höheres Risiko für jüngere Patienten und Frauen. Der Beginn der Therapie nach dem Schlaganfall spielte keine Rolle.

#### Kommentar:

Die vorliegende prospektive Studie belegt, was wir aus klinischer Erfahrung bereits wissen,

dass Dipyridamol eher bei jüngeren Patienten und bei Frauen zu Kopfschmerzen führt als bei Älteren und bei Männern. Neu ist allerdings die Beobachtung, dass Patienten mit TIA signifikant häufiger Kopfschmerzen entwickeln als Patienten mit Schlaganfall. Für den klinischen Alltag ist es extrem wichtig zur Erhaltung der Compliance die Patienten auf dieses Phänomen aufmerksam zu machen und insbesondere auf die Tatsache, dass die Kopfschmerzen in aller Regel nach 3 bis 5 Tagen abklingen. Eine gute Technik das Absetzen der Medikation zu vermeiden ist das Einschleichen der Therapie mit einer Dosis pro Tag in den ersten 3 Tagen. (HCD)

\*\*\* Evans RW, Mitsias PD. Headache at onset of acute cerebral ischemia. Headache. 2009; 49: 902-908.

#### Zusammenfassung:

Es handelt sich um eine Literaturübersicht zu der Frage, wie häufig Kopfschmerzen bei akuten cerebralen Ischämien auftreten. Unter den insgesamt 7 Studien, die dies bei Patienten mit TIA's untersuchten schwankte die Häufigkeit von Kopfschmerzen zwischen 16 und 36%. Die

11 Studien zur Häufigkeit von Kopfschmerzen bei einem akuten ischämischen Insult schwankten zwischen 8 und 34%. Damit sind Kopfschmerzen bei cerebralen Ischämien signifikant seltener als bei cerebralen Blutungen. Lakunäre Insulte machen signifikant seltener Kopfschmerzen als

Schlaganfälle anderer Ätiologie und Kopfschmerzen sind besonders häufig bei Ischämien im Posteriorversorgungsgebiet. Die Kopfschmerzen sind zum Zeitpunkt des Schlaganfalls am stärksten ausgeprägt und lassen dann in der Regel im Laufe der Zeit nach. Patienten mit vorbestehenden primären Kopfschmerzen haben ein höheres Risiko im Rahmen einer cerebralen Ischämie ebenfalls Kopfschmerzen zu entwickeln.

#### Kommentar:

Diese Übersichtsarbeit beweist zum wiederholten Male, dass Kopfschmerzen kein Symptom sind, was erlaubt, ohne Bildgebung eine cerebrale Ischämie von einer cerebralen Blutung zu differenzieren. Daher ist es weiterhin notwendig bei all diesen Patienten eine cerebrale Bildgebung durchzuführen. Wichtig ist auch die wiederholte Beobachtung, dass Kopfschmerzen bei Ischämien im Posteriorgebiet signifikant häufiger sind als im Media- und Anteriorversorgungsgebiet. (HCD)

\*\*\*\*\* Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. JAMA. 2009; 301: 2563-2570.

#### Zusammenfassung:

Die CAMERA-Studie in Holland hatte vor 9 Jahren erstmals in einer populationsbezogenen Untersuchung gezeigt, dass Frauen, die häufig Migräne mit Aura haben, ein erhöhtes Risiko für klinisch stumme Infarkte in der hinteren Schädelgrube aufweisen. Dieses Ergebnis konnte allerdings bisher nicht reproduziert werden. Die vorliegende Studie wurde in Island durchge-

führt. Es handelt sich um eine populationsbezogene Studie von Menschen der Geburtsjahrgänge 1907 bis 1935, die 1967 rekrutiert wurden und bei denen nach Migränensymptomen gefragt wurde. Die Population umfasste 4689 Personen und 57% waren Frauen. Zwischen 2002 und 2006, insgesamt 26 Jahre nach der Rekrutierung wurden bei allen Probanden Kernspintomografien des Gehirns durchge-

führt. Teilnehmer, die über Kopfschmerzen berichteten wurden systematisch nach Symptomen einer Migräne befragt. Danach wurden die Individuen eingestuft als Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura und nicht-migränöse Kopfschmerzen. Es wurden auch alle wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren erfasst. Der primäre Endpunkt war das Vorhandensein von klinisch stummen oder klinisch symptomatischen cerebralen Ischämien aufgeteilt nach kortikalen, subkortikalen und cerebellären Infarkten. Insgesamt wiesen 39,3% der Männer und 24,6% der Frauen cerebrale Infarkte auf. Frauen, die eine Migräne mit Aura hatten, hatten ein erhöhtes Risiko von cerebralen Ischämien, wobei dies nur für Ischämien im Kleinhirn galt. Die Odds Ratio betrug 1,9 und war statistisch signifikant. Für Frauen, die eine Migräne ohne Aura hatten und für Männer ergab sich kein Zusammenhang zwischen Migräne und cerebralen Ischämien. Dies galt auch für Personen, die nicht-migränöse Kopfschmerzen hatten.

#### Kommentar:

Die hier publizierte Studie ist deswegen extrem wichtig, weil sie die Ergebnisse der CAME-RA-Studie aus Holland an einer größeren Population reproduziert. Die Studie ist sauber gemacht, da die Auswertung der Kernspintomografien verblindet erfolgte. Leider wurde nicht gut herausgearbeitet wie viel Prozent der in der Kernspintomografie nachgewiesenen cerebellären Infarkte klinisch stumm oder klinisch apparent waren. Die Häufung von cerebralen Ischämien im Kleinhirn der Frauen, die eine Migräne mit Aura haben ist allerdings schwierig zu erklären. Postuliert man, dass spreading depression das Risiko für Ischämien erhöht, müssten diese Ischämien eher im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior als im Cerebellum zu finden sein. Die Konsequenz für die praktische Behandlung ist, dass Frauen, die häufig Migräne mit Aura haben, ihre potenziell vorhandenen vaskulären Risikofaktoren besonders sorgfältig behandeln müssen. (HCD)



## 11. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel

\*\* Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Current Pain & Headache Reports* 2009, 13:301–307.

### Zusammenfassung:

In ihrer Übersichtsarbeit diskutieren Bigal und Lipton die Frage, ob die von 95% der Migränepatienten angewandte akute Behandlung mit Analgetika (verschreibungsfrei oder verschreibungspflichtig), spezifischen Migränemitteln oder mit einer Kombination von beiden in einen Zusammenhang mit der Progredienz einer episodischen zur chronischen Migräne gebracht werden kann.

Zu den fünf aufgeführten klinischen Fallserien betonen die Autoren, dass deren Aussagekraft allerdings durch den immanenten Selektionsbias begrenzt sei. Aus der in den Jahren 2005-2006 erfolgten Nachverfolgung („second wave“) einer Subpopulation der im Jahr 2004 durchgeführten repräsentativen US-Querschnittsstudie („American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study“), zu deren Autoren Bigal und Lipton ebenfalls zählen, referieren sie in dieser Übersichtsarbeit Daten zur Verwendungshäufigkeit

unterschiedlicher Medikamente zur akuten Migränebehandlung. Die Verwendungshäufigkeit wird von ihnen in Form von nicht adjustierten Odds Ratios im Vergleich der dabei analysierten Migräneuntergruppen CM (chronic migraineurs) zu EM (episodic migraineurs) angegeben. Barbiturate und Opioide wurden von CM häufiger eingenommen als von EM (OR: 2.46; 95% CI, 1.9–3.2 bzw. OR: 2.1; 95% CI, 1.9–2.6), Triptane nicht signifikant häufiger (OR: 1.22; 95% CI, 0.98–1.51). NSAIDs und rezeptfreie Kombinationsanalgetika (combination OTCs) wurden von CM seltener eingenommen als von EM (OR: 0.76, 95% CI 0.63-0.91 bzw. OR: 0.78, 95% CI, 0.65-0.94). Dies legt, nach Bigal und Lipton, eine Assoziation zwischen spezifischen Wirkstoffklassen (Barbiturate und Opioide) und der chronischen Migräne nahe. Sie verweisen allerdings ausdrücklich darauf, dass kausale Folgerungen nur mit größter Vorsicht zu ziehen

sind („causal inferences are weak“), da die beobachteten Verwendungshäufigkeiten eher auch eine Konsequenz denn ein Risikofaktor für die chronische Migräne darstellen könnten (umgekehrte Kausalität) und aus Querschnittsstudien prinzipiell keine zeitliche Abfolge ableitbar ist.

Bigal und Lipton führen in ihrer Übersicht zwei Longitudinal- oder Längsschnittstudien an, die norwegische Head-HUNT Studie sowie die AMPP-Studie. Die Head-HUNT Studie, eine große, populationsbasierte Longitudinalstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Akutmedikationsübergebrauch und CDH. Diejenigen Befragten, die 1984-1985 täglich oder wöchentlich Analgetika einnahmen, hatten ein erhöhtes relatives Risiko (RR: 13.3, 95% CI: 9.3-19.1) für eine chronische Migräne und nicht-migränöse Kopfschmerzen als, diejenigen, die keine Analgetika einnahmen (RR: 6.2, 95% CI: 5.0-7.7). Bigal und Lipton zitieren Zwart et al. (Neurology, 2003) mit der Aussage „overuse of analgesics predicted the development of overall CDH in the population“ schränken diese aber deutlich ein mit den Hinweis, dass von Zwart et al. bei ihrer Baseline-

Untersuchung zwar die Analgetikaverwendung erfasst wurde, aber keinerlei Informationen zum Kopfschmerzstatus. Somit könnten Zwart et al. die Möglichkeit nicht ausschließen, dass „frequent analgesic use was simply a marker for frequent headache“. Bei der zweiten Longitudinalstudie handelt es sich um eine Analyse von Bigal et al. (Headache 2008;48:1157-1168), in der auf Basis der Daten der „American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study“ die Wahrscheinlichkeit des Übergangs einer episodischen Migräne (EM) (im Jahr 2005) in eine chronische Migräne (CM) (im Jahr 2006) in Abhängigkeit der im Jahr 2005 verwendeten Akutmedikation untersucht wurde. Im Vergleich zu Paracetamol (Referenz) ergibt sich bei Verwendung von barbiturathaltigen Medikamenten und Opioiden ein doppelt so hohes „Risiko“ für den Übergang einer EM in eine CM (OR: 2.06; 95% CI, 1.3–3.1 bzw. 1.98; 95% CI, 1.4–2.8; ohne Adjustierung). Alle anderen untersuchten Medikamente wie Triptane, Ergotamin, NSAIDs, fixe Kombination von ASS, Paracetamol und Coffein sind nicht mit einem signifikanten Risiko für die

Induzierung eines CM assoziiert. Nach Adjustierung für die Anzahl der Kopfschmerztage und für andere Parameter bleibt für die Verwendung von Barbituraten und Opioiden ein erhöhtes „Risiko“ gegenüber dem von Paracetamol (OR: 1.73; 95% CI, 1.1–2.7 bzw. 1.4; 95% CI, 1.1–2.1), wohingegen andere untersuchte Medikamente wie Triptane (OR: 1.05; 95% CI, 0.7–1.5) und NSAIDs (OR: 0.97; 95% CI, 0.7–1.3) keine solche Risikoassoziation aufweisen.

Für die Untersuchung der Frage, ob die erhöhte Medikamenteneinnahme als Ursache für die Progression der Migräneerkrankung anzusehen ist, schlagen Bigal und Lipton eine Beurteilung an Hand der 8 Kausalitätskriterien von A. B. Hill vor, der als Medizinstatistiker diese Kriterien zur Bewertung der Kausalität eines spezifischen Risikofaktors für eine Erkrankung entwickelt hat. Die Kriterien sind (stark verkürzt): 1. Zeitliche Abfolge, 2. Stärke der Assoziation, 3. Dosis-Wirkungs-Beziehung, 4. Konsistenz der Assoziation, 5. Biologische Plausibilität, 6. Berücksichtigung alternativer Erklärungen, 7. Beobachtung im Rahmen eines Experimentes und 8. Spe-

zifität. Diesen Kriterien ordnen sie verschiedene Untersuchungen zu.

Zusammenfassend legen, nach Bigal und Lipton, die verfügbaren Daten folgendes nahe:

I. Opiode sind (dosisabhängig) mit der Progression der Migräneerkrankung assoziiert.

II. Auch Barbiturate sind (dosisabhängig) mit der Progression der Migräneerkrankung assoziiert, bei Frauen ausgeprägter als bei Männern.

III. Triptane induzieren eine Progression der Migräneerkrankung (nur) bei Patienten mit ursprünglich häufigen Migräneattacken.

IV. Antiinflammatorisch wirkende Substanzen wirken protektiv bei Patienten mit ursprünglich wenigen Migräneattacken, induzieren aber ähnlich den Triptanen eine Progression der Migräneerkrankung bei Patienten mit ursprünglich häufigen Migräneattacken.

Einschränkend betonen die Autoren aber, dass, obwohl Opiode und Barbiturate dosisabhängig mit einem erhöhten Risiko für das de novo Auftreten einer chronischen Migräne assoziiert seien, eine umgekehrte Kausalität nicht völlig auszuschließen

sei („we can not fully exclude reverse causality“).

### Kommentar:

Zweifellos greifen Bigal und Lipton in ihrer Übersichtsarbeit ein derzeit sehr aktuelles und kontrovers diskutiertes Thema auf, zu dem sie zwar keine neuen Daten, wohl aber einige, vor allem methodisch, interessante Ansätze beitragen:

1. Positiv fällt auf, dass sie die Studien hinsichtlich der gewählten Studienmethodik klar gliedern in klinische Fallserien (clinic-based studies), populationsbezogene Studien (population-based studies), sowie diese in Querschnitts- (cross-sectional studies), Longitudinalstudien und Fall-Kontrollstudien (case-control studies) einteilen.

2. Diese klare Einteilung macht es möglich, zumindest die methodenimmanent wichtigsten Limitierungen bei der Bewertung von Studien wie z.B. den Selektionsbias bei Fallserien, die aus dem Fehlen von Informationen zur zeitlichen Abfolge resultierenden Unmöglichkeit kausaler Schlussfolgerungen anhand von Querschnittsstudien, sowie den Recall-Bias in Fall-Kontrollstudien etc. klar zu benennen und somit einige der (leider in der Literatur viel zu

häufigen) Fehlinterpretationen zu vermeiden.

3. Die Frage, ob die Medikamenteneinnahme für die Progression einer Migräneerkrankung als kausal zu beurteilen ist, an Hand der 8 Kausalitätskriterien von A. B. Hill zu beantworten und damit die doch häufig sehr subjektiven Beurteilungen auf eine objektive Basis zu stellen, ist zu begrüßen.

Dem stehen allerdings auch einige gravierende Schwächen gegenüber, die gerade im Lichte der angeführten Kriterien von A. B. Hill schwer nachvollziehbar sind:

1) Ein kausaler Zusammenhang ist nach Hill zu vermuten, wenn die Erklärungen nicht im Widerspruch zum derzeitigen Wissen stehen. Dies setzt allerdings eine umfassende Darstellung und Bewertung des derzeitigen Wissens voraus, dem nur ein systematischer Review gerecht zu werden vermag, der alle relevanten Studien identifiziert und nach kritischer Würdigung ihrer methodischen Qualität ihre Ergebnisse auch berücksichtigt. Dies bleiben Bigal und Lipton in ihrer Übersichtsarbeit schuldig. Es gibt in der Literatur eine ganze Reihe von Arbeiten, die zu denen von ihnen zitierten in

mehreren Punkten im Widerspruch stehen.

2) Die Kriterien von Hill werden von Bigal und Lipton sehr eigenwillig ausgelegt. Zum Kriterium Spezifität wird beispielsweise angemerkt, dass „the phenomena was not seen for several classes of medication, but it was specifically seen for opioids and barbiturates and medications containing caffeine” wodurch Bigal und Lipton das Spezifitätskriterium als erfüllt ansehen. Damit wird dieses aber geradezu auf den Kopf gestellt, denn nach Hill ist eine Kausalität dann zu vermuten, wenn der Effekt spezifisch ist, also ein bestimmter Risikofaktor immer mit einem bestimmten Endpunkt verknüpft ist.

3) Das von Bigal & Lipton erwähnte höhere Risiko für eine Chronifizierung in Verbindung mit der Verwendung koffeinhaltiger Medikamente ist nicht nachvollziehbar. Die von ihnen in der Arbeit angeführten Daten stützen diese Aussage nicht, eher das Gegenteil.

4) Das Kriterium der Stärke der Assoziation sehen Bigal und Lipton ebenso als erfüllt an “The association has been well quantified. Opioid and barbiturate exposure doubles the chances of CM 1 year later. An asso-

ciation of this magnitude is strong”. Im Sinne von Hill soll die Assoziation groß sein, denn bei großen Effekten sind alternative Erklärungen meist leicht zu erkennen. Bigal und Lipton verweisen auf lediglich eine einzige Studie, nämlich ihre eigene: Bigal et al. (Headache 2008;48:1157-1168). In dieser Publikation geben sie für Barbiturate bzw. Opiate adjustierte Odds Ratios von 1.73 (95% CI 1.10-2.73) bzw. 1.44 (95% CI 1.10-2.08). Von einer starken Assoziation zu sprechen, ist bei einer unteren Grenze des Vertrauensbereiches von jeweils 1.10 unzutreffend.

5) Nach Bigal und Lipton kommt die beste Evidenz, dass Medikamente ein Risikofaktor für einen neu auftretenden CDH sind, aus der Fallserie von Katsarava et al (Neurology 2004;62:788–790). Die Interpretation dieser Studienergebnisse durch Bigal und Lipton ist nicht nachvollziehbar und steht im Widerspruch zur Interpretation durch die Autoren selbst.

Zusammenfassend wird aus der Übersichtsarbeit von Bigal und Lipton deutlich, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Migränebehandlung mit Analgetika, spezifischen Migrä-

nemitteln oder einer Kombination von beiden mit der Progredienz einer episodischen zur chronischen Migräne nach den

Kriterien von A. B. Hill eher unwahrscheinlich ist. Es bleiben zu viele Fragen offen. (GH)

\*\*\*\* Haag G.; Diener HC; May A; Meyer C; Morck H; Straube A; Wessely P: Self medication in migraine and tension type headache – guidelines of the German, Austrian and Swiss headache societies and the German Society of Neurology

#### Zusammenfassung:

Die vorliegende Arbeit enthält die evidenzbasierten Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft und der Schweizerischen Kopfwelthgesellschaft zur Selbstmedikation der Migräne und des Spannungskopfschmerzes. Zielgruppe sind in der Primärversorgung tätige Ärzte, Apotheker und Patienten. Es handelt sich um eine Aktualisierung der Empfehlungen aus dem Jahr 2004, in der nunmehr die Ergebnisse von 59 wissenschaftlichen Studien (aus den Literaturdatenbanken „Medline“ und „Cochrane“) Berücksichtigung finden. Da sich die Empfehlungen explizit auch an Patienten, Apothekenfachpersonal und die medizinisch pharmazeutische

Fachpresse richtet, werden zunächst kopfschmerzassoziierte Symptome aufgeführt, die vor einer Selbstbehandlung ausgeschlossen sein sollten bzw. die einen Arztbesuch dringend angeraten erscheinen lassen.

In die Bewertung einbezogen wurden Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, die im Jahr 2007 zusammen mindestens 80 % des Selbstmedikationsmarktes in Deutschland, Österreich und der Schweiz ausmachten. Außerdem wurden Naratriptan für die Akutbehandlung und Cyclandelat, Pestwurz und Magnesium für die Prophylaxe der Migräne berücksichtigt. Die Bewertungen der klinischen Studien erfolgte unter Zuhilfenahme von speziellen Scores, auf eine Metaanalyse wurde aufgrund der großen Variabilität hinsichtlich der jeweils unter-

suchten Fallzahl und Methodik verzichtet. Die Einschätzung von Wirksamkeitsunterschieden zwischen einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen erfolgte unter Berücksichtigung therapeutischer Vergleichsstudien. Die detaillierten Ergebnisse werden in übersichtlichen Tabellen präsentiert. Als wissenschaftlich belegte wirksame Selbstmedikation bei einer Migräneattacke werden die fixe Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein genannt sowie die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naratriptan, Paracetamol oder Phenazon. Zur Selbstmedikation der Migräneprophylaxe können keine wissenschaftlich belegten Empfehlungen gegeben werden. Zur Selbstmedikation des Spannungskopfschmerzes wird die fixe Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein bzw. aus Paracetamol und Koffein sowie die Monotherapie mit Ibuprofen, Acetylsalicylsäure oder Diclofenac empfohlen.

Kommentar:

Auch wenn die Ergebnisse der hier durchgeführten Literaturre-

cherche nicht überraschend sind, ist der Anspruch der Autoren, die Empfehlungen zur Selbstbehandlung von Kopfschmerzen mit wissenschaftlicher Evidenz zu hinterlegen, sehr zu loben. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass in den Medien und vor allem auch im Internet allenthalben kundige und unkundige Ratschläge zur Selbstmedikation gegeben werden, hinter denen zumindest teilweise simple finanzielle Interessen stecken, die die Gesundheit betroffener Patienten durchaus gefährden können. Sowohl die Auswahl der untersuchten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, als auch die Festlegung der Bewertungskriterien werden dem Anspruch der Autoren gerecht und geben ein gutes Beispiel dafür, wie man heterogenes Datenmaterial mit hinreichender Vorsicht aufarbeiten kann. Es bleibt zu hoffen, dass die detaillierte Auflistung methodischer Schwachpunkte in den analysierten wissenschaftlichen Studien mit dazu beiträgt, die Qualität und Aussagekraft zukünftiger Untersuchungen endlich zu verbessern. (RM)

Joanna M. Zakrzewska (Ed): Orofacial Pain. Oxford University Press, 2009, 196 Seiten, 49,95 £

Joanna Zakrzewska, die sich ihr gesamtes Berufsleben mit orofazialen Schmerz beschäftigt, hat dieses kleine, klinisch orientierte Büchlein herausgegeben, das einen guten Überblick über die Schmerzsyndrome im Mund und Gesichtsbereich bietet. Die Darstellung umfasst 14 Kapitel von auf dem Gebiet angesehenen Autoren. Das Buch beginnt mit einem Kapitel über Epidemiologie orofacialer Schmerzen (Kapitel 1), befasst sich dann mit Anamnese, der klinischen Untersuchung (Kapitel 2), den Zusatzuntersuchungen (Kapitel 3). In den nachfolgenden Kapiteln werden Klassifikation und Diagnosekriterien des orofacialen Schmerzes sowie Behandlungsgrundsätze dargelegt. Dem Burning mouth Syndrom ist ein eigenes Kapitel gewidmet. Dargestellt sind weiterhin dentale Ursachen des orofacialen Schmerzes, die temporomandibuläre Dysfunktion (TMD), die Trigeminusneuralgie und der neuropatische Gesichtsschmerz. Gestreift werden Migräne und trigeminoautonome Schmerzen. Der Text ist zum Teil als stichpunktartige Auflistung essentieller Inhalte

gestaltet, darüber hinaus gibt es instruktive Diagnoseschemata. Die graphische Darstellung der Inhaltsübersicht am Beginn jedes Kapitels ist jedoch gewöhnungsbedürftig. Zu jedem Kapitel wird grundlegende Literatur aus Reviews, klinischen Studien, zum Teil auch Internet links aufgeführt. Für den wissenschaftlich interessierten Leser ist es schade, dass sich die Literaturverweise nicht direkt als Verweise im Text finden und darüber hinaus nicht alle aufgeführten klinischen Studien umfassen. Etwas betrüblich ist der hohe Preis dieses Buches, zumal es sich um eine Paperback Ausgabe mit aufgrund der Papier- und Druckqualität nur mittelmäßiger Qualität der Abbildungen von Röntgen-, CT- und MR-Aufnahmen handelt. Insgesamt stellt das Buch für den klinisch tätigen Neurologen eine nützliche Ergänzung hinsichtlich orofazialer Schmerzen dar und umfasst den derzeitigen klinisch relevanten Kenntnisstand gut. Aufgrund der knappen Formulierungen ist das Werk für rasches Nachschlagen auch in Anwesenheit des Patienten gut geeignet. Interessant könnte



dieses Buch auch für Zahnärzte und HNO-Ärzte sein, die sich mit den beschriebenen Schmerzsyndromen deutlich weniger

auskennen dürften als auf dem Gebiet der Kopfschmerzen bewanderten Neurologen. (CG)

\*\*\* Manack A, Turkel C, Silberstein S. The evolution of chronic migraine: classification and nomenclature. *Headache* 2009; 49: 1206-1213.

Diese Übersichtsarbeit stellt historisch dar, wie sich im Laufe der Zeit die Nomenklatur der chronischen Migräne der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft entwickelt hat. Dies ist

von besonderer Bedeutung wenn in absehbarer Zeit neue Therapien, wie die Behandlung mit Botulinumtoxin für die chronische Migräne zugelassen werden. (HCD)

\*\*\*\*\* Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol.* 2009; 65: 491-498.

Es handelt sich um eine hervorragende Übersichtsarbeit zur Pathogenese, Neuroanatomie und Physiologie der Migräne sowie neue Ansätze zur Migrä-

netherapie von einem der profiliertesten Forscher auf diesem Gebiet von der UCLA in Los Angeles. (HCD)

\*\*\*\* Olesen J, Tfelt-Hansen P, Ashina M. Finding new drug targets for the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia.* 2009; 29: 909-920.

Eine sehr gute Übersichtsarbeit der Arbeitsgruppe in Kopenhagen in der Tiermodelle und humane Modelle für die Entwicklung von neuen Substanzen zur

Behandlung der Migräne dargestellt werden. Der Schwerpunkt liegt auf den CGRP-Antagonisten. (HCD)

\*\*\*\* Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 679-690.

Es tobt weiterhin ein wissenschaftlicher Konflikt zwischen den Protagonisten einer peripheren Sensitisierung im Bereich von extrakraniellen und intrakraniellen Nozizeptoren in den Wänden der Arterien vertreten hier von der Arbeitsgruppe aus

Kopenhagen und den Protagonisten einer zentralen Ursache der Migräne propagiert von Peter Goadsby. Die Arbeitsgruppe aus Kopenhagen hat hier ihren Standpunkt in einer wichtigen Übersichtsarbeit dargelegt. (HCD)

## **12. Highlights des 14. Kongress der (IHS) Internationalen Kopfschmerz Gesellschaft 10.-13. September in Philadelphia**

Der Kongress der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft fand in dieses Jahr im September in Philadelphia/USA statt. Es gab wenig „noch nie gehörtes“. Wir wollen jedoch auf einige Neuigkeiten aufmerksam machen:

Wenn sich die Entwicklung unverändert fortsetzt, werden Neuromodulation und Neurostimulation bei therapierefraktären primären Kopfschmerzen künftig eine zunehmend größere Rolle spielen. Für den Clusterkopfschmerz gab es Vorträge und Poster zur bilateralen Nervus-Okzipitalisstimulation, einem Verfahren, das sich gerade etabliert und weniger invasiv als

die hypothalamische tiefe Hirnstimulation ermutigende Resultate zu liefern scheint. Prospektive mit einer Sham-Operation vergleichende Studien fehlen jedoch, es werden bisher nur kleine Fallserien und Einzelfälle berichtet. Zur Migräne sind Studien noch am Laufen. Allerdings gilt es hierbei nochmals zu betonen, dass diese Therapieoption nur nach Ausschöpfung aller medikamentösen Maßnahmen angewendet werden sollten. Andere Stimulationsorte wie z.B. eine supraorbitale Stimulation oder auch Stimulation des Ganglion sphenopalatinum wurden diskutiert, der klinische Nachweis in größeren Studien

bezüglich der Wirksamkeit steht dabei allerdings noch aus.

Mit der „Cephalalgia Award Lecture“ wurde Kenneth Reed ausgezeichnet, der über eine kombinierte okzipitale und supraorbitale Stimulation zur Behandlung der therapierefraktären Migräne berichtete. Die dazu gehörige Publikation erschien zeitgleich im September Online in Cephalalgia (Reed KL, Black SB, Banta CJ 2nd, Will KR. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. Cephalalgia 2009). In der Arbeit werden 7 Patienten mit chronischer, therapierefraktärer Migräne berichtet, bei denen eine Okzipitalisstimulation alleine unzureichend wirksam war, jedoch die additive Anwendung einer Supraorbitalisstimulation eine überzeugende Wirkung gezeigt hat. Bedacht werden muss, dass die Studie an einem kleinen ausgewählten Kollektiv durchgeführt wurde, offen war und die Tagebücher retrospektiv ausgewertet wurden. Der Preisträger erläuterte, dass seiner Überzeugung nach das Areal der Parästhesien, die durch die Stimulation verursacht würden entscheidend sei und das Areal der Kopfschmerzen überdecken

müsse. Diese These muss kritisch hinterfragt werden, bei der bilateralen Okzipitalisstimulation des Clusterkopfschmerzes sehen wir dieses Phänomen gerade nicht. Auf den ersten Blick scheint dieser pathophysiologische Ansatz etwas mechanistisch. Es würde einen Paradigmenwechsel im zugegebenermaßen unvollständigen Verständnis der Wirkung der Okzipitalisstimulation bedeuten, bei der aktuell von einem modulierenden Effekt über den N. occipitalis auf zentrale, trigeminale schmerzverarbeitende Strukturen angenommen wird. Die Prämierung dieser Studie kann durchaus auch als Signal hin zur „mutigeren“ invasiveren Therapie (miss?) verstanden werden. Ob wirklich eine konzeptionell wichtige Pionierarbeit ausgewählt wurde, wird sich erst noch zeigen müssen.

Zur Therapie des Clusterkopfschmerzes gab es ein Poster, das beachtenswert ist. J. Halpern berichtete über die Wirksamkeit eines nicht-halluzinogenen LSD-Analogons. Die Idee beruht auf einer Patientenbefragung, bei der ein Teil der Patienten angab, das LSD auf den Clusterkopfschmerz wirke (Sewell RA,

Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD *Neurology* 2006; 66:1920-1922). Hier hatten die Patienten eine bessere Wirksamkeit für LSD und Psilocybin („Wirkstoff“ von Magic Mushrooms) als die ihrer Standardmedikation angegeben. Chemisch ist LSD dem Methysergid ähnlich, das jetzt synthetisierte 2-Bromo-LSD jedoch nicht halluzinogen. Damit behandelt wurden fünf Clusterkopfschmerzpatienten, einer davon mit einem episodischen Verlauf, vier mit einem chronischen. Berichtet wurde ein dramatischer Therapieeffekt bereits nach kurzer Anwendung, es fehlt allerdings eine entsprechende Placebokontrolle und, soweit erkennbar, handelte es sich nicht um therapierefraktäre Patienten. Die Untersuchung selbst wurde an der MH Hannover durchgeführt. Weitere Untersuchungen mit dieser Substanz sind sicher spannend für alle die, die Clusterpatienten behandeln.

Einen weiteren wichtigen Beitrag dieses Kongresses stellt die Vorstellung der ersten Daten der CAMERA-2-Studie dar, die sich mit dem lang umstrittenen Schlaganfallrisiko und den bei

Migränepatienten gefundenen White Matter Lesions beschäftigt. Dabei handelt es sich um das 9-Jahes Follow up der CAMERA-1 Studie (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis). Metaanalysen konnten zeigen, dass das Risiko einen ischämischen Hirninfarkt zu erleiden bei Subgruppen von Migränepatienten erhöht ist (RR1. 1,8 für Migräne ohne Aura, RR 2,3 für Migräne mit Aura und RR 8,7 für Patientinnen mit Migräne und Einnahme von oralen Kontrazeptiva). Dabei wurde auch gezeigt, dass das Risiko mit der Anfallsfrequenz ansteigt. Aus der Stichprobe von 6491 Patienten, die in die GEM Studie eingeschlossen wurde, wurden 164 Patientin mit Migräne mit Aura, 134 ohne Aura und 140 Kontrollen rekrutiert, die in CAMERA-1 Studie eingeschlossen wurden (Kruit MC, van Buchem MA; Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer JL. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-34). Die Studie konnte mittels MRT zeigen, das 1. posteriore Hirninfarkte, 2. white Mmmtter lesions, 3. pontine hyperintense Läsionen und 4. eine verminderte Eisenakkumulation bei Migränepatienten

besteht. Dies war vor allem für Patientinnen mit Migräne mit Aura auffällig. Zur Methode: Für die CAMERA-2 Studie wurden 61% der Patienten aus CAMERA 1 im Verlauf nochmals rekrutiert und klinisch (75%), mittels MRI (66%), kognitiver Testbatterie (65%), TCD zur Suche nach Rechts-Links-Shunts (54%) und zerebellären Funktionsuntersuchungen (36%) nachuntersucht. Es wurden wegen der Vergleichbarkeit die gleichen MRT Sequenzen und 1,5 T Scanner genutzt wie vor 9 Jahren auch. Die Auswertung der MRT Bilder erfolgte verblindet auch nochmals für die Aufnahmen der CAMERA 1 Studie durch zwei unabhängige Untersucher. Kontrollpopulation und Patienten unterscheiden sich nicht im Alter (im Mittel 55 und 57 Jahre) und in der Geschlechtsverteilung (69 und 71% Frauen). Jedoch hatten nur 2% der Patienten in der Kontrollgruppe aber 12% der Migränepatienten einen täglichen Analgetikagebrauch, auch Diabetes und die Einnahme von Schilddrüsenhormonen waren unter den Migränepatienten häufiger. Deep white matter lesions hatten im Verlauf der 9 Jahre sowohl bei Kontrollen als auch bei Migränepatienten an

Gesamtvolumen zugenommen, der Anstieg war bei Frauen mit Migräne signifikant erhöht. Bezüglich periventrikulärer „white matter lesions“ fand sich kein Unterschied in den Gruppen. Hirninfarkte jeglicher Lokalisation waren bei den Kontrollen von 10,8 auf 11,3% angestiegen, die Posteriorinfarkte lagen unverändert bei 4,8%. Bei den Migränepatienten waren die Gesamtzahl der Hirninfarkte von 8,9% (CAMERA-1) auf 15,3% (CAMERA-2) gestiegen, die Anzahl der Posteriorinfarkte von 5,4% (CAMERA-1) auf 8,9% (CAMERA-2) (signifikant!). Allerdings unterschieden sich die Patienten auch hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren. In der Infarktgruppe bestanden: höheres Lebensalter, geringere Quote der Einnahme von Statinen, höhere Quote von Patienten mit Plättchenaggregationshemmern, der Diabetes war hingegen in beiden Gruppen gleich verteilt. Zusammenfassend fand sich eine Zunahme der Deep white matter lesions bei Patientinnen sowie ein höherer Anteil von Hirninfarkten bei den Migränepatienten. Daraus zog Michael Ferrari die Schlussfolgerung, dass wiederholte Migräneattacken ischämische Hirnläsionen verursachen können,

wobei wegen der bislang unvollständigen Datenauswertung die Risikofaktoren dieser Subgruppe (z.B: Anfallsfrequenz) noch nicht näher eingegrenzt werden könne. 235 Patienten der Studie wurden mittels TCD auf das Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts untersucht. Ein spontaner Shunt fand sich bei 96 (35%) der Patienten mit Migräne mit Aura, 70 (17%) der Patienten mit Migräne ohne Aura und bei 69 (26%) der Kontrollen, d.h. zwischen Migränpatienten ohne Aura und Kontrollen bestand kein signifikanter Unterschied, jedoch hatten signifikant mehr Patienten mit Aura einen Rechts-Links-Shunt. Unter Valsalva-Manöver fand sich bei 58 (60%) der Patienten mit Aura, 28 (40%) ohne Aura und 29 (42%) der Kontrollen ein Shunt (signifikant). Damit konnte jetzt auch in einer populationsbasierten Untersuchung ge-

zeigt werden, dass sich bei Patienten mit Migräne mit Aura häufiger Rechts-Links-Shunts nachweisen lassen. Die pathogenetische Bedeutung dieses Befundes bleibt jedoch offen. Die weitere Datenanalyse der CAMERA-2 Studie und Interpretation lässt einen Einfluss auf die Einschätzung des Risikos einer Migräne für den Schlaganfall erwarten und birgt möglicherweise auch therapeutische Implikationen. Die Publikation der Ergebnisse wird sicher weitere Diskussionen nach sich ziehen.

Außerdem wurde während des Kongresses Prof. Diener zum Präsidenten der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft gewählt. Wir können uns also auf einen interessanten nächsten Kongress in Berlin im Jahr 2011 freuen. (CG & DH)