

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

Prof. Dr. P. Wessely, Universitätsklinik für Neurologie, AKH der Stadt Wien, A 1090 Wien

Autoren dieser Ausgabe:

- PD Dr. M. Dichgans, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81366 München (MD)
- Prof. Dr. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Frau Dr. A. Eikermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (AE)
- Dr. O. Kastrup, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (OK)
- Dr. C. Lampl, Neurologische Abteilung, KH der Stadt Linz, Krankenhausstr. 9, A 4020 Linz (CL)
- PD Dr. A. May, Neurologische Klinik, Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Str. 11, 93042 Regensburg (MAY)
- Dr. L. Pageler, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (PAG)
- Prof. Dr. A. Straube, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81366 München (AS)

Redaktion: Ph. Stude, Neurologische Universitätsklinik Essen

Internetseite: www.kopfschmerz-news.de

• 12. Jahrgang • Nummer 1 • März 2003 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma GlaxoSmithKline, München und Wien
- 2.) Firma AstraZeneca, Wedel und Wien
- 3.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen
- 4.) Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar
- 5.) Firma Pfizer Corporation, Austria

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, Pathophysiologie	6
3. Migräne, Prophylaxe	9
4. Migräne, Akuttherapie	17
5. Clusterkopfschmerz	22
6. Spannungskopfschmerz	27
7. Andere Kopfschmerzen	29
8. Buchrezensionen	32

© 2003, 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 Kolleginnen und Kollegen,

viel Spaß bei der Lektüre der Kopfschmerz-News im 12. Jahr.

Essen, im März 2003

Wien, im März 2003

Prof. Dr. H. C. Diener

Prof. Dr. P. Wessely

1. Migräne, Epidemiologie

**** Donaghy M, Chang CL, Poulter N, on behalf of the European Collaborators of The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Duration, frequency, and type of migraine and the risk of ischemic stroke in women of childbearing age. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:747-750

Zusammenfassung:

Es gibt eine Reihe epidemiologischer Studien, die nahe legen, daß die Migräne ein Risikofaktor für einen ischämischen Insult ist. Dies trifft insbesondere für Frauen zu, die neben ihrer Migräne unter einer Hypertonie leiden, rauchen und orale Kontrazeptiva einnehmen. In keiner der Studien war aber bisher eine saubere Differenzierung der Migräne mit und ohne Aura erfolgt und bisher war auch nicht untersucht worden, ob die Häufigkeit von Migräneattacken ein Prädiktor für einen ischämischen Insult sein könnte. Bei der WHO-Studie zu kardiovaskulären Erkrankungen und oralen Kontrazeptiva handelt es sich um eine krankenhausbasierte Fall-Kontrollstudie, die in fünf europäischen Ländern durchgeführt wird. Analysiert wurden Frauen im Alter zwi-

schen 20 und 44 Jahren, die in den Jahren 1990 bis 1993 einen ersten ischämischen Insult erlitten hatten. Den 86 Fällen wurden 240 altersgematchte Kontrollen gegenübergestellt. Die Erhebung der Migräneanamnese erfolgte nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft. Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde die odds-ratio für einen möglichen Zusammenhang zwischen Migräne und ischämischen Insult berechnet. Korrigiert wurde die Berechnung für die Einnahme oraler Kontrazeptiva. Die multivariate Regressionsanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen ischamischem Insult bei diesen jungen Frauen und Migräne, die mehr als 12 Jahre bestand (odds-ratio 4,61), initial Migräne mit Aura (odds-ratio 8,37) und Attacken-

frequenz von mehr als 12/Jahr (odds-ratio 10,4). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Schlaganfallhäufigkeit, Migräne und der Einnahme von oralen Kontrazeptiva bestand nicht.

Kommentar:

Durch eine Vielzahl von epidemiologischen und Fall-Kontrollstudien ist in der Zwischenzeit zweifelsfrei belegt, daß es einen Zusammenhang zwischen ischämischen Insulten und einer Migräne gibt. Ein Zusammenhang mit cerebralen Blutungen konnte nicht nachgewiesen werden. Nimmt man alle Studien zusammen, ist das Risiko für einen ischämischen Insult bei Frauen, die unter einer Migräne mit Aura leiden, höher als bei Frauen, die eine Migräne ohne Aura haben. Die relative Risikoerhöhung sieht auf den ersten Blick dramatisch aus, relativiert sich aber sehr, wenn man davon ausgeht, daß in dieser Altersgruppe etwa 5,5 Schlaganfälle/100.000 Frau-

en/Jahr auftreten. Bei einer Lebensreprävalenz der Migräne von 25% würde dies bedeuten, daß durch die Migräne etwa 15/100.000 Frauen/Jahr mehr Schlaganfälle auftreten würden verglichen mit Patientinnen, die keine Migräne haben. Die Tatsache, daß ischämische Insulte bei Frauen, die eine Migräne mit Aura haben, häufiger sind, wird auch schon dadurch dokumentiert, daß der migränöse Infarkt sich üblicherweise dadurch manifestiert, daß die sonst passageren Symptome einer Durchblutungsstörung im Posteriorgebiet permanent werden. Für die klinische Praxis bedeuten diese Erkenntnisse, daß Frauen, die unter einer Migräne mit Aura mit häufigen Attacken leiden, aufgefordert werden sollten, wenn sie rauchen, mit dem Rauchen aufzuhören und andere vaskuläre Risikofaktoren konsequent zu behandeln. (HCD)

2. Migräne, Pathophysiologie

**** Noble-Topham SE, Dyment DA, Cader MZ, Ganapathy R, Brown JD, Rice GP, Ebers GC. Migraine with aura is not linked to the FHM gene *CACNA1A* or the chromosomal region, 19p13. *Neurology* 2002; 59:1099-1101

Zusammenfassung:

Das FHM-Gen *CACNA1A* auf Chromosom 19p13 wurde immer wieder als mögliches Suszeptibilitätsgen für die Migräne mit Aura (MA) diskutiert. Hinweise hierfür sind u.a.: 1) Bei Familien mit Kopplung an den Chr. 19 Locus finden sich neben Hemiparesen häufig auch andere Aurasymptome; 2) In einzelnen FHM-Familien fanden sich Mutationsträger mit reiner MA (ohne Hemiparese); 3) In FHM-Familien finden sich gehäuft Individuen mit MA (ohne Hemiparese). Vor diesem Hintergrund untersuchten die Autoren in einem großen Kollektiv kanadischer Familien (n=64) mit jeweils zwischen zwei und 19 betroffenen MA-Patienten (n=237) zwei Mikrosatelliten-Marker für den Chromosom 19p13-Lokus: D19S1150 (in Intron 7 von *CACNA1A* lokalisiert) sowie D19S558 (extragenisch).

Die Auswertung der Genotypisierungs-Daten mit drei verschiedenen statistischen Ansätzen erbrachte übereinstimmend keine Hinweise für eine Rolle von *CACNA1A* bei der MA: bei einer parametrischen Kopplungsanalyse (unter Zugrundelegung eines autosomal-dominanten Vererbungsmodus und Klassifizierung von MO-Individuen als „nicht betroffen“) ergaben sich für beide Marker und für zwei zusätzliche, das FHM-Gen flankierende Marker, stark negative Lod-Scores (auch bei getrennter Subgruppen-Analyse der zwei bzw. drei Generationen umfassenden Familien); selbst die isolierte Betrachtung einzelner Familien erbrachte kein positives Ergebnis. Der Befund ließ sich zusätzlich untermauern durch das ebenfalls negative Resultat einer nicht-parametrischen Kopplungs-Analyse sowie durch einen

Transmission Disequilibrium Test an insgesamt 79 Kernfamilien, bei dem sich hinsichtlich der Übertragung bestimmter Allele von betroffenen Eltern auf ihre betroffenen Kinder keine signifikanten Abweichungen von einem zufallsmäßigen Muster ergaben. Die Autoren schlussfolgern, dass in ihrem Kollektiv *CACNA1A* keine Bedeutung für MA zukommt, räumen jedoch die Möglichkeit einer genetischen Heterogenität der MA ein.

Kommentar:

Das Ergebnis von Noble-Topham steht im Gegensatz zu einer Reihe anderer Arbeiten, insbesondere zwei unabhängigen affected sib-pair Analysen (May *et al.* 1995, Terwindt *et al.* 2001) und einer klassischen Kopplungsarbeit (Nyholt *et al.* 1998). Ein direkter Vergleich mit diesen Untersuchungen ist nur eingeschränkt möglich: erstens, da es sich bei diesen Studien um Kollektive mit anderer geographischer / ethnischer Herkunft handelt; zweitens, da in diesen Studien sowohl MA- als auch MO-Individuen als betroffen klassifiziert wurden. Dennoch bleiben deutliche Limitationen dieser

Arbeiten festzuhalten: das positive Ergebnis bei Terwindt und insbesondere May zeigte eine nur grenzwertige Signifikanz, in der Analyse von Nyholt koppelte nur eine (!) von vier untersuchten Familien auf Chr. 19p13. Demgegenüber sprechen für die aktuelle Arbeit von Noble-Topham u.a. die Größe des Kollektivs und die Anreicherung auf Familien mit MA (bei der MA wird im Vergleich zur MO von einer stärkeren genetischen Komponente ausgegangen). Auch der kombinierte Einsatz verschiedener sich ergänzender statistischer Modelle erhöht ohne Zweifel die Aussagekraft. Die Schlussfolgerung der Autoren erscheint somit durchaus berechtigt. Andererseits kann in Hinblick auf die genetische Heterogenität der MA (siehe die Vielzahl der kürzlich veröffentlichten Suszeptibilitätsloci : u.a. Carlsson *et al.* 2002, Lea *et al.* 2001, Wessman *et al.* 2001) nicht ausgeschlossen werden, dass *CACNA1A* zumindest für eine Subgruppe von Patienten doch eine Rolle spielt. Die Rolle des kürzlich publizierten zweiten FHM-Gens auf Chromosom 1 (*ATPIA2*; De Fusco *et al.* 2003) ist noch unklar. Hier sind weitere Studien zu erwarten. (MD)

***Bednarczyk EM, Wack DS, Kassab MY, Burch K, Trinidad K, Gona J. Brain blood flow in the nitroglycerin (NTG) model of migraine: measurement using positron emission tomography and transcranial Doppler. *Cephalalgia* 2002;22:749-757

Zusammenfassung:

Die Arbeit der amerikanischen Arbeitsgruppe untersuchte das sogenannte „NTG-Modell“ im Kopfschmerz, indem sie 12 gesunde Probanden ohne Kopfschmerzanamnese mittels transcraniellem Doppler und quantitativem $H_2^{15}O$ PET untersuchten. Nach NTG-Applikation (i.v. Applikation in 3 verschiedenen Dosen) zeigte sich, dass Blutdruck und Puls stabil bleiben, während der (globale) cerebrale Blutfluß anstieg und die Blutflußgeschwindigkeit der A. cerebri media abfiel. Die Gabe von Sumatriptan hatte keinen Effekt auf diese Veränderungen. Zusätzlich zeigte sich nach Gabe von NTG ein signifikanter Anstieg des regionalen Blutflusses in den basalen intracraniellen Arterien und im Cingulum, während der regionale Blutfluß (rCBF) im occipitalen Cortex beidseits gegenüber der Voruntersuchung abfiel.

Kommentar:

In den letzten Jahren wird zunehmend die Rolle von NO in der Pathophysiologie der Migräne diskutiert. Einer der Gründe, warum man ursprünglich auf die Rolle von NO kam, war die Tatsache, dass, allerdings mit zeitlicher Verzögerung, nach der Applikation des NO-Donors Nitroglycerin ein migräneähnlicher Schmerz bei Migränepatienten ausgelöst werden kann. Die initiale (und kurzfristige) Vasodilatation kann die Entwicklung eines sofortigen Kopfschmerzes (der bei vielen Menschen auftritt) eventuell erklären, nicht jedoch den mehrere Stunden später auftretenden migräneähnlicher Schmerz (der nur bei Migränepatienten auftritt). Die Autoren wählten bewusst und sorgfältig gesunde Probanden ohne Kopfschmerzanamnese und stellten sogar sicher, dass kein Verwandter ersten Grades an Migräne leidet. Insofern sollte nur das Model an sich, nicht die

Migräne untersucht werden. Bezüglich des globalen cerebralen Blutflusses war ein überraschender Befund, dass sich dieser noch 30 Minuten nach Infusionsende nachweisen ließ, was auf Grund der kurzen Halbwertszeit von NTG nur mit einem aktiven Metaboliten erklären lässt. Während die auffällig symmetrische, bi-occipitale regionale Deaktivierung (die formal in der Nähe des visuellen Assoziationskortex liegt) vermutlich ein Artefakt ist, tritt die Aktivierung des Cingulums zeitgleich mit dem (Nitroglycerin-) Kopfschmerz auf, den alle Probanden erlebten. Am interessantesten sind dagegen die hoch signifikante regionale Steigerung des rCBF in der Gegend der basalen großen Hirnarterien, welche

exzellent zu früheren Veröffentlichungen passen, in denen eine Gefäßerweiterung der Carotis interna sowohl im akuten Clusterkopfschmerz, als auch im experimentellen Gesichtschmerz gezeigt werden konnte. Die Autoren gehen darauf nicht wesentlich ein, zeigen jedoch zweifelsfrei, dass eine intracranielle Gefäßweitstellung nicht mit Migräneschmerz einhergehen muss. Im Umkehrschluss braucht eine Migräneattacke nicht zwingend eine Veränderung im Gefäßdiameter. Und ohne es zu wissen, widerlegen die Autoren auch gleich noch ein Axiom der $H_2^{15}O$ PET-Bildgebung: das nämlich jede Aktivierung das Korrelat synaptischer Aktivität sein muss. (MAY)

3. Migräne, Prophylaxe

*** Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt I-W. Treatment of headache with botulinum toxin A - a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia 2002;22:699-710

Zusammenfassung:

Bei der Behandlung der fokalen Dystonien, der generalisierten

Dystonien und der Spastik ist die lokale Injektion von Botulinumtoxin in der Zwischenzeit

die am meisten verwendete und nebenwirkungsärmste Form der Behandlung. Seit einiger Zeit wird, auch in Deutschland, die Anwendung von Botulinumtoxin zur Prophylaxe von Migräne und Spannungskopfschmerzen propagiert, obwohl es dafür bisher noch keine ausreichende Evidenz gibt. Die Autoren aus Münster haben sich der Mühe unterzogen, die bisher publizierten Studien zum Einsatz von Botulinumtoxin beim Spannungskopfschmerz, bei der Migräne, beim cervikogenem Kopfschmerz und beim Clusterkopfschmerz zusammen zu suchen und die Studien nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin auszuwerten. Zur Indikation Spannungskopfschmerz gibt es 13 Studien, von denen nur zwei die Kriterien eines guten Studiendesigns erfüllen und die beide negativ waren. Für die Indikation Migräne gibt es vier Studien, von denen zwei methodisch sauber durchgeführt sind und widersprüchliche Ergebnisse erbracht haben. Für Clusterkopfschmerz gibt es nur Fallbeschreibungen ebenso für den cervikogenen Kopfschmerz. Zusammengefaßt kommen die Autoren zu der Schlußfolgerung, daß im Moment keine

ausreichende wissenschaftliche Evidenz gibt, um idiopathische oder cervikogene Kopfschmerzen mit lokalen Injektionen von Botulinumtoxin A zu behandeln.

Kommentar:

Es ist sehr verdienstvoll, daß die Münsteraner Autoren die im Moment überschwengliche Begeisterung für den Einsatz von Botulinumtoxin bei der Behandlung von Kopfschmerzen gedämpft haben. Die sorgfältige Auswertung der bisher durchgeführten Studien zeigt, daß die meisten dieser Studien nicht die qualitativen Kriterien erfüllen, die für moderne Studien gefordert werden. Dies erklärt auch die Beobachtung, die im übrigen immer wieder im Bereich der Schmerztherapie gemacht werden kann, daß ein schlechtes Studiendesign - insbesondere offene Studien mit hohen Erfolgsquoten einhergehen, während methodisch saubere Studien mit Placebo-kontrolle häufiger negative Ergebnisse erbringen. Die Empfehlung kann daher im Moment nur lauten, Patienten nur im Rahmen der derzeit laufenden großen, randomisierten, placebo-kontrollierten

Studien mit Botulinumtoxin A zu behandeln. (HCD)

* Snow V, Weiss K, Wal EM, Mottur-Pilson C for the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians - American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002;137:840-849

Zusammenfassung:

Bei der vorliegenden Empfehlung handelt es sich um Therapieleitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und der Amerikanischen Gesellschaft für Innere Medizin. Die Autoren sind Experten für evidenzbasierte Medizin, haben aber keinerlei Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Kopfschmerzen. Dies erklärt auch, warum die Autoren als Behandlung der ersten Wahl bei der Migräne nichtsteroidale Antirheumatika empfehlen und bei Patienten, die auf nichtsteroidale Antirheumatika nicht ansprechen, den Einsatz von Dihydroergotamin und Triptanen nahelegen. Neben diesen Substanzen werden auch orale Kombinationen von Opioiden und die nasale Applikation von Butorphanol, einem Opioid empfohlen. Als Prophylaktika der ersten Wahl

werden empfohlen Propranolol, Timolol, Amitriptylin und Valproinsäure.

Kommentar:

Die Leitlinien, die hier publiziert wurden, sind ein typisches Beispiel dafür, wie evidenzbasierte Medizin nicht betrieben werden sollte. Die Autoren, die alle keine Ahnung von der Behandlung von Migräne haben, haben sich strikt an die Literatur gehalten und bei vielen Publikationen offenbar nicht realisiert, daß die referierten Studien zum Teil massive methodische Mängel aufweisen. In Deutschland käme kein Kopfschmerzspezialist auf die Idee, Opiode zur Behandlung akuter Migräneattacken zu empfehlen. Die vorliegende Studienlage ist nicht nur schlecht, sondern es gibt eindeutig Belege dafür, daß die Substanzen ein hohes Suchtpotential haben. Über-

haupt nicht nachvollziehbar ist die Tatsache, daß Timolol empfohlen wird, während Metoprolol nicht erwähnt wird. Es gibt sehr viel mehr gute kontrollierte Studien zu Metoprolol als zu Timolol. Flunarizin wird nicht empfohlen mit der Begründung, daß es zu dieser Substanz zu wenig Publikationen gebe bzw. zu gefährliche Nebenwirkungen. Die Durchsicht der Literatur zeigt allerdings, daß es eindeutig sehr viel mehr Studien zu Flunarizin gibt als zu dem in den Leitlinien

empfohlenen Amitriptylin, zu dem es nur eine wirklich gute plazebo-kontrollierte Studie gibt. Die Durchsicht der Leitlinien läßt den beruhigenden Schluß zu, daß Ärzte, die in Deutschland Migränepatienten behandeln, mit den Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft sehr viel besser fahren als unsere amerikanischen Kollegen. (HCD)

*Trinka E, Unterrainer J, Luthringhausen G, Iglseider B, Ladurner G, Loew Th, Trzopek HG. An auditory electrophysiological intervention in migraine: a randomized placebo controlled add on trial. *Journal of Neurotherapy* 2002; 6:21-31

Zusammenfassung:

Die Arbeit untersuchte die sogenannte „Psychofonie®“ in der Behandlung von Migränekopfschmerzen. Hierbei werden die Spektren des individuellen EEG's mittels einer selbstentwickelten Software und eines Synthesizers in Töne umgewandelt, welche über einen Walkman angehört werden. In diesem Falle hatten sich 32 Patienten 12 Wochen lang 3 mal täglich für

10 Minuten dieser Massnahme unterzogen, wobei 13 Patienten „Placebogerauschen“ lauschten. Die getestete Hauptvariabel war eine Änderung der Scores im „Giessener Beschwerdebogen“. Die Autoren fanden in einzelnen Items dieses Tests Unterschiede zwischen den Gruppen, so zum Beispiel für das Item „Kopfschmerz“, „Bauchbeschwerden“ und „generelle körperliche Beschwerden“. Sie schließen

daraus, dass die Psychophonie effektiv in der Migränebehandlung sei.

Kommentar:

Die Idee, seinem eigenen Gehirn zuzuhören macht sprachlos. Unabhängig davon wird aus der Veröffentlichung mit doch überschaubarer Fallzahl nicht klar, was die Autoren eigentlich gemacht haben. Die üblichen Kriterien zur Beurteilung eines möglichen prophylaktischen Effektes auf die Migräne werden nicht getestet. Allerdings wurden auch nur Patienten eingeschlossen, die mindestens 5 (0,4 Attacken pro Monat) und maximal 20 Migräneattacken (1,6 Attacke pro Monat) pro Jahr haben. Eine Normalverteilung der Daten vorausgesetzt, ergäbe dies eine insgesamt sehr niedrige Attackenfrequenz der untersuchten Population. Wenn alle eingeschlossenen Patienten ohne Ausnahme 20 Attacken pro Jahr hätten, wäre das trotzdem nach IHS und DMKG Kriterien keine Indikation für eine präventive Massnahme. Trotzdem werden nicht die eigentliche Migräneattacke, sondern nur 2 Eckpunkte (Beginn der Studie vs. Ende der Studie) untersucht. Es wird

nicht erläutert, ob das „Placebo“ sich anders anhört als das „Verum“. Wenn sich beide völlig identisch (melodiös) anhören, so sind mögliche statistische Änderungen über die Zeit bei mehreren ausgewerteten Fragebogenarten nur mittels Korrektur für multiple Vergleiche verwertbar. Die Autoren gehen nicht darauf ein, ob dies durchgeführt wurde. Die Autoren bemühen in Ihrer Diskussion der Befunde ausführlich den Hirnstamm und das serotonerge System. Wirklich ärgerlich wird die Tatsache, dass gut gemachte Arbeiten namhafter Autoren zum Teil falsch und vor allem verfälschend eingesetzt werden. Bezüglich der Ausschlusskriterien ist schleierhaft, warum als einziges Ausschlusskriterium (neben progressiven neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und der Einnahme einer prophylaktischen Medikation in den 3 Monaten vor Einschluß in die Studie) formuliert wird, dass Patientinnen, die eine orale Antikonzipation nehmen, an der Studie nicht teilnehmen können. Es bleibt nur der Schluss, dass entweder die Psychophonie® die hormonelle Kontrazeption beeinflusst oder vice versa. Wahrscheinlicher

aber ist, dass die auditive Variante eines EEG's die hormonelle Kontrazeption genausowenig

beeinflusst wie die Migräne. (MAY)

** Silberstein SD, Peres FP, Hopkins MM, Aaron L, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002; 42:515-518

Zusammenfassung:

Olanzapin ist ein neueres atypisches Neuroleptikum. Aufgrund nicht nur seiner Dopaminsondern auch selektiven 5HT2-blockierenden Eigenschaften schlossen die Autoren auf eine mögliche kopfschmerzprophylaktische Wirkung. Es handelt sich um eine retrospektive Aktenstudie an 50 Patienten, die wegen ihres Kopfschmerzes mit Olanzapin in einer Dosis von 2,5 bis 35 mg täglich über mindestens 3 Monate behandelt wurden. Alle Patienten waren vorher refraktär auf zumindest 4 Prophylaxemedikationen gewesen. Ein Teil der Patienten wurde mittels eines Telefoninterviews nachuntersucht. Outcome-Parameter waren ein Patientenzufriedenheitsfragebogen, Kopfschmerztagebuch und die Anzahl der Patienten, die von einem Dauerzu einem episodischen Kopf-

schmerz konvertierten. Es handelte sich um 40 weibliche und 10 männliche Patienten, mit einer durchschnittlichen Kopfschmerzvorgeschichte von 2 bis 53 Jahren. Alle diese Patienten hatten einen „chronic daily headache“. 30 Patienten (60%) hatten eine chronische (transformierte) Migräne, 12 (24%) einen chronisch posttraumatischen Kopfschmerz, 4 (8%) einen „new daily persistent headache“ und 4 (8%) einen chronischen Spannungskopfschmerz. 49 Patienten (98%) hatten ein Abusus von Akutmedikation. 12 (24%) waren schon wegen einer psychiatrischen Erkrankung stationär behandelt worden. Der Score auf dem Beckschen Depressionsinventar rangierte zwischen 1 und 38. Es zeigte sich in der Behandlungszeit eine statistisch signifikante Abnahme der Kopfschmerz tage (27,5 +/- 24,9 auf 21,1 +/- 10,7)

und der Kopfschmerzintensität auf der VAS (8,7 +/- 1,6 auf 2,2 +/- 2,1). 36% (18 der Patienten) konvertierten von einem Dauerkopfschmerz zu einem episodischen Kopfschmerz. Insgesamt beurteilten 5 von den 50 Patienten 37 (74%) den Kopfschmerz als gebessert, 12 (24%) unverändert und 1 Patient berichtete über eine Verschlechterung. 18 Patienten (36%) waren mit der Behandlung als gut bis exzellent sehr zufrieden, 12 (24%) fanden sie mäßig und 8 Patienten (16%) schlecht. Nebenwirkungen, die als sehr störend empfunden wurden, erlitten 12 Patienten (24%), insbesondere waren Gewichtszunahme und Somnolenz problematisch.

Kommentar:

Diese retrospektive Studie zur Anwendung von Olanzapin in der Behandlung der refraktären Migräne und des chronischen daily headache zeigt gravierende methodische Mängel. Ausgehend von der Hypothese der serotonergen Dysfunktion und einer Überfunktion im dopaminergen System scheint es hypothetisch nachvollziehbar, dass ein 5HT₂- und Dopaminblocker wie Olanzapin migräneprophylaktische Wirkungen haben

könnte. Gerade aus diesen Gründen allerdings wäre eine sauber definierte Patientenpopulation für eine solche Studie wünschenswert. Unter den 50 Patienten waren allerdings nur 30, die eine als chronische Migräne titulierte Kopfschmerzform hatten, bei den 20 anderen Patienten, immerhin einem Drittel der Population, waren es zum Großteil posttraumatische Kopfschmerzen, chronische Spannungskopfschmerzen und das Syndrom des new daily persistent headache. Die vorgenannten pathophysiologischen Erwägungen können auf diese Kopfschmerzformen nur schwerlich angewandt werden. Weiter eingeschränkt werden die Ergebnisse der Studie durch die Tatsache, dass fast alle Patienten noch einen Medikamentenabusus aufwiesen, etwa 1/3 der Patienten schwer psychiatrisch auffällig waren mit einer Vorgeschichte von Suizidalität und psychiatrisch stationären Aufenthalten sowie zum Teil deutlicher Depressivität. Das Ergebnis, dass es zu einer Abnahme der Kopfschmerz tage und Kopfschmerzintensität im Durchschnitt bei allen Patienten kam, lässt somit schwerlich den Schluss zu, dass Olanzapin eine

spezifische kopfschmerzdämpfende oder prophylaktische Wirksamkeit hat. Insbesondere unter Berücksichtigung der psychiatrischen Komorbidität und der bekannten Tatsache, dass Neuroleptika eine unspezifisch schmerzdämpfende Wirkung haben, was in der Schmerztherapie lange bekannt ist, überrascht dieses Ergebnis grundsätzlich nicht. Obwohl die Autoren in ihrer Zusammenfassung schildern, dass Olanzapin nach ihrer Meinung effektiv für die Kopfschmerzprophylaxe ist, gehen sie in ihrer Diskussion nicht auf die klinisch wichtige Tatsache ein, dass nur 36% der Patienten überhaupt mit der Behandlung zufrieden waren und 40% der Patienten, also der größere Anteil, die Behandlung als mäßig bis schlecht empfanden. Der Schluss der Autoren, dass Olanzapin insbesondere bei

Kopfschmerz-Patienten mit der Komorbidität einer Manie, einer bipolaren Störung, psychotischen Depressionen, also eines Tourette-Syndroms geeignet sei, ergibt sich evidenterweise aus den psychiatrischen Grunderkrankungen dieser Patienten. Insgesamt ist insbesondere aufgrund der schweren Nebenwirkungen (Gewichtszunahme in 40% der Patienten, Müdigkeit in 20%) eine Anwendung von Olanzapin bei Kopfschmerz-Patienten in der Regel noch nicht zu empfehlen. Der Wert dieser retrospektiven und unverblindeten Studie liegt darin, klarzumachen, dass eine doppelblinde placebokontrollierte Studie zur Anwendung von Olanzapin bei einer klar beschriebenen Kopfschmerz-Patienten-Population dringlich erforderlich ist. (OK)

4. Migräne, Akuttherapie

*** Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:862-871

Zusammenfassung:

1922 wurde Metamizol als Schmerzmittel eingeführt. Es ist ein sehr nützliches und gut wirksames Analgetikum, vor allem in der Schmerztherapie bei Tumorpatienten und bei abdominellen Schmerzen, da es neben der analgetischen Potenz auch spasmolytische Eigenschaften hat. Die brasilianischen Autoren führten eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie durch, bei der sie die intravenöse Gabe von 1 g Metamizol (Dipyrone) oder 0,9%ige Kochsalzlösung einsetzten. Neben der Schmerzintensität wurden auch die Begleitsymptome der Migräne evaluiert. 74 Patienten mit einer Migräne ohne Aura nahmen an der Studie teil. 44 Patienten erhielten Metamizol und 30 Plazebo. 60 Patienten mit einer Migräne mit Aura wurden in die Studie aufgenommen und je 30 mit Verum vs. Plazebo behan-

delt. Gemessen wurde die Besserung der Kopfschmerzen nach 30 und 60 Minuten. Bezogen auf eine Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen erreichten diesen Endpunkt nach 60 Minuten 16,7% der Patienten mit einer Migräne ohne Aura mit Plazebo und 65,9% mit Metamizol. Bei den Patienten, die unter einer Migräne mit Aura litten, waren die entsprechenden Zahlen 13,3% und 63,3%. Die Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant. Schmerzfrei nach 1 Stunde waren bei den Patienten mit einer Migräne ohne Aura 10% mit Plazebo und 43,2% mit Metamizol. Die entsprechenden Zahlen für die Patienten mit Migräne mit Aura betragen 6,7% und 50%. Die Autoren berechneten numbers needed to treat. Diese betragen für Migräne ohne Aura 2,04 mit Metami-

zol und 13,5 mit Plazebo und für Migräne mit Aura 2,0 für Metamizol und 10 für Plazebo. Es ergaben sich bzgl. der Nebenwirkungen keine Unterschiede zwischen Verum und Plazebo. Metamizol besserte auch signifikant die vegetativen Begleiterscheinungen der Migräne.

Kommentar:

Es ist erstaunlich, daß 80 Jahre nach Einführung von Metamizol vergehen mußten, bis die erste randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie mit dieser Substanz bei der Migräne durchgeführt wurde. Es macht durchaus Sinn, wie im vorliegenden Fall, das Medikament intravenös zu geben, da die orale Resorption und Absorption während der Migräneattacke gestört sein kann. Leider haben

die Autoren keine andere Substanz zur Kontrolle mitgeführt, wie beispielsweise intravenöse Acetylsalicylsäure oder subkutanes Sumatriptan, so daß eine Einordnung der Studienergebnisse etwas schwierig ist. Zweifelsfrei sind die Ergebnisse eindrucksvoll und im Unterschied zu Plazebo statistisch signifikant. Die Autoren haben allerdings nicht darauf hingewiesen, daß Metamizol ganz langsam injiziert werden muß, da es bei rascher Injektion zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und zu einer Schocksymptomatik kommen kann. Mit der vorliegenden Studie wurde aber erstmals wissenschaftlich belegt, daß eine Therapie, die in Deutschland geläufig und gängig ist, tatsächlich wirksam ist. (HCD)

**** Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S, for the Eletriptan Steering Committee. Eletriptan vs sumatriptan. A double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. Neurology 2002;59:1210-1217

Zusammenfassung:

Eletriptan ist eins der neueren Triptane mit einer gegenüber Sumatriptan verbesserten oralen

Bioverfügbarkeit. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine multizentrische, doppel-blinde, plazebo-kontrollierte Parallel-

gruppenstudie, die an 64 Zentren in Europa, Kanada und Südafrika durchgeführt wurde. Die Migränapatienten konnten innerhalb von 12 Wochen drei konsekutive Migräneattacken mit Studienmedikation behandeln. Verglichen wurden hier 40 mg und 80 mg Eletriptan sowie 50 und 100 mg Sumatriptan und Plazebo. Zur Verblindung wurde Sumatriptan verkapselt appliziert. Insgesamt 774 Migränapatienten behandelten ihre Attacken. Daten über die Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Std. lagen für die einzelnen Behandlungsgruppen für die folgenden Patientenzahlen vor. Plazebo: N = 80, Eletriptan 40 mg: N = 169, Eletriptan 80 mg: N = 160, Sumatriptan 50 mg: N = 175, Sumatriptan 100 mg: N = 160. Das mittlere Alter der Patienten lag zwischen 38 und 40 Jahren und 87-90% der Betroffenen waren Frauen. Über eine Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Std. berichteten 31% der Patienten in der Plazebogruppe, 50% nach 50 mg Sumatriptan, 53% nach 100 mg Sumatriptan, 64% nach 40 mg Eletriptan und 67% nach 80 mg Eletriptan. Die entsprechenden Zahlen für schmerzfrei nach 2 Std. betragen 4%, 19%, 18%,

31% und 37%. Die beiden Dosierungen von Eletriptan waren signifikant wirksamer als die beiden Dosierungen von Sumatriptan und alle Triptane waren signifikant wirksamer als Plazebo. Anhaltend schmerzfrei, d.h. schmerzfrei nach 2 Std. ohne wiederkehrende Kopfschmerzen und ohne Rettungsmedikation („sustained pain free“), waren 4% der Patienten mit Plazebo, 11% mit 50 mg, 14% mit 100 mg Sumatriptan, 24% mit 40 mg Eletriptan und 29% mit 80 mg Eletriptan. Die Konsistenz der Wirkung über drei Attacken wurde angegeben als eine Wirkung bei 3 von 3 Attacken. Dies war erfüllt bei 49% der Patienten mit 80 mg Eletriptan, bei 22% mit 50 mg Sumatriptan und 24% mit 100 mg Sumatriptan sowie 9% mit Plazebo. Die Zahl für 40 mg Eletriptan betrug 37%. Im Bereich der Nebenwirkungen unterschieden sich Sumatriptan 50 und 100 mg und Eletriptan 40 mg nicht. Eletriptan 80 mg hatte etwas mehr Nebenwirkungen vor allem Schwäche, Übelkeit, unsystematischen Schwindel und Benommenheit.

Kommentar:

Die hier publizierte große Studie zeigt, daß sowohl 40 wie 80 mg Eletriptan wirksamer sind als 50 und 100 mg Sumatriptan und daß beide Triptane signifikant besser wirksam sind als Plazebo. Interessant ist die Beobachtung, daß zwischen 50 und 100 mg Sumatriptan kein Unterschied in der Wirksamkeit besteht, während 80 mg Eletriptan besser wirksam sind als 40 mg Eletriptan. Es ist häufig kritisiert worden, daß in der vorliegenden Studie Sumatriptan verkapselt wurde. Die in der Publikation angegebenen pharmakokinetischen Daten für verkapseltes und nichtverkapseltes Sumatriptan zeigen aber identische Werte. Allerdings wurden diese Messungen nicht

während Migräneattacken durchgeführt. Die bessere Wirksamkeit der höheren Dosis von Eletriptan, die auch zu einer niedrigen Rate an wiederkehrenden Kopfschmerzen führt, wird allerdings erkauft durch die etwas höhere Nebenwirkungsrate, insbesondere im Bereich kognitiver Störungen. Dies beeinflußt allerdings die Wahl der Patienten nicht, die die höchste Zufriedenheit mit der Therapie mit der 80 mg Dosis von Eletriptan angab. In Deutschland ist im Moment nur die 40 mg Dosis von Eletriptan für die initiale Behandlung einer Migräneattacke zugelassen. Dies gilt auch für die Vereinigten Staaten. In der Schweiz ist auch die 80 mg Dosis verfügbar. (HCD)

**** Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM, Cabarrocas X. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2002;22:453-461

Zusammenfassung:

Almotriptan ist eins der neuen Triptane, das hier in einer randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie in einer Dosis von 12,5 und 25 mg

verglichen wurde mit 100 mg Sumatriptan und Plazebo. Aufgenommen in die Studie wurden 668 Patienten, die eine Migräneattacke mit mittelschwerer oder hoher Schmerz-

tensität behandelten. Das primäre Zielkriterium der Studie war eine Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keinen Kopfschmerz 2 Std. nach Behandlung. Das Erfolgskriterium erreichten nach 2 Std. 56,8% der Patienten für 12,5 mg Almotriptan, 56,5% für 25 mg Almotriptan, 63,7% für 100 mg Sumatriptan und 42,4% für Plazebo. Schmerzfrei nach 2 Std. waren nach Berechnungen des Referenten 25% der Patienten mit 12,5 mg Almotriptan, 34% mit 25 mg Almotriptan, 33% mit 100 mg Sumatriptan und 6,6% mit Plazebo. Die Nebenwirkungen waren unter Almotriptan geringer als bei Sumatriptan und unterschieden sich nicht von denen von Plazebo.

Kommentar:

Die hier vorliegende Studie ist ausreichend groß, um die Frage zu beantworten, ob es einen

Unterschied zwischen Almotriptan und Sumatriptan im Verhältnis zu Plazebo gibt. Sehr auffällig ist, daß hier nicht eine der üblichen statistischen Verfahren verwendet wurde, sondern 90% Konfidenzintervalle benutzt wurden, um mögliche Unterschiede zu berechnen. Wird dieses Maß benutzt, ergibt sich tatsächlich kein Unterschied zwischen Almotriptan und Sumatriptan. Der Referent hat aber eine Standardstatistik verwendet und hier eine signifikante Überlegenheit von Sumatriptan gegenüber Almotriptan berechnet. Der numerische Unterschied ist allerdings nicht sehr groß. Zusammengefaßt zeigt die Studie, dass Almotriptan bei der Behandlung der Migräne wirksam ist, dass seine Wirksamkeit nur minimal geringer ist als die von 100 mg Sumatriptan und dass es deutlich weniger Nebenwirkungen hat als Sumatriptan. (HCD)

5. Clusterkopfschmerz

**Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aube M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. : Headache 2002;42:787-92

Zusammenfassung:

In dieser prospektiven Analyse wird die Wirksamkeit von 2 mg Melatonin CR (controlled release) in der prophylaktischen Behandlung von Cluster-Perioden mit Plazebo verglichen, wobei allerdings die bereits begonnen Prophylaxe beibehalten wurde (add-on). Neun Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, 6 mit chronischem und 3 mit episodischem Clusterkopfschmerz. Als Maß für die Wirksamkeit wurden drei Parameter herangezogen: Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität und Schmerzmittelverbrauch. Dauer der Studie war 3 Monate (Baseline- Plazebo-Verum). Das Ergebnis dieser Analyse zeigt keine signifikant Verbesserung von Melatonin gegenüber den Zielparametern. Nebenwirkungen waren keine beobachtbar.

Kommentar:

Damit steht diese Studie in ihrem Ergebnis konträr zu den von Leone und Mitarbeiter publizierten Ergebnissen, die einen positiven Effekt von Melatonin in der prophylaktischen Therapie von Cluster-Episoden postulierten. Als mögliche Erklärung wird angeführt, dass die italienische Arbeitsgruppe eine 10 mg Standardtablette verwendeten, im Gegensatz zu der eben aktuell verwendeten controlled release Form, das Melatonin über 6 Stunden freisetzt. Als weitere Begründung wird hypothesiert, dass bei dieser Studie Melatonin bei der episodischen Form erst nach einem Monat Plazebogabe, also möglicherweise zu spät eingesetzt wurde, während Leone und Mitarbeiter bereits nach einer Woche „run-in period“ mit der Therapie begannen. Beim Menschen wird Melatonin im Ncl. suprachiasmaticus und Zirbeldrüse im Gehirn, abhängig vom Hell-

Dunkel Rhythmus, während der Nacht produziert und ins Blut ausgeschüttet. Seine Funktion besteht offenbar primär darin, den Aktivitätsrhythmus des Körpers an die Umgebungsverhältnisse anzupassen. Es wird daher diskutiert dass eben morphologische Veränderungen im Ncl. suprachiasmaticus in der Pathogenese der Cluster Perioden eine Rolle spielen könnten. Liegt ein gestörter 24-Stunden Rhythmus zu Grunde

(innerhalb einer episodischen Cluster Periode), wäre Melatonin in der Lage den normalen Rhythmus wiederherzustellen. Dieser Effekt von Melatonin ist jedoch abhängig von der Zeit der Einnahme. Zusammengefasst wird daher „empfohlen“ Melatonin bereits zu Beginn von Cluster Perioden einzusetzen um den zirkadianen Schrittmacher wieder zurück zu versetzen. (CL)

** Ekblom K, Svensson DA, Träff H, Waldenlind E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. Cephalalgia 2002;22:94-100

Zusammenfassung:

In einer epidemiologischen Untersuchung über einen Zeitraum von 1963 bis 1997 haben die Autoren 554 ambulante Patienten (81,6% Männer, 18,4% Frauen) mit Cluster Kopfschmerzen aus Schweden untersucht. Die Patienten wurden den Untersuchern aufgrund eines bekannten bzw. hoch wahrscheinlichen Cluster-Kopfschmerzes von außerhalb zugewiesen. Zur Klassifikation der Kopfschmerzen wurden bis 1988 die Kriterien von Ekblom,

ab 1988 die Kriterien der International Headache Society herangezogen. Die Hauptergebnisse dieser Studie zeigen, dass Männer häufiger als Frauen unter Cluster Kopfschmerzen leiden, dass aber das Verhältnis von Männern zu Frauen in Abhängigkeit vom Alter des Erstauftretens der Erkrankung schwankt. Das größte Verhältnis bestand bei Erstauftreten zwischen dem 30 und 49 Lebensjahr mit 7,2:1 bei episodischem und 11:1 bei chronischem Cluster Kopfschmerz. Nach dem

50 Lebensjahr ist das Verhältnis zwischen Männern und Frauen annähernd gleich. Für die relative Abnahme von betroffenen Männern in zunehmenden Alter kommen nach Ansicht der Autoren möglicherweise geschlechtsabhängige endokrine und/oder genetische Faktoren als Ursache in Frage. Weiterhin wurde eine Tendenz der Abnahme des Geschlechterverhältnisses, insbesondere bei Erstauftreten der Erkrankung nach 1970 festgestellt. Die Autoren räumen jedoch ein, dass die eigenen Daten hier keine signifikante Änderung gezeigt haben. Eine signifikante Abnahme des Geschlechterverhältnisses konnte erst nach einer gemeinsamen Auswertung der Daten mit denen von Manzoni, der ebenfalls eine Abnahme des Geschlechterverhältnisses nachweisen konnte, gezeigt werden. Die Autoren diskutieren in ihrem Artikel die möglichen Ursachen dieser Veränderungen. Möglicherweise sei sie auf geänderte Lebensgewohnheiten und Umweltbedingungen zurückzuführen. Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung zeigte, dass zwischen dem Erstauftreten der Cluster Kopfschmerzen (am häufigsten

zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr, ca. 80% vor dem 50. Lebensjahr) und dem ersten Arztbesuch im durchschnitt 9,9 Jahre vergangen seien.

Kommentar:

Die hier präsentierten Daten zeigen im Wesentlichen wenig Neues: Das Alter des Erstauftretens ist in der 3. Lebensdekade am größten und Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Interessant erscheint hier jedoch das Verhältnis zwischen betroffenen Männern und Frauen. Es nimmt sowohl mit zunehmendem Alter (nach dem 50. Lebensjahr nahezu ausgeglichen), als auch bei Erstauftreten der Erkrankung nach 1970 ab. Letzteres konnte auch Manzoni in seiner Arbeit zeigen und machte hier Änderungen des Lebensstils und der Umweltbedingungen verantwortlich. Unzulässig erscheint jedoch der Schluss der Autoren, dass ihre Daten, welche auch nach eigener Aussage lediglich eine positive Tendenz und keine signifikante Abnahme des Geschlechterverhältnisses nach 1970 zeigen, die Untersuchung von Manzoni bestätigen. Die Bestätigung wurde durch die Kombination von eigenen, nicht

positiven Daten mit den positiven von Manzoni „errechnet“. Auch Ekblom et al. diskutieren geänderte Lebensbedingungen und Umwelteinflüsse als möglichen Ursachen ohne dieses jedoch belegen zu können. In künftigen Studien sollte neben der Erfassung grundlegender epidemiologischer Daten (Alter

des Erstauftretens, Geschlechterverhältnis in Abhängigkeit vom Alter und vom Erstauftreten), eben diese möglichen Ursachen mit erfasst werden um die Hypothese der Autoren belegen oder widerlegen zu können. (PAG)

** Nilsson Remahl AIM, Ansjön R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002; 22: 730-739

Zusammenfassung:

Die schwedische Arbeitsgruppe untersuchte, in wie weit eine 2-malige, 70-minütige Behandlung in einer Überdruckkammer mit 2,5 Atmosphären Druck einen Einfluss auf die Häufigkeit von Cluster-Kopfschmerz-Attacken hat. Bei insgesamt 12 Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz und 4 Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz wurde deshalb innerhalb einer Cluster-Periode in einem doppelblinden, placebo-kontrollierten Cross-over-Design der Einfluss von hyperbarer Sauerstoff-Behandlung (100% Sauerstoff mit 2,5 Atmosphären Druck für

70 Minuten) bzw. einer entsprechend angepassten Sauerstoff-Nitrogen-Kombination, die einer normoxischen Behandlung entspricht, untersucht. Neben der Dokumentation der Kopfschmerzattacken wurden während der Behandlungssitzungen sowie 1 Tag und 1 Woche später über einen Katheter in der Vena jugularis externa der betroffenen Seite, das Calcitonin-Gen-Related-Peptid (CGRP), vasoaktive intestinale Peptid (VIP), Neuropeptid Y und bei einigen Patienten auch Endothelin, bzw. Nitrat bestimmt. Wesentliches Ergebnis war, dass bei dem Vergleich der hyperbaren Sauerstoff-

Behandlung mit der normoxischen hyperbaren Behandlung weder ein Unterschied für die Kopfschmerz-Intensität noch für die Kopfschmerz-Häufigkeit, bzw. für die bestimmten Neuropeptiden bestand. Für die Gruppe aller Patienten zeigte sich, dass 83% der Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz und 25% der Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz wenigstens für eine der beiden im Cross-over-Design applizierten Behandlungsoptionen mit einer Reduktion der Kopfschmerzen reagierten.

Kommentar:

Diese Studie reiht sich in eine Reihe von anderen Studien ein, die den Effekt einer hyperbaren Sauerstoff-Therapie auf Clusterkopfschmerzattacken, bzw. Migräneattacken evaluiert haben. Positiv hervorzuheben ist, dass bei dieser Studie ein deutlich größerer Aufwand betrieben worden ist und durch die Messung von Neuropeptiden auch versucht wurde, objektivierbare Messparameter

vierbare Messparameter zu erfassen. Darüber hinaus wurde durch die Einführung einer hyperbaren normoxischen Behandlungsbedingung versucht, eine Placebo-Kontrolle zu ermöglichen. Insgesamt ist aber das Ergebnis ernüchternd, da weder bei den Neuropeptid-Messungen, noch beim Vergleich der durch Tagebuch-Aufzeichnungen dokumentierten Kopfschmerz-Tage und Kopfschmerz-Intensität ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapie-Optionen bestand. Die in der Diskussion dann angeführten Unterschiede der hyperbaren Therapien zu einer erwarteten rein zufälligen Therapie-Änderung, bleibt unbefriedigend und eher spekulativ. In den Augen des Reviewers zeigt diese Studie, dass neben der geringen Praktikabilität einer hyperbaren Sauerstoff-Therapie diese auch keinen sicheren prophylaktischen Effekt hat und mit höchster Wahrscheinlichkeit nicht sinnvoll ist. (AS)

6. Spannungskopfschmerz

***Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2002;22:740-748

Zusammenfassung:

Der episodische Spannungskopfschmerz ist das häufigste Kopfschmerzsyndrom überhaupt. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 78%. Es handelt sich um einen dumpf-drückenden Kopfschmerz mit geringen vegetativen Begleitsymptomen. Die meisten Patienten mit episodischem Spannungskopfschmerz behandeln diesen mit freiverkäuflichen Analgetika. Für die Beratungstätigkeit des schmerztherapeutisch tätigen Neurologen ist es daher wichtig, zu wissen, welche Medikamente für die Selbstmedikation empfohlen werden können. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie, die im Jahr 1993 in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit episodischem Spannungskopfschmerz, die ihre Kopfschmerzen üblicherweise mit freiver-

käuflichem Schmerzmittel behandelten. Die Behandlung erfolgte entweder mit 1000 mg Paracetamol, 350 mg Naproxen oder Plazebo. Die Schmerzintensität mußte mindestens mittelschwer sein, bevor die betroffenen Patienten ihre Studienmedikation einnehmen konnten. Die Schmerzintensität wurde in einem Kopfschmerztagbuch über einen Zeitraum von 6 Std. gemessen. Die Schmerzintensität wurde auf einer Fünferskala zwischen 0 (kein Schmerz) und 4 (starker Schmerz) eingestuft. Die Patienten durften eine Stunde nach Einnahme der Medikation eine Rettungsmedikation benutzen. Als Endpunkt wurden die aufsummierten Schmerzintensitätsdifferenzen bezogen auf die Baseline berechnet (SPID) und die maximale Schmerzlinderung über die Zeit. Insgesamt 963 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen

letztendlich dann 304 mit 1000 mg Paracetamol, 295 mit 375 mg Naproxen und 301 mit Plazebo behandelt wurden. Der Anteil der Frauen in der Studienpopulation betrug zwischen 66 und 78%. Ab der 1. Stunde nach Einnahme ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Paracetamol gegenüber Plazebo und am Ende der 2. Stunde waren beide Analgetika signifikant wirksamer als Plazebo. Der Prozentsatz der Patienten, der nach 2 Stunden schmerzfrei war, betrug 36,8% mit Paracetamol, 31,5% mit Naproxen und 25,9% mit Plazebo. Der Unterschied war nur für Paracetamol signifikant. Bzgl. Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienmedikamenten.

Kommentar:

Die hier vorliegende Studie wurde von der Fa. McNeil in

den Vereinigten Staaten durchgeführt. Diese Firma vertreibt Paracetamol. Das Studiendesign erklärt die Tatsache, daß in der hier durchgeführten Studie Paracetamol genauso wirksam war wie ein nichtsteroidales Antirheumatikum, wobei die klinische Erfahrung und frühere Studien eher für eine Überlegenheit des nichtsteroidalem Antirheumatikums sprechen. Der Grund liegt in der zu niedrigen Dosis von Naproxen. Die Äquivalenzdosis gegenüber 1000 mg Paracetamol wären 500-750 mg Naproxen. Diese höhere Dosis war in einer früheren Studie auch tatsächlich wirksamer als Paracetamol. Die beruhigende Schlußfolgerung der hier durchgeführten Studie ist allerdings, daß beide Medikamente sehr gut vertragen werden und kaum zu Nebenwirkungen führen. (HCD)

7. Andere Kopfschmerzen

*** Boes, CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. *Headache* 2002;42:699-708

Zusammenfassung:

Die chronisch paroxysmale Hemikranie wurde als eigenständiges Krankheitsbild erstmals 1974 von dem norwegischen Neurologen und Kopfschmerzforscher Sjaastad beschrieben. Er beschrieb auch als erster, daß diese Patienten eine erstaunliche therapeutische Wirkung durch den Einsatz von Indomethacin aufweisen. Die letzte klinische Übersicht zu dem Krankheitsbild erschien im Jahr 1989. Die Autoren der Mayo Klinik in Rochester und Scottsdale fanden in der Patientendatenbank im Zeitraum zwischen 1976 und 1996 insgesamt 74 Patienten mit einer chronisch paroxysmalen Hemikranie. Zur Diagnose wurden die folgenden Kriterien verwendet:

1) Schwere Schmerzattacken einseitig im Bereich von Orbita, Stirn oder Schläfe mit einer Dauer zwischen 2 und 45 Minuten.

2) Kein Seitenwechsel der Schmerzattacken.

3) Attackenfrequenz über 5/Tag.

4) Der Schmerz ist mit einem der folgenden Symptome assoziiert: konjunktivale Injektion, Lakrimation, Kongestion der Nase, Rhinorrhoe, Ptose, Ödem des Augenlides.

Von den 74 identifizierten Patienten waren 62% Frauen und 38% Männer. Das mittlere Alter bei Beginn der Kopfschmerzattacken war 41 Jahre. Der Altersrange bei Beginn lag zwischen 6 und 75 Jahren. Bei allen Patienten begann das Krankheitsbild als episodische paroxysmale Hemikranie und ging bei 12% der Patienten dann in eine chronisch paroxysmale Hemikranie über. 93% der Patienten hatten einen strikt unilateralen Schmerz, 4% hatten einen bilateralen Schmerz, der seitenbetont war, und 3% hatten einen primär unilateralen Schmerz, der in seltenen Fällen

bilateral auftrat. Der Schmerz trat grundsätzlich in Attacken auf und wurde von den Betroffenen in 93% der Fälle als schwer eingestuft. Die Schmerzqualität wurde als scharf (58%), pulsierend (22%) und stechend (19%) beschrieben. Beim Löwenteil der Patienten entwickelte sich das Maximum der Kopfschmerzintensität innerhalb von 5 Minuten. Die Dauer der Attacken betrug bei 10% 1 Min., bei 31% zwischen 2 und 5 Min., bei 39% zwischen 10 und 15 Min. und bei 20% zwischen 20 und 30 Min. Die mittlere Dauer der Attacken betrug 12 Min. Die Zahl der Attacken lag zwischen 2 und 5 bei 37% der Betroffenen, zwischen 6 und 10 bei 35% und bei mehr als 10 bei 29% der Patienten. 88% der Patienten gaben an, die Attacken sowohl tags wie nachts zu haben. Etwa 3/4 aller Patienten sprachen auf die Behandlung mit Indomethacin an. Bei einigen Patienten war eine Tagesdosis bis zu 150 mg notwendig. Bei drei Patienten fand sich in der Bildgebung eine symptomatische Ursache für die chronisch paroxysmale Hemikranie. Es handelte sich dabei um ein Prolaktinom, ein Keil-

beinflügelmeningiom und ein Akustikusneurinom.

Kommentar:

Die von den amerikanischen Autoren publizierten Patienten stellen zwar die zweitgrößte Gruppe dar, die jemals publiziert wurde. Leider waren aber nicht alle der hier referierten Daten prospektiv erhoben worden, was dazu führt, daß zu bestimmten Fragen keine repräsentativen Antworten gegeben werden konnten. Die Arbeit gibt aber wichtige Hinweise, wie chronisch paroxysmale Hemikranie und Clusterkopfschmerz unterschieden werden können. Bei der chronisch paroxysmalen Hemikranie ist bei einem Löwenanteil der Patienten die Attackendauer unter 30 Minuten und beim Clusterkopfschmerz bei 94% der Betroffenen über 1/2 Stunde. Ähnliches gilt für die Attackenfrequenz. Während 85% aller Clusterpatienten zwischen 1 und 2 Attacken in 24 Std. haben, ist dies nur bei 25% der Patienten mit chronisch paroxysmaler Hemikranie der Fall. Wichtig ist aber die Tatsache, daß nicht alle Patienten auf Indomethacin ansprechen und daß das Ansprechen auf Indomethacin nicht das primäre

das primäre diagnostische Kriterium sein kann. (HCD)

**** Berde C, Sethna N. Analgesics for the treatment of pain in children. N Engl J Med 2002;347:1094-1104

Zusammenfassung:

In diesem Übersichtsartikel wird zunächst die Neurobiologie der Schmerzentwicklung beschrieben und dann auf die Unterschiede der Schmerzerhebung im Kindes- und Erwachsenenalter eingegangen. Alters- und gewichtsbedingt unterscheiden sich Clearanceraten und verschiedene Katalysatoren in ihrer Aktivität, was sich in der Dosisanpassung verschiedener Analgetika widerspiegeln sollte. Im einzelnen gehen die Autoren dann verschiedene Gruppen von Analgetika durch - nichtsteroidale Analgetika, Opioide sowie Lokalanästetika, besprechen im weiteren dann Tumorthherapie und Therapie

chronischer Schmerzen im Kindesalter.

Kommentar:

Dies ist ein exzellenter Übersichtsartikel für jeden Leser mit Interesse für Schmerztherapie bei Kindern. Der einleitende Grundlagenteil dient dem tieferen Verständnis der nachfolgenden Besprechung der einzelnen Substanzgruppen. Ideal sind die Tabellen zur gewichtskorrelierten Dosierung verschiedener Analgetika, die für Opioide auch equianalgetische Dosierungen nennen. Der interessierte Leser kann in dem ausführlichen Literaturverzeichnis noch viele lesenswerte Quellen finden. (AE)

8. Buchrezensionen

May A, Busch V. Kopf- und Gesichtsschmerzen. Das Praxisbuch, Urban und Fischer Verlag 2002.

Das im handlichen Format gehaltene Buch erläutert kompakt und stichwortartig die klinischen Grundzüge der häufigsten Kopf und Gesichtsschmerzsyndrome. Es legt dabei besonderen Wert auf eine pragmatische Handhabung und übersichtliche Darstellung. Ziel ist, einen praxisnahen Umgang mit Kopfschmerzpatienten zu vermitteln. Dieses gelingt den Autoren. Positiv hervorzuheben sind die Praxistipps, die auf der enormen klinischen Erfahrung eines der Autoren beruhen. Ideal für eine rasche Orientierung auch unter Zeitdruck sind Tabellen und Graphiken, die diagnostisches Vorgehen und Differentialdiagnose leicht machen.

Weiterhin sinnvoll sind Angaben zu Selbsthilfegruppen für Patienten. Leider ist das Inhaltsverzeichnis unübersichtlich und nötigt dem Leser zu viel Blättern zu. Das Literaturverzeichnis zu einzelnen Kapitel fällt auch recht spärlich aus. In dem Kapitel über Neuralgien wird der nicht neurologisch erfahrene Leser Graphiken vermissen, die die Differentialdiagnose dieser -wenn auch seltenen- Erkrankungen erleichtert hätte.

Dieses Buch ist der ideale Begleiter für den kopfschmerzinteressierten Arzt (oder Studenten) in der Praxis. (AE)