

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neues bei Kopfschmerzen

Diener HC, Gaul C

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (1), 12-16

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

ÖGSF Online-Fortbildung: **Veranstaltung der ÖGSF Schlaganfall - was sind die Aufgaben für den/die Allgemeinmediziner*in**

21. Oktober 2021 17.00 bis 18.00 Uhr



Referent:
Prim. Ass. Prof. Dr. Karl Matz
Vorstand Abteilung für Neurologie
Landeskrankenhaus Baden-Mödling

Jetzt online unter
<https://bit.ly/2XFdSHK> anmelden

Onlineanmeldung



Die Teilnahme an dieser Fortbildungsveranstaltung ist Angehörigen der Fachkreise gemäß Pharmig VHC Artikel 2.2 vorbehalten und ist nicht übertragbar.

Wissenschaftlicher Fortbildungsanbieter:
Österreichische Schlaganfall Gesellschaft, 1070 Wien

Mit freundlicher Unterstützung von  **Boehringer
Ingelheim**

Change.Pain:

compact

PAIN FOR EXPERTS

Virtuelle Fortbildung

Themenschwerpunkte:

Schmerzmedizin | Palliativtherapie
Migräne | Neuropathische Schmerzen

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc

Jetzt anmelden!

**Do.,
28.10.**
17:00 – 20:00
Uhr

**Fr.,
29.10.**
17:00 – 19:15
Uhr

**GRÜNENTHAL**

Neues bei Kopfschmerzen

H. C. Diener, C. Gaul

Kurzfassung: Neue epidemiologische Studien waren in der Lage, Faktoren zu identifizieren, die den Übergang von episodischer zur chronischen Migräne voraussagen. Zu diesen gehören die häufige Einnahme von Migräne- oder Schmerzmitteln, psychiatrische Begleitmorbidität und niedrige soziale Schicht. In der Migräneprophylaxe zeigte sich Botulinumtoxin bei chronischer Migräne wirksam. Valproinsäure ist bei der Migräne bei Jugendlichen zur Prophylaxe nicht wirksam. Eine neue Option zur Behandlung des chronischen therapieresistenten Clusterkopfschmer-

zes ist die bilaterale chronische Stimulation des Nervus occipitalis major. Beim Pseudotumor cerebri muss nicht zwangsläufig eine Stauungspapille nachweisbar sein. Bei klinischem Verdacht muss daher zum sicheren Ausschluss eine Liquorpunktion mit Druckmessung erfolgen.

Abstract: Update on Headache. Recent epidemiological studies have identified various predictors for the transformation from episodic to chronic migraine. These risk factors are (1) highly frequent intake of acute migraine medica-

tion (triptans or analgesics), (2) psychiatric comorbidities, and (3) low social status. Botulinum toxin has been shown to be effective in chronic migraine. Valproic acid failed to show efficacy in migraine prophylaxis in children and adolescents. Bilateral occipital nerve stimulation is a new treatment option in refractory cluster headache. Idiopathic intracranial hypertension is not necessarily associated with papilledema. Therefore, lumbar puncture is required for the exclusion of elevated CSF pressure in these patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (1): 12–6.**

■ Einleitung

Diese Übersichtsarbeit fasst die wichtigsten Veröffentlichungen zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik und Therapie von Kopfschmerzen aus den vergangenen 2 Jahren zusammen.

■ Epidemiologie

Mehrere große epidemiologische Studien zur Inzidenz und Prävalenz von Kopfschmerzen zeigten eine 1-Jahres-Prävalenz für Kopfschmerzen von etwa 60 % und eine Prävalenz der Migräne von 10–11 % [1]. Die epidemiologischen Studien zeigten, dass sich der Großteil der Migränepatienten immer noch mit frei verkäuflichen Schmerzmitteln selbst behandelt und dass nur ein Bruchteil der Patienten, die eine medikamentöse Migräneprophylaxe benötigen würden, diese auch erhält [2].

In den vergangenen Jahren wurden einige der Faktoren identifiziert, die den Übergang von der episodischen zur chronischen Migräne voraussagen. Dazu gehören die initiale Häufigkeit der Migräneattacken, die häufige Einnahme von Migräne- oder Schmerzmitteln, weibliches Geschlecht, eine Komorbidität mit Depression und Angsterkrankung sowie andere chronische Schmerzen wie chronische Rückenschmerzen und Übergewicht [3–5]. So zeigte die „Women’s Health Study“ an 63.467 Frauen im Alter > 45 Jahren einen Zusammenhang zwischen hohem Körpergewicht, dem Auftreten einer Migräne, der Häufigkeit der Migräneattacken und einer Chronifizierung der Migräne [6].

Die Arbeit von Bigal et al. [7] zeigt, dass insbesondere Opioide hochsignifikant mit der Chronifizierung der Migräne assoziiert sind. Dies hat praktische Bedeutung, da Opioide bei Migräne kaum wirksam sind, häufig aber von anästhesiologisch ausgerichteten Schmerztherapeuten verschrieben wer-

den. Opioide haben ein hohes Potenzial für die Entwicklung eines Fehlgebrauchs und einer Abhängigkeit und führen relativ häufig zu medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen. Besonders bedenklich ist, dass die Rückfallquote bei Patienten, die von Opioiden entzogen werden, im Vergleich zu anderen Substanzen, wie Triptan, extrem hoch ist [8].

■ Klinik der Migräne

Trigemino-autonome Begleitsymptome werden von einem Teil der Migränepatienten berichtet und können Schwierigkeiten in der differenzialdiagnostischen Unterscheidung zum Clusterkopfschmerz machen, insbesondere wenn Migräneattacken streng einseitig auftreten, was bei 17 % der Patienten der Fall sein soll. Eine taiwanesishe Arbeit beschäftigte sich prospektiv mit der Häufigkeit und Verteilung dieser Symptome [9]. Erfasst wurde das Auftreten der Symptome prospektiv bei 786 Migränepatienten und 98 Patienten mit Clusterkopfschmerz. Erfragt wurden Lakrimation, konjunktivale Injektion, nasale Kongestion, Naselaufen, Schwellung der Augenlider und frontales Schwitzen/Erröten. Nicht erfragt wurden wegen der Probleme der subjektiven Beurteilung durch die Patienten das Auftreten einer Ptose und Miose. 56 % der Migränepatienten und 95 % der Clusterpatienten zeigten eines oder mehrere dieser Begleitsymptome. Migränepatienten unterschieden sich von Patienten mit Clusterkopfschmerz dadurch, dass die Symptome weniger ausgeprägt waren, weniger konsistent in jeder Attacke und häufiger beidseitig auftraten, hingegen beim Clusterkopfschmerz eher ipsilateral zum Kopfschmerz. Solche Symptome sind am ehesten neuroanatomisch über Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexes sowie des zerviko-trigeminalen Komplexes zu erklären. Die Beachtung dieser Symptome auch bei der Migräne kann die Patienten davor bewahren, fälschlicherweise wegen vermeintlicher Kopfschmerzursachen auf HNO-ärztlichem Gebiet (möglicherweise operativ) behandelt zu werden.

■ Akuttherapie der Migräneattacke

Triptane sind in der Zwischenzeit als sehr gut wirksame und sichere Substanzen für die Behandlung mittelschwerer und schwerer Migräneattacken etabliert. In Deutschland wurde eines der Triptane, Naratriptan, 2006 aus der Verschreibungs-

Aus der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerz-zentrum, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Universität Duisburg-Essen, D-45147 Essen, Hufelandstraße 55; E-Mail: h.diener@uni-essen.de

pflicht entlassen, in der Zwischenzeit wurden 4,5 Millionen Migräneattacken mit diesem frei verkäuflichen Medikament behandelt und es gab nur wenige Nebenwirkungsmeldungen. Die dort beobachteten vaskulären Ereignisse waren fast alle ursächlich nicht mit der Einnahme des Triptans assoziiert.

Die Arbeitsgruppe von Burstein hatte vor einigen Jahren postuliert, dass das Auftreten einer Allodynie während einer Migräneattacke eine schlechte Wirkung von Triptanen voraussagt [10]. Unter Allodynie versteht man eine Überempfindlichkeit der Kopf- und Gesichtshaut während einer Migräneattacke. In einer jetzt publizierten prospektiven Studie aus den USA (AEMS-Studie) zeigte sich, dass das Vorhandensein oder die Abwesenheit einer Allodynie keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit von Almotriptan hatte [11].

Neu in der Behandlung in der Migräne sind Antagonisten des „Calcitonin Gene-Related Peptide“- (CGRP-) Rezeptors. CGRP wird während einer Migräneattacke freigesetzt [12] und ist der potenteste physiologische Vasodilatator. Die Wirkung des CGRP-Antagonisten Telcagepant wurde in 2 großen, prospektiven placebokontrollierten Studien untersucht [13, 14]. In beiden Studien war Telcagepant in der Dosierung von 150 mg und mehr signifikant wirksamer als Placebo. Im Vergleich zu 5 mg Zolmitriptan ergab sich kein Unterschied in der Wirksamkeit. Telcagepant wurde sehr gut vertragen und die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen war mit der von Placebo vergleichbar. Einer Pressemeldung der Firma MSD ist allerdings zu entnehmen, dass es in einer Sicherheitsstudie bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen, die Telcagepant täglich einnahmen, in einigen Fällen zu einer Erhöhung der Leberwerte kam.

Von Analgetika ist bekannt, dass sie in Kombination mit Koffein besser wirksam sind als Monosubstanzen [15]. Dies ist für die Kombination von Rizatriptan und Koffein nicht der Fall. Die Monotherapie ist hier genauso wirksam wie die Kombination [16].

■ Migräneprophylaxe

Für die Migräneprophylaxe sind als wirksam belegt: die Beta-blocker Propranolol, Metoprolol und Bisoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin, die Antikonvulsiva Topiramamat und Valproinsäure sowie mit geringerer Evidenz das Trizyklikum Amitriptylin sowie möglicherweise Magnesium, hochdosiertes Rivoftavin und Co-Enzym Q10 [17]. Diese 3 Nahrungsergänzungstoffe sind seit Kurzem in Kombination als Migravent® zur Migräneprophylaxe verfügbar. Ob diese Dreierkombination wirksam ist, muss eine placebokontrollierte randomisierte Studie zeigen.

Zweifelsfrei gehört Topiramamat zu den am besten wirksamen Migräneprophylaktika, vor allem bei Patienten mit sehr häufigen Attacken [18, 19]. Topiramamat ist auch bei Patienten mit chronischer Migräne mit [20] und ohne [21] Medikamentenübergebrauch wirksam. Carisbamat ist ein Nachfolger von Topiramamat und wurde zur Behandlung der Epilepsie entwickelt. Da die Substanz deutlich weniger zentrale Nebenwirkungen als Topiramamat hat, wurde die Wirkung in einer großen doppelblinden Studie für die Migräneprophylaxe untersucht.

In einer Dosisfindungsstudie mit 100, 300 und 600 mg Carisbamat und Placebo ergab sich kein Anhalt für die Wirksamkeit von Carisbamat [22].

Zur Wirksamkeit von Amitriptylin gibt es bisher nur kleine und ältere Studien, die ganz überwiegend den modernen Kriterien, die für Migräneprophylaxestudien notwendig sind, nicht genügen. Überraschenderweise zeigte eine neue randomisierte Studie, dass Amitriptylin genauso wirksam ist wie Topiramamat [23]. Unterschiede zeigten sich in den Nebenwirkungen. Während Topiramamat häufiger als Amitriptylin zu kognitiven Störungen führte, resultierten die Einnahme von Amitriptylin in einer Gewichtszunahme und die Einnahme von Topiramamat in einer Gewichtsabnahme.

Interessant ist, inwieweit eine Prophylaxe die Wirksamkeit der Akuttherapie beeinflusst. Klinisch berichten einige Patienten spontan, dass sich unter einer Prophylaxe die Wirksamkeit der Akutmedikation verbessere. Dies könnte auf weniger starke und lange Attacken unter der Prophylaxe oder auf synergistische Effekte zurückzuführen sein. Für Almotriptan wurde dies jetzt an 345 Patienten untersucht, die Auswertung erfolgte für die Parameter Schmerzreduktion und -freiheit nach 2 Stunden stratifiziert für Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe und mit Prophylaxe (Propranolol, Topiramamat und Flunarizin). Es zeigte sich ein statistisch besseres Ansprechen auf Almotriptan in der Gruppe der mit Propranolol behandelten Patienten. Als Ursache hierfür werden membranstabilisierende Effekte des Betablockers sowie ein experimentell nachgewiesener Effekt an 5-HT_{1A/1B/1D}-Rezeptoren postuliert [24].

Die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen ist außerordentlich problematisch, da es hier nur sehr geringe wissenschaftliche Evidenz gibt. In den USA wurden jetzt 2 große prospektive Studien zum Einsatz von retardierter Valproinsäure in der Migräneprophylaxe bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren durchgeführt. Zunächst erfolgte eine placebokontrollierte randomisierte Behandlung über 12 Wochen, gefolgt von einer Langzeittherapie über 9 Monate. In beiden Studien war Valproinsäure nicht besser wirksam als Placebo [25, 26]. Es zeigten sich hier auch die bekannten und typischen Nebenwirkungen der Valproinsäure wie Übelkeit, Erbrechen und Gewichtszunahme. Diese Studie impliziert, dass im Gegensatz zu Erwachsenen Valproinsäure bei Kindern und Jugendlichen nicht wirksam ist. Analysiert wurden in einer prospektiven Längsschnittuntersuchung auch die Risikofaktoren kindlicher Kopfschmerzen von einer Arbeitsgruppe der Universität Göttingen [27]. Für Jungen ergab sich als relevantester Risikofaktor mit einer 1,8-fachen Erhöhung des Risikos, wenn in der Familie häufiger als einmal pro Woche gestritten wurde, und eine 2,1-fache Risikoerhöhung bestand, wenn nicht ausreichend Zeit für Freizeitaktivitäten zur Verfügung stand. Das Risiko bei Mädchen war 1,3-fach erhöht, wenn das elterliche Verhalten als Reaktion auf das Auftreten von Kopfschmerzen als Verstärker diente, hier spielten also lerntheoretische Modelle eine Rolle.

Die Behandlung der chronischen Migräne ist außerordentlich problematisch, da bei einer Vielzahl der Patienten zusätzlich ein Medikamentenübergebrauch und ein dadurch induzierter Kopfschmerz bestehen. Beim internationalen Kopfschmerz-

kongress in Philadelphia im September 2009 wurden die beiden großen randomisierten Studien zum Einsatz von Botulinumtoxin vorgestellt. In dieser Studie wurden Patienten mit mehr als 15 Kopfschmerztage pro Monat randomisiert, von denen mindestens 8 Migränecharakteristika haben mussten. Die Patienten durften keine andere medikamentöse Migräneprophylaxe betreiben. Es wurden in der Verumgruppe 155 Einheiten Botulinumtoxin in unterschiedliche Gesichts-, Nacken- und Schultermuskeln injiziert. Diese Behandlung wurde alle 3 Monate wiederholt. In der Placebogruppe wurde physiologische Kochsalzlösung injiziert. Der primäre Endpunkt wurde nach 12 Wochen erhoben. Die erste der beiden Studien, die in den USA durchgeführt wurde, verpasste den primären Endpunkt, nämlich eine signifikante Reduktion von Migräneeisoden (= Migräneattacken). Die Studie war allerdings für die meisten sekundären Endpunkte positiv. Die zweite Studie, deren Endpunkt die Reduktion der Kopfschmerztage war, war für alle primären und sekundären Endpunkte signifikant. Die Metaanalyse aus beiden Studien ergab für alle primären und sekundären Zielparame- ter eine Überlegenheit der Wirkung von Botulinumtoxin-Injektionen. In der Verumgruppe wurde die Zahl der Kopfschmerztage von 19 zu Beginn der Studie um 9 Tage reduziert. Ob die Patienten Medikamentenmissbrauch betrieben oder nicht hatte keinen Effekt auf die Wirksamkeit. Die Einnahme von Triptanen ging in der Verumgruppe signifikant zurück. Die Behandlung wurde gut toleriert und nur wenige Patienten berichteten über Nebenwirkungen im Sinne einer Muskelschwäche. Die praktische Anwendung sollte allerdings noch so lange mit Zurückhaltung ausgeübt werden, bis Botulinumtoxin zur Therapie der chronischen Migräne zugelassen ist.

■ Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Die Standardtherapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp ist der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin zur Nacht in Kombination mit einer Verhaltenstherapie und regelmäßigem Ausdauersport [28]. Insgesamt sind die medikamentösen Therapieoptionen sehr schlecht. Eine Arbeitsgruppe aus Dänemark untersuchte, ob der schwache NMDA-Antagonist Memantine für die Prophylaxe des chronischen Spannungskopfschmerzes wirksam ist [29]. In der relativ kleinen, doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Cross-over-Studie wurden 40 Patienten aufgenommen. In der Verumgruppe erhielten die Patienten über 10 Wochen 20–40 mg Memantine oder Placebo gefolgt von einer 2-wöchigen Auswaschphase. Nur 29 Patienten schlossen die Studie ab. Für einen Index aus Kopfschmerz- dauer und Schmerzintensität ergab sich keine Wirksamkeit für Memantine. Auch wenn diese Studie sehr klein ist, zeigte sie, dass Memantine offenbar in der Behandlung des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp nicht wirksam ist.

■ Kopfschmerz durch Triptan- oder Analgetikaübergebrauch

Es ist seit Langem bekannt, dass die häufige oder regelmäßige Einnahme von unspezifischen oder spezifischen Migränemitteln zu einer Zunahme der Migränefrequenz und zu einem so genannten Übergebrauchskopfschmerz führen kann [30]. Unsere Arbeitsgruppe hat gezeigt, dass die Entwicklung die-

ser Kopfschmerzen bei Triptanen sehr viel schneller vonstat- ten geht als bei der Einnahme von Mutterkornalkaloiden und Analgetika [31]. Die internationale Kopfschmerzgesellschaft hat daher operational definiert, dass ein Übergebrauchskopfschmerz vorliegt, wenn dieser an mehr als 15 Tagen im Monat besteht und an mehr als 10 Tagen im Monat Triptane, Mutterkornalkaloide und analgetische Mischpräparate eingenommen werden. Für Monoanalgetika gilt eine Einnahmegrenze von 15 Tagen im Monat.

Alle Leitlinien haben bisher verlangt, dass Patienten, die einen Medikamentenübergebrauch betreiben, zunächst von ihren Schmerz- oder Migränemitteln entzogen werden müssen, bevor eine medikamentöse oder nichtmedikamentöse Prophylaxe begonnen wird. Wir konnten dies in einer randomisierten Studie für die Einnahme von Topiramate nicht belegen [20]. Die Substanz war im Vergleich zu Placebo signifikant wirksam, und am Ende der 3-monatigen Behandlungsphase erfüllte mehr als die Hälfte der Patienten die Kriterien für einen medikamentösen induzierten Dauerkopfschmerz nicht mehr. Dasselbe wurde jetzt auch für die lokale Injektion von Botulinumtoxin gezeigt (siehe oben).

Die norwegische Arbeitsgruppe um Hagen und Stovner führte an 56 Patienten mit Übergebrauchskopfschmerz eine randomisierte Studie durch [32]. Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe erhielt eine medikamentöse Prophylaxe ohne Medikamentenentzug. Die zweite Gruppe wurde ambulant von Schmerzmitteln entzogen, erhielt aber keine Prophylaxe. Die dritte Gruppe wurde nur im weiteren Verlauf beobachtet. Nach durchschnittlich 5 Monaten zeigte sich eine signifikant größere Reduktion der Kopfschmerztage bei jenen Patienten, die eine Migräneprophylaxe erhalten hatten im Vergleich zu den Patienten, die nur entzogen worden waren. Das letztere Vorgehen entspricht allerdings nicht den Empfehlungen im deutschsprachigen Raum, da wir grundsätzlich der Meinung sind, dass nach einem Medikamentenentzug eine medikamentöse Migräneprophylaxe durchgeführt werden sollte.

Praktisch gehen wir in der Zwischenzeit so vor, dass wir Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen über die Problematik aufklären und diese zunächst selbst versuchen, die Einnahmetage zu reduzieren. Wenn dies nicht gelingt, führen wir eine medikamentöse Prophylaxe bevorzugt mit Topiramate oder Botulinumtoxin durch. Wenn auch dies scheitert, werden die Patienten in einem 5-tägigen Aufenthalt in der Tagesklinik von ihren Migräne- und Schmerzmitteln entzogen und gleichzeitig wird eine medikamentöse Migräneprophylaxe eingeleitet.

In Europa spielt im Gegensatz zu den USA die Einnahme von Opioiden bei Kopfschmerzen eine sehr viel geringere Rolle. Barbiturate sind in Europa als Bestandteil von Schmerzmitteln nicht mehr zugelassen. Bei der Studienliteratur sollte man sich darüber im Klaren sein, dass Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen in den USA eine ganz andere Population darstellen als in Europa, da bei den meisten Patienten ein Übergebrauch von Opioiden und eine Opioidabhängigkeit besteht [33, 34]. Dies erklärt auch, warum in den USA die Therapieerfolge sehr viel schlechter sind als in Europa.

■ Behandlung des Clusterkopfschmerzes

In der Therapie des episodischen Clusterkopfschmerzes gibt es keine wesentlichen Neuerungen. Nach wie vor sind die wirksamsten Therapien der Attacke die Inhalation von Sauerstoff, die Anwendung des Sumatriptan- oder Zolmitriptan-Nasensprays oder die subkutane Injektion von Sumatriptan.

Die Wirksamkeit der Akuttherapie unterscheidet sich nach der klinischen Erfahrung zwischen episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzpatienten ebenso wie die Wirksamkeit der Prophylaxe, zu diesem Aspekt gab es bislang jedoch kaum belastbare Literatur. Die Wirksamkeit von Zolmitriptan in der Dosierung von 5 und 10 mg ist gegenüber Placebo in 2 randomisierten Studien untersucht [35–37], deren Probandenzahl jedoch zu gering ist, um jeweils Subgruppenanalysen vornehmen zu können. Diese Lücke füllt eine Metaanalyse beider Studien, die praktisch nach dem gleichen Protokoll durchgeführt wurden [37]. Zolmitriptan nasal 5 und 10 mg waren Placebo in der Wirksamkeit nach 30 min. signifikant überlegen. Beim episodischen Clusterkopfschmerz kam es zum Ansprechen nach 30 min. bei 35,6 % (Placebo), 51,7 % (Zolmitriptan 5 mg) und 73,7 % (Zolmitriptan 10 mg). Das Ansprechen beim chronischen Clusterkopfschmerz war deutlich schlechter nach 30 min. mit 17,2 % (Placebo), 41,97 % (Zolmitriptan 5 mg) und 40,7 % (Zolmitriptan 10 mg). Die Studien belegen darüber hinaus, dass es auch beim Clusterkopfschmerz Placeboeffekte gibt. Die Wirksamkeit unterschied sich nicht nach dem Geschlecht der Patienten.

In der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes haben sich als wirksam erwiesen: höhere Dosen von Verapamil, Lithium und Methysergid, das allerdings in Deutschland nur noch über die internationale Apotheke erhältlich ist. Gute Erfahrungen haben wir auch mit dem Einsatz von Topiramaten gemacht, wobei dieses in der Regel deutlich höher dosiert werden muss als bei Migräne [38, 39]. Basierend auf einer Beobachtung, die > 30 Jahre zurückliegt, nämlich dass die Injektion von Lokalanästhetika im Bereich des Nervus occipitalis major zu einer bis zu 14-tägigen Unterbrechung von Clusterattacken beim chronischen Clusterkopfschmerz führt, initiierten 2 Arbeitsgruppen um Goadsby in London und Schoenen in Lüttich (Belgien) einen neuen therapeutischen Ansatz zur Behandlung des chronischen Clusterkopfschmerzes [40, 41]. Bei diesen Patienten werden bilateral Elektroden auf dem Nervus occipitalis major aufgebracht, die subkutan mit einem Neurostimulator verbunden werden. Bei permanenter Stimulation kommt es dann nach 7–14 Tagen bei den meisten Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der Clusterattacken. Wir haben diesen Eingriff an 7 Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz durchgeführt, die bezüglich medikamentöser Therapie refraktär waren. Bei 5 der 7 Patienten ergab sich ein dramatischer Rückgang der Häufigkeit und Schwere der Clusterattacken.

■ Kopfschmerzen durch erhöhten oder erniedrigten Liquordruck

Eine bekannte Ursache für chronische Kopfschmerzen ist bei jungen Frauen mit Übergewicht die idiopathische Liquordruckerhöhung oder der Pseudotumor cerebri. Für den klini-

schen Alltag relevant ist, dass ein nicht unerheblicher Anteil dieser Frauen einen erhöhten Liquordruck ohne Vorliegen einer Stauungspapille hat [42, 43]. Wir führen daher bei jüngeren Frauen, die übergewichtig sind und über chronische Kopfschmerzen klagen, welche insbesondere beim Liegen zunehmen, jetzt regelmäßig eine Liquorpunktion mit Liquordruckmessung durch. Diese zeigt bei einem Drittel der so untersuchten Frauen eindeutig einen erhöhten Liquordruck, wobei sich dann auch fast regelmäßig die Kopfschmerzen nach Entlastung durch Entnahme von Liquor bessern.

Eine diagnostische Herausforderung ist häufig, bei Patienten mit einem spontanen Liquorunterdrucksyndrom das Liquorleck spinal zu finden. Die bisher vorgeschlagene Methode einer Dünnschicht-Computertomographie nach intrathekalen Verabreichung von jodhaltigem Kontrastmittel ist insbesondere bei Frauen mit einer erheblichen Strahlenbelastung verbunden. Neu ist der Ansatz, in diesen Fällen Gadolinium intrathekal zu geben und die Diagnostik dann in der Kernspintomographie durchzuführen. Eine andere Möglichkeit ist die so genannte Subtraktionsmyelographie, bei der eine kleine Menge Kontrastmittel intrathekal eingegeben wird und dann in der Angiographie-Anlage Subtraktionsbilder angefertigt werden. Mit dieser Methode ist es möglich, Liquorlecks mit hohem Flussvolumen zu identifizieren, bei denen bereits nach 1–2 min. Kontrastmittel aus dem Liquorraum austritt. Wenn das Leck identifiziert ist, kann dann in dieser Höhe entweder ein Blutpatch oder ein Verschluss des Liquorlecks durch den Neurochirurgen erfolgen.

■ Relevanz für die Praxis

Entscheidende Faktoren für die Kopfschmerzchronifizierung sind die Anzahl der Kopfschmerztagen/Monat sowie die Anzahl der Tage mit der Einnahme von Akutmedikation (Triptane und/oder Analgetika). Im Patientenkontakt sollte das Führen eines Kopfschmerztagebuches empfohlen sowie Kopfschmerz- und Einnahmetage abgefragt werden. Ziel ist eine rechtzeitige Intervention mit einer effektiven medikamentösen Prophylaxe und der zusätzliche Einsatz nichtmedikamentöser Therapiestrategien. Die Wirksamkeit der Akutmedikation sollte ebenfalls abgefragt werden und gegebenenfalls eine Kombination (Triptan und Analgetikum) eingesetzt werden.

Bei Patienten mit Clusterkopfschmerz sollten alle verfügbaren Maßnahmen genutzt werden, um eine suffiziente Attackentherapie zu etablieren (Sauerstoff, Triptan-Nasenspray, Triptan s.c.). Die medikamentöse Prophylaxe sollte bei Beachtung der Kontraindikationen hochdosiert ausgeschöpft und gegebenenfalls auch in Kombination eingesetzt werden. Therapierefraktäre Patienten mit chronischem Cluster sollten in Kompetenzzentren vorgestellt werden, die auch neue invasive Therapieoptionen wie eine Stimulation des N. occipitalis anbieten.

■ Interessenkonflikte

HCD: Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, CoLucid, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline,

Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica, MSD, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, SanofiAventis, Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag, Pfizer. Kopfschmerzforschung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzszentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), die Europäische Union (EU), das Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW und die Oertel-Stiftung. HCD besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

CG: Reisekostenunterstützung zur Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen und Honorare für Vorträge erhalten von: MSD, Bayer AG, Berlin Chemie AG, Janssen-Cilag, Serono. Finanzielle Unterstützung von Forschungsvorhaben durch: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM), Wilhelm-Roux-Programm der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, MSD-Stipendium Neurologie. CG besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

Literatur:

1. Kavuk I, Katsarava Z, Stang A, Agelink M, Diener H. Neues zur Epidemiologie von Kopfschmerzen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004; 72: 184–91.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–9.
3. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 326–30.
4. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache* 2008; 48: 16–25.
5. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008; 48: 7–15.
6. Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia* 2009; 29: 269–78.
7. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157–68.
8. Diener HC, Silberstein SD. Medication overuse headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds). *The Headaches*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006; 971–80.
9. Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1116–9.
10. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19–26.
11. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, Biondi DM, Finlayson G, Greenberg SJ, Hulihan JF. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache* 2009; 49: 350–63.
12. Goadsby PJ. Evidence of the involvement of CGRP in migraine and cluster headache: a physiological perspective. In: Poyner D, Marshall I, Brain S (eds). *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin*. Landes Bioscience, Georgetown, TX, 2000; 159–65.

13. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009; 73: 970–7.
14. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM, MK-0974 Protocol 004 Study Group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304–12.
15. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25: 776–87.
16. Freitag F, Diamond M, Diamond S, Janssen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008; 48: 921–30.
17. Diener H, Fritsche G, Obermann M, Limmroth V, May A, Pfaffenrath V, Sandor PS, Wessely P, Kropp P, Straube A, Evers S, Malzacher V, Meier U. Therapie der Migräne. In: Diener H, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle HP, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallech CW, Weller M (Hrsg). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2008; 579–95.
18. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, Neto W, Vijapurkar U, Doyle A, Jacobs D; MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251: 943–50.
19. Bussone G, Diener H, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 961–8.
20. Diener HC, Bussone G, Van Oene J, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby P. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814–23.
21. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM,

Greenberg SJ, Hulihan J; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170–80.

22. Cady RK, Mathew N, Diener HC, Hu P, Haas M, Novak GP. Evaluation of carisbamate for the treatment of migraine in a randomized, double-blind trial. *Headache* 2009; 49: 216–26.
23. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, Biondi D, Greenberg SJ, Hulihan J; CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009; 31: 542–59.
24. Bernejo PE, Dorado R, Gomez-Arguelles JM. Variation in almotriptan effectiveness according to different prophylactic treatments. *Headache* 2009; 49: 1277–82.
25. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008; 48: 1012–25.
26. Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M. Safety and tolerability of divalproex sodium extended-release in the prophylaxis of migraine headaches: results of an open-label extension trial in adolescents. *Headache* 2009; 49: 36–44.
27. Gassmann J, Vath N, van Gessel H, Kröner-Hervig B. Risikofaktoren für Kopfschmerzen bei Kindern. *Dtsch Arztebl* 2009; 106: 509–16.
28. Straube A, Sommer C, Diener H, Sandor PS, Lampi C, Arnold G, May A, Soky D, Pfaffenrath V. Therapie des episodischen und chronischen Spannungskopfschmerzes und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. In: Diener H, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle HP, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallech CW, Weller M (Hrsg). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2008; 600–8.
29. Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache – a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia* 2009; 29: 314–21.
30. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004; 3: 475–83.
31. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener H. Features of medication overuse headache following overuse of dif-

ferent acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59: 1011–4.

32. Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, Gravidahl G, Zwart JA, Stovner LJ. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicenter open-label trial. *Cephalalgia* 2009; 29: 221–32.
33. Bigal ME, Lipton RB. Excessive opioid use and the development of chronic migraine. *Pain* 2009; 142: 179–82.
34. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* 2008; 71: 1821–8.
35. 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.
36. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheffell FD, Bigal ME. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007; 69: 821–6.
37. Hedlund C, 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: 1315–23.
38. Laine M, Pascual J, Pascual A, Santonja J, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003; 43: 784–9.
39. Hering-Hanit R. Efficacy of topiramate for the prevention of cluster headache. Abstract: European Federation of Neurological Societies Congress, Paris, 2004.

40. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 314–21.
41. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369: 1099–106.
42. Vieira DS, Masruha MR, Gonçalves AL, Zukerman E, Senne Soares CA, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Peres MF. Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 609–13.
43. Bono F, Messina D, Giliberto C, Cristiano D, Broussard G, Fera F, Condino F, Lavano A, Quattrone A. Bilateral transverse sinus stenosis predicts ITH without papilloedema in patients with migraine. *Neurology* 2006; 67: 419–23.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener

Geboren 1951. 1976 Promotion, 1981 Anerkennung als Arzt für Neurologie, 1982 Habilitation und Erteilung der Venia legendi für das Fach „Neurologie und klinische Neurophysiologie“, Ernennung zum Oberarzt. 1989 Ruf auf die C4-Professur für Neurologie an der Universität Essen. 1994 Eröffnung der ersten Stroke Unit in Deutschland.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)