

# Wissenschaftliche Highlights zum Thema Kopfschmerz

A. May, Hamburg

Der 14. gemeinsame Kongress der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) steht unter dem Motto der Multimodalität. Ein modernes Schlagwort, das vor allem unterstreicht, dass Schmerz selten nur eine Ursache, sondern viele Facetten hat, und die Antwort auf Schmerz daher ebenso viele Facetten benötigt. Für den Kopfschmerz heißt das, dass wir mit Hilfe der interdisziplinären Therapie heute über 70 % aller

Kopfschmerzpatienten entscheidend helfen können. Dies spiegelt sich auch in den Themen des Kongresses wider: Es werden aktuelle Therapierichtlinien für Kopfschmerz vorgestellt und die neuesten Ergebnisse zu Indikation und Wirkungsgrad der Verhaltenstherapie, medikamentöser Ansätze bis hin zu operativen Verfahren bei Kopfschmerz diskutiert. Hier die Highlights der letzten zwölf Monate.

## Kosten von Kopfschmerzkrankungen in Europa

Im Rahmen eines EU-Projektes wurden zwischen November 2006 und August 2009 in acht europäischen Ländern Kopfschmerzpatienten befragt und die jährlichen direkten und indirekten Kosten bei Kopfschmerzpatienten erfasst. Insgesamt nahmen 8.165 Patienten an dieser Studie teil. Die Kosten betragen pro Patient und Jahr für den episodischen Spannungskopfschmerz 300 €, für Migränepatienten etwa 1.000 €, für medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz 3.444 € und für andere Kopfschmerzen 253 €. Der überwiegende Anteil dieser Kosten sind indirekte Kosten für kopfschmerzinduzierte Fehlzeiten am Arbeitsplatz.

## Neues Verfahren zur Behandlung von Cluster-Patienten

Eine europäische Arbeitsgruppe untersuchte, ob die elektrische Stimulation des Ganglion sphenopalatinum in der Akuttherapie des Cluster-Kopfschmerzes wirkt. Dieser Nervenknotten liegt nahe der Nase und kann von Patienten in der akuten Attacke selbst stimuliert werden. Die ersten Ergebnisse von sieben Patienten wurden auf dem Internationalen Kopfschmerz-Kongress 2011 in Berlin vorgestellt und sind verblüffend gut. Die relativ einfache elektrische Stimulati-

## Neue Unterscheidung von Botulinumtoxinen

Botulinumtoxine liegen in verschiedenen Formen vor, die sich in ihren Wirkstärken voneinander unterscheiden. In den USA wurden daher 2009 neue Wirkstoffbezeichnungen eingeführt, die dabei helfen sollen, Verwechslungen zu vermeiden und die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen. So heißt Botulinumtoxin B, das in den Vereinigten Staaten als Myobloc® zugelassen ist, nun Rimabotulinumtoxin B, das in Botox® enthaltene Toxin A wird als Onabotulinumtoxin A bezeichnet und das in Dysport® verwendete Toxin A trägt den Namen Abobotulinumtoxin A. Nach Zulassung von Xeomin® in den USA im August 2010 wurde auch das darin enthaltene Toxin A umbenannt: Es heißt nun Incobotulinumtoxin A.

on dieses Ganglions könnte eine neue Therapie beim chronischen Cluster-Kopfschmerz darstellen, einer Kopfschmerzart, die auch Suizid-Kopfschmerz genannt wird. Mit weiteren Studienergebnissen wird Ende des Jahres gerechnet.

## Neue Therapieansätze für

### Migräneattacken: Ohne Nadel, mit Botox

Neu ist die nadelfreie (gasgetriebene) Anwendung von Sumatriptan, einem Medikament, das üblicherweise unter die Haut gespritzt wird, mit einem Hochdruck-Autoinjektor. Hierbei handelt es sich um eine Therapieoption für Patienten mit schweren Migräneattacken oder Cluster-Kopfschmerzen, die die übliche Anwendung von Sumatriptan mit einer Nadel fürchten. In den Vereinigten Staaten ist eine Kombination aus Sumatriptan und Naproxen (einem nicht steroidalen Antirheumatikum) zugelassen. Studien haben gezeigt, dass bei bestimmten Patienten mit sehr langen Attacken Triptane und nicht steri-

## Wie funktioniert der neue Mini-Stimulator gegen Kopfschmerz?

Das in der Erprobungsphase befindlich Neurostimulationssystem soll das Ganglion sphenopalatinum stimulieren (GSP, Meckel-Ganglion), ein parasympathisches Nervenbündel nahe des Gaumenbeins. Schon seit Jahren konzentriert man sich in der Therapie starker Kopfschmerzen auf dieses Nervengeflecht, z. B. um dort Lidocain zu injizieren und so eine Nervenblockade auszulösen. Der neue, etwa mandelgroße Mini-Stimulator wird ohne sichtbare Narben oder kosmetische Beeinträchtigungen in das Zahnfleisch implantiert. Die Spitze des Implantats liegt dabei hinter dem Wangenknochen am GSP. Nach der Implantation können die Patienten den Stimulator bei Bedarf über eine externe Fernsteuerung, die einem großen Mobiltelefon ähnelt, aktivieren und so die Kopfschmerzen lindern. Ist der Schmerz ausreichend behandelt, wird das Fernsteuergerät wieder von der Wange genommen und die Stimulationstherapie damit ausgeschaltet.

Im Rahmen der Pathway-CH-1-Studie wird der Neurostimulator derzeit an sieben führenden Kopfschmerzzentren in sechs europäischen Ländern auf seine Sicherheit und Wirksamkeit getestet. Bislang liegen die Daten von 7 der 22 teilnehmenden Probanden aus der Titrationsphase der Studie vor. Diese bieten Grund für Optimismus: Der primäre Endpunkt der Untersuchung – eine Schmerzlinderung innerhalb von 15 Minuten – wurde bei 66 % der behandelten Kopfschmerzattacken (n = 57) erreicht, bei drei Patienten verschwanden die Schmerzen vollständig. Zwei Probanden berichteten über eine 80- bzw. 33%ige Schmerzdreduktion, bei zwei weiteren ließ sich kein Effekt der Stimulation nachweisen. Auch die Kopfschmerzhäufigkeit sank im Vergleich zu dem 4-Wochen-Zeitraum vor Beginn der Studie bei zwei Dritteln der Patienten um mindestens die Hälfte. Ergebnisse aus der randomisierten experimentellen Phase der Untersuchung an insgesamt 40 Patienten werden für Ende 2011 erwartet.

**Auf einen Blick: Die wichtigsten Empfehlungen aus der DGN-Leitlinie »Therapie der Migräne«**  
(Level der Empfehlungsstärke in Klammern angegeben)

- Die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken (A).
- Nichtopioidanalgetika und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne wirksam (A).
- Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt (B).
- Die Wirksamkeit nicht medikamentöser Verfahren wurde in der Attackentherapie in kontrollierten Studien kaum untersucht (C).
- Bei häufigen Migräneattacken bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder neurologischen Ausfällen sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden (A).
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker (A), Metoprolol und Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin (A) sowie die Antikonvulsiva Topiramate (A) und Valproinsäure (noch off-label) (A).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol (B), Naproxen (B), Acetylsalicylsäure (C), Magnesium (C), Vitamin B<sub>2</sub> (B), Coenzym Q<sub>10</sub> (C), Pestwurz (B), Mutterkraut (B) und Amitriptylin (B).
- Die medikamentöse Therapie sollte durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (A) und durch Ausdauersport (B) ergänzt werden. Alternativ zur medikamentösen Therapie kann auch eine Verhaltenstherapie als Prophylaxe durchgeführt werden (A).

dale Antirheumatika frei kombiniert werden sollten.

Bei chronischer Migräne hat das Bakteriengift Onabotulinumtoxin A (»Botox«) in zwei großen Studien seine Wirksamkeit unter Beweis gestellt. Es ist in der Zwischenzeit in Großbritannien und den Vereinigten Staaten zugelassen. Auf dem Internationalen Kopfschmerz-Kongress 2011 in Berlin wurden zwei wichtige Subgruppenanalysen vorgestellt: Es gibt Hinweise, dass Patienten, die einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz bei ursprünglicher Migräne haben, ebenfalls von Onabotulinumtoxin A profitieren. Der Wirkstoff ist allerdings nicht wirksam bei der episodischen Migräne.

### Ergebnisse der Neuro-Bildgebung

Neueste Ergebnisse in der funktionellen Bildgebung bei Migräne aus einer Hamburger Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass gesunde Probanden, verglichen mit den Migränepatienten, die gerade keine Attacke haben, in bestimmten Hirnbereichen ein signifikant erhöhtes Aktivierungslevel zeigen. Die Signalstärke in diesem spezifischen Gebiet war jedoch von einem zweiten biologischen Wert abhängig: Die Aktivität nahm zur Attacke hin signifikant zu und erreichte unmittelbar vor einer Attacke ihr Maximum. Der Grad der Aktivierung in diesem Areal kann sogar helfen, die nächste Kopfschmerzattacke vorherzusagen. Interessanterweise fiel das Aktivierungs-

niveau innerhalb der ersten Stunden nach Beginn einer spontanen und unbehandelten Kopfschmerzattacke wieder auf ein niedriges Ausgangsniveau. Der Befund dieser Studie verdeutlicht, dass der Aktivitätsgrad von bestimmten Hirnstammkernen in direkter Abhängigkeit vom Migränezyklus steht. Die Untersuchung zeigt zum ersten Mal, dass ein oszillierendes System im Bereich des Hirnstamms das attackenartige Auftreten von Kopfschmerzen erklären könnte.

### Kopf und Nacken

Neueste Untersuchungen einer Erlanger Arbeitsgruppe um Prof. Karl Meßlinger konnten jetzt erstmalig nachweisen, dass die intrakraniellen trigeminalen Nervenfasern, die normalerweise die Hirnhaut versorgen, auch durch den Schädelknochen nach außen ziehen und die Muskeln und das Gewebe des Kopfes versorgen. Dies erklärt sehr elegant, warum bei den meisten Migränepatienten neben dem Kopf auch der Nacken schmerzt und warum eine Blockade des sensiblen Hinterhauptsnerven Kopfschmerzen vermindern kann. Es könnte auch die Wirkweise von Onabotulinumtoxin A erklären.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Arne May  
Präsident der DMKG  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
Leiter der Kopfschmerzambulanz  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
E-Mail: a.may@uke.de

## Förderpreis für Schmerzforschung 2011

Für ihre Entdeckung, dass Schwankungen in der Aktivität spinaler trigeminaler Kerne bei Migränepatienten an der Entstehung von Kopfschmerzattacken beteiligt sind, erhielten Hamburger Wissenschaftler um Dr. Anne Stankewitz den Förderpreis für Schmerzforschung 2011 in der Kategorie »Klinische Forschung«. Der Preis ist mit 7.000 € dotiert und wird jährlich von der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e. V. vergeben. Stifterin der Auszeichnung ist die Grünenthal GmbH.

Die Forschergruppe untersuchte 20 Migränepatienten während der schmerzfreien Phase, zehn Patienten in den letzten drei Tagen vor einer Attacke und 14 Patienten während einer Attacke, sowie gesunde Kontrollprobanden. Allen Probanden wurden Schmerzreize in Form von Amoniak durch die Nase verabreicht, während sie sich einer Messung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) unterzogen. Die fMRT-Daten zeigten, dass die Aktivität der spinalen trigeminalen Kerne bei gesunden Versuchsteilnehmern im Vergleich zu schmerzfreien Migränepatienten signifikant erhöht war. Die Aktivität erwies sich außerdem als abhängig vom Migränezyklus: So nahm sie zur Attacke hin zu und erreichte unmittelbar vor dieser ihr Maximum. Wie Studienleiterin Dr. Anna Stankewitz erklärte, sank das Aktivierungsniveau innerhalb der ersten Stunden nach Beginn einer spontanen und unbehandelten Kopfschmerzattacke wieder auf ein niedrigeres Ausgangsniveau. Die Studie zeigte zudem erstmals mit Hilfe des fMRT den in Positronen-Emissions-Tomographie-Studien beschriebenen spezifischen »Migränegenerator« in der akuten Kopfschmerzattacke.