



Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Kopfschmerz News

Migräne und Spannungskopfschmerzen: genetisch verwandt?

Eine niederländische populationsbasierte Zwillingsstudie findet Hinweise auf eine Verwandtschaft beider Kopfschmerzarten im Sinne einer Kontinuum-Schwere-Theorie.

**** Ligthart L, Huijgen A, Willemsen G, de Geus EJC, Boomsma DI. Are Migraine and Tension-Type Headache genetically related? An Investigation of Twin Family Data. *Twin Research and Human Genetics* 2018; 21: 112–118.

Zusammenfassung

Migräne und Spannungskopfschmerzen werden oft als unterschiedliche Krankheiten aufgefasst und so auch in der IHS-Klassifikation aufgeführt, auch wenn es empirische Hinweise auf eine gemeinsame Ätiologie gibt. Die vorliegende niederländische populationsbasierte Zwillingsstudie befasst sich mit der Frage, ob Migräne und Spannungskopfschmerzen gemeinsame Manifestationsfaktoren haben bzw. genetisch verwandt sind.

Auf Basis des niederländischen Zwillingsregisters, das auch die Familien der Zwillinge umfasst, wurden über 10 000 Personen, davon 48% Zwillinge, per Fragebogen nach ihren aktuellen Kopfschmerzen und Lebensstil bzw. Risikofaktoren wie BMI, Angsterkrankung, Stress, u. a. befragt. Dabei zeigte sich, dass Migräne und Spannungskopfschmerzen eine Assoziation mit den gleichen Lebensstil- bzw. Risikofaktoren haben, die Assoziation bei der Migräne jedoch stärker war. Unter anderem zeigte sich, dass Migräne positiv mit jüngerem Alter, höherem BMI, höheren Werten in einer Angst-Depressions-Skala sowie Stress und Einsamkeit assoziiert war, sowie negativ mit Diabetes und regelmäßiger körperlicher Aktivität. Spannungskopfschmerzen waren hingegen nicht mit Diabetes, Einsamkeit und Stress assoziiert.

Da die Diagnose einer Migräne die Diagnose eines Spannungskopfschmerzes bei der gleichen Person ausschloss, wurde bei Zwillingspaaren außerdem das Zusammentreffen von Migräne oder Spannungskopfschmerzen bei beiden Zwillingen untersucht. Die Diagnose einer Migräne erhöhte das Risiko einer Migräne beim Zwilling um das achtfache (OR = 8,48), bei monozygoten Zwillingen um das 16-fache (OR = 16,67), bei dizygoten Zwillingen um das zweifache (OR = 2,51). Ein Spannungskopfschmerz erhöhte das Risiko für Spannungskopfschmerzen beim Zwilling um das zweifache (OR = 2,26), bei monozygoten nicht signifikant mehr (OR = 2,38) als bei dizygoten (OR = 2,00). Das Vorliegen eines Spannungskopfschmerzes erhöhte das Risiko einer Migräne beim Zwilling signifikant, monozygot um OR = 2,44; dizygot um OR = 1,34, wobei der Unterschied zwischen mono- und dizygot nicht signifikant war.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass methodisch nur die Diagnose einer Kopfschmerzart pro Patient zulässig war, sodass Spannungskopfschmerzen, die sich von der Migräne vor allem durch die Abwesenheit von Symptomen unterscheiden, in der Studie wahrscheinlich unterrepräsentiert waren und eine Komorbidität beider Krankheiten somit unterschätzt würde.

Kommentar

Diese groß angelegte Zwillingsstudie lässt eine gemeinsame genetische Ursache von Migräne und Spannungskopfschmerzen plausibel erscheinen, wobei erwartungsgemäß der genetische Einfluss bei der Migräne viel deutlicher zu Tage tritt. Auch die Risikofaktoren für das Auftreten von Migräne und Spannungskopfschmerzen ähneln sich, mit ebenfalls bei der Migräne deutlicher zu beobachtenden Effekten. Dies spricht für die These, dass Migräne und Spannungskopfschmerzen sich vor allem in der Stärke der Ausprägung der Symptome, nicht jedoch grundsätzlich in der Pathophysiologie unterscheiden. Die häufige klinische Beobachtung einer Abfolge von Spannungskopfschmerz zu Migräne während der

Attacke, bzw. das Auftreten von Spannungskopfschmerzen und Migräne beim gleichen Patienten spricht eher für das Vorliegen eines kontinuierlichen Spektrums einer Erkrankung. Hingegen lässt die Existenz eines zwar sehr seltenen, jedoch wirklich alleinstehenden chronischen Spannungskopfschmerzes ohne zusätzliche Migräne-Features diesen letzten Fall als eine eigenständige Entität erscheinen, manchmal auch mit plötzlichem Beginn im Sinne eines neu aufgetretenen täglichen Kopfschmerzes.

Monika Empl, München

Prolongierte Migräneauraen sind häufig

Insbesondere sensible und dysphasische Auren dauern oft länger als 60 Minuten.

*** Viana M, Sances G, Linde M, Nappi G, Khaliq F, Goadsby PJ, Tassorelli C. Prolonged migraine aura: new insights from a prospective diary-aided study. *J Headache Pain* 2018; 19: 77.

Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie erhielten 224 Patienten mit Migräne mit Aura ein Tagebuch, in dem sie die Symptomatik und Dauer jedes Aura-Symptoms (visuell, sensibel, dysphasisch) in 3 konsekutiven Auren festhalten sollten. Insgesamt 216 Auren von 72 Patienten konnten ausgewertet werden (37 Patienten hatten die Studie abgebrochen, die anderen hatten weniger als 3 Auren aufgezeichnet). Die aufgezeichneten Auren wurden im Anschluss durch einen Neurologen mit dem Patienten besprochen um sicherzustellen, dass es sich tatsächlich um die typischen Migräneauraen des Patienten und nicht um andere Symptome gehandelt hatte. 75% der Patienten hatten auch Migräneattacken ohne Aura.

19 der 72 Patienten (26%) hatten mindestens eine Aura mit einem Aura-Symptom, das > 60 min andauerte („prolongierte Aura“) und insgesamt 17% der Auren waren prolongiert, 5% sogar mit einer Dauer von > 4 Stunden. Sensible und dysphasische Aura-Symptome waren öfter prolongiert als visuelle Symptome. Aus den Zahlen in Tabelle 2 lässt sich berech-



nen, dass 17% der visuellen Aura-Symptome, 35% der sensiblen Aura-Symptome und 55% der dysphasischen Aura-Symptome prolongiert waren. Außerdem bestanden prolongierte Auren häufiger aus mehreren Aura-Symptomen als nicht prolongierte Auren. Die Kopfschmerzcharakteristika unterschieden sich nicht zwischen Attacken mit und ohne prolongierte Aura.

Die Autoren diskutieren, dass aus einer statistischen Sichtweise die Grenze für die typische Dauer einer Aura so gewählt werden sollte, dass 95% der Auren davon eingeschlossen werden. Nach den vorliegenden Daten würde das bedeuten, die Obergrenze von 60 min auf 4 Stunden anzuheben. Die Autoren geben allerdings auch zu bedenken, dass dies die Abgrenzung gegenüber Schlaganfällen erschweren würde.

Kommentar

In der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) wird als Kriterium bei der Migräne mit Aura gefordert, dass jedes einzelne Aura-Symptom zwischen 5 und 60 min andauern soll. In der Praxis trifft man häufig auf Patienten, die über längere Auren berichten, was gut zu den hier berichteten Ergebnissen passt. Der Erstautor der vorliegenden Studie hatte in der Tat bereits 2013 in einer Literaturrecherche mit vorwiegend retrospektiven Studien ähnliche Daten zu prolongierten Auren berichtet (1), sodass die Ergebnisse nicht völlig überraschend sind. Vorteile der vorliegenden Studie sind aber das prospektive Design und die Nachbeurteilung der aufgezeichneten Auren durch einen Neurologen. Auffällig ist der große Anteil an Patienten, die keine 3 Auren aufzeichnen konnten. Andererseits manifestiert sich gerade die Migräne mit Aura oft mit seltenen Attacken, was dieses Phänomen erklären könnte.

Schlussfolgerung

- Prolongierte Migräneuren sind häufig.
- Der ICHD-3 fehlt eine Diagnose „Migräne mit prolongierter Aura“, die die korrekte Klassifikation solcher Patienten ermöglichen würde.
- Die Tatsache, dass gerade sensible und dysphasische Auren oft prolongiert sind, macht die Abgrenzung zum Schlaganfall nicht einfacher.

Ruth Ruscheweyh, München

Literatur

1. Viana M, Sprenger T, Andelova M, Goadsby PJ. The typical duration of migraine aura: a systematic review. *Cephalalgia* 2013; 33: 483–90.

Clusterkopfschmerz und Lebensstil

Clusterkopfschmerz ist mit ungesundem Lebensstil und damit assoziierten Erkrankungen vergesellschaftet. Ergebnisse aus der Dänischen Clusterkopfschmerzumfrage.

**** Lund N, Petersen A, Snoer A, Jensen RH, Barloese M. Cluster headache is associated with unhealthy lifestyle and lifestyle-related comorbid diseases: Results from the Danish Cluster Headache Survey. *Cephalalgia* 2018; doi: 10.1177/0333102418784751.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Lebensstilfaktoren und damit assoziierten Erkrankungen beim Clusterkopfschmerz. Es handelt sich um eine kontrollierte Kohortenstudie mittels Fragebogen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zum Großteil am Dänischen Kopfschmerzzentrum in Kopenhagen, einige Patienten wurden über die Webseite der Danish Cluster Headache Association und über niedergelassene Neurologen rekrutiert. Die gesunden Kontrollen wurden über das Internet, an Arbeitsplätzen und Einrichtungen für Freizeitaktivitäten rekrutiert. Es retournierten 400 Clusterkopfschmerzpatienten und 200 Kontrollen die Fragebögen. 63,4% der Patienten hatten einen chronischen Clusterkopfschmerz, 36,6% einen episodischen. Die Patienten zeigten einen ungesünderen Lebensstil: 48,3% der Patienten und 9% der Kontrollen waren aktuelle Raucher, 74,5% der Patienten waren aktuelle oder frühere Raucher, bei den Kontrollen waren es 30%. Patienten mit früherem oder aktuellem Nikotinkonsum hatten eine höhere Schmerzintensität, mehr Attacken pro Tag, und eine längere Dauer der Cluster-Episoden, wobei die Dauer der behandelten Attacken allerdings kürzer war. Bei den Patienten war der mittlere wöchentliche Alkoholkonsum mit durchschnittlich 98,2 versus 77,9 Gramm erhöht, wobei weniger Patienten als

Kontrollen überhaupt Alkoholkonsum angaben, jedoch mehr einen schädlichen Gebrauch. Der Body-Mass-Index (BMI) war bei den Patienten mit 26,1 im Vergleich zu 24,2 erhöht. Der Konsum von Kaffee- und Energydrinks war nicht signifikant unterschiedlich. Komorbide Erkrankungen wie etwa Hypertonie, zerebrale Ischämie, Angina pectoris, Hypercholesterinämie, aber auch psychiatrische Erkrankungen und Schmerzkrankheiten waren bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz überrepräsentiert. Die Autoren schlussfolgern, dass eine umfassende Beratung der Patienten so früh wie möglich erfolgen sollte.

Kommentar

Es handelt sich um eine wichtige Arbeit, die Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren und damit zusammenhängende Erkrankungen beim Clusterkopfschmerz aufzeigt. Diese Ergebnisse erscheinen plausibel und sollten in die Beratung der Patienten so früh wie möglich einfließen, insbesondere da vaskuläre Erkrankungen eine Kontraindikation für die Anwendung von Triptanen darstellen. Auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Clusterkopfschmerz und den genannten Risikofaktoren kann aus dieser Assoziation natürlich nicht geschlossen werden. Es wurde von den Autoren ein möglicher Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und erniedrigten Hypocretin-1-Spiegeln beim Clusterkopfschmerz diskutiert.

Einschränkend muss gesagt werden, dass aufgrund der unterschiedlichen Rekrutierung (Klinik versus Internet/Arbeitsplatz/Freizeiteinrichtungen) möglicherweise ein erheblicher Selektionsbias vorliegt. Ferner handelt es sich um eine explorative Studie, in der nicht für multiples Testen korrigiert wurde.

Franz Riederer, Wien

Nicht invasive Vagusnervstimulation (nVNS) zur Akutbehandlung der Migräne

Diese randomisierte und verblindete Studie zur Akutbehandlung der Migräne mit nVNS hat ihren primären Endpunkt knapp verpasst, verschiedene sekundäre Endpunkte geben jedoch Hinweise auf eine Wirksamkeit.



**** Tassorelli C, Grazi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, Dorlas S, Geppetti P, Ambrosini A, Sarchielli P, Liebler E, Barbanti P; PRESTO Study Group. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology* 2018; 91: e364-e373.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit der nicht invasiven Vagusnervstimulation (nVNS) am Hals mit dem Gerät von electroCore LLC zur Behandlung akuter Migräneattacken getestet. 243 Patienten mit episodischer Migräne erhielten randomisiert und verblindet entweder ein Verum oder ein Sham-nVNS-Gerät zugeordnet und behandelten je mindestens eine Attacke. Sie wurden instruiert, innerhalb von 20 min nach Beginn einer Migräneattacke jeweils die rechte und die linke Halsseite für 120 s zu stimulieren. Bei fehlender Besserung konnte nach 15 min eine erneute Stimulation (rechts und links) erfolgen. Akutmedikation (rescue medication) durfte erst nach 120 min eingenommen werden.

Primärer Endpunkt war Schmerzfremheit nach 2 Stunden, dieser wurde in der ersten behandelten Attacke von 30,4% der Verum-Gruppe und von 19,7% der Sham Gruppe erreicht, der Unterschied war knapp nicht signifikant ($p = 0,067$), dagegen fanden sich signifikante Unterschiede bei 30 und 60 min und in einer Analyse mit Messwiederholung über alle 3 Zeitpunkte ($p = 0,012$). Schmerzbesserung von starken oder mittleren Schmerzen auf leichte oder keine Schmerzen nach 2 Stunden war signifikant häufiger nach Verum (40,8%) als nach Sham (27,6%, $p = 0,030$). Auch die Reduktion der Schmerzintensität 60 und 120 min nach Behandlung war in der nVNS Gruppe signifikant größer. Ein deutlicher Effekt auf die Begleitsymptome zeigte sich nicht. Die Verblindung der Patienten war effektiv. Die Verträglichkeit war sehr gut.

Kommentar

Die transkutane (nichtinvasive) Vagusnervstimulation (nVNS) am Hals ist in den letzten

Jahren sowohl für den Clusterkopfschmerz als auch für die Migräne untersucht worden und hat insbesondere beim Clusterkopfschmerz vielversprechende Ergebnisse geliefert (1, 2).

Die Studie ist eine der größten, die mit einem Neurostimulationsgerät bei Kopfschmerz bisher durchgeführt wurden, und hält sich an die Empfehlungen der International Headache Society für Studien zur Akutbehandlung der Migräne. Der primäre Endpunkt wurde knapp verfehlt, mehrere sekundäre Endpunkte waren signifikant. Mit 30% schmerzfremden Patienten nach 120 min ist der Effekt ähnlich wie bei vielen Triptanen, bei allerdings hoher Placeborate (20%).

Allerdings sollten die Patienten bereits 20 min nach Beginn der Migräneattacke stimulieren, so dass ca. 30–40% der Patienten bei leichten Kopfschmerzen stimuliert haben. Man könnte sich vorstellen, dass diese Patienten auch häufiger Schmerzfremheit erreicht haben. Bei Triptanstudien wurde die Einnahme üblicherweise beim Erreichen mittelstarker bis starker Schmerzen durchgeführt. Dies führt auch zu der Frage, wie die Schmerzbesserung nach 120 min quantifiziert wurde (laut Methodenteil als Besserung von mittelstarken oder starken Schmerzen auf leichte oder keine Schmerzen, aber wie wurde mit Patienten verfahren, die bei Stimulation nur leichte Schmerzen hatten?). Zusätzlich hätte man gerne echte Mittelwerte der Schmerzstärken gesehen und nicht nur prozentuale Änderungen. Auch die anhaltende Besserung nach 24 bzw. 48 Stunden, obwohl erhoben, wird nicht berichtet.

Bei unerwartet hohem Placeboeffekt diskutieren die Autoren, ob die Sham Stimulation vielleicht doch einen gewissen Effekt auf den Vagusnerv hat und daher eine schwächere nVNS darstellen könnte. Als Sham Stimulation wurde eine 0,1 Hz Stimulation verwendet, die oberflächliche Hautschichten stimulieren soll, ohne den Vagusnerven zu erreichen, ein direkter Beweis für die Inaktivität liegt aber nicht vor. Die Verum Stimulation verwendet ein 5 kHz burst Programm. Die Schwierigkeit eine spürbare aber inaktive Sham Stimulation zu finden ist ein gemeinsames Problem vieler Neurostimulationsverfahren.

Zusammenfassend gibt die Studie gute Hinweise darauf, dass die nVNS für manche Patienten mit Migräne eine effektive Akuttherapie darstellen kann, und die gute Verträglichkeit ist ein großer Pluspunkt. Problematisch ist allerdings der hohe Preis des Geräts. Einzelfallanträge sind möglich, aber nicht immer erfolgreich.

Eine Studie zur Migräneprophylaxe mit nVNS ist bereits einige Zeit abgeschlossen, aber bisher sind die Ergebnisse nicht veröffentlicht.

Ruth Ruscheweyh, München

Literatur

1. Gaul C et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia* 2016; 36: 534.
2. Goadsby PJ et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia* 2018; 38: 959.

***** 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

Die Kopfschmerz-News werden betreut von:

Priv.-Doz. Dr. Ruth Ruscheweyh
 Klinik und Poliklinik für Neurologie
 Klinikum der Universität München
 Marchioninistr. 15, 81377 München
 Tel. 089/440073907
 ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de