



Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen: Chronische Migräne, chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und andere chronische tägliche Kopfschmerzen

Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft und der Schweizerischen Kopfweggesellschaft

A. Straube¹, A. May², P. Kropp³, Z. Katsarava⁴, G. Haag⁵, C. Lampl⁶, P. S. Sándor⁷, H.-C. Diener⁸, S. Evers⁹

¹Neurologie, Universität München; ²Neurologische Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf; ³Zentrum für Neurologie, Universität Rostock; ⁴Neurologie, Universität Essen; ⁵Michael-Balint-Klinik, Königsfeld; ⁶Neurologische Abteilung, Krankenhaus Linz; ⁷Neurologie, Universitätsklinik Zürich; ⁸Neurologische Universitätsklinik Essen; ⁹Neurologische Universitätsklinik Münster

Schlüsselwörter

Chronische Migräne, episodischer und chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp, Hemicrania continua, neu aufgetretener Kopfschmerz, Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch, Therapieleitlinien

Keywords

Chronic migraine, episodic and chronic tension type headache, hemicrania continua, new daily persisting headache, medication overuse headache, guideline

Zusammenfassung

Die IHS-Kriterien definieren vier primäre Kopfschmerz-erkrankungen, die zu täglichen Dauerkopfschmerzen führen können: 1) chronische Migräne, 2) Kopfschmerz vom Spannungstyp, 3) Hemicrania continua, 4) neu aufgetretener Kopfschmerz. In der Praxis ist davon häufig der Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (früher: Analgetikakopfschmerz) abzugrenzen. Die jetzt von der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Kopfschmerzgesellschaft gemeinsam vorgelegte Therapieleitlinie fasst die Literatur zur Therapie dieser Kopfschmerzformen zusammen und gibt Therapieempfehlungen, die die Evidenz, aber auch die Praktikabilität berücksichtigen.

Summary

The IHS-criteria define four different primary headache syndromes with chronic daily headaches: 1) chronic migraine, 2) episodic and chronic tension type headache, 3) hemicrania continua, 4) new daily persisting headache. An important differential diagnosis is furthermore the medication overuse headache. The German, Austrian, and Swiss Headache societies present now the first joint guideline about the therapy of these headache syndromes. The current literature was reviewed and summarized. The therapy recommendations do not only include the scientific evidence but also the practical relevance.

Therapy of primary headache: chronic migraine, chronic tension type headache and other daily headaches

Nervenheilkunde 2007; 26: 186–199

mit der Schweizerischen Kopfweggesellschaft und der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft erarbeitet und vertreten.

Methodik

Die Leitlinie wurde durch ein modifiziertes Delphi-Verfahren erarbeitet, wobei der federführende Autor einen Vorschlag erstellte, der unabhängig von den anderen Autoren ergänzt und durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften gebilligt wurde. Es wurde die primär englische bzw. deutsche Literatur bis September 2006 berücksichtigt, die bei einer Literatursuche mit dem Stichwort „chronic daily headache therapy, medication overuse headache, epidemiology, comorbidity, diagnostic“ in der Literaturlibrary PubMed angezeigt wurde. Es wurde dann die Literatursichtung auf englisch- (z.B. *Neurology*, *Cephalalgia*, *Headache*, *Pain*) und deutschsprachige Journale (*Nervenarzt*, *Nervenheilkunde*, *Schmerz*) beschränkt. Der federführende Autor führte eine Vorauswahl durch, die durch die Koautoren ergänzt wurde. Diese Leitlinie entstand ohne Unterstützung der Industrie.

Symbole zur wissenschaftlichen Evidenz der Empfehlung zur Diagnostik oder Therapie sind in Anlehnung an die Empfehlung der Deutschen Ärzteschaft gewählt.

Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) hat es sich zum Ziel gemacht, durch die Ausarbeitung von Therapie- und Diagnostikempfehlungen, die in regelmäßigen Zeitabständen überarbeitet werden, den praktisch tätigen Kollegen (Arzt oder Psychologe) eine Entscheidungshilfe an die Hand zu geben, die es erlaubt, Therapieentscheidungen auf dem Boden der aktuellen

Studienlage zu fällen. Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung von primären chronischen Kopfschmerzen und Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Aktualisierung und Fortentwicklung der DMKG-Leitlinie aus dem Jahr 1998 (1) und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2005 (2). Erstmals wurde diese Leitlinie in Kooperation



- ↑↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studien) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.
- ↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z.B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
- ↓↓ Negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.
- ⇔ Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Die Einstufung der Empfehlungsstärke kann neben der Evidenzstärke die Größe des Effekts, die Abwägung von bekannten und möglichen Risiken, Aufwand, Verhältnismäßigkeit, Wirtschaftlichkeit oder ethische Gesichtspunkte berücksichtigen (Tab. 1).

Chronische Kopfschmerzen

Definition und Klinik

Die revidierte Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) aus dem Jahr 2004 definiert als chronischen Kopfschmerz unter den Formen eines primären Kopfschmerzes einen Kopfschmerz, der im Durchschnitt an mehr als 15 Tagen im Monat und für mindestens 4 Stunden täglich die letzten 3 Monate bestanden hat (3). Der Charakter dieser Kopfschmerzen ist in der Mehrzahl der Patienten bilateral und drückend. Nur im Falle der Hemicrania continua ist der Kopfschmerz anhaltend einseitig und bei einer chronischen Migräne kann er zeitweilig einseitig betont sein. Vegetative Beschwerden fehlen oder sind nur gering ausgeprägt. Die IHS-Klassifikation

Tab. 1 Empfehlungsstärken

A	Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz wegen besonders hoher Versorgungsrelevanz
B	Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker Evidenz und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz
C	Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz

(3) definiert vier von einander abgrenzbare Formen des chronischen Kopfschmerzes. Der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp wird von der chronischen Migräne, bei der zusätzlich zum Dauerkopfschmerz migränetypische Attacken auftreten sowie die üblicherweise halbseitig betonte Hemicrania continua und der sogenannte neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz (englisch „new daily persistent

headache“), der in der Regel holozephal ist, abgegrenzt (3). Wichtigste Differenzialdiagnose ist der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (früher Analgetika- und Ergotaminkopfschmerz oder Schmerzmittelkopfschmerz), wobei etwa 30 bis 50% der Patienten einen chronischen Kopfschmerz ohne begleitenden Medikamentenübergebrauch entwickeln sollen (4). Die Diagnose chronischer Kopfschmerz wird auf der Basis der Anamnese und der körperlichen Untersuchung gestellt. Der klinische Untersuchungsbefund muss unauffällig sein. Der Blutdruck und das Schlafprofil sollten ebenfalls unauffällig sein.

Wichtige symptomatische Differenzialdiagnosen für einen chronischen täglichen Kopfschmerz sind das spontane Liquorunterdrucksyndrom, der Pseudotumor cerebri, der sekundär durch Medikamentenübergebrauch bedingte Kopfschmerz sowie Kopfschmerzen, die durch ein nächtliches Apnoesyndrom oder durch entzündliche

Tab. 2 Differenzialdiagnosen des chronischen Kopfschmerzes.

Diagnose	Klinische Befunde und Diagnostik
Medikamentenübergebrauch	Medikamentenanamnese
Medikamentös bedingt	Medikamentenanamnese
Pseudotumor cerebri	Anamnese (Obskurationen, Tinnitus), Stauungspapille, Liquordruck > 200 mm H ₂ O; Ausschluss Sinus-Venen-Thrombose, Ausschluss medikamentöse Ursache, Durale AV-Fisteln, Hormonbestimmungen
Kranio-zervikale Übergangsanomalie	Häufig mit Hustenkopfschmerz vergesellschaftet, Schmerzverstärkung bei Valsalva, Bildgebung
Tumor bedingt	Auffälligkeiten im neurologischen/psychiatrischen Befund, Bildgebung
Chronische Meningitis	Liquor, Bildgebung (meningeale Kontrastmittelaufnahme)
Chronische frontale Sinusitis	Bildgebung
Systemische Entzündungen	Labor
Arteriitis temporalis	BKS ↑↑, CRP ↑, Alter, Polymyalgie, IL-6 ↑
Metabolisch	Anamnese (z.B. Höhenkopfschmerz), Labor (z.B. Dialyse, Hypoglykämie)
Chronische subdurales Hämatom	Bildgebung
Sinus-Venen-Thrombose	Auffälligkeiten im neurologischen/psychiatrischen Befund, gegebenenfalls epileptischer Anfall, Bewusstseinsstörung, Bildgebung: NMR Angio, CT-Angio
Oro-mandibuläre Dysfunktion	Anamnese (nächtliches Zähneknirschen, Verstärkung nach Kauen), Aufbisspuren Wange, Druckschmerz Kiefergelenk
Chronischer Glaukom	Augeninnendruckmessung
Schlaf-Apnoe-Syndrom	Anamnese mit Tagesmüdigkeit und Schlafstörungen (Schnarchen), Gewicht ↑, Polysomnographie
Arterielle Hypertonie	RR ↑
Trauma	Anamnese
Spontanes Liquorunterdrucksyndrom	Anamnese, Liquordruck -



bzw. metabolische Veränderungen bedingt sind. Zur Abgrenzung von diesen Erkrankungen wird bei entsprechendem Verdacht (rezidivierende Sehstörungen, holozephaler Kopfschmerz, Stauungspapille, Übergewicht, lageabhängige Beschwerden) eine Liquorpunktion mit Liquordruckmessung (Liquordruck normal 15 bis 20 cm H₂O, bei Adipositas bis 24 cm H₂O) und bei Verdacht auf Hirnvenen- und Sinusthrombose eine MRT bzw. MRT-Venographie oder CT-Angiographie durchgeführt. Systemische entzündliche Erkrankungen sollten durch Anamnese und entsprechende Laborwerte ausgeschlossen werden. Tabelle 2 führt die wichtigsten Differenzialdiagnosen auf. Generell sind primäre chronische Kopfschmerzen klinisch schwierig von sekundären Formen abzugrenzen, sodass relativ häufiger als bei der episodischen Migräne oder dem Clusterkopfschmerz eine Zusatzdiagnostik notwendig wird (5).

Epidemiologie

In der Regel werden chronische primäre Kopfschmerzen unter der Bezeichnung chronischer täglicher Kopfschmerz (CDH – chronic daily headache) zusammengefasst (6). Der CDH umfasst damit alle Patienten, die an einem chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp, einer chronischen Migräne (CM), einem neu aufgetretenen täglichen Kopfschmerz und einer Hemicrania continua leiden. Die Prävalenz des CDH beträgt etwa 3 bis 5% der Bevölkerung z.B. USA 4,1% (7); Griechenland 4,4% (8); Spanien 4,7% (9). Zwei epidemiologische Studien in Deutschland zeigten die folgenden Prävalenzen: ca. 0,4% chronische Migräne, 1,3% chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und 0,9 bis 1,0% Medikamentenübergebrauch (Berger, Münster und Katsarava, Essen, persönliche Mitteilung). Unklar ist der Prozentsatz der Patienten mit chronischer Migräne, der auch einen Medikamentenübergebrauch hat, wobei man bei ca. 80% der Patienten einen solchen vermutlich findet. Der mit dem Medikamentenübergebrauch assoziierte tägliche Kopfschmerz beginnt signifikant später als der ohne begleitenden Medikamentenüberge-

brauch (10). Insgesamt sind Frauen häufiger (4,6 : 1) von einem CDH betroffen als Männer (11, 12). Weitere Risikofaktoren sind niedrigere Schulbildung, Trennung vom Lebenspartner sowie Komorbidität mit Übergewicht, Diabetes bzw. Arthritis (12). Der Spontanverlauf lässt auch Remissionen zu, so kam es bei einer Untersuchung an 1 134 Patienten innerhalb eines Jahres bei etwa 14% zu einer spontanen Reduktion der Kopfschmerzen auf etwa 1 mal pro Woche und in 57% zu weniger als an 3 Tagen in der Woche (12). Umgekehrt kommt es bei 14% aller Patienten einer Kopfschmerzambulanz innerhalb eines Jahres zum Übergang von einem episodischen zu einem chronischen Kopfschmerz. In einer populationsbezogenen Studie in Deutschland betrug die Chronifizierungsrate 2% (Katsarava, persönliche Mitteilung).

Die wichtigste Differenzialdiagnose stellt dabei der tägliche Kopfschmerz wegen Medikamentenübergebrauches dar. So wurde zuletzt in einer epidemiologischen Studie in Norwegen eine Häufigkeit von 1,3% der weiblichen und von 0,7% der männlichen Bevölkerung gefunden. Dieser Medikamentenübergebrauch ist gerade bei Patienten mit einer Migräne ein besonderer Risikofaktor für die Chronifizierung (13, 14). Eine jüngere Studie eines deutschen Kopfschmerzzentrums fand, dass neben der Häufigkeit von Attacken insbesondere die Häufigkeit der Analgetikaeinnahme ein Risikofaktor für die Entwicklung eines täglichen Kopfschmerzes ist (15).

Chronische Kopfschmerzen entwickeln sich in der Mehrzahl (ca. 92%) der Patienten aus einem primär episodischen Kopfschmerzsyndrom, in 72% der Patienten aus einer Migräne und in 20% aus einem episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp, und nur in etwa 8% direkt als ein primär chronischer Kopfschmerz (11).

Bei Jugendlichen und Kindern ist die Verteilung auf die verschiedenen Unterformen des CDH etwas abweichend. Zusammenfassend findet sich deutlich häufiger ein chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und seltener eine chronische Migräne und auch ein Analgetikafehlergebrauch, der bei etwa 0,5% vorliegt (16, 17).

Chronische Migräne (IHS 1.5.1)

Definition

Die Diagnose der chronischen Migräne (CM) stützt sich, wie bei allen primären Kopfschmerzformen, auf die Anamnese in Verbindung mit einem unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund. Wesentlich ist die Abgrenzung gegenüber dem Kopfschmerz, der auf Substanzen oder deren Entzug zurückzuführen ist (IHS 8). In der Vorgeschichte finden sich obligat Hinweise für eine Migräne (meist ohne Aura) mit zunehmender Attackenfrequenz, wobei die vegetativen Symptome graduell abnehmen und sich ein basaler Dauerkopfschmerz, der zeitweise von Attacken eines dann eher pulsierenden Kopfschmerzes überlagert wird, entwickelt. Frauen sind etwa 9-mal häufiger betroffen als Männer. Bei 70 bis 80% dieser Patienten findet sich als Mitauslöser ein Medikamentenübergebrauch sowie vermutlich auch häufiger eine Depression oder Angsterkrankung (6, 18). In der epidemiologischen Studie der DMKG fand sich eine 6-Monatsprävalenz von 0,4%, wenn man einen begleitenden Medikamentenübergebrauch ausschließt. Risikofaktoren für eine Chronifizierung sind die initiale Attackenfrequenz und die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme (15), wobei dieses letztlich voneinander abhängige Variablen sind. Die epidemiologischen Daten legen auch eine höhere Komorbidität mit psychiatrischen Diagnosen nahe, insbesondere depressiven Syndromen, wobei der Zusammenhang zwischen Depression und CM nicht verstanden ist (19). Als Möglichkeit einer Weiterentwicklung der Klassifikation hat das Kopfschmerzklassifikationskomitee neue Appendix-Kriterien vorgelegt, die in Studien zusätzlich zu den bestehenden verwendet werden können (20). Diese sind im Vergleich zu den aufgeführten Kriterien etwas weniger streng gefasst. Um die Appendix-Kriterien der chronischen Migräne zu erfüllen, müssen an lediglich mehr als 8 Tagen pro Monat Migräne-Kopfschmerzen vorhanden sein, hierzu zählen auch Kopfschmerzen, die beim Migränpatienten auf Triptane oder Ergotamine ansprechen, ohne Migränekriterien zu erfüllen.



Diagnostische Kriterien:

A. Kopfschmerz, der die Kriterien der *Migräne ohne Aura* an ≥ 15 Tagen/Monat über > 3 Monate hinweg erfüllt

B. Nicht auf eine andere Erkrankung oder Medikamentenübergebrauch zurückzuführen

Pathophysiologie

Ein allgemein anerkanntes Erklärungsmodell für die Entwicklung einer chronischen Migräne gibt es nicht. Elektrophysiologische Experimente legen nahe, dass es bei der CM zu einer vermehrten Aktivierung von Hirnarealen kommt, die mit der Verarbeitung von Erwartungen und Aufmerksamkeitslenkung in Verbindung gebracht werden (21) bzw. eine generell erniedrigte kortikale Hemmung haben (22).

Medikamentöse Therapie

Im Gegensatz zur episodischen Migräne (23) stehen kontrollierte Studien zur Therapie der Ende 2003 in der IHS-Klassifikation erwähnten chronischen Migräne noch aus. Grundsätzlich besteht neben der Therapie eines eventuell bestehenden Medikamentenübergebrauches (Entzug) die Indikation zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe (24) (A). Erste Studien zeigen, dass Valproinsäure und Topiramate wirksam sind (25-28) (B). Die CHROME-Studie zeigte, dass Topiramate bei der chronischen Migräne mit Medikamentenübergebrauch signifikant besser wirkt als Placebo (29). Negative Prädiktoren für ein Ansprechen sind vorangegangene erfolglose Versuche einer Prophylaxe mit Valproinsäure bzw. Dauer der CM über 6 Monate (30). Ansprechraten werden z.B. für Valproinsäure mit bis zu 75% angegeben (31). Valide Studien zur Wirksamkeit von Betablockern oder Antidepressiva fehlen bisher in der Literatur. Antidepressiva spielen in der Therapie chronischer Kopfschmerzen eine etablierte Rolle, kontrollierte Studien bei der chronischen Migräne liegen nicht vor (32). Eine kleine offene Serie mit acht Patienten berichtete von einem positiven Ef-

fekt einer chronischen elektrischen Stimulation des N. occipitalis major (33). Kasuistisch wird auch über die Besserung einer chronischen Migräne durch Vagusstimulation berichtet (34).

Über den Stellenwert von Botulinumtoxin in der Therapie der chronischen Migräne kann zum jetzigen Zeitpunkt keine abschließende Aussage gemacht werden. Eine kontrollierte Studie zeigte eine gegenüber Placebo nur tendenzielle größere Reduktion der Kopfschmerztage in der Gruppe der Patienten, die Botulinumtoxin erhalten hatten. Eine Subgruppenanalyse post-hoc fand für Patienten, die keine weitere Prophylaxe erhielten, dann einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Botulinumtoxin (35, 36; Tab. 3).

Zur Wirkung nicht-medikamentöser verhaltenstherapeutischer Maßnahmen liegen bei der chronischen Migräne erst wenige Studien vor, sodass eine Bewertung der Effekte noch nicht möglich ist (37, 38).

Kopfschmerz vom Spannungstyp (IHS 2)

Sporadisch auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp (IHS 2.1)
Häufig auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp (IHS 2.2)

Definition

Klinisch handelt es sich beim sporadisch auftretenden Kopfschmerz vom Spannungstyp um typischerweise holokranielle

Kopfschmerzepisoden von drückender, beengender Qualität mit einer Dauer von Minuten bis Tagen. Der Schmerz erreicht eine leichte bis mäßige Intensität und verstärkt sich nicht durch körperliche Routineaktivitäten und wird dann auch nicht pulsierend. Es besteht keine begleitende Übelkeit, aber leichte Photophobie oder leichte Phonophobie können vorhanden sein. Eine halbseitige Manifestation kann möglicherweise auftreten. Auslöser oder verstärkende Faktoren können Stress, fieberhafte Infekte, aber auch muskuläre Fehlbelastung sein. Auslöser und auch Vorläufersymptome können ähnlich der bei der Migräne sein (39). Der Krankheitsbeginn fällt häufig in die 2. oder 3. Lebensdekade, aber auch Kinder oder ältere Menschen können betroffen sein. Es besteht keine ausgesprochene Änderung der Inzidenz mit dem Lebensalter. Für den episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp scheinen genetische Faktoren eine untergeordnete Rolle zu spielen (40).

Diagnostische Kriterien:

A. Wenigstens 10 Episoden, die die Kriterien B bis D erfüllen und durchschnittlich an < 1 Tag/Monat (< 12 Tage/Jahr) auftreten.

B. Die Kopfschmerzdauer liegt zwischen 30 Minuten und 7 Tagen.

C. Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der folgenden Charakteristika auf:

- beidseitige Lokalisation
- Schmerzqualität drückend oder beengend, nicht pulsierend

Tab. 3
Empfehlungen zur Therapie der chronischen Migräne.

Substanz	Empfehlungsstärke/ Evidenz	Dosierung (mg/Tag)
Topiramate	B ↑	50 bis 100
Valproinsäure	B ↔	500 bis 1000
Amitriptylin	B ↔	25 bis 75
Betablocker (Metoprolol, Propranolol)	B ↔	50 bis 150
Flunarizin	B ↔	5 bis 10
Botulinumtoxin	C ↔	Noch ungeklärt
Verhaltenstherapie	B ↔	Noch ungeklärt
Biofeedback	C ↔	Noch ungeklärt



- leichte bis mittlere Schmerzintensität
- keine Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten wie Gehen oder Treppensteigen

D. Folgende Punkte sind erfüllt:

- Keine Übelkeit oder Erbrechen (Appetitlosigkeit kann auftreten)
- Photophobie oder Phonophobie, nicht jedoch beides kann vorhanden sein

E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen.

Der häufig auftretende episodische Kopfschmerz vom Spannungstyp wurde in der aktuellen IHS-Klassifikation neu eingeführt und dient zur Abgrenzung von Patienten, die sich durch eine relativ hohe Kopfschmerzfrequenz von mindestens 1 bis maximal 10 Attacken pro Monat auszeichnen, aber noch nicht den Kriterien eines chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp entsprechen (> 15 Tage pro Monat). Diese Patienten haben jedoch ein erhöhtes Risiko zur Chronifizierung.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des episodischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp ist nicht geklärt. Zentrale Mechanismen spielen wahrscheinlich keine wesentliche Rolle, da sich keine Veränderungen der Schmerzschwellen finden, sodass hier die peripheren muskulären Mechanismen zu überwiegen scheinen (41). Dieses wird durch Befunde unterstützt, die zeigen, dass statische Muskelanspannung bei Patienten mit einem häufigen Kopfschmerz vom Spannungstyp häufiger Schulter- und Nackenschmerzen hervorruft, als das bei Gesunden der Fall ist (42). Wahrscheinlich sind NO-abhängige Prozesse aber auch an der Entwicklung eines episodischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp beteiligt (43). Alimentäre Triggerfaktoren spielen vermutlich keine entscheidende Rolle (44).

Medikamentöse Therapie

In Studien belegt ist die Wirksamkeit von: 500 bis 1 000 mg Acetylsalicylsäure (ASS) p.o. (↑↑); 500 bis 1 000 mg Paracetamol (↑); 200 bis 400 mg Ibuprofen (↑↑); oder 500 bis 1 000 mg Naproxen (↑); 500 bis 1 000 mg Metamizol (↑↑) sowie der fixen Wirkstoffkombination 250 mg Acetylsalicylsäure, 250 mg Paracetamol und 65 mg Koffein (↑↑) (1, 45, 46).

In wie weit beim häufig auftretenden episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp eine Prophylaxe eingeleitet werden soll, ist nicht untersucht. Amitriptylin war in einer Studie nicht signifikant wirksam (47).

Eine multizentrische Studie fand keinen Einfluss der Akupunktur auf die Häufigkeit des episodischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp (48).

Prinzipiell können die nicht-medikamentösen Verfahren, die beim chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp Anwendung finden, auch beim episodischen bzw. dem häufigen episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp eingesetzt werden. Die Studienlage lässt eine abschließende Bewertung aber nicht zu (49, 50).

Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp (IHS 3.2.1)

Definition

Der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp (cSK) entspricht in seinen klinischen Charakteristika der episodischen Form mit Ausnahme des Auftretens an mehr als 15 Tagen im Monat. Gehäuft findet man bei den Patienten mit cSK (in bis zu > 60%) Angststörungen, depressive Symptome, Schlafstörungen und Medikamentenübergebrauch (18). Es besteht oft eine familiäre Belastung (ca. 3 x häufiger in Familien mit cSK; 51). Der überwiegende Teil (81%) der Patienten mit cSK hatte vorher episodische Kopfschmerzen, die sich innerhalb von im Durchschnitt 10,7 Jahren zu einem cSK entwickelten; bei 19% war dieser Übergang abrupt (52). Der chronische Spannungskopfschmerz hat die höchste Prävalenz zwischen

dem 20. und 24. Lebensjahr und nach dem 64. Lebensjahr (52). Es findet sich bei 64% der Patienten eine psychiatrische Komorbidität (51% Depression, 8% Dysthymie, 22% Panikerkrankungen, 1% generalisierte Angsterkrankungen; 18) und eine schwere Depression führt zu einem erhöhten Risiko, an schweren Kopfschmerzen zu erkranken (53).

Diagnostische Kriterien:

A. Ein Kopfschmerz, der die Kriterien B bis D erfüllt, tritt an durchschnittlich ≥ 15 Tagen/Monat über mindestens 3 Monate (mindestens 180 Tage/Jahr) auf.

B. Der Kopfschmerz hält für Stunden an oder ist kontinuierlich vorhanden.

C. Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der folgenden Charakteristika auf:

- beidseitige Lokalisation
- Schmerzqualität drückend oder beengend, nicht pulsierend
- leichte bis mittlere Schmerzintensität
- keine Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten wie Gehen oder Treppensteigen

D. Folgende Punkte sind erfüllt:

- Höchstens eines ist vorhanden: milde Übelkeit oder Photophobie oder Phonophobie
- weder Erbrechen noch mittlere bis starke Übelkeit

E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie ist bisher nicht geklärt. Diskutiert werden eine vermehrte Anspannung der Nackenmuskulatur bzw. eine dadurch bedingte oder primär vorhandene Schwellenwertverstellung des zentralen nozizeptiven Systems. Dieser vermehrte afferente Einstrom führt über wahrscheinlich NO-abhängige Prozesse zu einer zentralen Sensibilisierung, sodass z.B. die Schmerzschwellen auch für Reize an den Extremitäten erniedrigt sind (54). Die zentrale Sensi-



bilisierung führt über eine Verstärkung des afferenten Einstromes zu einem Circulus vitiosus. Primär können neben einer statischen mechanischen Fehlbelastung auch psychische Stressfaktoren Auslöser sein (41, 54). Ergebnisse, die bei einem großen Anteil der Patienten eine vermehrte Druckschmerzhaftigkeit der perikraniellen Muskulatur und einen positiven Effekt von NO-Synthetase-Inhibitoren zeigen, unterstützen diese Hypothese (55-57). Auch finden sich in der perikraniellen Muskulatur von Patienten mit einem Spannungskopfschmerz signifikant häufiger muskuläre Triggerpunkte als in gesunden Kontrollen (58). Neue tierexperimentelle Ergebnisse unterstützen diese Hypothese und zeigen, dass eine Injektion von NGF aber auch von hypertoner Kochsalzlösung in die Nackenmuskeln von Mäusen zu einer anhaltenden Verlängerung des nozizeptiv ausgelösten Kiefer-Öffnungsreflex als Zeichen einer veränderten sensorischen Verarbeitung führt (59, 60). Die NGF-Injektion führt darüber hinaus auch zu einer vermehrten Expression von Early-Genes (c-fos) in Hirnstammarealen, die der Schmerzverarbeitung zugerechnet werden (61). In der MRI-Morphometrie unterscheiden sich Patienten mit einem cSK signifikant von Patienten mit chronischen Kopfschmerzen durch einen Medikamentenübergebrauch (62).

Andere Befunde (relativ höherer Liquordruck, Blutvolumen) weisen auf eine möglicherweise veränderte intrakranielle Hämodynamik hin (63, 64).

Medikamentöse Therapie

Die Akut-Therapie entspricht der beim episodischen Spannungskopfschmerz; maximal an 10 Tagen/Monat (Risiko der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch; 65).

Prophylaxe

Allgemeine Maßnahmen

Entspannungsübungen nach Jacobson und regelmäßiges (2 bis 3 x wöchentlich) Ausdauertraining (z.B. Joggen, Schwimmen oder Radfahren; 1) (↑), Stressbewältigungs-

training (66) (↑). Dokumentation der Kopfschmerzen in einem Kalender.

Medikamentöse Prophylaxe

Mittel der 1. Wahl: Trizyklische Antidepressiva z.B. Amitriptylin/Amitriptylinoxid 25 bis 150 mg tgl. (z.B. Saroten[®], Equilibrin[®]) (↑↑) A, alternativ, da deutlich weniger Studien publiziert: Doxepin (50 bis 150 mg tgl.) (z.B. Aponal[®]) (↑) oder Imipramin (30 bis 150 mg tgl.) (z.B. Tofranil[®]) (↑) oder Clomipramin (75 bis 150 mg tgl.) (Anafranil[®]) (↑) B (56, 67). Bei langfristigem Einsatz sind mögliche Arzneimittelinteraktionen zu beachten. Die Wirkung von Amitriptylin ist nicht korreliert mit der Serotoninaufnahmehemmung durch die Substanz (68).

Alle Präparate müssen langsam aufdosiert werden, z.B. mit 10 bis 25 mg beginnend, um 10 bis 25 mg jede Woche steigern. Es kann sich lohnen über die allgemeine mittlere Dosis von 50 bis 75 mg hinauszugehen, wobei kontrollierte Studien zu diesem Vorgehen fehlen. Eine Wirkung lässt sich sicher erst nach 4 bis 8 Wochen abschätzen. Ohne flankierende allgemeine Maßnahmen

liegt die Wirksamkeit bei nur 40 bis 45% (69). Es gelten die bekannten Kontraindikationen für trizyklische Antidepressiva: Glaukom, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, AV-Block II° und III°, Herzinsuffizienz, Demenz vom Alzheimer-Typ und Unverträglichkeit, sowie relativ auch Epilepsie. Bei fehlendem Effekt von Amitriptylin ist eine Umstellung auf Paroxetin vermutlich nicht sinnvoll (⇔) (70). Serotoninwiederaufnahme-Inhibitoren haben eine geringere Wirksamkeit (71) (Tab. 4)

Zu einer anderen Substanzgruppe gehört das Muskelrelaxans Tizanidin (z.B. Sirdalud[®] 4 bis 16 mg) (↑↑), wobei die Studienqualität eine Beurteilung mit der Sicherheit wie für Amitriptylin nicht erlaubt B (72, 73).

Mittel der 2. Wahl: Da nur wenige, monozentrische Studien veröffentlicht oder zum Teil die Studien widersprüchliche Ergebnisse zeigten: Mirtazapin (15 bis 30 mg Remergil[®] p.o.) (75) B, Valproinsäure (z.B. 500 bis 1500 mg Ergenyl chrono[®] tgl.) B (30), alternativ MAO-Hemmer Moclobemid (300 mg Aurorix[®] tgl.) oder Fluoxetin (20 bis 40 mg tgl.) oder Sulpirid (z.B. Dogmatil[®] 200 bis 400 mg tgl.; 76) C.

Tab. 4 Prophylaktische Therapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp (30, 56, 67, 74).

Medikament	Evidenz	Dosierung	Besonderheit
Amitriptylin A	↑↑↑	10 bis 150 mg tgl., p.o., vorwiegend z.N. (z.B. 50 mg).	Trizyklisches Antidepressivum
Mirtazapin B	↑	15 bis 60 mg z.N. p.o.	Relativ gute Verträglichkeit, eine randomisierte Studie positiv
Clomipramin B	↑	25 bis 150 mg tgl. p.o.	Siehe oben
Doxepin B	↑	10 bis 150 mg tgl. p.o., vorwiegend z.N.	Siehe oben
Imipramin B	↑	30 bis 150 mg tgl. p.o.	Siehe oben
Sulpirid C	↑	200 bis 400 mg tgl. p.o.	Relativ gute Verträglichkeit, aber nur wenige Studien
Tizanidin B	↑↑	2 bis 18 mg tgl. p.o.	Müdigkeit, Blutdrucksenkung, relative gute Studienlage
Valproinsäure B	↑	500 bis 1500 mg tgl. p.o.	Müdigkeit, teratogen, Studienlage lässt nicht unterscheiden, ob Wirksamkeit durch Migräneprophylaxe bedingt
Topiramate C	⇔	25 bis 100 mg p.o.	Neuropsychologische Auffälligkeiten, Parästhesien, Nierensteine, nur eine offene Studie
Akupunktur B	↑	Kein standardisiertes Vorgehen	Hohe Akzeptanz
Physiotherapie und Manualtherapie C	⇔	Studienlage unbefriedigend	Hohe Akzeptanz
Botulinumtoxin	↓↓	Studienlage negativ	Hohe Akzeptanz, kaum Nebenwirkungen

Eine Studie berichtete von einer signifikanten Wirkung von Gabapentin in der Prophylaxe von chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp (\Leftrightarrow) (77). Eine kürzlich publizierte offene, prospektive Studie ($n = 51$) sah unter 25 bis 100 mg Topiramate eine hoch signifikante Verminderung der Kopfschmerztag nach 13 bis 24 Wochen Therapie (\Leftrightarrow) (78). Retrospektive Analysen von Patienten mit chronischen Kopfschmerzen, die täglich Opiate erhielten, zeigen, dass die Mehrzahl der Patienten entweder wegen Wirkungslosigkeit oder nicht zu tolerierender Nebenwirkungen der Opiate oder wegen eines zunehmenden Medikamentengebrauches die Therapie abbrachen, es jedoch möglicherweise eine kleine Subgruppe gibt, die von dieser Therapie anhaltend profitiert (\Leftrightarrow) C (79, 80).

Kombinationstherapien

Für die Kombination eines Antidepressivums mit einem Stressbewältigungstraining konnte die Überlegenheit gegenüber der Einzeltherapie belegt werden (\Uparrow) B (66). Bei einer Kombinationstherapie zeigten etwa 65% der Patienten eine mindestens 50%ige Reduktion in einem Schmerz-Score, der sowohl Dauer als auch Intensität erfasste. Bei den Einzeltherapien lagen diese Zahlen bei 38 bzw. 35% (Placebo 29%) (66). Eine Kombinationstherapie ist daher anzustreben. Ebenfalls gibt es erste Hinweise, dass die Kombination zweier pharmakologischer Interventionen effektiver ist als die Monotherapie. So führte die Kombination von Tizanidin (4 mg/tgl.) und Amitriptylin (20 mg/tgl.) zu einer stärkeren und schneller beginnenden Reduktion aller Kopfschmerzparameter als Amitriptylin alleine (\Uparrow) (81). Die zusätzliche Gabe eines weiteren Antidepressivums (Citalopram) zu Amitriptylin bei Patienten, die primär nicht ausreichend reagierten, führt bei einzelnen Patienten zu einer nennenswerten Verbesserung des Kopfschmerzes (\Uparrow) (82).

Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Häufig sind medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp (TTH) nur kurzfristig wirksam. Dann bietet sich an, die medikamentöse Behandlung durch nicht-medikamentöse Maßnahmen zu ergänzen. Kontrollierte Studien zur nicht-medikamentösen Behandlung von Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp beziehen sich überwiegend auf die chronische Form. Die bei der nicht-medikamentösen Behandlung angewandten psychologischen Verfahren entstammen überwiegend aus der Verhaltenstherapie (VT). Für diese Verfahren ist eine zur Beurteilung der Evidenz ausreichende Studienlage vorhanden. Die wichtigsten Behandlungsansätze sind neben einer intensiven Beratung des Patienten Entspannungsmethoden, Biofeedbackverfahren und die kognitive VT.

Beratung und Führung des Patienten

Die eingehende Beratung des Patienten sollte deswegen erfolgen, weil Patienten mit einem TTH oftmals eine ungünstige Lebensführung mit überzogener Tagesstrukturierung und Termindruck, eine Neigung zur Selbstüberforderung sowie mangelnde Strategien zur Bewältigung von Alltagsbelastungen aufweisen. Besonders auffällig sind dabei die überzogenen Leistungsanforderungen an die eigene Person. Neben diesen psychologischen Auffälligkeiten zeigen die Patienten häufig auch im Alltag ungünstige Körperhaltungen (z.B. bei Bildschirmarbeit), mangelnde Bewegung und eine un ausgewogene Ernährung.

Entspannungsverfahren

Das im Kopfschmerzbereich sehr intensiv untersuchte Entspannungsverfahren ist die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR; 83). Bei vorschriftsmäßiger Anwendung lassen sich signifikante Effekte sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen nachweisen (\Uparrow)(84–86).

Biofeedbacktherapie

Biofeedback ermöglicht dem Patienten die exakte und bewusste Wahrnehmung von Körperfunktionen und damit die Fähigkeit zur bewussten Steuerung und Veränderung derselben. Eine unspezifische Wirkung lässt sich durch Biofeedback-gestützte Entspannung erzielen, die durch Messung und Rückmeldung der Muskelspannung (elektromyographische Biofeedbackbehandlung), des elektrischen Hautwiderstandes (elektrodermale Biofeedbackbehandlung) oder der peripheren Körpertemperatur (thermale Biofeedbackbehandlung) ermöglicht werden kann. Insbesondere die elektromyographische und die thermale Biofeedbackbehandlung weisen signifikante Behandlungseffekte beim cSK auf (\Uparrow) (87, 88).

Verhaltenstherapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp

Als nicht-medikamentöses Verfahren wird die sogenannte kognitive VT angewendet. Diese zielt auf die Immunisierung gegen externe und interne Belastungen ab und dient damit zum Aufbau von Bewältigungsmöglichkeiten alltäglicher Belastungssituationen („coping“). Außerdem sollen durch diese Behandlungstechnik irrationale Kognitionen, die das Schmerzgeschehen aufrechterhalten, erkannt und modifiziert werden.

In einer Meta-Analyse lassen sich signifikante Effekte bei der Behandlung von cTTH nachweisen (\Uparrow) (89).

Torelli und Kollegen (90) behandelten Patienten mit einem cSK mit einem Training der HWS- und Schultermuskulatur, Dehnübungen und Massage sowie Entspannungsübungen. Dabei konnte eine signifikante Reduktion der Symptomatik beobachtet werden.

Eine Cochrane-Analyse nicht-invasiver physikalischer Behandlungsmaßnahmen kommt dagegen zu keinem abschließenden Ergebnis, da die Studien zu heterogen waren, häufig methodische Mängel aufwiesen und verschiedene Formen von Kopfschmerzen umfassten (49). Eine geringe Wirksamkeit für TENS, Selbstmassage, spinale Mobilisation und Dehnung konnte in dieser Analyse nicht ausgeschlossen werden (49).



Botulinumtoxin

Die in der Zwischenzeit veröffentlichten validen Studien zum Einsatz von Botulinumtoxin beim cSK zeigten ausschließlich einen negativen Befund, sodass eine Indikation nicht mehr gestellt werden kann (↓↓) (91, 92).

Alternative Verfahren

Alternative Therapieverfahren werden aufgrund der beschriebenen unbefriedigenden Therapiemöglichkeiten häufig eingesetzt. Es finden sich neuere Studien zum Einsatz der Akupunktur bei chronischen Kopfschmerzen, wobei eine Subkategorisierung der Kopfschmerzen nicht immer erfolgte. In einer englischen Studie, die auch unter Kostengesichtspunkten ausgewertet wurde, führten 12 Akupunktursitzungen zu einer über 1 Jahr anhaltenden Reduktion der Kopfschmerzstage im Vergleich zur nicht behandelten Kontrollgruppe (93). In zwei multizentrischen Studien in Deutschland (wobei erst eine publiziert ist) konnte sowohl für die „klassische“ Akupunktur als auch für eine „Schein-akupunktur“ an Nicht-Akupunkturpunkten eine signifikante Kopfschmerzreduktion im Vergleich zu keiner Akupunktur (Verbleib auf der Warteliste) nachgewiesen werden. Die mittlere Reduktion der Kopfschmerzstage war vergleichbar einer medikamentösen Behandlung (↑↑) B (94). Eine amerikanische Studie zeigte eine zur medikamentösen Therapie zusätzliche Akupunkturtherapie eine Verbesserung der Lebensqualität ohne signifikante Reduktion der Schmerzstage (95).

Kinder

Bezüglich der Therapie bei Kindern lässt die Datenlage bei fehlenden Studien eine Empfehlung nicht zu (⇔) (96).

Hemicrania continua (IHS 4.7)

Definition

Patienten mit einer Hemicrania continua (HC) klagen über einen kontinuierlich vorhandenen, streng halbseitigen Schmerz, der von zusätzlichen Schmerzattacken unterschiedlicher Länge überlagert wird (3). Häufig sind dann auch leichtere autonome Begleitsymptome wie Nasenlaufen, Tränen bzw. konjunktivale Injektion zu beobachten. Ca. 50% der Patienten beschreiben eine nächtliche Zunahme der Schmerzen. Die Mehrzahl der Patienten mit einer HC leiden von Beginn an unter einem chronischen Verlauf (97). Nur wenige (< 15%) berichten ähnlich dem Clusterkopfschmerz über einen primär episodischen Verlauf mit alternierenden aktiven und inaktiven Phasen. Noch seltener kommt es zu einem Wechsel der betroffenen Seite (98, 99). Die Prävalenz ist unbekannt, die Erkrankung wird wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Im Gegensatz zum Clusterkopfschmerz überwiegen, wie auch bei der CPH, die Frauen gegenüber den Männern mit 2:1. Die Erkrankung beginnt in der Regel im 3. Lebensjahrzehnt (97).

Ebenso wie bei der paroxysmalen Hemikranie ist das prompte Ansprechen auf Indometacin das entscheidende diagnostische Kriterium und zugleich die einzig sicher wirksame Therapie (100, 101). Die einseitige Schmerzlokalisierung und das obligate Ansprechen auf Indometacin erlauben differenzialdiagnostisch eine klinische Abgrenzung zu den anderen beschriebenen, chronischen Kopfschmerzsyndromen, die alle nicht anhaltend auf Indometacin ansprechen.

Eine wichtige Differenzialdiagnose ist der ebenfalls einseitige zervikogene Kopfschmerz. Für diesen wird jedoch ein morphologisches Korrelat im Bereich des Nackens oder der HWS und eine Auslösung durch Kopfbewegungen oder bestimmte Kopfhaltungen verlangt (3). Als seltener Sonderfall wurden zuletzt auch holozepale Kopfschmerzen, die nur auf Indometacin ansprechen, im Sinne einer bilateralen Hemicrania continua beschrieben (102). Sehr selten sind symptomatische Fälle nach Trauma (103), bei Hypophysentumoren

(104), Aneurysmen (105), Carotis interna Dissektionen (106) bzw. Sinus cavernosusnahen Läsionen.

Diagnostische Kriterien:

- A. Kopfschmerzen seit > 3 Monaten, die die Kriterien B bis D erfüllen.
- B. Der Schmerz weist alle der folgenden Charakteristika auf:
 - einseitiger Kopfschmerz ohne Seitenwechsel
 - täglich und kontinuierlich, ohne schmerzfreie Intervalle
 - mittelstarke Intensität, jedoch mit Exazerbationen mit starken Schmerzen
- C. Wenigstens eines der nachfolgend angeführten autonomen Symptome tritt während der Exazerbationen auf der Seite des Schmerzes auf:
 - konjunktivale Injektion und/oder Larmation
 - nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
 - Miosis und/oder Ptosis
- D. Zuverlässiges Ansprechen auf therapeutische Dosen von Indometacin.
- E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen.

Pathophysiologie

Klinik als auch neue Befunde aus der Bildgebung zeigen eine Verwandtschaft mit dem Clusterkopfschmerz und der chronisch paroxysmalen Hemikranie. Es findet sich in fMRI-Untersuchungen eine Aktivierung im kontralateralen posterioren Hypothalamus und im ipsilateralen Mittelhirn (107).

Medikamentöse Therapie

Die Mehrzahl der Patienten zeigt ein rasches Ansprechen auf Indometacin (z.B. Indometacin AL50[®]) (↑↑) (B), wobei die individuell benötigte Dosis stark schwanken kann (2x25 mg bis maximal 2x100 mg/tgl.). Wegen des raschen Ansprechens wurde von

einigen Autoren ein sogenannter Indometacin-Test (25 bis 50 mg Indometacin langsam i.v.) als diagnostisches Kriterium beschrieben. Praktisch beginnt man mit Tabletten (3x25 mg) zu den Mahlzeiten unter Magenschutz und erhöht die Indometacin-Dosis gegebenenfalls soweit, bis der Patient beschwerdefrei ist und versucht dann nach einigen Tagen diese bis auf eine Dauererhaltungsdosis zu reduzieren. Die mittlere Dosis in der retrospektiven Analyse von Peres und Koautoren (97) war 135 mg Indometacin täglich. Gegebenenfalls muss zusätzlich ein Magenschutz (z.B. 600 mg/tgl. Misoprostol oder Protonenpumpen-Hemmer (z.B. Omeprazol) gegeben werden. Die renalen Nebenwirkungen und die initiale Hypotonie sind zu beachten. In der Literatur existieren darüber hinaus Einzelfallberichte über die positive Wirksamkeit von Melatonin (108), Topiramamat (98) und Verapamil (109) ⇔ (C).

Neu aufgetretener Kopfschmerz (IHS 4.8)

Definition

Diese Kopfschmerzform wurde neu in die IHS-Klassifikation aufgenommen, wobei die Abgrenzung vom cSK schwierig und auch umstritten ist. Nach bevölkerungsbasierten Untersuchungen in Spanien leiden etwa 3 bis 5% der Bevölkerung an täglichen Kopfschmerzen, davon entsprechen 0,2% einem neu aufgetretenen täglichen Kopfschmerz (11, 110). In einer monozentrischen Untersuchung in Indien fanden sich unter 849 Patienten mit einem chronischen täglichen Kopfschmerz 3 (1,5%) Patienten, die der Diagnose neu aufgetretener Kopfschmerz entsprachen (111).

Es handelt sich um einen akut bis subakut innerhalb von maximal 3 Tagen erstmals aufgetretenen Kopfschmerz (deshalb neu aufgetreten), der ab diesem Zeitpunkt konstant, also täglich vorhanden ist und nicht remittiert. Der Charakter dieses Kopfschmerzes entspricht dem eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp, manchmal mit leichter migräneartiger Komponente, das heißt bilateraler, nicht pulsierender, eher drückender Kopfschmerz mit leichter bis

mittelschwerer Intensität. Phono- bzw. Photophobie können milde ausgeprägt vorkommen, ebenso eine leichte Übelkeit, wobei bis zu 60% der Patienten über diese Symptome berichten (112, 113). Abzugrenzen ist dieser Kopfschmerz von einem primär episodischen, sekundär chronifizierten Kopfschmerz vom Spannungstyp sowie von Erkrankungen, die ebenfalls zu einem subakut beginnenden Dauerkopfschmerz führen können, wie Pseudotumor cerebri, Sinus-Venen-Thrombose, spontaner orthostatischer Kopfschmerz (Liquorunterdrückkopfschmerz), chronische Meningitiden bzw. Trauma. Ein bestehender Medikamentenübergebrauch schließt die Diagnose aus.

Diagnostische Kriterien:

A. Kopfschmerz, der innerhalb von 3 Tagen nach Beginn, die Kriterien B bis D erfüllt.

B. Der Kopfschmerz tritt täglich auf und remittiert nicht während eines Zeitraumes von > 3 Monaten.

C. Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der folgenden Charakteristika auf:

- beidseitige Lokalisation
- drückend oder beengend, nicht pulsierende Qualität
- leichte bis mittlere Schmerzintensität
- keine Verstärkung durch körperliche Routineaktivität wie Gehen oder Treppe steigen

D. Folgende Punkte sind erfüllt:

- höchstens eines ist vorhanden: milde Übelkeit oder Photophobie oder Phonophobie
- weder mittlere bis starke Übelkeit noch Erbrechen

E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen.

Pathophysiologie

Letztlich ist die Pathophysiologie nicht bekannt. Ursächlich wird am häufigsten von einer postinfektiösen Genese ausgegangen. Schon in den ersten Beschreibungen wurde

auf einen Zusammenhang mit Virusinfekten hingewiesen (114). In einer größeren Fallserie von Kindern (n = 175) mit chronischen Kopfschmerzen wurden 40 Kinder mit einem akuten Beginn identifiziert, von denen 43% den Beginn während einer Infektion hatten und davon wiederum etwas über 50% eine EBV-Infektion hatten (115-117).

Medikamentöse Therapie

Evidenzbasierte Therapievorschlüsse wurden bisher nicht publiziert. Allgemeiner Konsens in den publizierten Einzelfällen bzw. Fallserien ist, dass die Therapie generell schwierig ist (117). Je nach Kopfschmerztyp – mehr migräneartig oder mehr spannungskopfschmerzartig – wird eine prophylaktische Therapie mit Valproinsäure oder trizyklischen Antidepressiva empfohlen (118-121). Über den Langzeitverlauf liegen keine gesicherten Beobachtungen vor, Vanast berichtete, dass etwa 30% der Patienten nach 3 Monaten und etwa 80% nach 24 Monaten beschwerdefrei seien (122). Dieser Einschätzung wird aber von anderen Autoren widersprochen (118, 120) und auf einen in der Regel eher therapierefraktären Verlauf hingewiesen. Nach Meinung der Autoren sollten migränewirksame Antiepileptika wie Topiramamat und Valproinsäure versucht werden (C). Auch der Versuch mit Gabapentin, Pregabalin oder Lamotrigin ist zu vertreten, publizierte Daten zu diesem Vorgehen gibt es bisher nicht.

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (ICHD-II 8.2 und Appendix 8.2)

Definition

Der Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (MOH - medication overuse headache, früher Analgetika- und Ergotamin-Kopfschmerz) wird unter den sekundären Kopfschmerzformen kodiert. Die letzte Revision der Kriterien sieht eine Bestätigung der Diagnose durch die Besserung des Kopfschmerzes nach erfolgtem Entzug



nicht mehr vor. Die Häufigkeit in der Bevölkerung liegt bei etwa 1,0 bis 1,5% (7, 9 und DMKG-Epidemiologie-Studie). Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer: ca. 2,6 zu 0,2% in einer spanischen Studie (10). Bei Kindern kommt er seltener vor (16, 17). Er ist eigentlich nur bei Patienten mit einem primären Kopfschmerzsyndrom zu beobachten (14). Interessanterweise entwickeln Patienten mit Rücken- bzw. Rheumaschmerzen infolge eines Medikamentenübergebrauches keine chronischen Kopfschmerzen, wenn sie nicht zusätzlich an Migräne oder einen Kopfschmerz vom Spannungstyp leiden. Im Vergleich zu anderen chronischen Kopfschmerzen tritt er ca. 7 Jahre später auf (10).

Nach der aktuellen Klassifikation ist für die Diagnosestellung MOH gefordert, dass diese nach erfolgtem Entzug verschwinden. Dies ist im klinischen Alltag jedoch unbefriedigend, ja geradezu paradox, da die Mehrzahl der Patienten in der Situation des Übergebrauchs vorstellig wird. Nach erfolgreichem Entzug und Verschwinden der MOH liegen diese ja auch nicht mehr vor, und somit kann lediglich der Zustand nach MOH diagnostiziert werden. Um diesem praktischen Problem Rechnung zu tragen, wurden vom Kopfschmerzklassifikationskomitee neue Appendix-Kriterien definiert, die alltagstauglich sind.

Diagnostische Kriterien:

A. Kopfschmerz an ≥ 15 Tage/Monat.

B. Regelmäßige Einnahme von symptomatischen Kopfschmerzmedikamenten:

- Ergotamine, Triptane, Opioide oder kombinierte Analgetika an ≥ 10 Tagen/Monat regelmäßig über ≥ 3 Monate
- Einfache Analgetika oder eine Kombination aus Ergotaminen, Triptanen, Opioiden, oder kombinierten Analgetika an ≥ 15 Tagen/Monat regelmäßig über ≥ 3 Monate ohne den Übergebrauch einer einzelnen Substanzklasse.

C. Entwicklung der Kopfschmerzen oder deutliche Verschlechterung während des Analgetikaübergebrauches.

Der MOH kann bei typischer Anamnese und unauffälligem Untersuchungsbefund diagnostiziert werden. Typisch ist die Entwicklung aus einer primären episodischen Migräne heraus. Ein geringer Anteil der Patienten hat primär einen Kopfschmerz vom Spannungstyp oder noch seltener einen Clusterkopfschmerz (123). Risikofaktoren, die es erlauben voraus zu sagen, ob ein spezifischer Patient einen MOH entwickelt, sind: Hohe initiale Attackenfrequenz und regelmäßige akute Medikamenteneinnahme (15). Weitere Risikofaktoren sind Substanzabhängigkeit in der persönlichen aber auch familiären Vorgeschichte (124, 125) sowie Zeichen der Depressivität und Angst (125). Die Frage, ob Gebrauch verschiedener Substanzklassen (NSAR, Ergotamine, Triptane, Opioide) per se ein unterschiedliches Risikoprofil bezüglich der Entwicklung eines MOH birgt, ist noch unzureichend untersucht. Im Falle eines Medikamentenübergebrauches besteht die geringste Einnahmefrequenz und die kürzeste Zeit bis zur Ausbildung (ca. 1,7 Jahre) für Triptane und die höchste Einnahmefrequenz und die längste Zeit für Analgetika wie Aspirin (4,8 Jahr; 126). Opiate spielen in Europa eine untergeordnete Rolle, zeigen aber auch relativ kurze Zeitverläufe bis zur Manifestation eines MOHs (126). Ein besonderes Risiko von Kombinationsanalgetika ist wissenschaftlich nicht belegt.

Pathophysiologie

Klare pathophysiologische Vorstellungen existieren nicht. Es wird neben der genetischen Prädisposition eine durch den Übergebrauch induzierte Veränderung von serotonergen bzw. dopaminergen Synapsen und/oder entzündlichen Veränderungen angenommen. In der funktionellen Bildgebung werden metabolische Veränderungen wie bei chronischen Schmerzzuständen mit einer verminderten Aktivität im Thalamus, orbitofrontalen Kortex, zingulären Kortex, Insel-Kortex und rechten parietalen Kortex gesehen, wobei nur der Hypometabolismus im orbitofrontalen Kortex auch nach erfolgreichem Entzug weiter bestand (127). MRI-Morphometrisch unterscheiden sich die Befunde bei MOH eindeutig von denen bei

cSK (62). Bei MOH finden sich keine strukturellen Änderungen. Möglicherweise besteht eine zeitweilige Enthemmung/Überaktivierung innerhalb des supraspinalen somatischen aber auch trigeminalen nozizeptiven Systems (128).

Therapie

Nach Expertenmeinung (evidenzbasierende Studien im engeren Sinne existieren zu dieser Frage nicht) ist der Medikamentenentzug die Methode der Wahl in der Behandlung des MOH. Hierbei sind insbesondere folgende Fragen kontrovers diskutiert und durch Studien nicht eindeutig zu beantworten:

1. Soll der Medikamentenentzug abrupt oder ausschleichend durchgeführt werden?
2. Soll der Medikamentenentzug stationär oder ambulant durchgeführt werden?
3. Soll der Medikamentenentzug bereits von der Einleitung einer prophylaktischen Therapie begleitet werden?
4. Wie werden akute Kopfschmerzen und andere Symptome während der Entzugsbehandlung am besten therapiert?

Zu 1: Das Absetzen der Schmerzmedikation, Ausnahme Opiatübergebrauch, sollte abrupt erfolgen, wobei die Besserung sich im Mittel etwa nach 9 Tagen einstellt, mit einem signifikanten Trend, dass der Entzug bei Triptanen und den kaum noch eingesetzten Ergotaminen kürzer ist als bei Analgetika, Mischanalgetika und Opiaten (129, 130). Bei längerem Opiatgebrauch ist mit körperlichen Entzugssymptomen in Form einer vermehrten adrenergen Reaktion zu rechnen. Der Entzug sollte daher schleichend (z.B. Dosishalbung alle 7 Tage) durchgeführt werden. Es gibt keine Studien, die ein abruptes Absetzen mit einem langsamen Ausschleichen der übrigen Schmerzmedikation vergleichen.

Zu 2: Praktisch, aber nicht durch Studien belegt, wird man den Medikamentenentzug an einem Wochenanfang beginnen, damit der Patient die Möglichkeit der notfallmäßigen Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt hat und so die Angst vor den Kopfschmerzen besser abgebaut werden kann.

- | |
|--|
| 1. Abrupter Entzug aller Akutmedikamente gegen Kopfschmerzen (Ausnahme: Benzodiazepine, Barbiturate, Opiate) für 14 Tage |
| 2. Stationärer Entzug bei: Versagen vorheriger ambulanter Entzüge; Bei Gebrauch von Benzodiazepine, Barbiturate, Opiate; Angst des Patienten vor ambulantem Entzug; ungünstige familiäre Begleitumstände; ausgeprägte depressive Störung |
| 3. Bei starken Kopfschmerzen oder Begleitsymptomen oder Migräne als primärer Kopfschmerz während der Entzugsbehandlung: Steroide (z.B. Prednisolon 100 mg über 5 Tage) und als Akutmedikamente Naproxen (500 mg) oder Acetylsalicylsäure i.v. (500 mg) |
| 4. Während der Entzugsbehandlung Einleitung einer prophylaktischen Therapie entsprechend dem primären Kopfschmerz (bei Unsicherheit über den primären Kopfschmerz: Amitriptylin 25 bis 75 mg abends oder alternativ Valproinsäure 500 mg) |
| 5. Verhaltenstherapie mit Aufklärung über Mechanismen dieses Kopfschmerzes und Führen eines Kopfschmerzkaltenders |

Zu 3: Nicht abschließend geklärt ist, ob eine prophylaktische Therapie schon vor oder erst nach dem Medikamentenentzug begonnen werden soll. Neue Arbeiten deuten daraufhin, dass eine Prophylaxe auch ohne Entzug bei einigen Patienten eine signifikante Besserung der Kopfschmerzen zur Folge hat. Topiramate in der niedrigen Dosis von 50 mg täglich führte in einer kleinen Placebo-kontrollierten Studie zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztage von 20 auf 8 Tage im Monat (24) (11). Ein ähnliches Ergebnis wurde in Abstraktform auf dem EHF-Kongress 2006 von Diener und Mitarbeitern berichtet. Allgemein wird aber ein Medikamentenentzug und das parallele Beginnen mit einer prophylaktischen Therapie empfohlen (131). In einer prospektiven Studie konnte der positive Effekt einer 2-monatigen Medikamentenpause auf die Kopfschmerzen bei Patienten mit einem möglichen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz belegt werden (132). Dabei kam es zu einer signifikanten besseren Reduktion der Kopfschmerzen bei Patienten mit einer Migräne im Vergleich zu Patienten mit einem primären Kopfschmerz vom Spannungstyp. Insgesamt verbesserten sich 45%, 48% zeigten keine Änderung und 7% verschlechterten sich. In einer kleinen Studie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Amitriptylin gegenüber einem aktiven Placebo in der Behandlung direkt nach Entzug in Bezug auf die Kopfschmerztage (133). In einer vom BMBF finanzierten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie verkürzte eine 5-tägige Behandlung mit Prednison (100 mg) signifikant die Kopfschmerzen im Entzug und

die Begleitsymptome (Pageler persönliche Mitteilung). Ein Rückfall nach erfolgreichem Entzug ist am wahrscheinlichsten innerhalb des ersten Jahres (38%) mit einer besseren Prognose für Patienten mit einer primären Migräne (134). Andere Studien zeigen Rückfallquoten von 20,8% (135) bis 32,7% (136; 137) nach 5 Jahren. Prädiktive Faktoren für einen Rückfall sind in diesen Studien gewesen: männliches Geschlecht, multiple Analgetikaeinnahme, Kopfschmerzen vom Spannungstyp als primäre Kopfschmerzform. In allen Studien war die Rückfallquote in den ersten Monaten am höchsten. Eine Konsequenz daraus ist, dass die Nachsorge in den ersten Monaten nach Entzug besonders intensiv sein sollte.

Zu 4: Die Kopfschmerzen, die während der Entzugsphase, insbesondere bei Triptanentzug und primärer episodischer Migräne, auftreten, können durch zu Beginn des Entzugs gegebene Kortikoide (z.B. 1 mg pro kg Körpergewicht Prednison für 4 bis 6 Tage) signifikant reduziert werden (11) B (138). Patienten mit einer primären Migräne profitieren mehr als Patienten mit einem cSK von diesem Vorgehen. Daneben scheint eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr hilfreich zu sein (129). Manche Experten bevorzugen in dieser Phase bei akuten Schmerzen das langwirksame NSAR Proxen (500 mg), bzw. Infusionen mit ASS. Studien zu diesem Vorgehen gibt es nicht (Tab. 5).

Gültigkeitsdauer/Aktualisierung:

Erstellungsdatum 01.10.2006. Nötige Überarbeitung und Aktualisierung: 2009.

Tab. 5
Empfehlungen zur Behandlung des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch.

Kooperationspartner und Sponsoren:

Diese Leitlinie entstand in Kooperation der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Fachgesellschaften für Kopfschmerzen sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie.

Erklärung der Unabhängigkeit und Darlegung von Sponsoren. Mögliche Interessenkonflikte:

A. Straube hat von den folgenden Firmen in den letzten 2 Jahren finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte oder Honorare für Vorträge erhalten: GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer, Janssen Cilag, Almirall, Berlin Chemie, Novartis, Pharm Allergan.

A. May hat von den folgenden Firmen in den letzten 2 Jahren finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte oder Honorare für Vorträge erhalten: GlaxoSmithKline, BayerVital, Astra-Zeneca, MSD, Berlin Chemie, Pfizer, Almirall, Bristol-Meyers-Squibb, Janssen Cilag.

P. Kropp gibt keine Beziehungen zu Pharmafirmen an.

Z. Katsarava gibt keine Beziehungen zu Pharmafirmen an.

G. Haag gibt keine Beziehungen zu Pharmafirmen an.
 B. Lampl gibt keine Beziehungen zu Pharmafirmen an.

P. S. Sándor gibt keine Beziehungen zu Pharmafirmen an.

H-C. Diener hat von den folgenden Firmen finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte oder Honorare für Vorträge/Beratung erhalten: Adnex 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

S. Evers hat von den folgenden Firmen in den letzten 2 Jahren finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte oder Honorare für Vorträge oder Beratungen erhalten: Almirall, AstraZeneca, BerlinChemie/Menarini, Boehringer-Ingelheim, Eisai, GSK, Ipsen, Janssen-Cilag, Merz, MSD, NMT, Novartis, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, UCB Pharma, Janssen Cilag (Johnson and Johnson), Merz, MSD, Pfizer, Novartis, Pharm Allergan

Literatur

1. Pfaffenrath V, Brune K, Diener HC, Gerber WD, Göbel H. Die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 1998; 17: 91–100.
2. Diener HC (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme 2005.
3. Olesen J, Bousser M-G, Diener H et al. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 1–160.



4. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurology* 2004; 8: 475–483.
5. May A, Straube A, Peikert A, Diener H. Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diener H (Hrsg) Stuttgart: Thieme 2005, 476–479.
6. Silberstein SD, Lipton RB, Slivinski M. Classification of daily and near-daily headaches. Field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996; 47: 871–875.
7. Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3): 277–283.
8. Mitsikostas DD, Tsaklakidou D, Athanasiadis N, Thomas A. The prevalence of headache in Greece: correlations to latitude and climatological factors. *Headache* 1996; 36(3): 168–173.
9. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 529–536.
10. Colas R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004; 62(8): 1338–1342.
11. Láinez MJA, Monzó MJ. Chronic daily headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2001; 1: 118–124.
12. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106(1–2): 81–9.
13. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Holmen J. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. *Neurology* 2003; 61(2): 160–4.
14. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology* 2004; 62(9): 1540–4.
15. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, Diener HC, Limmroth V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62(5): 788–790.
16. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006; 66(2): 193–197.
17. Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology* 2006; 66(2): 198–200.
18. Juang K-D, Wang S-J, Fuh J-L, Lu S-R, Su T-P. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache* 2000; 40: 818–823.
19. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 2005; 25(3): 165–78.
20. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobel H, Láinez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. for the Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26(6): 742–746.
21. de Tommaso M, Losito L, Difruscolo O, Libro G, Guido M, Livrea P. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache* 2005; 45(9): 1208–1218.
22. Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005; 45(5): 546–552.
23. Diener HC. Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diener H (Hrsg). Stuttgart: Thieme 2005.
24. Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary headache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. *CNS Drugs* 2005; 19(6): 483–97.
25. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23(8): 820–4. Spears RC. Hemicrania continua: a case in which a patient experienced complete relief on melatonin. *Headache* 2006; 46(3): 524–527.
26. Rothrock JF, Parada VA, Drinkard R, Zweifler RM, Key KF. Predictors of a negative response to topiramate therapy in patients with chronic migraine. *Headache* 2005; 45(7): 932–935.
27. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002; 42(8): 796–803.
28. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, Provinciali L. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(6): 277–279.
29. Diener H, 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* in press.
30. Rothrock J. Management of chronic daily headache utilizing a uniform treatment pathway. *Headache* 1999; 39: 650–653.
31. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache. *Headache* 2001; 41(3): 271–278.
32. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111(1): 54–63.
33. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004; 127: 220–30.
34. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2005; 25(2): 82–6.
35. Mathew NT, Frishberg BM, Gaweł M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C; BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45(4): 293–307.
36. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD; BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45(4): 315–24.
37. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C, Olivieri L, Carolei A. Preventive non-pharmacological treatment and nitric oxide in chronic migraine. *J Headache Pain* 2005; 6(4): 341–2.
38. Penzien DB, Rains JC, Lipchik GL, Nicholson RA, Lake AE3rd, Hursey KG. Future directions in behavioural headache research: applications for an evolving health care environment. *Headache* 2005; 45(5): 526–534.
39. Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia* 2005; 25(6): 444–451.
40. Ulrich V, Gervil M, Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62(11): 2065–2068.
41. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia* 1999; 19: 602–621.
42. Christensen MB, Bendtsen L, Ashina M, Jensen R. Experimental induction of muscle tenderness and headache in tension-type headache patients. *Cephalalgia* 2005; 25(11): 1061–1067.
43. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9(6): 415–422.
44. Holzhammer J, Wöber C. Alimentäre Triggerfaktoren bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. *Schmerz* 2006; 20: 151–159.
45. Martínez-Martín P, Raffaelli E, Titus F, et al. Efficacy and safety of metamizol vs. Acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia* 2001; 21: 604–610.
46. Haag G, Evers S, May A, Neu IS, Vivell W, Ziegler A. Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (DMKG). *Nervenheilkunde* 2004; 23: 415–430.
47. Cerbo R, Barbanti P, Fabbri G, Pascali MP, Catarci T. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: pathogenetic implications. *Headache* 1998; 38(6): 453–457.
48. White AR, Resch KL, Chan JC, Norris CD, Modi SK, Patel JN, Ernst E. Acupuncture for episodic tension-type headache: a multicentre randomized controlled trial. *Cephalalgia* 2000; 20: 632–637.
49. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001878.
50. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Merlijn V, Koes BW. Conservative treatments of

- children with episodic tension-type headache. A systematic review. *J Neurol* 2005; 252(10): 1147–1154.
51. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1999; 19(4): 207–210.
 52. Spierings ELH, Ranke AH, Schroevers M, Honkoop PC. Chronic daily headache: a time perspective. *Headache* 2000; 40: 306–310.
 53. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KMA. Headache and major depression. Is the association specific to migraine? *Neurology* 2000; 54: 308–313.
 54. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache-possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20: 486–508.
 55. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet* 1999; 353:287–289.
 56. Jensen R, Olesen J. Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. *Cur Opin Neurol* 2000; 13: 285–289.
 57. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24(3): 161–72.
 58. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML, Gerwin RD, Pareja JA. Myofascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache. *Headache* 2006; 46(8): 1264–72.
 59. Makowska A, Panfil C, Ellrich J. Nerve growth factor injection into semispinal neck muscle evokes sustained facilitation of the jaw-opening reflex in anesthetized mice -- possible implications for tension-type headache. *Exp Neurol* 2005; 191(2): 301–9.
 60. Makowska A, Panfil C, Ellrich J. Long-term potentiation of orofacial sensorimotor processing by noxious input from the semispinal neck muscle in mice. *Cephalalgia* 2005; 25(2): 109–16.
 61. Panfil C, Makowska A, Ellrich J. Brainstem and cervical spinal cord Fos immunoreactivity evoked by nerve growth factor injection into neck muscles in mice. *Cephalalgia* 2006; 26(2): 128–35.
 62. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kampfe N, Draganski B, Diener HC, Bogdahn U, May A. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005; 65(9): 1483–1486.
 63. Hannerz J, Jogestrand T. Is chronic tension-type headache a vascular headache? The relation between chronic tension-type headache and cranial hemodynamics. *Headache* 1998; 38: 668–675.
 64. Hannerz J, Schnell PO, Larsson S, Jacobsson H. Blood pool scintigraphy of the skull in relation to head-down tilt provocation in patients with chronic tension-type headache and controls. *Headache* 2004; 44(3): 223–9.
 65. Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ; International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)--revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25(6): 460–5.
 66. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy and their combination. *JAMA* 2001; 285: 2208–2215.
 67. Redillas C Solomon S. Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache* 2000; 40: 83–102.
 68. Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 2004; 108(1–2): 108–14.
 69. Pfaffenrath V, Diener HC, Isler H, Meyer C, Scholz E, Taneri Z, Wessely P, Zaiser-Kaschel H, Haase W, Fischer W. Efficacy and tolerability of amitriptylinexide in the treatment of chronic tension-type headache: a multi-centre controlled study. *Cephalalgia* 1994; 14(2): 149–55.
 70. Holroyd KA, Labus JS, O'Donnell FJ, Cordingley GE. Treating chronic tension-type headache not responding to amitriptyline hydrochloride with paroxetine hydrochloride: a pilot evaluation. *Headache* 2003; 43(9): 999–1004.
 71. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD002919.
 72. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled, double-blind cross over study. *Headache* 1992; 32: 509–513.
 73. Murros K, Kataja M, Hedman C, Havanka H, Sako E, Farkkila M, Peltola J, Keranen T. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache* 2000; 40: 633–637.
 74. Vernon H, McDermaid CS, Hagino C. Systematic review of randomized clinical trials of complementary/alternative therapies in the treatment of tension-type and cervicogenic headache. *Complementary Therapies in Medicine* 1999; 7: 142–155.
 75. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62(10): 1706–11.
 76. Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache* 1994; 34(1): 20–4.
 77. Spira PJ, Beran RG; Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61(12): 1753–9.
 78. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2006; 26(10): 1203–8.
 79. Robbins L. Long-acting opioids for severe chronic daily headache. *Headache Q* 1999; 10: 135–139.
 80. Saper JR, Lake AE 3rd, Hamel RL, Lutz TE, Branca B, Sims DB, Kroll MM. Daily scheduled opioids for intractable head pain: long-term observations of a treatment program. *Neurology* 2004; 62(10): 1687–94.
 81. Bettucci D, Testa L, Calzoni S, Mantegazza P, Viana M, Monaco F. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. *J Headache Pain* 2006; 7(1): 34–6.
 82. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Malaguarna M, Raffaele R, Vecchio I, Nicoletti F. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology* 2004; 50(4): 322–8.
 83. Bernstein DA, Borkovec TD. *Entspannungstraining. Handbuch der Progressiven Muskelrelaxation*. München: Pfeiffer 1975.
 84. Larsson B, Andrasik F. Relaxation treatment of recurrent headaches in children and adolescents. In: *Headaches and migraine in Childhood and Adolescence*. Guidetti V, Russell G, Sillanpää M, Winner P (eds). London, UK: Martin Dunitz 2002, 307–316.
 85. Andrasik F, Walch SE. Headaches. In: *Handbook of Psychology*. Vol 9. Nezu AM, Nezu CM, Geller PA (eds). New York: Wiley 2003; 245–266.
 86. Harpole LH, Samsa GP, Jurgelski AE, Shipley JL, Bernstein A, Matchar DB. Headache management program improves outcome for chronic headache. *Headache* 2003; 43: 715–723.
 87. Andrasik F, Lords AO. *Biofeedback. Mosby's Complementary & Alternative Medicine: a Research-Based Approach*. Second Edition. St. Louis: Mosby 2004.
 88. Sarafino EP, Goehring P. Age comparisons in acquiring biofeedback control and success in reducing headache pain. *Ann Behav Med* 2000; 22: 10–16.
 89. Penzien DB, Rains JC, Andrasik F. Behavioral management of recurrent headache: Three decades of experience and empiricism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2002; 27: 163–181.
 90. Torelli P, Jensen R, Olesen J. Physiotherapy for tension-type headache: a controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24(1): 29–36.
 91. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002; 22(9): 699–710.
 92. Schulte-Mattler WJ, Krack P; BoNTTH Study Group. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004; 109(1–2): 110–4.
 93. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, McCarney R, Smith CM, Ellis N, Fisher P, Van Haselen R. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004; 328(7442): 744.
 94. Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes M,



- Hummelsberger J, Irnich D, Weidenhammer W, Willich SN, Linde K. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331(7513): 376–82.
95. Coeytaux RR, Kaufman JS, Kaptchuk TJ, Chen W, Miller WC, Callahan LF, Mann JD. A randomized, controlled trial of acupuncture for chronic daily headache. *Headache* 2005; 45(9): 1113–23.
96. Evers S, Pothmann R, Überall M, Naumann E, Gerber W-D. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindesalter. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 306–315.
97. Peres MF, Silberstein SD, Nahmias S, Shechter AL, Youssef I, Rozen TD, Young WB. Hemicrania continua is not that rare. *Neurology* 2000; 57(6): 948–51.
98. Newman LC, Spears RC, Lay CL. Hemicrania continua: a third case in which attacks alternate sides. *Headache* 2004; 44(8): 821–823.
99. Matharu MS, Bradbury P, Swash M. Hemicrania continua: side alternation and response to topiramate. *Cephalalgia* 2006; 26(3): 341–344.
100. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages—an ominous sign? *Headache* 1995; 35(6): 363–367.
101. Pareja JA, Vincent M, Antonaci F, Sjaastad O. Hemicrania continua: diagnostic criteria and nosologic status. *Cephalalgia* 2001; 21(9): 874–877.
102. Hanzer J. Chronic bilateral headache responding to indomethacin. *Headache* 2000; 40: 840–843.
103. Lay CL, Newman LC. Posttraumatic hemicrania continua. *Headache* 1999; 39(4): 275–279.
104. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005; 128: 1921–30.
105. Vikelis M, Xifaras M, Magoufis G, Gekas G, Mitsikostas DD. Headache attributed to unruptured saccular aneurysm, mimicking hemicrania continua. *J Headache Pain* 2005; 6(3): 156–158.
106. Rogalewski A, Evers S. Symptomatic hemicrania continua after internal carotid artery dissection. *Headache* 2005; 45(2): 167–9.
107. Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004; 44(8): 747–6.
108. Spears RC. Hemicrania continua: a case in which a patient experienced complete relief on melatonin. *Headache* 2006; 46(3): 524–7.
109. Rajabally YA, Jacob S. Hemicrania continua responsive to verapamil. *Headache* 2005; 45(8): 1082–1083.
110. Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, Gaudin AF. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003; 102(1–2): 143–149.
111. Chakravarty A. Chronic daily headaches: clinical profile in Indian patients. *Cephalalgia* 2003; 23(5): 348–53.
112. Li D, Rozen TD. The clinical characterisation of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002; 22: 66–69.
113. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near daily headaches: proposed revisions to the IHS-criteria. *Headache* 1994; 34: 1–7.
114. Vanast WJ, Diaz-Mitoma F, Tyrrell DL. Hypothesis: chronic benign daily headache is an immune disorder with a viral trigger. *Headache* 1987; 27(3): 138–42.
115. Diaz-Mitoma F, Vanast WJ, Tyrrell DL. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet* 1987; 21;1(8530): 411–5.
116. Hamada T, Ohshima K, Ide Y, Sakato S, Takamori M. A case of new daily persistent headache with elevated antibodies to Epstein-Barr virus. *Jpn J Med* 1991; 30(2): 161–3.
117. Mack KJ. What incites new daily persistent headache in children? *Pediatr Neurol* 2004; 31(2): 122–5.
118. Goadsby PJ, Boes C. New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 72 Suppl 2: ii6-ii9.
119. Rozen TD. New daily persistent headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(3): 218–23.
120. Evans RW, Rozen TD. Etiology and treatment of new daily persistent headache. *Headache* 2001; 41(8): 830–832.
121. Evans RW. New daily persistent headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 3003–3007.
122. Vanast WJ. New daily persistent headaches definition of a benign syndrome. *Headache* 1986; 26: 318.
123. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67(1): 109–13.
124. Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 2005; 119(1–3): 49–55.
125. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, Henry P. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25(7): 519–22.
126. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59(7): 1011–4.
127. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bhotin V, Vandenheede M, Coppola G, Salmon E, Kupers R, Schoenen J. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006; 129(Pt 2): 543–50.
128. Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, Gastpar M, Limmroth V, Diener HC, Kaube H, Katsarava Z. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia* 2006; 26(9): 1106–1114.
129. Relja G, Granato A, Bratina A, Antonello R, Zorzon M. Outcome of medication overuse headache after abrupt in-patient withdrawal. *Cephalalgia* 2006; 26(5): 589–95.
130. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001; 57(9): 1694–8.
131. Coskun O, Ucler S, Cavdar L, Inan LE. Effect of valproic acid on withdrawal therapy in patients with overuse of chronic daily headache medications. *J Clin Neurosci*. 2006; epub ahead of print.
132. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache. *Neurology* 2006; 66: 1–5.
133. Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Albucher JF, Rascol O, Montastruc JL, Senard JM. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. *Headach* 2001; 41: 178–182.
134. Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, Diener HC, Fritsche G. Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology* 2003; 60(10): 1682–3.
135. Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow I, Grottemeyer KH, Husstedt IW. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999; 19(1): 44–9.
136. Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, Limmroth V, Diener HC. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol* 2001; 45: 229–235.
137. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, Bussone G. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache* 2002; 42: 483–490.
138. Krymchantowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia* 2003; 23(10): 982–993.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. A. Straube
Neurologie, Universität München
Marchioninistraße 15, 81377 München
E-Mail: astraube@nef.med.uni-muenchen.de