

Nervenarzt 2012 · 83:1600–1608
 DOI 10.1007/s00115-012-3680-9
 Online publiziert: 21. November 2012
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

A. Straube¹ · C. Gaul² · S. Förderreuther¹ · P. Kropp³ · M. Marziniak⁴ · S. Evers⁴ ·
 W.H. Jost⁵ · H. Göbel⁶ · C. Lampl⁷ · P.S. Sándor⁸ · A.R. Gantenbein⁹ · H.-C. Diener¹⁰

¹ Neurologische Klinik, Universität München und Oberbayerisches Kopfschmerzzentrum, München

² Migräne- und Kopfschmerzklinik Königstein, Königstein im Taunus

³ Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universität Rostock

⁴ Neurologische Universitätsklinik Münster

⁵ Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

⁶ Migräne- und Kopfschmerzzentrum, Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel

⁷ Neurologie der Barmherzigen Brüder, Linz

⁸ Kantonsspital Baden, Baden

⁹ RehaClinic Bad Zurzach & Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich

¹⁰ Universitätsklinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, Essen

Therapie und Versorgung bei chronischer Migräne

Expertenempfehlung der Deutschen
Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft/
Deutsche Gesellschaft für Neurologie sowie
der Österreichischen Kopfschmerzgesell-
schaft/Schweizerischen Kopfwehrgesellschaft

Die chronische Migräne ist eine Erkrankung, die erst seit wenigen Jahren in den Fokus von Klinik und Forschung rückt. So ist es nicht verwunderlich, dass es in der Ärzteschaft eine erhebliche Unsicherheit gibt, wann man diese Diagnose stellen kann und welche therapeutischen Optionen bestehen. Das vorliegende Konsensuspapier soll helfen, diese Lücke zu schließen und soll in kurzer Form die publizierten Ergebnisse sowie die bisherigen klinischen Erfahrungen zu dieser Erkrankung darstellen. Zu vielen der bestehenden Fragen liegen aber noch keine kontrollierten Studien vor, sodass hier nur auf Erfahrungen zurückgegriffen werden kann.

Klinik und Abgrenzung

Der Übergang einer episodischen Migräne in eine chronische Verlaufsform wurde erstmals Mitte der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts, damals noch unter dem Namen „transformed migraine“ (transformierte Migräne) von amerikanischen Kollegen beschrieben [57]. Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass einige Patienten mit einer eindeutigen zu Beginn episodischen Migräne über Jahre eine zunehmende Attackenfrequenz erleben, die schließlich in einen täglichen Kopfschmerz übergehen kann. Dabei kommt es auch zu einem Wandel der Kopfschmerzsymptome. Im Vordergrund steht dann ein täglicher holozephaler, drückender Kopfschmerz ohne oder mit nur gering ausgeprägter begleitender vegetativer Symptomatik. Dieser Kopfschmerz wird zusätzlich unregelmäßig von Attacken überlagert, die die Kriterien für Schmer-

zen und Begleitsymptome einer Migräne ohne Aura erfüllen. Silberstein und Kollegen prägten für diesen Übergang von einer episodischen Migräne zu einem täglichen Kopfschmerz den Begriff „transformed migraine“ [57]. Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS) nahm mit der 2. Auflage der Internationalen Kopfschmerzklassifikation ICHD-II (2004) den Begriff der chronischen Migräne erstmals auf [33]. Die ICHD-II führte im Jahr 2004 die Diagnose der chronischen Migräne erstmals im Kapitel „Migränekomplikationen“ auf [33]. Ursprünglich wurde für die Diagnose gefordert, dass Kopfschmerzen bestehen, welche die Kriterien für eine Migräne ohne Aura an >15 Tagen/Monat für mindestens 3 Monate komplett erfüllen, und gleichzeitig kein Medikamentenübergebrauch (MOH) vorliegt.

Insbesondere die Bedingung, dass für diese Diagnose kein Medikamentenübergebrauch bestehen darf, wurde sei-

tens amerikanischer Kopfschmerzgruppen kritisiert. Aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit Medikamentenübergebrauch konnte für die große Gruppe der Patienten mit „chronic daily headache (CDH)“ bzw. „transformed migraine“ und gleichzeitigem Medikamentenübergebrauch keine Klassifizierung als chronische Migräne entsprechend ICHD-II erfolgen. Außerdem wurde kritisiert, dass die Kriterien im Hinblick auf die Forderung, dass an >15 Tagen/Monat der Phänotyp der Migränekopfschmerzen bestehen muss, sehr restriktiv seien. Die Kritiker führten an, dass für viele ihrer Patienten mit CDH diese Prämisse nicht erfüllt sei.

Im Jahr 2006 erfolgte deshalb für Forschungszwecke eine Revision der Kriterien im Anhang der Klassifikation (■ **Tab. 1**, [34]). Zu Einzelheiten bez. der Entwicklung der Klassifikation der chronischen Migräne siehe [32]. Praktisch wurde diese Definition aber Grundlage für die meisten der zuletzt publizierten Therapiestudien.

Offen ist, inwieweit nicht doch auch ein Medikamentengebrauch an mehr als 15 Tagen mit der Diagnose einer chronischen Migräne vereinbar ist, da im Einzelfall nicht zu entscheiden ist, ob der Medikamentenübergebrauch Folge oder Ursache der häufigen Kopfschmerzen ist. Auch nach adäquat durchgeführter Medikamentenpause kann sich bei ca. 30% der Patienten mit einer ausschließlichen primären Migräne die Kopfschmerzfrequenz nicht reduzieren und es lässt sich bei Patienten mit einem primären chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp kaum eine Verringerung der Kopfschmerzfrequenz durch die Analgetikapause erzielen [42, 70]. Andererseits finden sich aber signifikante Unterschiede zum Spontanverlauf, da Patienten mit einer transformierten Migräne nach Medikamentenpause zu 70% eine deutliche Verbesserung berichteten, die Kontrollgruppe zeigte dagegen ohne Medikamentenpause in nur 15% der Fälle eine Verbesserung [7]. Diese Beobachtungen und das Zugrundelegen unterschiedlicher Kriterien (Analgetikaübergebrauch wird nicht in allen Erhebungen als Ausschlusskriterium gewertet) erklären, warum die vorliegenden epidemiologischen Studien erheblich unter-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Revidierte S-Kriterien 2006 für Forschungszwecke, Appendix 1.5.1 Chronische Migräne. (Nach [34])

A	Kopfschmerz (Kopfschmerz vom Spannungstyp und/oder Migräne) an >15 Tagen/Monat über mindestens 3 Monate
B	Patient hatte mindestens 5 Kopfschmerzattacken, die die Kriterien der Migräne ohne Aura erfüllten.
C	Kopfschmerz erfüllt die Kriterien C1 und/oder C2 an ≥ 8 Tagen/Monat über mindestens 3 Monate, d. h. die Kriterien der Migräne ohne Aura hinsichtlich Schmerz und Begleitsymptome
	1) Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der Charakteristika a–d auf
	a) einseitige Lokalisation
	b) pulsierender Charakter
	c) mittlere oder starke Schmerzintensität
	d) Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
	und während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
	a) Übelkeit und/oder Erbrechen
	b) Photophobie und Phonophobie
	2) Besserung durch Triptane oder Ergotamine vor der erwarteten Entwicklung der unter C1 aufgeführten Charakteristika
D	Kein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch und nicht auf eine andere ursächliche Erkrankung zurückzuführen

schiedliche Prävalenzen berichten. Letztlich führt dieses zu der Unterscheidung eines Medikamentenübergebrauchs (Analgetika oder Triptane an mehr als 15 bzw. 10 Tage ohne Anstieg der Kopfschmerzfrequenz) und eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (Medikamentenübergebrauch und Anstieg der Kopfschmerzhäufigkeit). Die Diskussion darüber, ob ein Patient neben einer Migräne auch noch an einem Spannungskopfschmerz leiden kann, ist nicht geklärt. In der zurzeit gültigen Version der Klassifikation kann einem Patienten beide Diagnosen gegeben werden.

Welchen Einfluss die Definitionskriterien auf die Diagnose der chronischen Migräne haben, zeigt eine Studie an 158 Patienten, die zunächst nach den sehr weit gefassten Kriterien von Silberstein et al. [57] als Patienten mit transformierter Migräne eingeordnet worden waren. Auf der Grundlage der Klassifikationskriterien der IHS aus dem Jahr 2004 würden nur 9 der 158 Patienten als chronische Migräne eingeordnet, nach den revidierten Kriterien dagegen 146 der 158 Patienten [8].

Epidemiologie und Gesundheitskosten

Vor diesem Hintergrund erklärt sich die große Streuung der publizierten Prävalenzen: Die relativ niedrigste einer chro-

nischen Migräne wurde in der DMKG-Studie in Deutschland mit 0,2% (Einjahresprävalenz) gefunden [63]. In anderen europäischen Ländern wurden deutlich höhere Prävalenzzahlen berichtet, die zwischen 0,5% (Norwegen, Einjahresprävalenz), 1,6% Italien, 2,1% Frankreich und 2,4% Spanien variieren [50] (z. T. Lebenszeitprävalenz). Für die USA wird von 1,3% Betroffene in der Bevölkerung ausgegangen. Für den täglichen Kopfschmerz (die größte Untergruppe dabei stellt die chronische Migräne mit und ohne MOH dar) wurde in Brasilien sogar eine Lebenszeitprävalenz von 5,1% berichtet [50]. Im Durchschnitt wird von einer Einjahresprävalenz von 1,4–2,2% ausgegangen, wobei die Kriterien von Silberstein et al. [57] benutzt wurden. Allen Studien gemeinsam ist, dass Frauen 4- bis 4,5-mal häufiger betroffen sind als Männer. Für die episodische Migräne liegt dieses Verhältnis bei 2,5–3:1. Das Durchschnittsalter der Patienten mit chronischer Migräne ist mit 42 Jahren etwa 4 bis 5 Jahre höher als das der Patienten mit einer episodischen Migräne [50, 63]. Die jährliche Inzidenzrate für die Entwicklung eines chronischen Kopfschmerzes wird mit 3% angegeben [11, 55]. Risikofaktoren für die Chronifizierung von Kopfschmerzen sind neben weiblichem Geschlecht, körperlicher und psychischer Missbrauch in der Kindheit [65, 66], Trennung vom Partner, Depres-

sion, ausgeprägtes Übergewicht, Schlafstörungen, wiederholte Schädel-Hirn-Traumen, Gelenkbeschwerden und eingeschränkt, niedriger Sozialstatus (findet sich nur in den Studien aus den USA und Brasilien, findet sich nicht in den Studien aus Deutschland, [9, 53, 67]). Daneben gilt sowohl eine primär hohe Attackenfrequenz als auch ein regelmäßiger und häufiger Schmerzmittelgebrauch, hier besonders opioid- bzw. barbiturat-haltige Medikamente, die in Deutschland aber nicht mehr erhältlich sind, als ein eigenständiger Risikofaktor der Chronifizierung [10]. Klinisch berichten Patienten mit einer chronischen Migräne über eine längere mittlere Attackendauer, eine höhere Schmerzintensität und sie sind im Durchschnitt durch den Kopfschmerz auch mehr belastet als Patienten mit einer episodischen Migräne [38].

Der Spontanverlauf der Migräne kann sehr variieren, neben einer stetigen Zunahme der Kopfschmerzattacken kann auch eine spontane Reduktion der Attackenfrequenz eintreten. In einer prospektiven Studie mit 1134 Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen kam es bei 14% der Patienten innerhalb eines Jahres zu einer Reduktion der Kopfschmerzen auf etwa einmal/Woche und bei 57% zu weniger als 3 Tagen in der Woche. Andererseits entwickelten etwa 3% der Patienten mit einem primär episodischen Kopfschmerz einen Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen im Monat [55]. Die mögliche Entstehung und die Häufigkeit einer de novo chronischen Migräne ist unbekannt. Differenzialdiagnostisch ist ein „neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz“ zu erwägen, wobei auch hier die Diskussion, ob es sich um eine einheitliche Entität handelt, noch nicht abgeschlossen ist [29].

Die Gesundheitskosten der chronischen Migräne sind neben den direkten Kosten für die Behandlung auch durch vermehrte Krankheitstage bzw. Verlust an Produktivität geprägt. Es wird von einem um mehr als 20% erhöhten Risiko für Arbeitsunfähigkeit bzw. Arbeitslosigkeit ausgegangen [38, 49]. Patienten mit einer chronischen Migräne haben einen signifikant höheren Grad der Einschränkung, häufiger psychiatrische Erkrankungen und daraus resultierend häufiger Kontakte mit Ärzten, Notaufnahmen und diag-

nostischen Maßnahmen, welches im Vergleich zu Patienten mit einer episodischen Migräne zu etwa 3-fach höheren medizinischen Krankheitskosten führt [13, 41].

Pathophysiologie

Warum im Einzelfall eine Chronifizierung eintritt und welche Änderung in welchen Hirnarealen diese hervorruft, ist nicht bekannt. Eine familiäre Häufung von Patienten mit chronischen Kopfschmerzen könnte auf eine genetische Komponente hinweisen [17]. Die hohe Komorbidität einer chronischen Migräne mit Depression, Rückenschmerzen, Schlafstörungen und anderen Schmerzerkrankungen weist auf Ähnlichkeiten in Bezug auf andere chronische Schmerzsyndrome wie Fibromyalgiesyndrom oder Wide-spread-pain-Syndrom hin. Für diese Erkrankungen wird eine Störung der zentralen Schmerzverarbeitung, insbesondere des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems angenommen. Befunde, die eine Fehlfunktion im Bereich des Hirnstammes zeigen, unterstützen diese Annahme [2]. Diese Fehlfunktion könnte auch eine reduzierte kortikale Inhibition bzw. gesteigerte kortikale Erregbarkeit erklären [1, 52]. Möglicherweise ist bei der Entstehung der chronischen Migräne auch eine Sensitivierung nozizeptiver trigeminaler Afferenzen beteiligt. Welche Bedeutung eine gesteigerte kortikale Erregbarkeit, während einer Migräneattacke hat, ist noch nicht abschließend beantwortet [1, 12]. Ungeklärt ist, warum Patienten, die z. B. eine deutliche Besserung unter Botulinumtoxin erlebt haben, nach einigen Monaten wieder eine Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit zeigen können.

Prophylaxe bei chronischer Migräne

Die Möglichkeit, evidenzbasierte Empfehlungen zur Prophylaxe der chronischen Migräne zu geben, ist begrenzt, da es nur wenige Studien zu dieser Unterform der Migräne gibt. Ein weiteres Problem ist, dass es zur nichtmedikamentösen Behandlung der chronischen Migräne, die innerhalb der Kopfschmerzexperten als unabdingbar angesehen werden, bislang nur vereinzelt kontrollierte Stu-

Nervenarzt 2012 · 83:1600–1608 DOI 10.1007/s00115-012-3680-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

A. Straube · C. Gaul · S. Förderreuther · P. Kropp · M. Marziniak · S. Evers · W.H. Jost · H. Göbel · C. Lampl · P.S. Sándor · A.R. Gantenbein · H.-C. Diener

Therapie und Versorgung bei chronischer Migräne. Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Neurologie sowie der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft/Schweizerischen Kopfwehgesellschaft

Zusammenfassung

Die chronische Migräne (CM) ist eine erst in der 2. Auflage der IHS (International Headache Society)-Klassifikation 2004 neu abgegrenzte Verlaufsform der Migräne. Dabei berichten die Patienten über Kopfschmerzen im Durchschnitt an mehr als 15 Tagen im Monat, davon an mindestens 8 Tagen über migränetypische Kopfschmerzen und es besteht kein begleitender Medikamentenübergebrauch (MOH, revidierte Klassifikation der IHS 2006). In der Praxis berichtet die Mehrzahl der Patienten über einen Medikamentengebrauch an mehr als 10 bis 15 Tagen im Monat und die einfache Unterscheidung in CM mit oder ohne begleitenden MOH ist in der Praxis häufig nicht möglich. Es finden sich bei der Mehrzahl der Patienten häufig weitere Komorbiditäten wie Depression, Angsterkrankungen und andere Schmerzerkrankungen. Eine erfolgreiche Therapie muss dieser Komplexität Rechnung tragen und besteht multimodal neben der Pharmakotherapie auch aus Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren und Sporttherapie. In der Akuttherapie

der Kopfschmerzen ergeben sich keine Abweichungen zu der Therapie der Kopfschmerzen im Rahmen einer episodischen Migräne. Die Schmerzmitteleinnahme sollte unbedingt an weniger als 15 Tagen (für Monoanalgetika) und an weniger als 10 Tage für Triptane und Schmerzmittelmischpräparate erfolgen. In der Prophylaxe können, den nur begrenzt vorliegenden Studiendaten nach, in erster Linie Topiramate und Onabotulinumtoxin A (155–195 Units) eingesetzt werden, begrenzte Evidenz aus Studien gibt es auch für Valproinsäure und Amitriptylin. Experimentell ist eine Neuromodulation, z. B. durch die Stimulation des N. occipitalis major, möglich. Der Einsatz dieser Verfahren sollte zum jetzigen Zeitpunkt nur innerhalb von Studien erfolgen.

Schlüsselwörter

Chronische Migräne · Multimodal · Pharmakotherapie · Topiramate · Onabotulinumtoxin A

Therapy and care of patients with chronic migraine. Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society/German Society for Neurology as well as the Austrian Headache Society/Swiss Headache Society

Summary

Chronic migraine (CM) was first defined in the second edition of the International Headache Society (IHS) classification in 2004. The definition currently used (IHS 2006) requires the patient to have headache on more than 15 days/month for longer than 3 months and a migraine headache on at least 8 of these monthly headache days and that there is no medication overuse. In daily practice the majority of the patients with CM also report medication overuse but it is difficult to determine whether the use is the cause or the consequence of CM. Most the patients also have other comorbidities, such as depression, anxiety and chronic pain at other locations. Therapy has to take this complexity into consideration and is generally multimodal with behavioral therapy, aerobic training and phar-

macotherapy. The use of analgesics should be limited to fewer than 15 days per month and use of triptans to fewer than 10 days per month. Drug treatment should be started with topiramate, the drug with the best scientific evidence. If there is no benefit, onabotulinum toxin A (155–195 Units) should be used. There is also some limited evidence that valproic acid and amitriptyline might be beneficial. Neuromodulation by stimulation of the greater occipital nerve or vagal nerve is being tested in studies and is so far an experimental procedure only.

Keywords

Chronic migraine · Multimodal therapy · Drug therapy · Topiramate · Onabotulinumtoxin A

dien gibt [48]. Es scheint aber gerade auch die Behandlung der Komorbiditäten, namentlich Depression, Angsterkrankung, Übergewicht, arterielle Hypertonie, Medikamentenübergebrauch und Schlafstörungen, wichtig für den Therapieerfolg zu sein. Studien zur Bedeutung von Sporttherapie und regelmäßigen Entspannungsübungen in der Prophylaxe der chronischen Migräne sind bisher nicht publiziert. In einer Auswertung über den Therapieerfolg innerhalb einer integrierten Kopfschmerzversorgung konnte gezeigt werden, dass gerade Patienten mit mehr als 20 Tagen Kopfschmerzen im Monat, in der Mehrzahl einer chronischen Migräne entsprechend, von einer multimodalen Therapie mit regelmäßiger Sporttherapie besonders profitierten [27, 28]. Auch wenn allgemein von einer hohen Bedeutung und auch Wirksamkeit von Verhaltenstherapie bzw. auch Biofeedback in der Therapie chronischer Kopfschmerzen ausgegangen wird, gibt es speziell zu dem Krankheitsbild chronische Migräne bisher keine publizierten Studien. Zusammenfassend werden Besserungen durch alleinige Entspannungstherapien bei ca. 40% der Patienten gesehen und bei Kombination mit Biofeedback bei ca. 56–60% [35].

Für Topiramate (100 mg/Tag) zeigen zwei relativ kleine Studien bei chronischer Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch eine Wirksamkeit [19, 59]. Für Valproat (500–1000 mg/Tag, [6, 69]), Gabapentin (2-mal 400–600 mg/Tag, [61]) und Amitriptylin (75–150 mg/Tag, [18, 40]) liegen jeweils nur Ergebnisse einer oder aber qualitativ kritischer Studien vor. Vergleichsstudien gegen Botulinumtoxin liegen darüber hinaus für Topiramate [15, 47], Amitriptylin [45] und Valproinsäure [14] vor. Diese Studien zeigten einheitlich eine etwa vergleichbare Wirkung von Botulinumtoxin zu den schon eingeführten Vergleichssubstanzen, wobei die Studien zu klein waren, um Unterschiede aufzuzeigen, bei gleichzeitig signifikant geringeren Nebenwirkungen. Der Erfolg dieser Therapie kann und soll frühestens nach etwa 8 bis 12 Wochen evaluiert werden. Formal nicht untersucht ist, wie lange eine erfolgreiche Prophylaxe bei der chronischen Migräne fortgesetzt werden sollte. Die Empfehlungen zur episodischen Migräne gehen von einer Therapiedauer von 6 bis 9

Monaten aus, wobei in der PROMPT-Studie gezeigt werden konnte, dass auch eine medikamentöse Prophylaxe (hier Topiramate) über diesen Zeitraum hinaus einen Gewinn erbringen kann [20].

Botulinumtoxin wurde schon länger in Bezug auf den möglichen Einsatz in der Kopfschmerzprophylaxe untersucht (Übersicht in: [31, 64]). Neben einer Reihe kleinerer Studien [26, 46, 51] wurden in den beiden kontrollierten und randomisierten Zulassungsstudien PREEMPT 1 und PREEMPT 2 insgesamt 1400 Patienten eingeschlossen, die die Kriterien einer chronischen Migräne mit (ca. 65% der Patienten) oder ohne Medikamentenübergebrauch erfüllten. Insgesamt wurde an 31 bis 39 festgelegten Injektionsorten kumulativ 155 bis zu 195 Einheiten Onabotulinumtoxin A injiziert. Nach Ende der verblindeten Phase nach 24 Wochen bestand ein signifikanter Unterschied für den primären Endpunkt – Reduktion der Kopfschmerztage – in den gepoolten Daten aus beiden Studien. Einschränkend muss gesagt werden, dass in der PREEMPT-1-Studie der primäre Endpunkt (Reduktion der Migräneepisoden) nicht erreicht wurde und dass in der PREEMPT-2-Studie während der laufenden Studie nach Rücksprache mit der zuständigen Behörde (Food and Drug Administration) der primäre Endpunkt geändert wurde. Daneben waren jedoch in beiden Studien alle sekundären Endpunkte wie Migränetage, Beeinträchtigung der Lebensqualität (gemessen durch den HIT [Headache Impact Test] -6-Score) und Medikamentenverbrauch signifikant verbessert [3, 21, 24]. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit einem Medikamentenübergebrauch in gleichem Umfang von der Therapie profitieren wie Patienten ohne begleitenden Übergebrauch [24]. Die Häufigkeit der Kopfschmerztage nahm dann auch über die gesamte sich anschließende offene Beobachtungsphase, in der die Patienten bis zu 3 weitere Injektionsbehandlungen erhielten, weiter ab. Nach 56 Wochen berichteten etwa 70% der Patienten eine mindestens 50%ige Reduktion ihrer Kopfschmerztage [4]. Eine Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass Botulinumtoxin A bei chronischer Migräne einen signifikanten therapeutischen Effekt hat, nicht aber bei der episodischen Migräne

oder beim Kopfschmerz vom Spannungstyp [36, 37]. Dieser klinische Effekt führt zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität mit einer Differenz von 2,4 Punkten in der HIT-6-Skala (2,4 Placebo zu 4,8 Onabotulinumtoxin A) nach 24 Wochen [44].

Aussagefähige *Akupunkturstudien* zur Behandlung der chronischen Migräne liegen nicht vor. In einer kleinen Arbeit wurde die Akupunktur mit der Prophylaxe mit Topiramate verglichen. In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Abnahme der Kopfschmerztage, wobei die Akupunktur eine größere Reduktion erzielte und mit weniger Nebenwirkungen einherging [68]. In Patientengruppen mit einem täglichen Kopfschmerz, unter denen vermutlich auch Patienten mit einer chronischen Migräne waren, finden sich sowohl für die klassisch chinesische Akupunktur als auch für eine „Minimal-Akupunktur“ eine signifikante Besserung der Kopfschmerztage gegenüber den Kontrollen, bei denen keine Therapie durchgeführt wurde. Im Mittel lagen diese Besserungen um die 6 Tage [43].

Neuromodulation und chronische Migräne

In jüngster Zeit sind erste Ergebnisse zur Neuromodulation als eine therapeutische Option zur Behandlung der chronischen, therapierefraktären Migräne veröffentlicht worden. Die meisten Studien wurden dabei mit der elektrischen Dauerstimulation des N. occipitalis major durch einen implantierten Stimulator durchgeführt. Das pathophysiologische Konzept beruht auf der Modulation sekundärer trigeminaler nozizeptiver Hirnstammneuronen, die Konvergenzen von duralen und hoch zervikalen Afferenzen erhalten [5]. Folge könnte eine Stimulation des descendierenden antinozizeptiven Systems sein.

In unkontrollierten Fallserien wurden Besserungsraten von bis zu 100% berichtet. In einer 2011 veröffentlichten ersten kontrollierten Machbarkeitsstudie wurden 110 Patienten eingeschlossen, davon wurden 33 Patienten mit einer adaptierten Stimulation (d. h. die Stimulationsparameter konnten angepasst werden), 17 mit einer voreingestellten Stimulation und die übrigen mit der üblichen medi-

kamentösen Standardtherapie behandelt. Eine 50%ige Besserung der Kopfschmerzen berichteten 39% der Gruppe mit adjuvierter Stimulation, 6% der mit vorbestimmter Stimulation und keiner der medikamentös behandelten Patienten [54]. Eine weitere monozentrische und nicht kontrollierte Studie mit 34 Patienten zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied bezüglich Schmerzintensität und Beeinträchtigung in der Stimulationsphase verglichen mit Phasen ohne Stimulation [56]. Einen möglichen signifikanten Effekt wenigstens bei einer Subgruppe von Patienten legt die bisher nur als Abstract vorgestellte PRISM-Studie nahe (IHS-Kongress 2009). In die Studie wurden insgesamt 139 Patienten eingeschlossen und es fand sich in der Gruppe mit aktivierter Stimulation eine Reduktion um $5,2 \pm 8,7$ Tage im Vergleich zu $3,6 \pm 8,3$ Tage in der Kontrollgruppe. Da eine vollständige Publikation noch nicht vorliegt, sind diese Daten nicht bewertbar. In allen Studien wurden in bis zu 90% der Patienten meist leichtere Nebenwirkungen berichtet, die aber z. T. doch eine operative Revision nötig machten (z. B. Elektrodenlokalisation, Elektrodenbruch oder lokale Entzündungen). Diese Ergebnisse lassen eine gewisse Wirksamkeit vermuten, insgesamt lässt sich noch kein abschließendes Urteil über diese Therapieform formulieren. Formal besteht für die Stimulatoren der Firma St. Jude eine Zulassung zur Therapie bei chronischer Migräne (CE-Marke), die Studiendaten aber gerade mit diesem Stimulator sind bisher nur in Abstract-Form veröffentlicht (PRISM-Studie).

Ein anderes experimentelles Verfahren ist die Stimulation des N. vagus entweder über einen implantierten Stimulator oder über eine transkutane Stimulation sensorischer Afferenzen des N. vagus im Ohrbereich sowie am Hals. Bisher liegen aber nur kasuistische Berichte vor [16].

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen bei chronischer Migräne

Akuttherapie

Bezüglich der Akuttherapie einzelner Attacken der chronischen Migräne erge-

ben sich Besonderheiten im Vergleich zur chronischen Migräne (CM):

- Bei der episodischen Migräne mit weniger als 10 Kopfschmerztagen/Monat können grundsätzlich alle Attacken mit einem Akutmedikament behandelt werden. Dies ist bei CM nicht möglich, da hier mehr als 15 Kopfschmerztagen pro Monat bestehen. Bei Einnahme von Triptanen oder Kombinationsschmerzmitteln kann eine als Komplikation ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch eintreten. Es sollten deshalb regelhaft nur die Kopfschmerzen an maximal 10 Tagen mit Schmerzmitteln/Triptanen behandelt werden.
- Bei CM können Kopfschmerzen vom Phänotyp der Migräne und des Kopfschmerzes vom Spannungstyp nebeneinander auftreten. Die Wirksamkeit von Triptanen bei dem Kopfschmerzphänotyp eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp im Rahmen einer CM ist nicht abschließend untersucht.
- Bei Überschreitung der Einnahmehäufigkeit von Akutmedikamenten von mehr als 10 Tagen/Monat sollte zur Vorbeugung einer weiteren Chronifizierung und Frequenzsteigerung der Kopfschmerztagen pro Monat eine Medikamentenpause geplant werden. Der Patient sollte dazu entsprechende Informationen präventiv erhalten, um diese ggf. eigenständig im Verlauf durchführen zu können [62].
- Bei der Gabe von Triptanen hat sich die Kombination mit langwirksamen Cyclooxygenase-Inhibitoren (wie z. B. 500–1000 mg Naproxen) bewährt, da dies die Häufigkeit eines Wiederkehrkopfschmerzes („rebound-headache“) reduziert [39].
- Möglicherweise kann die Wirksamkeit der Akutmedikation durch zusätzliche Gabe von 10–20 mg Metoclopramid verbessert werden [25]. Dies kann zu einer Reduktion der Einnahmehäufigkeit in Tagen pro Monat führen.
- Kopfschmerzphänotypen, Einnahme von Akutmedikamenten und deren Wirksamkeit müssen im Verlauf mit einem Schmerzkalendar sorgfältig dokumentiert werden [32].

Prophylaxe

Konsensus besteht, dass jeder Patient zuerst

- über die Zusammenhänge von Medikamentenübergebrauch, Attackenfrequenzsteigerung und Chronifizierung aufgeklärt werden sollte. Dies kann bei einem Teil der Patienten schon zu einer Reduktion der Medikamenteneinnahme unter die kritische Schwelle von 10 Tagen im Monat für Triptane, Opiode und Mischanalgetika bzw. 15 Tage für Monoanalgetika führen. Der Vorteil dieses Vorgehens liegt darin, dass Patienten, die Angst vor Attacken haben, welche sie nicht behandeln könnten, deutlich einfacher und mit weniger Angst eine Reduktion der Einnahmehäufigkeit realisieren können als durch einen abrupten Medikamentenentzug [23].
- Auch wenn keine speziellen wissenschaftlichen Studien vorliegen, besteht Konsensus, dass eine medikamentöse Prophylaxe direkt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung begonnen werden kann. Auch bei bestehendem Übergebrauch können Prophylaktika bereits zumindest teilweise wirksam sein.

Die Prophylaxe muss Komorbiditäten wie Depression, Übergewicht, bekannte Unverträglichkeiten bzw. therapeutische Erfahrungen sowie die bisher publizierte Studienlage bezüglich der chronischen Migräne berücksichtigen. In der Erstbehandlung von bisher medikamentennaiven Patienten sind dann primär Medikamente wie Topiramat (100 mg/Tag, z. B. bei Adipositas), Valproinsäure (500–1.000 mg/Tag, z. B. bei psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte) oder Amitriptylin (20–75 mg/Tag, insbesondere bei begleitenden Schlafstörungen, Angststörung oder Depression) einzusetzen [62]. Bisher liegen keine Studien zu der Wirksamkeit von Metoprolol bzw. anderer β -Blocker bei der chronischen Migräne vor, sodass der Einsatz, anders als bei der episodischen Migräne, nicht wissenschaftlich belegt ist. Die Therapien sollten zur Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschlichen werden und es ist auf einen ausreichend langen Therapie-

versuch (mindestens 3 Monate) mit ausreichender Dosierung zu achten.

Eingehende Information und Aufklärung über Verhaltensmaßnahmen sind Grundlage einer effektiven Therapie. Diese sollten Tagesplanung, regelmäßigen aeroben Ausdauersport und das Erlernen von Entspannungstechniken (z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) einschließen. Für Patienten, die diese Empfehlungen nicht umsetzen können bzw. eine ausgeprägte psychische Komorbidität aufweisen, bietet sich die Teilnahme an spezifischen Kopfschmerzbehandlungsprogrammen an, in denen diese Inhalte vermittelt werden, darüber hinaus aber auch Verhaltenstherapie eingesetzt wird. Tagesklinische bzw. stationäre Programme werden in einigen Kopfschmerzcentren im deutschsprachigen Raum angeboten und haben sich als hoch effektiv herausgestellt [22, 27, 28, 30]. Grundprinzip der Therapie dabei ist, dass neben einer optimierten Pharmakotherapie auch eine Physiotherapie (meist in Form von Ausdauertraining) und eine Verhaltenstherapie angeboten werden. Diese Kombinationstherapie ist den Einzeltherapien überlegen [35]. Sollte sich aber trotz eines solchen Vorgehens die Einnahmefrequenz der Akutmedikation nicht senken lassen, sollte eine Medikamentenpause für die Akutmedikation durchgeführt werden. Bei Einnahme von Monosubstanzen, unterstützendem sozialem Umfeld und Fehlen psychischer Komorbidität kann diese meist ambulant erfolgen; sinnvoll kann das Absetzen aller Akutmedikation an einem Montag sein, sodass der Patient ggf. seinen behandelnden Arzt im Notfall kontaktieren kann. Um den für Patienten meist negativ besetzten Begriff der „Abhängigkeit“ zu vermeiden und weil anschließend die Einnahme von Akutmedikamenten wieder möglich ist, bevorzugen wir den Begriff „Medikamentenpause“. Eine regelmäßige Verlaufs- und Erfolgskontrolle mit festen Wiedervorstellungsterminen ist essenziell, um Rückfällen bzw. Therapiekomplicationen rechtzeitig begegnen zu können [62].

Bei sehr starken therapierefraktären Rebound-Kopfschmerzen, welche wiederholte i.v. Behandlungen erfordern, anhaltender Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation, Elektrolytungleichgewicht,

Notwendigkeit für die Sicherheitsüberwachung und i.v. Flüssigkeitszufuhr, wiederholten Notfallbehandlungen, Vorhandensein schwerer sekundärer Erkrankungen, Notwendigkeit für die schnelle Schmerzreduktion und gleichzeitige effektive pharmakologische Prophylaxe durch intensive tägliche medikamentöse Interventionen mit engem Medikamentenmonitoring, Wirksamkeitsevaluation sowie Medikamentenanpassung, Notwendigkeit zur Mitbehandlung von mit den Kopfschmerzen verbundenen Erkrankungen, einschließlich medizinischer und/oder psychologischer Erkrankungen, Vorhandensein medizinischer und/oder psychischer Komorbidität, welche ein sorgfältiges Monitoring in Risikosituationen erfordert und ineffektiver ambulanter Medikamentenpause sollte eine stationäre Behandlung erwogen werden.

Bezüglich der Beendigung einer prophylaktischen Therapie nach erfolgreicher Reduktion der Kopfschmerzfrequenz bei chronischer Migräne gibt es keine gesicherten empirischen Daten. Generell wird man zu einer längeren stabilen Phase raten. In welcher Form das Absetzen der Medikation erfolgen soll, ist ebenfalls offen, vermutlich ist ein langsames Ausschleichen mit der Möglichkeit einer Dosisanpassung an den Verlauf zu bevorzugen.

Onabotulinumtoxin A. Mit Onabotulinumtoxin A (bisher in der Schweiz nicht zugelassen) steht bei nachgewiesenem Therapieversagen (Text der Zulassung „Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen [Kopfschmerzen an ≥ 15 Tage/Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne] und die auf prophylaktische Migränemedikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“) bzw. bei intolerablen Nebenwirkungen anderer Prophylaktika eine zugelassene Option zur Verfügung. Die Injektionen sollen der Zulassung nach von einem Neurologen mit Erfahrung mit chronischer Migräne durchgeführt werden. Die Behandlung der chronischen Migräne und möglicher Komorbiditäten muss in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebettet sein.

Die Injektionsorte und die Dosierung entsprechen dem PREEMPT-Schema (5 Units Onabotulinumtoxin A in 0,1 ml

NaCl je Injektionsstelle). Es stehen Vials in den Größen von 50, 100 und 200 Einheiten Onabotulinumtoxin A zur Verfügung, wobei in der Zulassungsstudie 155 Units bzw. 195 Units verwendet wurden. Zur Behandlung erhalten die Patienten eine festgelegte Minimaldosis von 155 Einheiten Botox an 31 festgelegten Injektionsorten mit festgelegter Dosierung an 7 spezifischen Kopf-/Halsmuskulbereichen. Zusätzlich können bis zu 8 weitere Injektionen von Botox bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 195 Einheiten unter Nutzung eines „Follow-the-pain“-Paradigmas an 3 der spezifizierten Kopf-/Nackmuskulgebiete vorgenommen werden (Einzelheiten zum praktischen Vorgehen s. [31]).

Die migräneprophylaktische Wirkung setzt normalerweise innerhalb des ersten Monats ein und eine erneute Injektion kann gegebenenfalls nach 3 Monaten durchgeführt werden. Unklar ist, ob nach Ausbleiben einer Besserung nach der ersten Injektionsbehandlung eine weitere Injektion durchgeführt werden soll. Studiendaten zu dieser Frage gibt es nicht, unter den Experten werden beide Meinungen vertreten. Die Studiendaten zeigen jedoch eine Zunahme des Effektes auch nach der zweiten Injektionsbehandlung. Bei positiver Wirkung sollten mindestens 3 Injektionszyklen durchgeführt werden. Dieses entspricht dann der Therapiedauer, die allgemein für eine Prophylaxe bei der episodischen Migräne empfohlen wird, kontrollierte Daten dazu sind bisher aber nicht publiziert. Ob dann ein Auslassversuch gemacht werden kann und der Effekt aufrecht erhalten bleibt, ist bisher nicht untersucht. Möglicherweise kann auch zunächst das Intervall zur Folgebehandlung verlängert werden und die nächste Injektion erst wieder bei Zunahme der Kopfschmerzfrequenz erfolgen. Bezüglich des Vorgehens bei Beendigung der Therapie mit Onabotulinumtoxin A gibt es keine Empfehlungen: Denkbar wäre eine Beibehaltung des 3-Monats-Zyklus bei Reduktion der Dosis (z. B. auf 100 Units) oder alternativ eine Verlängerung der Dosierintervalle über die 3 Monate hinaus.

Es ist bisher unverständlich, warum einzelne Patienten über Monate eine deutlich reduzierte Kopfschmerzfrequenz haben und dann wieder relativ rasch eine hohe Frequenz entwickeln. Ganz wesentlich ist,

dass der Patient kontinuierlich ein Kopfschmerztagebuch führt, damit ein Anstieg der Kopfschmerzen dokumentiert werden kann und so die Indikation für den Beginn bzw. die Fortsetzung der Therapie belegt werden kann.

Kombinationstherapien scheinen keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen [60], wobei dies bislang nicht für die Kombination von Onabotulinumtoxin A und anderen Medikamenten untersucht ist.

Fazit

- Die chronische Migräne mit und ohne begleitenden Medikamentenübergebrauch ist eine nicht seltene Ursache für tägliche oder fast tägliche Kopfschmerzen.
- Betroffene zeigen eine höhere Beeinträchtigung in allen Bereichen des Lebens als Patienten mit einer episodischen Migräne.
- Durch Studien gesichert ist die Wirksamkeit von Topiramat und Onabotulinumtoxin A, welche auch zu einer Reduktion eines Medikamentenübergebrauchs führen können.
- Weniger gut untersucht, aber wahrscheinlich auch wirksam sind Valproinsäure und Amitriptylin.
- Eine multimodale Therapie mit einem koordinierten therapeutischen Gesamtkonzept, das Verhaltenstherapie, Sporttherapie und Pharmakotherapie einschließt, ist anzustreben.
- Zurzeit wird in Studien die Effektivität von Neuromodulation bei der chronischen Migräne untersucht. Es handelt sich noch um ein experimentelles Verfahren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Straube

Neurologische Klinik, Universität München und Oberbayerisches Kopfschmerzzentrum Marchioninistr. 15, 81377 München
astraube@nefo.med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehung/en hin: siehe DGV-Homepage (DGV-LL)

Literatur

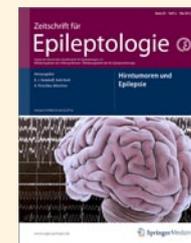
1. Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM (2005) Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 45:546–552
2. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A (2007) Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache* 47:996–1007
3. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30:793–803
4. Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al (2011) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-Week PREEMPT clinical program. *Headache* 51:1358–1373
5. Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ (2009) Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol* 22:262–268
6. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R et al (2005) Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol* 28:277–279
7. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD et al (2004) Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 24:483–490
8. Bigal ME, Rapoport AM, Tepper SJ et al (2005) The classification of chronic daily headache in adolescents—a comparison between the second edition of the international classification of headache disorders and alternative diagnostic criteria. *Headache* 45:582–589
9. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ (2007) Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 68:1851–1861
10. Bigal ME, Serrano D, Buse D et al (2008) Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 48:1157–1168
11. Bigal ME, Lipton RB (2008) The prognosis of migraine. *Curr Opin Neurol* 21:301–308
12. Bigal M (2009) Migraine chronification—concept and risk factors. *Discov Med* 8:145–150
13. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC et al (2012) Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain* 13:361–378
14. Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ (2008) Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 48:210–220
15. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA et al (2011) A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 51:21–32
16. Cecchini AP, Mea E, Tullo V et al (2009) Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci* 30(Suppl 1):101–104
17. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D et al (2009) Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache* 49:412–418
18. Couch JR (2011) Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 51:33–51
19. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC et al (2007) Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 27:814–823
20. Diener HC, Agosti R, Allais G et al (2007) Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 6:1054–1062
21. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30:804–814
22. Diener HC, Gaul C, Jensen R et al (2011) Integrated headache care. *Cephalalgia* 31:1039–1047
23. Diener HC (2012) Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia* 32:423–427
24. Dodick DW, Turkel CC, Degryse RE et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 50:921–936
25. Evers S, May A, Fritsche G et al (2008) Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 27:933–949
26. Freitag FG, Diamond S, Diamond M, Urban G (2008) Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache* 48:201–209
27. Gaul C, Brömstrup J, Fritsche G et al (2011) Evaluating integrated headache care: a one-year follow-up observational study in patients treated at the Essen headache centre. *BMC Neurol* 11:124
28. Gaul C, Doorn C van, Webering N et al (2011) Clinical outcome of a headache specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center. An observational study. *TJHP* 12:475–483
29. Goadsby PJ (2011) New daily persistent headache: a syndrome not a discrete disorder. *Headache* 51:650–653
30. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K et al (2009) Entwicklung und Umsetzung der integrierten Versorgung in der Schmerztherapie. Das bundesweite Kopfschmerzbehandlungsnetz. *Schmerz* 23:653–670
31. Göbel H, Heinze A (2011) Prophylaxe der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin Typ A. *Schmerz* 25:563–571
32. Göbel H, Heinze A (2011) Chronische Migräne und Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch. *Schmerz* 25:493–500
33. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004). The International Classification of Headache Disorders, 2. Aufl. *Cephalalgia*, Bd 24, S 1–160
34. Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG et al (2006) New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 26:742–746
35. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ et al (2010) Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 341:c4871. DOI 10.1136/bmj.c4871
36. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y (2012) Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 307:1736–1745

37. Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorf C, Olesen J (2010) Predictors of outcome of a multidisciplinary programme in a multidisciplinary headache center. *Cephalalgia* 30:1214–1224
38. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB (2012) Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 16:86–92
39. Krymchantowski AV (2000) Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsiquiatr* 58(2B):428–430
40. Krymchantowski AV, Silva MT, Barbosa JS, Alves LA (2002) Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study. *Headache* 42:510–514
41. Lantéri-Minet M, Massiou H, Nacht-Ouinekh F et al (2007) The GRIM2005 study of migraine consultation in France I. Determinants of consultation for migraine headache in France. *Cephalalgia* 27:1386–1397
42. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G et al (2002) Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 59:1011–1014
43. Linde K, Allais G, Brinkhaus B et al (2009) Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001218
44. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B et al (2011) OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 77:1465–1472
45. Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, Melo A (2010) Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 112:463–466
46. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M et al (2005) Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 45:293–307
47. Mathew NT, Jaffri SF (2009) A double-blind comparison of onabotulinumtoxin A (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 49:1466–1478
48. Mo'tamedi H, Rezaeiaram P, Tavallaie A (2012) The effectiveness of a group-based acceptance and commitment additive therapy on rehabilitation of female outpatients with chronic headache: preliminary findings reducing 3 dimensions of headache impact. *Headache* DOI 10.1111/j.1526-4610.2012.02192.x. [Epub ahead of print]
49. Munakata J, Hazard E, Serrano D et al (2009) Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 49:498–508
50. Natoli JL, Manack A, Dean B et al (2010) Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 30:599–609
51. Ondo WG, Vuong KD, Derman HS (2004) Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. *Cephalalgia* 24:60–65
52. Ozturk V, Cakmur R, Donmez B et al (2002) Comparison of cortical excitability in chronic migraine (transformed migraine) and migraine without aura. A transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol* 249:1268–1271
53. Rueda-Sánchez M, Díaz-Martínez LA (2008) Prevalence and associated factors for episodic and chronic daily headache in the Colombian population. *Cephalalgia* 28:216–225
54. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD et al (2010) Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 3:271–285
55. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB (2003) Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 106:81–89
56. Serra G, Marchioretto F (2012) Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician* 15:245–253
57. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M (1996) Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 47:871–875
58. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM et al (2005) Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 80:1126–1137
59. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW et al (2007) Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 47:170–180
60. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS et al (2012) Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 78:976–984
61. Spira PJ, Beran RG (2003) Australian gabapentin chronic daily headache group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 61:1753–1759
62. Straube A, May A, Kropp P et al (2008) Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen. Chronische Migräne, chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und andere chronische tägliche Kopfschmerzen. *Schmerz* 22:531–543
63. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH et al (2010) Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany—the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 30:207–213
64. Straube A (2010) Botulinumtoxin bei Kopfschmerzen: Ende eines langen Weges? *Akt Neurol* 37:327–332
65. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL et al (2010) Childhood maltreatment and migraine (part II). Emotional abuse as a risk factor for headache chronification. *Headache* 50:32–41
66. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL et al (2010) Childhood maltreatment and migraine (part I). Prevalence and adult revictimization: a multicenter headache clinic survey. *Headache* 50:20–31
67. Winter AC, Hoffmann W, Meisinger C et al (2011) Association between lifestyle factors and headache. *J Headache Pain* 12:147–155
68. Yang CP, Chang MH, Liu PE et al (2011) Acupuncture vs. Topiramate in chronic migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 31:1510–1521
69. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S et al (2008) The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 9:37–41
70. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R (2006) Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 66:1894–1898

Hirntumoren

Primäre und sekundäre Hirntumoren sind häufig mit dem Auftreten epileptischer Anfälle induziert. Die Therapie von betroffenen Patienten benötigt komplexe interdisziplinäre Herangehensweisen. Die verschiedenen Erwägungen müssen bezüglich Diagnostik sowie der Konsequenzen und Interaktionen zwischen den therapeutischen Strategien abgestimmt sein. Dies betrifft beispielsweise Felder wie die Radiotherapie, Neurochirurgie oder die Pharmakotherapie.

Die Ausgabe 02/2012 der Zeitschrift für



Epileptologie mit dem Leitthema „Hirntumoren“ greift aktuelle Entwicklungen und Erkenntnisse auf und lässt Experten aus dem akademischen Bereich unter anderem zu folgenden Themen zu Wort kommen:

Themen zu Wort kommen:

- Diskussion zum aktuellen Kenntnisstand zur Pathohistologie und zu den Mechanismen tumorassoziierter Epileptogenese und Iktogenese,
- Vorgehen im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik mit den entsprechenden bildgebenden und elektrophysiologischen Untersuchungen,
- Interdisziplinäre Vorgehensweise der Pharmakotherapie bei Patienten mit Hirntumoren.

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 64,- zzgl. Versandkosten bei:

Springer Customer Service Center GmbH
Kundenservice Zeitschriften

Haberstr. 7

69126 Heidelberg

Tel.: +49 6221-345-4303

Fax: +49 6221-345-4229

leserservice@springer.com

P.S. Vieles mehr rund um Ihr Fachgebiet finden Sie auf www.springermedizin.de