



## Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

# Kopfschmerz News

### Infiltration des N. occipitalis major (GONI) vs. orale Steroide zur Kurzzeitprophylaxe von Clusterkopfschmerzen

Der retrospektive Vergleich von oralen Steroiden und Infiltration vom N. occipitalis major mit Steroiden und Lokalanästhetikum zeigt gute Wirksamkeit bei beiden, mit leichtem Vorteil für die Tabletten.

\*\* Wei J, Robbins MW. Greater occipital nerve injection versus oral steroid for short term prophylaxis of cluster headache: a retrospective comparative study. *Headache* 2018; 58(6): 852–8.

#### Zusammenfassung

Clusterkopfschmerzen gehören zu den stärksten und meist beeinträchtigenden Kopfschmerzen und sind gar nicht so selten (Prävalenz 1:1 000). Die Autoren untersuchten retrospektiv die Behandlungseffekte von oralen Steroiden gegenüber Infiltrationen des N. occipitalis major mit Steroiden und Lokalanästhetika zur Kurzzeitprophylaxe. Insgesamt fanden sie an ihrem tertiären Kopfschmerzzentrum 77 Patienten, wobei bei 40 Patienten ausreichend Informationen vorlagen, um insgesamt 151 Behandlungsepisoden auszuwerten. Zwei Drittel der Patienten hatten episodische Clusterkopfschmerzen. Als orale Behandlung wurde Prednison oder Dexamethason verwendet. Die Anfangsdosis von durchschnittlich 60 mg Prednison wurde nach 2–14 Tagen alle 1–7 Tage um 4 mg (Dexamethason), resp. 10 mg (Prednison) reduziert und ausgeschlichen. Für die GONI benutzten die Autoren 2–4 ml Lidocain 1–2% oder Bupivacain 0,5% in Kombination mit 32–80 mg Methylprednisolon.

Bei etwas mehr als einem Drittel der Patienten wurde zudem die Basisprophylaxe erhöht und bei etwas weniger als einem Drittel ein weiteres Prophylaktikum hinzugefügt.

Bei der oralen Therapie hatten 50,6% ein vollständiges Sistieren der Attacken innerhalb von 1 Woche, 32,1% zeigten ein partielles An-

sprechen, später als eine Woche, und bei jeweils 8,6% fand sich kein oder ein unklares Ansprechen. Bei der GONI waren die entsprechenden Anteile 35,6%, 28,8%, 18,6% und 16,9%. Nebenwirkungen waren nicht dokumentiert. Im Vergleich zu den bisher publizierten randomisierten Studien zur GONI bei Clusterkopfschmerz waren die Effekte deutlich schwächer, was die Autoren mit den unterschiedlichen Substanzen und niedrigeren Dosen erklären.

#### Kommentar

Diese Vergleichsstudie zeigt die üblichen Mängel einer retrospektiven Studie, die große Heterogenität der Interventionen (unterschiedliche Medikamente, unterschiedliche Dosen, unterschiedliche Dauer). Sie ist zudem zu klein um statistische saubere Gruppenunterschiede zwischen episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzen, aber auch den Gruppen mit Änderung der übrigen Behandlung aufzuzeigen. Dies wäre im Rahmen der Deskription durchaus wünschenswert und vertretbar gewesen. Als größere Probleme sehe ich einerseits die fehlenden Informationen zu Nebenwirkungen, die auch im klinischen Alltag erfasst werden sollten, aber vor allem die deutlich geringere Dosis der GONI gegenüber den randomisierten Studien mit dem längerwirkenden Betamethason oder dem wiederholt applizierten Cortivazol. Auch wird die Dauer der Wirkung der beiden Verfahren nicht verglichen. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie und der Nutzen für den klinischen Alltag somit als eher gering einzuschätzen. Beide Methoden der Kurzzeitprophylaxe zeigen jedoch mindestens eine partielle Wirkung in über 80%, resp. 60% und stellen somit ein wichtiges Hilfsmittel für die Behandlung von Clusterpatienten dar.

A. Gantenbein, Bad Zurzach

### CGRP-Blutspiegel bei Migräne

Kein Nachweis von erhöhten CGRP-Konzentrationen im Serum in interiktalen und iktalen Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

\*\*\* Lee MJ, Lee S-Y, Cho S, Kang E-S, Chung C-S. Feasibility of serum CGRP measurement as a biomarker of chronic migraine: a critical reappraisal. *Journal of Headache and Pain* 2018; 19: 53.

Vor ca. 30 Jahren konnten erstmals erhöhte Calcitonin Gene-related peptide (CGRP)-Konzentrationen im Blut iktaler Migränepatienten festgestellt werden. Seitdem ist die Relevanz des CGRP in der Migränepathophysiologie in Studien bewiesen worden, wie bspw. zuletzt durch die Wirksamkeit der CGRP-Rezeptorantagonisten/ CGRP-(Rezeptor)-Antikörper in der Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Auf der Grundlage auch interiktal erhöhter CGRP-Konzentrationen im peripheren Blut bei chronischer, aber nicht bei episodischer Migräne wurde das Peptid als diagnostischer Marker für die chronische Migräne vorgeschlagen (1). Zusätzlich wurden von derselben Arbeitsgruppe hohe CGRP-Spiegel als Prädiktor für die Wirkung von Onabotulinumtoxin bei der chronischen Migräne identifiziert (2).

#### Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde CGRP im Serum bei episodischen und chronischen Migränepatienten sowie gesunden Kontrollprobanden untersucht. Es wurden sowohl interiktale Migränepatienten (definiert als: keine Kopfschmerzen in den letzten 24h bei episodischen Migränepatienten und keine Kopfschmerzen am aktuellen Abnahmetag bei chronischen Patienten), als auch iktale Migränepatienten untersucht. Patienten, die in den letzten 24h Akutmedikation eingenommen hatten, wurden ausgeschlossen. Es wurden 99 episodische (w = 78; interiktal = 96) und 44 chronische Patienten (w = 36; interiktal = 34) sowie 27 gesunde, nicht alters- oder geschlechtsgematchte Kontrollen eingeschlossen. Zusätzlich wurde bei 11 Patienten mit chronischer Migräne, die eine Behandlung mit Onabotulinumtoxin A erhielten, und bei 16 Patienten mit episodischer Migräne ohne Einnahme einer medi-



kamentösen Migräneprophylaxe nach 3 Monaten eine Verlaufskontrolle durchgeführt.

Die Bestimmung des CGRP erfolgte nach den in (1) und (2) beschriebenen Methoden (auch mit demselben ELISA). Kurz zusammengefasst erfolgte nach antecubitaler Blutentnahme und Gerinnung der Serumproben für 30 min eine Bestimmung des CGRP mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).

Es konnte kein signifikanter Unterschied der CGRP-Konzentrationen im Serum zwischen interiktalen chronischen ( $64,9 \pm 15,32$  pg/ml) und episodischen ( $67,0 \pm 20,70$  pg/ml) Migränepatienten und gesunden Kontrollprobanden ( $75,7 \pm 20,07$  pg/ml) festgestellt werden. Weiterhin konnte kein signifikanter Unterschied zwischen iktalen und interiktalen Migränepatienten nachgewiesen werden. Auch bestand keine Korrelation zwischen der CGRP-Konzentration und der Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage bei interiktalen Migränepatienten. In der dreimonatigen Verlaufskontrolle in episodischen Migränepatienten zeigten alle Patienten eine signifikante Veränderung der CGRP-Konzentration, die allerdings nicht mit der Veränderung der monatlichen Kopfschmerzhäufigkeit korrelierte. In den chronischen Migränepatienten, die eine Onabotulinumtoxin A-Behandlung erhielten, zeigte sich in der ersten Messung kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern, also keine Prädiktion der Response. In der dreimonatigen Verlaufskontrolle zeigten Non-Responder eine Reduktion der CGRP-Konzentration, wohingegen Responder eine variable Veränderung zeigten.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Messung des CGRPs im peripheren Blut keinen validen Biomarker für den Nachweis der chronischen Migräne darstellt.

## Kommentar

Die Identifizierung von Biomarkern könnte sowohl für die Diagnostik und Behandlungsstratifizierung bei Migräne als auch für die Migräreforschung ein wichtiger Schritt sein. Die besprochene Studie hat versucht, die vielversprechenden Ergebnisse aus (1) und (2) zu reproduzieren und weiter auszubauen, was jedoch nicht gelungen ist. Dies spricht dagegen, dass der CGRP-Nachweis aus dem peripheren Blut ein verlässlicher Biomarker für die chronische Migräne ist.

Die untersuchte Gruppe der interiktalen Patienten erscheint ausreichend groß, aber die der iktalen Patienten (insgesamt 13 chronische und episodische Migränepatienten) und der Verlaufsuntersuchungen (16 episodische und 11 chronische Patienten) recht klein. Bezüglich der Methode erschien es bereits bei den Vorstudien (1, 2) fraglich, ob der Nachweis im Serum – nach 30 min Gerinnungszeit der Proben – angesichts der kurzen Halbwertszeit von CGRP (ca. 7 Minuten) überhaupt möglich ist. Der Nachweis von CGRP im peripheren Blut ist sehr umstritten, da sowohl positive als auch negative Studienergebnisse veröffentlicht wurden (3). Neben der kurzen Halbwertszeit erscheinen auch die deutliche Verdünnung des von trigeminalen Nervenfasern stammenden CGRP und die wahrscheinliche Vermischung mit CGRP aus anderen Quellen beim Nachweis von CGRP aus dem peripheren Blut problematisch. Zusätzlich muss beim Vergleich der Literatur bedacht werden, dass in den Studien unterschiedliche Methoden wie Radioimmunoassays (RIA) und ELISA angewandt und verglichen werden. Allein im Vergleich verschiedener kommerzieller ELISAs zeigt sich eine weite Spanne an im Blut gemessenen CGRP-Konzentrationen.

Die vorliegende Studie zeigt nochmals auf, wie schwierig der Nachweis von CGRP im peripheren Blut ist. Trotzdem ist CGRP potenziell ein wichtiger Biomarker bei Migräne und robustere, spezifischere Nachweisverfahren werden dringend benötigt.

Katharina Kamm, München

## Literatur

1. Cernuda-Morollón E et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81(14): 1191–1196.
2. Cernuda-Morollón E et al. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 2014; 54: 987–95.
3. Edvinsson L et al. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology* 2018; 14(6): 338.

## Kopfschmerz, Lebensstil und Komorbiditäten bei Jugendlichen

Kopfschmerz stellt im Jugendalter ein häufiges Gesundheitsproblem dar und beeinträchtigt die Lebensqualität. Jugendliche mit wiederkehrenden Kopfschmerzen haben häufiger einen ungünstigen Lebensstil und ein höheres Risiko für andere Erkrankungen, wie Allergien, andere chronische Schmerzen und psychische Störungen.

\*\*\* Torres-Ferrus M, Vila-Sala C, Quintana M, Ajanovic S, Gallardo VJ, Gomez JB, Alvarez-Sabin J, Macaya A, Pozo-Rosich P. Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENs Study). *Cephalalgia* 2018; doi: 10.1177/0333102418777509.

## Zusammenfassung

Kopfschmerz und Migräne betreffen alle Altersstufen, zählen zu den häufigsten Beschwerdebildern und haben erhebliche Auswirkungen auf die Betroffenen wie auch die Gesellschaft. Die Adoleszenz ist eine Übergangsperiode, die sich durch markante biologische, körperliche und psychologische Veränderungen auszeichnet. In dieser Periode nehmen die Häufigkeit von Kopfschmerzen und die kopfschmerzbedingte Belastung zu und erreichen schließlich das Ausmaß bei Erwachsenen. Eine Reihe von Studien, wenn auch viel weniger als im Erwachsenenalter, weisen darauf hin, dass bei Jugendlichen Kopfschmerz und insbesondere Migräne die Lebensqualität beeinträchtigen sowie häufigere Schulabsenzen, geringere Leistungsfähigkeit in der Schule und Einschränkungen in den Freizeitaktivitäten zur Folge haben. Weiter wird in der Literatur über Komorbiditäten berichtet, wobei die Mehrzahl der Daten aus klinischen Studien stammt.

Ziel der Studie von Torres-Ferrus et al. war es, bei Jugendlichen die Prävalenz von Kopfschmerzen und kopfschmerzbedingte Beeinträchtigungen zu erfassen sowie den Lebensstil und Komorbiditäten zu untersuchen. Die Bedeutung der Fragestellung ergibt sich aus der begrenzten Studienlage und der einhelligen Expertenempfehlung, dass der Lebensstilmodifikation und Behandlung von Komorbiditäten eine zentrale Bedeutung in der Betreu-



ung von Jugendlichen mit wiederkehrenden Kopfschmerzen zukommen. Die Basis dafür sind eine umfassende Information der Betroffenen und Sorgeberechtigten sowie das gezielte Erkennen von Faktoren oder Erkrankungen, die den Kopfschmerz negativ beeinflussen. Ziel ist es, die Lebensqualität der Jugendlichen zu verbessern und den Langzeitverlauf günstig zu beeinflussen.

Die Studie wurde an sechs Schulen in Katalonien durchgeführt. Die Auswahl der Schulen hatte zum Ziel, eine für die Bevölkerung repräsentative Stichprobe zu erhalten. Die erforderliche Zahl an Studienteilnehmer wurde mittels Fallzahlberechnung ermittelt. Alle Schüler im Alter von 12 bis 18 Jahren wurden zur Teilnahme eingeladen. Die Datenerhebung erfolgte während einer Unterrichtsstunde mittels Fragebögen, zu denen die Teilnehmer klare schriftliche Instruktionen erhielten. Biografische Daten, Schulleistung, Routinetätigkeiten, Schlaf, sportliche Aktivitäten, Essensgewohnheiten, Alkohol- und Nikotinkonsum, andere Erkrankungen, regelmäßig eingenommene Medikamente sowie das Vorhandensein und die Charakteristika von Kopfschmerzen wurden in einem von den Autoren erstellten Fragebogen erhoben. Die Teilnehmer wurden ausschließlich nach wiederkehrenden Kopfschmerzen gefragt, um sekundäre Kopfschmerzen, z. B. im Rahmen eines Infekts auszuschließen. Wiederkehrende Kopfschmerzen wurden einerseits ohne weitere Differenzierung analysiert. Andererseits wurde zwischen migräneartigen und nicht migräneartigen Kopfschmerzen differenziert, wobei für erstere mindestens drei der folgenden Charakteristika erfüllt gewesen sein mussten: Einseitige Lokalisation, Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten (mittelstarke bis starke Intensität), Schmerzverstärkung durch körperliche Aktivität, Photophobie, Phonophobie, Übelkeit oder Erbrechen und neurologische Symptome, die eine Migräneaura nahelegen. Die kopfschmerzbedingte Belastung wurde mit der pädiatrischen Version der Migraine Disability Assessment Scale (PedMIDAS) ermittelt. Zudem wurde ein Screeningtest zum Verhalten, der Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) verwendet. Der SDQ besteht aus fünf Skalen, die emotionale Probleme, Verhaltensprobleme, Hyperaktivität und Probleme mit Gleichaltrigen sowie prosoziales Verhalten erfassen. Aus den ersten vier Skalen wird ein Gesamtwert errechnet.

Von 1873 Schülern haben 1619 (86,4%) den Fragebogen ausgefüllt. Die Prävalenz wiederkehrender Kopfschmerzen betrug 30,5% und bei 11,3% waren die Kopfschmerzen migräneartig. Im PedMIDAS zeigten 44,1% eine kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten. In einer univariaten Analyse war die Prävalenz wiederkehrender Kopfschmerzen signifikant höher bei Mädchen (35,1% vs. 25,5%,  $p < 0,001$ ), ungünstigen Schlafgewohnheiten (36,6% vs. 27,6%,  $p < 0,001$ ), geringer körperlicher Aktivität ( $p = 0,002$ ), Nichteinnahme eines Frühstücks (37,3% vs. 28,4%,  $p = 0,001$ ), Rauchen (10,5% vs. 4,9%,  $p < 0,001$ ) und übermäßigem Koffeinkonsum (30,9% vs. 24,7%,  $p = 0,009$ ). Unter den Komorbiditäten waren Allergien (38,8% vs. 29,3%,  $p = 0,007$ ), andere chronische Schmerzen (44,7% vs. 27,6%  $p < 0,001$ ), und psychische Probleme (53,2% vs. 29,0%,  $p < 0,001$ ) mit wiederkehrenden Kopfschmerzen assoziiert. Zudem zeigten Schüler mit wiederkehrenden Kopfschmerzen mehr Probleme im SDQ ( $p < 0,001$ ).

In einer multivariaten Analyse erhöhten folgende Faktoren das Risiko wiederkehrender Kopfschmerzen: weibliches Geschlecht, Schlaflosigkeit, Schlafdauer weniger als acht Stunden, sitzender Lebensstil, Rauchen, andere chronische Schmerzen, psychiatrische Erkrankungen und ein erhöhter Wert in der SDQ-Skala für emotionale Probleme. Die Odds Ratio war für emotionale Probleme am höchsten (2,9; 95% Konfidenzintervall 1,8–4,6) und lag für einen sitzenden Lebensstil (1,05; 1,001–1,1) an der untersten Grenze der statistischen Signifikanz und für die anderen Faktoren im Bereich von 1,3 (1,04–1,7) bis 1,8 (1,1–2,9).

### Kommentar

In die Studie wurde eine große Zahl von Jugendlichen aus sechs Schulen eingeschlossen, die für die Studie ausgewählt aber nicht nach dem Zufallsprinzip bestimmt wurden. Die Studie zeichnet sich zudem durch eine hohe Teilnehmerrate aus, und bestätigt Ergebnisse aus früheren Studien. Als methodischer Mangel ist zunächst die Verwendung eines nicht validierten Fragebogens anzuführen. Die genauen Fragen lassen sich nicht ersichtlich. So werden beim Schlaf mehrere Begriffe verwendet, die überlappen (z. B. Schlaflosigkeit, kurze Schlafdauer). Es bleibt unklar, welche Fragen den Be-

griffen „low sleep efficacy“ und „insomnia“ zugrunde lagen? Auch in anderen Bereichen mangelt es dem Text an sprachlicher Stringenz. Es ist nicht ersichtlich, ob unterschiedliche Begriffe tatsächlich Unterschiedliches bedeuten, wie z. B. „mental health problems“ und „psychiatric disorders“. Ein weiteres Manko ist die Auswahl der in die Arbeit inkludierten Charakteristika des Lebensstils, die von den Autoren nicht begründet wird. So fehlen Flüssigkeitszufuhr, Stress, belastende familiäre Bedingungen, Mobbing und Bullying und die Nutzung elektronischer Geräte, um nur einige zu nennen.

Die Beschränkung auf „wiederkehrende Kopfschmerzen“ birgt das Risiko eines selection bias. Einerseits könnten Schüler mit seltenen, aber starken Kopfschmerzen der Gruppe ohne Kopfschmerzen zugeordnet worden sein. Andererseits können sekundäre Kopfschmerzen, z. B. bei einer nicht korrigierten Fehlsichtigkeit, wiederkehrend auftreten. Erwähnt sei auch, dass der außerordentlich hohe Anteil von Migräne mit Aura (30%) eine unzureichend spezifische Fragestellung zur Aura vermuten lässt. Wie in allen Fragebogenstudien ohne ärztliche Anamnese ist eine verlässliche Unterscheidung zwischen primären und sekundären Kopfschmerzen nicht gewährleistet.

Die Autoren argumentieren zwar in der Einleitung berechtigterweise, dass bessere Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen Kopfschmerzen oder Migräne und Lebensstil sowie Komorbiditäten maßgebliche therapeutische und potenzielle prognostische Bedeutung haben und daher eine wichtige Rolle im medizinischen Alltag spielen. Sie beschränkten ihre Analysen aber leider auf die Zusammenhänge zur Prävalenz. Im Alltag ist aber der Zusammenhang zur Kopfschmerzhäufigkeit zumindest ebenso bedeutsam, wenn nicht bedeutsamer, dieser findet hier und in anderen Publikationen allerdings keine Beachtung.

Zusammenfassend leistet die Studie mit den dargestellten methodischen Mängeln einen nützlichen Beitrag zum Wissen über wiederkehrende Kopfschmerzen bei Jugendlichen. Zukünftige Studien sollten einen klareren Fokus auf primäre Kopfschmerzen haben, den Lebensstil und psychosoziale Faktoren umfassender beachten und Zusammenhänge zur Kopfschmerzhäufigkeit berücksichtigen.

Çiçek Wöber-Bingöl, Wien



## Therapiesicherheit von Erenumab bei Patienten mit stabiler Angina pectoris

Erenumab, eine neue migränespezifische Prophylaxe, ist ein Antikörper gegen den Rezeptor des CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide). CGRP wirkt als Vasodilatator im kardiovaskulären System. In einer placebokontrollierten Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit stabiler Angina pectoris (AP) nach Therapie mit Erenumab nicht öfter als mit Placebo behandelte eine aktivitätsinduzierte AP entwickelten.

\*\*\*\* Depre C, Antalik L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, Mikol DD. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. *Headache* 2018; 58: 715–723.

### Zusammenfassung

Erenumab, ein Antikörper gegen den Rezeptor des CGRP, stellt eine neue, spezifische Therapieoption zur Migräneprophylaxe dar. Ein vasodilatatorischer Effekt des CGRP ist auch im kardiovaskulären System bekannt. Deshalb ist eine Einschätzung des Effektes von Erenumab auf die vasodilatatorische Kapazität der Koronargefäße, insbesondere bei bekannter myokardialer Ischämie bedeutungsvoll. In dieser randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie wurden Patienten im Alter zwischen 25 und 42 Jahren mit bekannter stabiler AP untersucht.

30 Minuten nach einmaliger intravenöser Gabe von entweder 140 mg Erenumab oder Placebo absolvierten die Patienten eine Laufband-Ergometrie. Dabei wurden in der Verumgruppe Serumkonzentrationen des Erenumab erreicht, die mindestens doppelt so hoch sind wie die Serumkonzentrationen nach subkutaner Gabe von 140 mg Erenumab. Primärer Endpunkt war die Gesamtaktivitätszeit auf dem Laufband als Surrogatparameter der myokardialen Ischämietoleranz. Zeit bis zum Auftreten einer belastungsinduzierten AP und einer  $\geq 1$  mm ST-Senkung im EKG waren sekundäre Endpunkte der Untersuchung.

Hinsichtlich des primären Endpunktes wurde gezeigt, dass Erenumab dem Placebo nicht

unterlegen war. Damit wurde die Hypothese gestützt, dass Erenumab die myokardiale Ischämietoleranz nicht beeinflusst. Weiterhin zeigten sich zwischen der Erenumab- und Placebogruppe keine Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten einer belastungsinduzierten AP, einer  $\geq 1$  mm ST-Senkung im EKG sowie in maximalen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten und der Herzfrequenz während der Laufband-Ergometrie und in der Erholungsphase. Darüber hinaus war die Proportion von Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der 12-wöchigen Doppelblindphase in Erenumab- und Placebogruppe ähnlich.

### Kommentar

Diese Studie untersucht einen möglichen Effekt des CGRP-Rezeptorantikörpers Erenumab auf die kardiale Ischämietoleranz bei Patienten mit stabiler AP, also einem Risikokollektiv mit regelmäßigen kardialen Ischämien. Hintergrund sind die vasodilatatorische Funktion von CGRP und experimentelle Daten, wonach supraphysiologische Konzentrationen von CGRP die Ischämietoleranz in Patienten mit AP erhöhen. Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass Erenumab nach einmaliger Gabe und mit höheren Serumkonzentrationen als in den Zulassungsstudien, in einem Risikokollektiv nicht zum vermehrten Auftreten kardialer Ischämien führt. Die Autoren untersuchen damit eine mögliche Risikogruppe mit einer einmaligen Intervention. Aussagen über Effekte im Rahmen einer Langzeitbehandlung lassen sich nicht sicher ableiten. Zu beachten ist der Aspekt, dass CGRP seine vasodilatative Wirkung auch über andere Rezeptoren als den CGRP-Rezeptor entfalten kann. Hier wäre eine vergleichbare Studie mit einem der neuen CGRP-Antikörper interessant.

Gudrun Gossrau, Dresden

## Zusammenhang von Triggerpunkten und Druckschmerzempfindlichkeit bei Patienten mit Spannungskopfschmerz

Eine höhere Anzahl von Triggerpunkten korreliert mit niedrigeren Druckschmerzschwellen im Kopf-Nacken-Bereich und in der Peripherie.

\*\*\* Palacios-Ceña M, Wang K, Castaldo M, Guillem-Mesado A, Ordás-Bandera C, Arendt-Nielsen L, Fernández-de-las-Peñas C. Trigger points are associated with widespread pressure pain sensitivity in people with tension-type headache. *Cephalgia* 2018; 38: 237–245.

### Zusammenfassung

Aktive und latente Triggerpunkte sind der am häufigsten berichtete muskuloskeletale Befund bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen. Sie werden als beitragender Faktor für den Übergang von episodischen zu chronischen Spannungskopfschmerzen diskutiert. Ein weiterer Befund, der bei chronischen Spannungskopfschmerzen konsistent berichtet wird, sind verringerte Druckschmerzschwellen, sowohl im Bereich des Kopfes und Nackens, als auch in entfernten Regionen. Insbesondere solche Veränderungen außerhalb des schmerzhaften Gebietes werden als klinisch messbares Zeichen für eine zentrale Sensibilisierung angesehen.

Um einen Zusammenhang zwischen beiden Phänomenen herzustellen, untersuchten die Autoren verblindet bzgl. der Diagnose 157 Patienten mit hochfrequent episodischem ( $n = 80$ ) oder chronischem ( $n = 77$ ) Spannungskopfschmerz nach einem standardisierten Protokoll. Die Ergebnisse zeigen, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen (hochfrequent episodisch versus chronisch) gab, sowohl für die Anzahl aktiver und latenter Triggerpunkte als auch für die Druckschmerzschwellen im Kopfbereich und in der Peripherie. Es gab jedoch einen signifikanten Zusammenhang von der Anzahl der Triggerpunkte mit der Höhe der Druckschmerzschwellen: Je höher die Anzahl der aktiven oder latenten Triggerpunkte, desto niedriger waren die Druckschmerzschwellen. Interessanterweise war dieser Zusammenhang bei hochfrequent episodischem Spannungskopfschmerz noch





höher als bei chronischem Spannungskopfschmerz und bestand nicht nur im Kopfbereich ( $r_s = -0,437$ ;  $p < 0,001$  für den M. temporalis) und im Nackenbereich ( $r_s = -0,362$ ;  $p < 0,001$  auf Höhe der Facettengelenke C5/6), sondern auch für die peripheren Testorte Metacarpale II ( $r_s = -0,318$ ;  $p < 0,001$ ) und im Bereich der anterioren Tibia ( $r_s = -0,336$ ;  $p < 0,001$ ). Die angegebenen Werte gelten exemplarisch für die gesamte Stichprobe (hochfrequent episodischer Spannungskopfschmerz und chronischer Spannungskopfschmerz) und nur für die Anzahl aktiver Triggerpunkte. Ein ähnliches Bild ergab sich auch für alle weiteren Vergleiche.

## Kommentar

Die vorliegende Studie ist Teil einer Serie zu Spannungskopfschmerz und Triggerpunkten, die maßgeblich von Cesar Fernández-des-las-Peñas durchgeführt bzw. betreut wurde. Außerhalb dieser Arbeitsgruppe wurde das Phänomen von Triggerpunkten bei Spannungskopfschmerz kaum untersucht. Dies liegt zum Teil auch daran, dass das Konzept „Triggerpunkt“ und die Bedeutung dieses Phänomens nicht komplett verstanden sind (1). Als Triggerpunkt wird eine Stelle in einem Muskel bezeichnet, die als festes Band palpierbar und druckdolent ist. Weiterhin soll ein „twitch response“ also eine Muskelzuckung als Reaktion auf die Palpation (oder Injektion) erfolgen. Wird der Druck auf diese Stelle für ca. 10 Sekunden gehalten, kommt es zu einem ausstrahlenden Schmerz. Als „aktiv“ wird eine solche muskuläre Veränderung bezeichnet, wenn der Druck den typischen klinischen Schmerz auslöst oder zumindest eine Wahrnehmung, die diesem ähnelt. Der alleinige ausstrahlende Schmerz indiziert einen latenten Triggerpunkt (2).

Der pathophysiologische Hintergrund zu diesem klinischen Zeichen ist, dass ein erhöhter Muskeltonus, wie er z.B. bei Spannungskopfschmerz dauerhaft vorkommt, zu einer verminderten Durchblutung des Muskels führt und sich durch diese Ischämiesituation Stoffwechselabfallprodukte, aber auch Entzündungsmediatoren ansammeln, die die lokale Schmerzempfindlichkeit erhöhen. So wurden z. B. in der Gewebeflüssigkeit, die im Bereich

von Triggerpunkten entnommen wurde, eine erhöhte Konzentration von CGRP, Substanz P, Norepinephrin, TNF-alpha, IL-1, IL-6, sowie ein niedrigerer pH-Wert gemessen (3). Muskeln mit aktiven Triggerpunkten weisen ein verändertes EMG-Signal mit einer erhöhten Spontanaktivität auf (4). Neuere Technologien wie Ultraschall Shear Wave Elastography zeigen eine erhöhte Steifigkeit der Muskelfasern im Bereich von palperten Triggerpunkten sowohl im Menschen (5) als auch im Tiermodell (6). Bei aller Kritik und zum Teil inkonsistenten Daten scheint es sich also bei Triggerpunkten um ein messbares und existierendes Problem zu handeln, dessen Bedeutung und Einfluss auf Spannungskopfschmerzen jedoch nicht eindeutig geklärt ist. Aus Sicht der Autorengruppe um Cesar Fernández-des-las-Peñas kann das Vorhandensein von Triggerpunkten bei Spannungskopfschmerz dazu führen, dass dauerhaft nozizeptive Signale über den trigeminalen Nucleus caudalis ins zentrale Nervensystem gesendet werden und somit den Prozess der zentralen Sensitivierung beschleunigen und zu einer Chronifizierung der Symptome beitragen.

Kritisch ist anzumerken, dass in dieser Studie keine Kontrollgruppe untersucht wurde, um festzustellen ob die Anzahl der Triggerpunkte bzw. die Höhe der Druckschmerzschwellen tatsächlich verändert waren. Weiterhin handelt es sich um eine reine Korrelationsstudie, das heißt, es kann keine Hypothese zur Kausalität aufgestellt werden. Es wird lediglich von zwei Phänomenen berichtet, die bei Spannungskopfschmerzen vorkommen. Diese waren beide bekannt und die Studie hat somit wenig Neuigkeitswert, außer dass beide Phänomene am gleichen Sample untersucht wurden.

Der Cut-off-Wert, der hochfrequente von chronischen Spannungskopfschmerzen unterscheidet, ist eine künstliche Grenze und unterscheidet nicht zwischen zwei biologisch verschiedenartigen Erkrankungen. Es ist durchaus möglich, dass eine Anzahl von hochfrequent episodischen Patienten z. B. 14 Kopfschmerztage pro Monat aufwies und eine Anzahl von chronischen z. B. 15 Tage. Trotz Zuordnung zu den zwei Gruppen, sind diese Personen vermutlich pathobiologisch nicht zu unterscheiden. Darum ist der Vergleich der Gruppen

nicht überraschend negativ ausgefallen und die Korrelation der Anzahl von Triggerpunkten über die gesamte Studienpopulation ist aussagekräftiger als für die beiden Subgruppen getrennt.

Kerstin Lüdtke, Lübeck

## Literatur

1. Quintner JL, Bove GM, Cohen ML. A critical evaluation of the trigger point phenomenon. *Rheumatol Oxf Engl* 2015; 54: 392–399.
2. Travell JG, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction The Trigger Point Manual*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilki 1998.
3. Shah JP et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 16–23.
4. Ge H-Y, Fernández-de-Las-Peñas C, Yue S-W. Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. *Chin Med* 2011; 6: 13.
5. Grabowski PJ et al. Evidence of Generalized Muscle Stiffness in the Presence of Latent Trigger Points Within Infrapinatus. *Arch Phys Med Rehabil* April 28, 2018. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.03.024.
6. Lv H et al. The shear wave elastic modulus and the increased nuclear factor kappa B (NF-kB/p65) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the area of myofascial trigger points activated in a rat model by blunt trauma to the vastus medialis. *J Biomech* 2018; 66: 44–50.

\*\*\*\*\* Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet  
 \*\*\*\* Gute experimentelle oder klinische Studie  
 \*\*\* Gute Studie mit allerdings etwas geringerem Innovationscharakter  
 \*\* Studie von geringerem klinischen oder experimentellen Interesse und leichteren methodischen Mängeln  
 \* Studie oder Übersicht mit deutlichen methodischen oder inhaltlichen Mängeln

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