



Kopf- und Gesichtsschmerzen im Alter

Epidemiologie, Klinik und Therapie

Expertenempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft und der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft

A. Straube¹; B. Hinz²; P. Kropp³; S. Förderreuther¹; C. Lampl⁴; P. Sandor⁵; A. May⁶; G. Haag⁷

¹Neurologische Klinik der Universität München; ²Institut für Toxikologie und Pharmakologie, Universität Rostock;

³Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universität Rostock;

⁴Neurologie der Barmherzigen Brüder, Linz, Österreich; ⁵Kantonsspital Baden, Baden, Schweiz;

⁶Institut für systemische Neuroforschung, Uniklinik Hamburg Eppendorf; ⁷Michael Balint Klinik, Königsfeld

Schlüsselwörter

Älterer und alter Patient, primäre Kopfschmerzen, Symptomänderung, sekundäre Kopfschmerzen, Gesichtsschmerzen, Neuralgien, Häufigkeit, Therapie

Zusammenfassung

Die sozio-demografische Entwicklung bedingt, dass sich immer häufiger ältere und alte Menschen mit Kopfschmerzen klinisch vorstellen. Diese Leitlinie soll ein erster Versuch sein, die Literatur zu Kopfschmerzen und Gesichtsschmerzen bei dieser Patientengruppe zusammenzufassen und spezifische Therapie-Empfehlungen zu geben. Dabei zeigt sich, dass die Altersgruppe der über 65-Jährigen in fast allen Therapiestudien nicht berücksichtigt wird und die übrigen Studien meist diese Altersgruppe nicht betrachten. Wenig untersucht ist der Wandel der Symptome bei primären Kopfschmerzen in Abhängigkeit vom Alter. Generell treten bei Migräne vegetative Symptome seltener auf und Kopfschmerzen werden häufiger als drückend beschrieben. Der idiopathische schlafgebundene Kopfschmerz, die Arteriitis cranialis, die postzosterische Neuralgie und die klassische Trigeminusneuralgie sind Erkrankungen, die ausschließlich bzw. vorwiegend im höheren Alter auftreten. Therapiestudien mit älteren Patienten sind nicht publiziert, generell gilt die Emp-

fehlung, Leber- und Nierenfunktion zu beachten, niedrig dosiert zu beginnen und die Dosis langsam bis zur Wirksamkeit zu steigern.

Keywords

Elderly patient, primary headaches, symptomatology, secondary headaches, facial neuralgia, epidemiology, therapy

Summary

The part of elderly people is strongly increasing in all western countries. This is the reason for that more elderly patients with headaches are seen in the health system. The present guideline tries to screen the available literature about headaches in the elderly and to develop therapeutic recommendations. Generally there is only a small number of paper which deal with this specific topic and there are nearly no studies about the headache therapy in patients older than 65 years. There is some evidence that the symptoms of primary headaches change with age and that the vegetative symptoms decrease and the headaches become more prominent. There are also some headache and facial pain syndromes which mostly develop in patients older than 50 years, e.g. hypnic headache, giant arthritis, zoster neuralgia and trigeminal neuralgia.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Straube
Neurologie, Universität München, 81377 München
Tel. 089/7095-3901; Fax -3677
astraube@nefo.med.uni-muenchen.de

Headache and facial pain in the elderly – epidemiology, clinic and therapy

Nervenheilkunde 2012; 31: 733–757

eingegangen am: 24. April 2012;

angenommen am: 25. April 2012

Präambel

Zu den Zielen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) gehört die Verbesserung der klinischen Versorgung von Patienten mit Kopfschmerzen. Die DMKG veröffentlicht seit vielen Jahren Leitlinien zu Diagnose und Therapie der unterschiedlichen Kopfschmerzformen, um den praktisch tätigen Kollegen (Arzt oder Psychologe) eine Entscheidungshilfe an die Hand zu geben, die es erlaubt, Therapieentscheidungen dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand entsprechend zu treffen. Neben den krankheitsorientierten Leitlinien hat die DMKG in den letzten Jahren Querschnittsleitlinien entwickelt, die sich mit der Therapie von Kopfschmerzen in speziellen Situationen beschäftigen (z. B. Schwangerschaft, Kinder). Seit einigen Jahren werden diese Leitlinien in Kooperation mit der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft und der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft erarbeitet.

Bedingt durch die bekannte demografische Entwicklung wächst der Anteil der Menschen über 65 Jahre an der Gesamtbevölkerung ständig an. Im Folgenden soll deshalb der Kenntnisstand zur Epidemiologie, Klinik und Therapie der primären und sekundären Kopfschmerzkrankungen dargestellt und dabei besonders auf die Kopfschmerzformen eingegangen werden, die gehäuft im höheren Alter auftreten. Des Weiteren wird eine Übersicht über pharmakologische Aspekte der Therapie bei älteren Patienten mit Kopfschmerzen gegeben.



Definition

Es gibt keine allgemein verbindliche Definition von „Alter“ in der wissenschaftlichen Literatur. Die Bandbreite der Begriffsbeschreibung erstreckt sich von biologischen und soziologischen bis hin zu psychologischen und psychiatrischen Definitionsversuchen. Im medizinischen Kontext wird am häufigsten das biologische Alter verwendet, wobei keine verbindlichen Kriterien existieren. Generell kann man ab dem 60. Lebensjahr von älteren Menschen und ab dem 75. Lebensjahr von alten Menschen sprechen, wobei individuelle Besonderheiten zu berücksichtigen sind. Als Folge der demografischen Entwicklung werden 2037 ca. 45% der Bevölkerung älter als 65 Jahre sein (1). Bis 2050 wird sich der Anteil der über 80-Jährigen verdreifachen (2).

Bedingt durch die Änderung physiologischer Prozesse mit zunehmendem Alter, wie die Abnahme der Muskelmasse, der Knochendichte, der Leber- und Nierenfunktion als auch immunologischer Reaktionen kommt es zu einer Änderung von Symptomen und der Reaktionen auf therapeutische Interventionen. Als Folge treten einige Erkrankungen fast ausschließlich im höheren Alter auf. Hinzu kommen vermehrt Komorbiditäten wie kardiovaskuläre bzw. zerebrovaskuläre Erkrankungen, Nierenfunktionsstörungen und depressive Syndrome, die die primären Symptome überlagern können und die Therapie beeinflussen. In der Gruppe der älteren Menschen können vier Hauptschmerzlokalisationen definiert werden:

- Schmerzen im Bereich des unteren Rückens, der Schulter und der Arme,
- Schmerzen im Bereich der großen Gelenke von Hüfte, Knie und Fuß,
- Kopfschmerzen, Brustschmerzen und Schmerzen im oberen Rücken und
- Bauch- und Gesichtsschmerz (3).

Im Vergleich zu jüngeren berichten ältere Menschen seltener über akute Schmerzen, weswegen zum Teil gefolgert wurde, dass die Schmerzschwellen bei älteren Personen um 15% gegenüber jungen Personen erhöht seien. Ein Problem bei solchen Abschätzungen ist, dass ältere Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung (z. B. Alzheimer) zwar über weniger

Schmerzen berichten, dieses aber möglicherweise auf die durch die Grunderkrankung eingeschränkte verbale Kommunikationsfähigkeit beruht. Zur Abhilfe wurden von Warden et al. (4) eine Skala zur Beobachtung des Schmerzverhaltens bei dementen Patienten (Pain Assessment in Advanced Dementia, PAINAD) entwickelt. Eine deutsche Fassung liegt mit der Bezeichnung „Beobachtungen des Schmerzverhaltens bei Demenz“ (BESD) vor (5).

Methodik

Die Leitlinie wurde als Expertenkonsensusleitlinie durch ein modifiziertes Delphi-Verfahren erarbeitet und entspricht damit in seiner Evidenzstärke nach den „AHCPR-Categories for Quality of Evidence“ Level IV, nach ÄZQ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin) Level IV und nach SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Level V (6, 7).

Medline-Literaturrecherchen (April 2010) ergaben für die Suchbegriffe „symptomatology and headaches or migraine and age“ 13 105 Treffer bzw. für „headache or migraine and elderly“ 670 Treffer. Bei der überwiegenden Zahl der Treffer handelte es sich nicht um Arbeiten, die sich speziell mit der gesuchten Thematik beschäftigen. Dies konnte auch durch eine weitere Spezifizierung der Suchstrategie nur unwesentlich verbessert werden. Die Leitlinie wurde anhand der für die Themenstellung relevanten Publikationen gewonnen. Dabei wurde wesentlich auf die Literatursammlungen der Autoren zurückgegriffen.

Tab. 1 Primäre Kopfschmerzerkrankungen im Alter (12)

Primäre Kopfschmerzerkrankungen im Alter	IHCD-II
Migräne	1
chronische Migräne	1.5.1
Kopfschmerzen vom Spannungstyp	2
Cluster-Kopfschmerzen	3
andere primäre Kopfschmerzen	4
primär schlafgebunder Kopfschmerz	4.5

Der federführende Autor erstellte einen Vorschlag, der unabhängig von den anderen Autoren ergänzt und durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften gebilligt wurde. Auf eine Klassifizierung der Ergebnisse hinsichtlich der Stärke ihrer Evidenz im Sinne der Empfehlung der Deutschen Ärzteschaft wurde bewusst verzichtet. Die Leitlinie ist als eine S1-Leitlinie im Sinne der AWMF zu verstehen.

Primäre Kopfschmerzerkrankungen im Alter

Allgemeine Epidemiologie

Ab dem 65. Lebensjahr klagen über 50% der Frauen und Männer über Kopfschmerzen in den letzten sechs Monaten, wobei diese Prävalenzen mit zunehmendem Alter abnehmen (8). Grundsätzlich muss zwischen den primären und sekundären Kopfschmerzsyndromen unterschieden werden. Mit Ausnahme des primär schlafgebundenen Kopfschmerzes nimmt die Prävalenz und Inzidenz der primären Syndrome im Alter generell eher ab. In dieser Gruppe kommt dem Spannungskopfschmerz, der Migräne und dem Cluster-Kopfschmerz numerisch die größte Bedeutung zu (► Tab. 1) (10).

Die wichtigsten Vertreter der sekundären Syndrome des höheren Lebensalters sind die Riesenzellarteriitis und hirntumorassoziierte Kopfschmerzen (9). Treten Kopfschmerzen erstmalig nach dem 64. Lebensjahr auf, handelt es sich meist um einen Spannungskopfschmerz (80,6%) oder symptomatischen Kopfschmerz (15,3%), nur selten um eine Migräne (4,2%) (8).

In einer Tür-zu-Tür Untersuchung in Italien wurde die 1-Jahres-Prävalenz von primären Kopfschmerzen in der Gruppe der über 65-Jährigen bestimmt: 44,5% hatten einen Spannungskopfschmerz, 11% eine Migräne und 2,2% symptomatische Kopfschmerzen, wobei Frauen etwa zweimal häufiger betroffen waren als Männer (8). In der epidemiologischen Studie der DMKG lag die 6-Monatsprävalenz der Migräne in der Altersgruppe der über 65-Jährigen bei Männern bei ca. 2% und bei Frauen bei ca. 4 bis 5%; für den episodischen und chronischen Kopfschmerz vom Span-



nungstyp lag die 6-Monatsprävalenz bei Männern bei ca. 10%, bei Frauen ca. 15% (11). Insgesamt gibt es nur wenige Studien, die sich spezifisch mit den klinischen Besonderheiten primärer Kopfschmerzen im Alter beschäftigen (► Tab. 1).

Migräne

Epidemiologie

Die Prävalenz der Migräne ist zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr (20,1%) am höchsten, danach nimmt sie mit dem Alter stetig ab; nach dem 65. Lebensjahr liegt die 1-Jahresprävalenz bei 11% (8). Nach dem 75. Lebensjahr leiden nach der Bruneck-Studie noch 2,7% der Männer und etwa 7,6% der Frauen an einer Migräne (13). Frauen sind im höheren Alter etwa doppelt bis dreimal so häufig betroffen wie Männer (11, 14). In einer schwedischen Studie berichteten 8,9% der Frauen zwischen 60 und 64 Jahren, 6,8% zwischen 65 und 69 Jahren und 3,4% zwischen 70 und 74 Jahren über eine aktive Migräne (15). In der Life-span-study in den USA fand sich für beide Geschlechter eine bimodale Verteilung der Prävalenz mit einem Maximum um das 20. und um das 50. Lebensjahr (14). Von den über 70-jährigen Patienten mit einer Migräne klagten 41% über Kopfschmerzen an 10 bis 14 Tagen im Monat (15, 16). Das Durchschnittsalter von Patienten mit einer chronischen Migräne (> 15 Kopfschmerz-tage/Monat, davon mindestens acht Tage Migränekopfschmerzen) ist generell etwas höher als das der Patienten mit einer episodischen Migräne (17).

Klinik

Die Erstmanifestation einer Migräne nach dem 50. Lebensjahr ist nicht selten. So berichteten in einer skandinavischen Studie 19% der Frauen mit einer Migräne ohne Aura einen Beginn nach dem 50. Lebensjahr (18). Eine Erstmanifestation nach dem 60. Lebensjahr ist die Ausnahme (19). Bei etwa zwei Drittel der Migränepatienten reduziert sich die Attackenfrequenz mit dem Alter, bei dem anderen Drittel nimmt die Frequenz der Migräneattacken eher zu und das Krankheitsbild der chronischen oder transformierten Migräne tritt auf. Im hö-

heren Lebensalter haben Männer eine höhere Migräneattackenfrequenz als Frauen (13). Nach einer Bevölkerungsstudie aus Bruneck/Südtirol, an der 574 Patienten (55 bis 94 Jahre) teilnahmen, verlieren sich die Attacken bei je etwa 20% der Patientinnen in der Lebensdekade vor der Menopause, in und nach der Menopause (13).

Das klinische Bild der Migräne wandelt sich im höheren Alter. Der Schmerz wird seltener als pulsierend beschrieben, die Intensität nimmt ab und die Hauptlokalisation liegt häufiger im Nacken. Eine Verstärkung der Schmerzen durch körperliche Aktivität wird seltener (20) berichtet. Dazu passend bleibt die Leistungsfähigkeit während der Attacken eher in gewissem Maße erhalten (21). Die vegetativen Begleitsymptome treten in den Hintergrund. Frauen sollen häufiger an einseitigen Kopfschmerzen leiden (22). Die relative Anzahl der Patienten, die über eine Aurasymptomatik berichten, nimmt zu. So berichten in der Altersgruppe der 18- bis 29-Jährigen nur 15,2% von einer Aura, in der der über 70-Jährigen jedoch 41%. Insgesamt sollen 1,33% der Frauen und 1,08% der Männer über visuelle Auren berichten (19). Als Trigger der Attacken werden von älteren Patienten häufiger Alkohol, Nikotin und Nackenschmerzen genannt, Stress dagegen seltener (15, 21, 22). Die meisten älteren Patienten berichten über eine verbesserte Wirksamkeit der Akutmedikation (21). Als eine mögliche Ursache für diese Änderungen der Kopfschmerzsymptomatik wird eine veränderte Reagibilität der Hirngefäße diskutiert. Es wurde z. B. gezeigt, dass Ältere weniger ausgeprägt auf Gefäßdilatoren wie Acetazolamid reagieren (23).

Migräne ist mit Angststörungen und Depressionen assoziiert. Sie ist ein eigenständiger, schwacher Risikofaktor für Schlaganfälle. Allerdings kann bei Patienten über 55 Jahre keine Assoziation mehr zwischen Schlaganfall und Migräne nachgewiesen werden (24).

Therapie

Akuttherapie

Spezifische Studien zur Attackentherapie im Alter fehlen. In den meisten Studien wurden Patienten älter als 65 Jahre ausgeschlossen. Generell ist die allgemeine

Leitlinie zur Therapie der Migräne auch für ältere Patienten gültig, allerdings sind Kontraindikationen im Besonderen zu beachten und ggf. durch geeignete Zusatzuntersuchungen auszuschließen (Bestimmung der Leber- und Nierenwerte, bei vasculärem Risikoprofil. auch kardiovaskuläre Zusatzdiagnostik) (25, 26). Darüber hinaus sind eine Reihe potenzieller Arzneimittelinteraktionen infolge Einnahme weiterer Pharmaka aus anderen Indikationsgebieten (Herz-Kreislauf, Psychopharmaka) zu beachten (19). Mit Bezug auf die für die Akuttherapie relevanten Arzneistoffgruppen (► Leitlinie der DMKG zur Therapie der Migräne) sind folgende Punkte besonders zu beachten:

- Cyclooxygenase (COX)-Inhibitoren

Bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 50 ml/min) sind alle COX-Inhibitoren zu meiden. Bei häufiger Anwendung von COX-Inhibitoren ist auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie zu achten (27), dieses gilt wahrscheinlich auch für Paracetamol (28). Eine Besonderheit ist bei Ibuprofen zu beachten: Ibuprofen verhindert die COX-1-Hemmung durch Acetylsalicylsäure und dessen inhibitorische Wirkung auf die Thrombozytenaggregation (29).

Triptane

Alle Triptane sind bei Gefäßerkrankungen (KHK, pAVK, zerebrale Ischämie in Anamnese) und unbehandelter Hypertonie kontraindiziert. Gemäß der Triptanstudien, die Personen über 65 Jahren ausschlossen, wird die Anwendung bei Personen über 65 Jahren nicht empfohlen. Wechselwirkungen müssen bei gleichzeitiger Einnahme von Psychopharmaka beachtet werden. Insbesondere ist die Möglichkeit eines (faktisch aber sehr seltenen) serotoninergen Syndroms bei gleichzeitiger Gabe von SSRI oder SNRI zu beachten (30). In Studien mit Sumatriptan wurde gezeigt, dass der Placeboeffekt mit dem Alter abnimmt. Somit ist der Nettoeffekt der Sumatriptaneinnahme bei älteren Patienten größer ist als bei Patienten unter 30 Jahren (31).

Medikamentöse Prophylaxe

Spezielle Studien zu Migräneprophylaxe im höheren Alter sind nicht publiziert. Beta-blocker sind bei Diabetes mellitus und



Asthma bronchiale nicht indiziert. Flunarizin ist wegen der Induktion eines Parkinsonoids gerade bei älteren Patienten nur mit Vorsicht einzusetzen. Wesentliche altersbedingte Einschränkungen bei der Verordnung von Valproinsäure und Topiramaten gibt es nicht, es liegen relativ umfangreiche Erfahrungen bei älteren Patienten aus der Epilepsitherapie vor (32). Generell ist die Verträglichkeit von Amitriptylin im Alter wegen der anticholinergen Wirkung schlechter als bei jüngeren Patienten. Dies gilt besonders bei einer kognitiven Beeinträchtigung oder Prostatahypertrophie. Aufgrund seiner natriumkanalblockierenden Eigenschaft können zudem vermehrt kardiale Nebenwirkungen auftreten.

Kopfschmerz vom Spannungstyp

Epidemiologie

Insgesamt leiden unter den Erwachsenen 42% an einem sporadischen oder häufigen episodischen und 3% an einem chronischen Spannungskopfschmerz (33). Die Prävalenz des episodischen und des chronischen Spannungskopfschmerzes erreicht bei beiden Geschlechtern zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr ihr Maximum und nimmt ab dem 50. Lebensjahr ab (34, 35). Die Abnahme der Prävalenz ist aber deutlich geringer als bei der Migräne (13). In der Bruneck-Studie, die Personen zwischen 55 und 94 Jahren erfasste, fand sich eine 1-Jahresprävalenz für den Spannungskopfschmerz von 35,8%, davon waren 2,1% chronische Spannungskopfschmerzen (13). Frauen waren etwas häufiger betroffen als Männer (8). In einer Studie fand bei den über 65-Jährigen eine 1-Jahresprävalenz für den episodischen Spannungskopfschmerz von 44,5% (8). Bei Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen im Alter zwischen 70 und 83 Jahren nimmt die Häufigkeit des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp eher wieder ab (36).

Klinik

Das klinische Syndrom bleibt mit dem Alter unverändert. Die Zahl der Kopfschmerztage unterscheidet sich zwischen Frauen und Männern nicht (13). Ein Unterschied in der Pathophysiologie des Spannungskopf-

schmerzes zwischen älteren und jüngeren Patienten wird nicht gesehen und eine zunehmende Sensitivierung von zentralen an der Schmerzverarbeitung beteiligten Strukturen angenommen (37). Es gilt zu beachten, dass viele sekundäre Kopfschmerzerkrankungen, die im Alter öfter auftreten, einen episodischen oder chronischen Spannungskopfschmerz klinisch imitieren können. Möglicherweise bedingt dies in epidemiologischen Studien eine falsch hohe Prävalenz von Spannungskopfschmerzen (35, 38).

Therapie

Akuttherapie

Spezielle Studien zur Attackentherapie im Alter fehlen. Für den Einsatz von Analgetika (Acetylsalicylsäure und andere nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR), Paracetamol, Metamizol, Kombinationsanalgetika) gelten die für die Akuttherapie der Migräne ausgeführten Einschränkungen.

Prophylaxe

Die in der Prophylaxe des chronischen Spannungskopfschmerzes eingesetzten trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin) sowie das Muskelrelaxanz Tizanidin werden im höheren Alter wegen anticholinergischer Wirkungen (akuter Harnverhalt, Obstipation, Kognition, Glaukom, Tachykardie, Sedierung, psychotische Reaktionen) nur relativ schlecht vertragen.

Die Studienlage zu den neueren SNRI (z. B. Venlafaxin, Duloxetine) als Prophylaxe des Spannungskopfschmerzes ist unzureichend. Werden sie dennoch für diese Indikation eingesetzt, sind die wegen ihres geringeren Einfluss auf Natriumkanäle weniger kritisch bezüglich der Induktion von Herzrhythmusstörungen. Es liegen darüber hinaus Erfahrungen bei älteren Patienten mit primär depressiven Erkrankungen vor (39). Zu beachten sind mögliche Blutdrucksteigerung, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit) und die Beeinträchtigung der Sexualfunktionen.

Cluster-Kopfschmerz

Epidemiologie

Der Cluster-Kopfschmerz ist eine seltene primäre Kopfschmerzerkrankung, seine

Lebenszeit-Prävalenz variiert zwischen 30 und 381/100 000 in der Bevölkerung (40). Das Alter der Erstmanifestation ist variabel, bei den meisten Patienten manifestiert sich der Cluster-Kopfschmerz zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, es gibt auch Erstmanifestationen eines Cluster-Kopfschmerzes bei über 70-Jährigen (41). In allen Altersgruppen sind Männer etwa 3- bis 4,6-fach häufiger betroffen als Frauen und ca. 80% sind Raucher oder Exraucher (40).

Klinik

Über eine Änderung der Klinik in Abhängigkeit mit dem Lebensalter liegen keine Berichte vor. Typisch ist aber, dass die Mehrzahl der Patienten primär an einem episodischen Verlauf leiden, der in bis zu 20% der Patienten mit längerem Verlauf in einen sekundär chronischen Typ übergeht. Bei späten Erstmanifestationen sollte differenzialdiagnostisch an ophthalmologische Erkrankungen wie Uveitis oder Glaukom, aber auch an Dissektionen der Arteria carotis, Neoplasien, Aneurysmen und an eine Arteriitis temporalis gedacht werden.

Therapie

Akuttherapie

Generell gelten die Therapieempfehlungen, wie sie z. B. in der Leitlinie der DMKG/DGN zusammengefasst sind (42). Primär zum Einsatz sollte bei der Attackentherapie Sauerstoff kommen, da keine altersabhängigen Nebenwirkungen zu befürchten sind. Lediglich die schwere COPD stellt eine Kontraindikation dar. Für Sumatriptan nasal oder subkutan sowie für Zolmitriptan nasal gilt, dass keine Zulassung für Patienten nach dem 65. Lebensjahr besteht. Unabhängig davon wurde bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ohne wesentliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (keine koronare Herzerkrankung, keine schwere unbehandelte arterielle Hypertonie) über die Gabe von Triptanen im off label use berichtet (43). Hierbei ist jedoch dringend zu empfehlen, entsprechende Kontraindikationen sorgfältig auszuschließen.

Kontraindikationen für Lidocain intranasal sind nicht bekannt, die Applikation des Lidocains in das ipsilaterale Nasenloch mit nach hinten geneigten Kopf und Dre-



hung auf die betroffene Seite kann in der Durchführung Schwierigkeiten bereiten.

Prophylaxe

Verapamil ist das einzige Arzneimittel, für das eine kontrollierte Studie zur Prophylaxe beim Clusterkopfschmerz vorliegt (44). Häufig werden hohe und sehr hohe Dosierungen bis 960 mg/d notwendig. Verapamil ist Substrat und Inhibitor des Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und inhibiert darüber hinaus das P-Glykoprotein. Vor diesem Hintergrund kann Verapamil bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Substraten wie Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin), CSE-Hemmern (Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin), Midazolam, Immunsuppressiva (Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus), Theophyllin, Prazosin und Terazosin zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen. Im Falle der Statine kann sich auf diese Weise das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse erhöhen. Die Statindosis sollte entsprechend angepasst werden. Prinzipiell sollte bei Patienten, die Verapamil einnehmen, die Therapie mit CSE-Hemmern mit der geringsten Dosis begonnen und dann hochtitriert werden. Weniger wahrscheinlich ist eine Interaktion von Verapamil mit Statinen, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden (Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin). Im gleichen Kontext ist zu beachten, dass Grapefruitsaft (enthält CYP3A4-Inhibitor) die Plasmaspiegel von Verapamil erhöhen kann. Eine Erhöhung des Verapamilplasmaspiegels und/oder der Plasmaspiegel parallel applizierter Arzneimittel durch (gegenseitige) Beeinflussung des Abbaus ist ebenso bei Gabe anderer CYP3A4-Inhibitoren wie Azolantimykotika (Clotrimazol, Ketoconazol, Itraconazol), Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Indinavir), Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin), Cimetidin, Serotonin-Rezeptoragonisten (Almotriptan), Antidepressiva (Imipramin), Antidiabetika (Glibenclamid), Benzodiazepine und anderer Anxiolytika (Buspiron) zu beachten. Vice versa können CYP3A4-Induktoren (Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Sulfapyrazon, Johanniskrautextrakt) eine Senkung des Verapamilplasmaspiegels und die Abschwächung seiner Wirkung hervorrufen.

Lithium (Plasmaspiegel: 0,6 bis 1,2 mM) und Topiramat (100 bis 200 mg/d) sind Mittel der 2. Wahl bei der Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes. In Deutschland ist nur Lithiumcarbonat für die Cluster-Kopfschmerzprophylaxe zugelassen. Seine Wirkung ist durch offene unkontrollierte Studien vor allem für den cCK belegt (45), eine placebokontrollierte Studie beim eCK war hingegen negativ (46). Wegen der renalen Eliminierung muss bei Beginn und im Verlauf der Therapie die Kreatininclearance bestimmt und überwacht werden. Zudem sind die Patienten auf die Notwendigkeit der ausreichenden und regelmäßigen Flüssigkeitszufuhr hinzuweisen. Auch der Einfluss auf die Schilddrüse muss bei älteren Menschen strenger kontrolliert werden. Durch die Möglichkeit des Drug-Monitorings mit Serumspiegelbestimmungen wird die Steuerung der notwendigen Dosierung erleichtert. Bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil kann es zu einer Erhöhung der Lithiumtoxizität kommen (44, 47). Der Serumlithiumspiegel sollte deshalb im unteren therapeutischen Bereich liegen. Für Topiramat liegen einige positive Daten bei hochbetagten Patienten vor (32).

Primär schlafgebunder Kopfschmerz

Epidemiologie

Der primär schlafgebundene Kopfschmerz (Hypnic-Headache) ist eine seltene primäre chronische Kopfschmerzkrankung, die etwa 0,1% aller Kopfschmerzpatienten betrifft (48). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die Patienten im Mittel 61 Jahre alt, die Erkrankung beginnt bei mehr als 80% der Patienten nach dem 50. Lebensjahr (48). Frauen scheinen leicht zu überwiegen (10).

Klinik

Die Patienten erwachen aus dem Schlaf mit mittelstarken, meist bilateralen Kopfschmerzen, die mindestens 15 Minuten andauern. Autonome Begleitsymptome fehlen. Die Mehrzahl der Patienten berichtet über typische motorische Aktivitäten wie Aufstehen, Umhergehen und Kaffeetrinken, was den Kopfschmerz lindert (10, 48).

Oft liegt eine Komorbidität mit anderen Kopfschmerzen vor. Eine Abgrenzung gegenüber symptomatischen Ursachen ist obligat (10, 49).

Therapie

Akuttherapie

Viele Patienten nehmen keine Akutmedikation, etwa 50% berichten über mäßige Effekte von Acetylsalizylsäure, Kombinationsanalgetika oder Ergotaminen. Sauerstoff wirkt hingegen nicht (10, 48, 50).

Prophylaxe

Die Mehrzahl der Patienten unterzieht sich keiner spezifischen Prophylaxe, einige berichten über einen positiven Effekt von Koffein (200 mg) am Abend (50). Einzelne positive Berichte gibt es zu Lithium, Indomethacin und andere NSAR (10, 50). Kontrollierte klinische Studien fehlen.

Sekundäre Kopfschmerz-erkrankungen

Als gesichert angesehen wird, dass der Anteil der sekundären Kopfschmerzkrankungen mit dem Alter zunimmt. Bei den über 65 Jahre alten Patienten machen symptomatische Kopfschmerzen etwa 15,3% aus (8). Hierbei stehen vaskuläre und tumorbedingte Ursachen im Vordergrund, daneben muss auch an medikamentöse, schlafapnoeassoziierte und muskuloskeletale Ursachen gedacht werden (► Tab. 2). In der Gruppe der Gesichtsschmerzen und Neuralgien sind die Trigeminus- und Zosterneuralgie die häufigsten Vertreter.

Ischämischer Infarkt und nicht traumatische intrakraniale Blutung

Epidemiologie

Vaskuläre Erkrankungen, insbesondere ischämische Hirninfarkte treten mit zunehmendem Alter deutlich häufiger auf (51), so steigt die Inzidenz von 9 bis 14/100 000 für die Altersgruppe zwischen 25 bis 34 Jahre auf 696 bis 837/100 000 für die Gruppe der 75 bis 84-Jährigen an. Kopf-



Sekundäre Kopfschmerzerkrankungen im Alter	IHCD-II
Kopfschmerzen zurückzuführen auf	
Gefäßstörungen im Bereich des Kopfes und Halses	6
einen ischämischen Infarkt oder eine transitorische ischämische Attacke	6.1
eine nicht traumatische intrakranielle Blutung	6.2
eine Arteriitis	6.4
nicht vaskuläre intrakranielle Störungen	7
ein intrakranielles Neoplasma	7.4
eine Substanz oder deren Entzug	8
eine Störung der Homöostase	10
Schlafapnoe-Syndrom	10.1.3
Dialysekopfschmerz	10.2
arterielle Hypertonie	10.3
Hypothyreose	10.4
kraniale Neuralgien und zentrale Ursachen von Gesichtsschmerzen	13
Trigeminusneuralgie	13.1
Glossopharyngeusneuralgie	13.2
okuläre diabetische Neuropathie	13.14
Herpes zoster	13.15

Tab. 2
Sekundäre Kopfschmerzerkrankungen im Alter (12)

stärker ist als der Kopfschmerz, der sich üblicherweise bei ischämischen Infarkten findet. Wenn sich nach einer Blutung ein anhaltender chronischer Kopfschmerz ausbildet, entspricht dieser phänomenologisch meistens einem Spannungskopfschmerz (61). Subarachnoidalblutungen werden zu mehr als 90% von akuten Vernichtungskopfschmerzen begleitet (54). Bei der SVT gehören Kopfschmerzen zu den häufigsten Symptomen (> 80%), meist sind sie eher diffus und seltener lokalisiert (55). In ca. 14% sind Kopfschmerzen das einzige Symptom der SVT, wobei in isolierten Sinus transversus Thrombosen dieses sogar in 45% der Fall ist (62).

Therapie

Akuttherapie

Kontrollierte Studien zur Schmerztherapie bei akuten zerebrovaskulären Erkrankungen liegen nicht vor. Eingesetzt werden können: Paracetamol, Metamizol (Blutdruckkontrolle!) und niedrig dosierte Opioide. Acetylsalicylsäure und andere NSAR sollten wegen ihrer Wirkung auf die Gerinnung bei Blutungen nicht eingesetzt werden. Bei Ischämien ist eine mögliche Interaktion von Ibuprofen mit Acetylsalicylsäure zu beachten (29).

Prophylaxe

Eine primäre Prophylaxe ist nicht notwendig. Sollte sich nach einem Hirninfarkt ein chronischer Kopfschmerz ausbilden, so wird dieser nach den Richtlinien der betreffenden Kopfschmerzsyndroms behandelt.

Kopfschmerzen bei Arteriitis

Epidemiologie

Die Riesenzellarteriitis tritt fast ausschließlich bei der über 50-jährigen Bevölkerung mit einer Prävalenz zwischen 70 bis 133/100 000 auf (63). Frauen sind signifikant häufiger betroffen, ebenso Kaukasier. Andere Vaskulitiden der kranialen oder intrakraniellen Gefäße sind differenzialdiagnostisch grundsätzlich zu bedenken, sie spielen jedoch eine untergeordnete Rolle.

schmerzen sind dabei in bis zu 32% der Ischämien (52, 53), 64,5% der intrazerebralen Blutungen (40) und 92% der subarachnoidalen Blutungen (54) zu beobachten. Ebenfalls in ca. 80% der Patienten mit einer Sinusvenenthrombose (SVT) (ca. 0,5% aller Schlaganfälle) werden Kopfschmerzen berichtet (55), wobei bei älteren Patienten isolierte Kopfschmerzen bei einer SVT nur sehr selten vorkommen (56).

Klinik

Lakunäre Ischämien führen seltener zu Kopfschmerzen (ca. 9,2%) (57) als embolische Territorialinfarkte (52). Infarkte im vertebrobasilären Versorgungsgebiet führen häufiger zu – meist ipsilateral lokalisierten – Kopfschmerzen als Infarkte im Strombahngebiet der A. carotis (52). Vor allem Posteriorinfarkte führen häufig zu einem ipsilateralen periorbital betonten Halbseitenkopfschmerz. Jüngere Patienten entwickeln bei einer Ischämie häufiger Kopfschmerzen als ältere Patienten. Risiko-

faktoren für die Ausbildung von Kopfschmerzen sind das Fehlen einer arteriellen Hypertonie in der Vorgeschichte und eine bestehende Therapie mit Antikoagulantien (58). Gerade bei einer Migräne in der Anamnese treten häufig migräneartige Kopfschmerzen auf. Mögliche Erklärung für diese Assoziation ist eine periinfarkt getriggerte „cortical spreading depression“ (CSD) (58, 59), die zu einer Aktivierung der trigeminovaskulären Afferenzen zu den Gefäßen der Pia mater führt. Auch bei der Migräne wird von einigen Arbeitsgruppen eine Auslösung durch Mikroembolien diskutiert (59). Dieser „migräne-verwandte“ Mechanismus könnte gut die Besonderheiten in der anatomischen oder topografischen Verteilung der Infarkte erklären, da eine besondere Vulnerabilität posteriorer Kortexanteile für die Ausbildung einer CSD bestehen (59) und die Wirksamkeit von Triptanen in diesen Fällen (60).

Bei intrakraniellen Blutungen kommt es häufig zu einem initialen Kopfschmerz (52), der auch länger anhalten kann und



Klinik

Zu den typischen Symptomen von sehr seltenen primären bzw. sekundären Vaskulitiden der intrakraniellen Gefäße gehört bei ca. 60% der Betroffenen ein holozephaler Kopfschmerz (64). Die mit Abstand häufigste Arteriitis ist insbesondere bei Patienten im höheren Alter die Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis). Die Riesenzellarteriitis ist eine systemische segmentale Vasculitis der großen und mittleren Gefäße. Ein Befall der großen thorakalen Gefäße kann durch FDG-PET in ca. 50 bis 60% der Patienten nachgewiesen werden. Kopfschmerzen sind das initiale Symptom in 48% der Fälle und werden im Verlauf von bis zu 90% der Patienten berichtet (64). Der Kopfschmerz entspricht phänomenologisch einem Kopfschmerz, vom Spannungstyp. Sind zur Kaumuskulatur führende Äste der Arteria carotis externa betroffen, kann es zu einer typischen Schmerzverstärkung beim Essen und Kaufen kommen. Druckschmerzhaftigkeit der Arteria temporalis kann inkonstant vorkommen. Darüber hinaus kann sie eine Vielzahl von Symptomen wie Sehstörungen, Abgeschlagenheit, anhaltende Müdigkeit, Gewichtsverlust und Anämie verursachen. Es besteht eine Verwandtschaft zur Polymyalgia rheumatica, die mit proximal betonten Muskelschmerzen einhergeht.

Bei Verdacht sollte wegen der Notwendigkeit einer Langzeittherapie, wenn möglich, eine Diagnosesicherung durch Biopsie der A. temporalis angestrebt werden. Auch die Duplexsonografie der A. temporalis, kann zum Nachweis segmentaler Gefäßwandverdickungen eingesetzt werden (Halo-Zeichen). Die Diagnose kann klinisch mit ausreichender Sicherheit angenommen werden, wenn bei einem Patienten älter als 50 Jahre neben dem neu aufgetretenen täglichen Kopfschmerz ein allgemeines Krankheitsgefühl und eine Beschleunigung der Blutsenkung mit > 50 mm in der ersten Stunde vorliegt. Eine normale Senkungsgeschwindigkeit kommt in nur 1 bis 2% der Patienten vor. Ebenfalls charakteristisch sind eine deutliche Erhöhung des CRP, von IL-6, des von-Willebrand-Faktors, der Gammaglobuline und TNF-alpha (64). Die häufigste Komplikation bei verzögertem Therapiebeginn ist die Erblindung. Die

Therapie mit Kortikosteroiden soll daher bei entsprechendem klinischen Verdacht eingeleitet werden. Das rasche Ansprechen auf die Behandlung mit erheblicher Schmerzlinderung bzw. Schmerzfreiheit nach der ersten oder zweiten Kortisongabe erhärtet die klinische Diagnose weiter. In der Vor-Steroidära trat die Erblindung bei bis zu 60% der Patienten auf.

Therapie

Die Behandlung sollte bei Verdacht mit 1 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht sofort begonnen werden. Dosisreduktionen können nach Normalisierung der BSG auf eine individuelle Erhaltungsdosis vorgenommen werden. Die Behandlung muss unter regelmäßigen BSG Kontrollen für mindestens 12 bis 18 Monate beibehalten werden (65). Eine zu frühe Beendigung der Therapie birgt die Gefahr eines Rezidivs. Die meisten Patienten benötigen Erhaltungsdosen von 7,5 bis 15 mg Prednisolon pro Tag. Unter einer suffizienten Therapie werden die Patienten beschwerdefrei, sodass keine weitere analgetische Therapie oder anders geartete Kopfschmerzprophylaxe erforderlich wird. Glukokortikoide beenden nicht den pathologischen Prozess, da IL-6 und der von-Willebrand-Faktor erhöht bleiben. Die Erkrankung heilt aber in der Regel spontan innerhalb von zwei bis drei Jahren aus. Wenn unter Glukokortikoiden keine Remission erreicht wird oder Steroide aufgrund intolerabler Nebenwirkungen gespart werden müssen, kann mit Anti-TNF-Biologicals bzw. mit Azathioprin oder Methotrexat kombiniert werden. Kontrollierte Studien liegen nicht vor (65).

Bei der Therapie mit Glukokortikoiden muss unabhängig vom Geschlecht unbedingt eine Osteoporoseprophylaxe gemäß der AWMF-Leitlinie für die Behandlung der Osteoporose eingeleitet werden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Acetylsalicylsäure, Indomethacin oder anderen NSAR ist eine Ulcusprophylaxe obligatorisch (65). Weiterhin sollten regelmäßig Blutzuckerspiegel und Blutdruck kontrolliert werden. Weitere Komplikationen unter der Therapie können Sehstörungen durch Entwicklung eines Katarakts oder eines Steroidglaukoms sein. Ggf. sind augenärztliche Kontrollen angezeigt. Eine selte-

nere Komplikation ist eine aseptische Hüftkopfnekrose unter Glukokortikoiden.

Kopfschmerzen bei einem intrakraniellen Neoplasma

Epidemiologie

Mit zunehmendem Alter steigt die Anzahl der Neoplasien. Zu den häufigen intrakraniellen Neoplasien im Alter gehören Gliome mit einer maximalen jährlichen Inzidenz zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr, Meningeome mit einer maximalen Inzidenz zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr und Metastasen mit einer jährlichen Inzidenz von 43/100 000 für über 65-Jährige (66). Bei 82,5% der Patienten mit einer vorbestehenden primären Kopfschmerzkrankung hat sich der Kopfschmerz durch den Hirntumor verändert. Bei nur 2% ist der Kopfschmerz einziges Zeichen der Tumorerkrankung (68).

Klinik

Die Kopfschmerzen korrelieren nicht mit der Größe des Tumors. Im Allgemeinen reflektiert die Lokalisation des Kopfschmerzes nur bedingt die Lokalisation des Hirntumors. Frontale Schmerzen sind wenig spezifisch, okzipitale Schmerzen werden häufig bei infratentoriellen Prozessen gefunden (67). Die Mehrzahl der Patienten (ca. 40 bis 88%) berichten von Schmerzen, die einem Spannungskopfschmerz entsprechen. Migränetypische Schmerzen treten in 6 bis 25% und Cluster-Kopfschmerzen in unter 0,25% auf (67). Bei 82,5% der Patienten mit einer vorbestehenden primären Kopfschmerzkrankung hat sich der Kopfschmerz durch den Hirntumor verändert. Vor allem Meningeome sind häufiger als die anderen Tumorarten mit pulsierenden Schmerzen vergesellschaftet (67, 68). Eine besondere Assoziation mit Kopfschmerzen wird für Hypophysenadenome berichtet: Neben migräneähnlichen Kopfschmerzen in bis zu 30% der Betroffenen, können auch Cluster-Kopfschmerzen und andere trigemino-autonome Kopfschmerzen auftreten (69). Interessanterweise scheint eine Betablockermedikation aus anderer Indikation die Häufigkeit von



Kopfschmerzen bei Hirntumoren zu reduzieren (68), was auf möglicherweise ähnliche Mechanismen der Kopfschmerzentscheidung bei symptomatischen und primären Kopfschmerzen hinweisen könnte (68).

Therapie

Akuttherapie

Therapiestudien sind nicht publiziert. Eingesetzt werden alle Arzneimittel, die auch bei Spannungskopfschmerzen zum Einsatz kommen. Indomethacin hat neben seinem analgetischen Effekt eine Wirkung auf den Hirndruck (70). Acetylsalicylsäure sollte wegen der lang anhaltenden Beeinflussung der Thrombozytenfunktion im Hinblick auf mögliche operative Interventionen nicht eingesetzt werden.

Prophylaxe

Hier sollten Grunderkrankung und Tumorödem, sofern vorhanden, therapiert werden. Systematische Untersuchungen zum Effekt einer primären Tumortherapie (Strahlentherapie, Chemotherapie) auf Kopfschmerzen sind nicht bekannt.

Kopfschmerzen zurückzuführen auf eine Substanz oder deren Entzug

Epidemiologie

Bedingt durch die mit dem Alter zunehmende Multimorbidität nimmt die Anzahl der täglich eingenommen, unterschiedlichen Medikamente zu (unterhalb des 50. Lebensjahres im Durchschnitt unter einem Medikament, ab dem 70. Lebensjahr etwa drei Medikamente täglich) (71). Dieses hat zur Folge, dass vermehrt Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen z. B. Kopfschmerzen auftreten können. Kopfschmerzen, die durch Medikamente induziert werden, sind eine wichtige, aber häufig nicht beachtete Differenzialdiagnose bei Kopfschmerzen im Alter. Generell kann man dabei Kopfschmerzen durch direkte Medikamentenwirkung, durch den Entzug von Medikamenten oder als Komplikation eines Übergebrauches (medication overuse headache, MOH) bei primärer Kopfschmerzkrankung unterscheiden (12). Epidemiologische Daten liegen nur zum

MOH in der Allgemeinbevölkerung vor. Typischerweise finden sich Patienten mit MOH relativ häufiger in der älteren Bevölkerung. In epidemiologischen Studien wird der MOH bei etwa 1 bis 1,5% der Gesamtbevölkerung und bei etwa 1,9% der über 65-Jährigen gefunden (8, 72, 73). 75% der Patienten mit MOH haben primär eine Migräne und nur etwa 20 bis 25% primär einen Spannungskopfschmerz (73). Eine taiwanische Studie zeigt, dass Medikamentenübergebrauch im Alter von 70 Jahren und älter einer der wesentlichen Risikofaktoren für einen persistierenden chronischen täglichen Kopfschmerz ist (36).

Klinik

Medikamenteninduzierter Kopfschmerz

Typische Arzneimittel, die Kopfschmerzen auslösen können, sind vasoaktive Substanzen wie Phosphodiesterasehemmer, Dipyridamol, NO-Donatoren, verschiedene kurzwirksame Kalziumantagonisten, aber auch klassische Antihypertensiva wie reserpinhaltige Präparate. Daneben sind Kopfschmerzen in Einzelfällen als Folge der Einnahme von NSAR, verschiedenen Anti-

konvulsiva, Immunmodulatoren wie Cyclosporin/Tracolumus, Interferon beta und Immunglobulinen, spezifischen Antikörpern (z. B. Anti-Lymphozyten-AK) bzw. Anti-TNF-Biologicals (12, 74, 75) sowie aufgrund einer medikamentösbedingten Blutdrucksteigerung (SNRI, Sympathomimetika) beschrieben worden (►Kasten).

Kopfschmerzen in der Folge des Entzugs einer Substanz

Zu den Substanzen, die bei Entzug typischerweise einen Kopfschmerz induzieren können, gehören Hormonpräparate (76), Koffein (77), Alkohol sowie einige Suchtmittel (z. B. Amphetamin, Kokain) und auch Betablocker (78). Sie sollten deshalb nicht abrupt abgesetzt werden.

Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch

Sie sind bei vorbekannten primären Kopfschmerzen als Komplikation des primären Kopfschmerzes zu verstehen. Sie können in jedem Alter auftreten. Spezifische Untersuchungen zum Verlauf bzw. zur Klinik des MOH im höheren Alter fehlen. Patienten mit einer primären Migräne berichten neben einem fast täglich auftretenden Dauerkopfschmerz über migräneähnliche Exazerbationen (79). Mehr als 70% dieser Patienten profitieren von einem Medikamentenentzug über mindestens sechs Wochen entweder durch eine Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit oder wenigstens durch ein besseres Ansprechen der Kopfschmerzen auf die Akutmedikation (80).

Therapie

Akuttherapie und Prophylaxe

Studien zur Akuttherapie und Prophylaxe im höheren Alter fehlen. Es kommen die generellen Leitlinien zur Anwendung (81).

Kopfschmerzen bei Erkrankungen des Halses

Epidemiologie

Allgemein werden Veränderungen der zervikalen Wirbelsäule oft als Ursache für Kopfschmerzen angenommen. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, da mit dem Alter die Häufigkeit von degenerati-

Unvollständiger Überblick

Kopfschmerz verursachende Arzneimittel

- Phosphodiesterasehemmer
- Dipyridamol (z. B. in Kombination mit ASS)
- NO-Donatoren
- kurzwirksame Kalziumantagonisten
- reserpinhaltige Präparate
- Antikonvulsiva (Pregabalin, Carbamazepin, Gabapentin)
- Antidepressiva (SNRI, MAO-Hemmer, Reboxetin)
- NSAR (Indomethacin, Diclofenac, Ibuprofen)
- Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin/ Tacrolimus)
- Immunglobuline
- Antikörper (z. B. TNF- α -Antagonisten)
- Interferon beta
- Antibiotika (z. B. Ampicillin, Ciprofloxazin)



ven Veränderungen der Wirbelgelenke zunimmt. Im Gegensatz zu dieser allgemein vertretenen Meinung gibt es nur wenige epidemiologische Daten. Basierend auf den diagnostischen Kriterien von Sjaastad zum zervikogenen Kopfschmerz (82) wurde bei einer Populations-basierten Studie in einer Bevölkerung von 18 bis 65 Jahren bei 4,1% die Diagnose zervikogener Kopfschmerz vermutet. Ältere Personen wurden nicht eingeschlossen (83). Dabei war das mittlere Alter zu Beginn 32,7 Jahre. In einer nicht populationsbasierten Studie aus Australien lag das Alter bei Beginn zervikogener Kopfschmerzen bei 49,5 Jahren (verglichen zu 34,7 Jahren für Patienten mit einer Migräne) (84). Ein Problem aller dieser Studien ist, dass bei Patienten mit klar primären Kopfschmerzen zervikale Symptome bzw. muskuläre Auffälligkeiten gefunden werden können und so eine Abgrenzung gerade in epidemiologischen Studien schwierig ist (85). Pathognomonische Befunde in der Bildgebung für einen zervikogenen Kopfschmerz sind nicht bekannt (86). Unterschiede in den Symptomen von Patienten mit gesicherter degenerativer Veränderung (zervikale Spondylose) und denen ohne solche Veränderungen können nicht nachgewiesen werden (87). Eine gewisse Ausnahme stellen kraniozervikale Übergangsanomalien bzw. Erkrankungen, die zu solchen führen z. B. Morbus Paget (88) dar.

Klinik

Es finden sich keine Hinweise, dass sich die Klinik des zervikogenen Kopfschmerzes altersabhängig ändert. Im Vordergrund stehen streng halbseitige, anhaltende, von okzipital nach temporal ausstrahlende Schmerzen, die bei Bewegung sich verstärken und durch Druck auf das ipsilaterale Segment C2/C3 verstärkt werden (82).

Therapie

Spezifische Therapiekonzepte für ältere Patienten sind nicht beschrieben. Generell sind aktive physikalische Trainingstherapien zu bevorzugen. Die Kombination aus Dehnung der zervikalen Muskulatur und Ausdauer/Krafttraining scheint am günstigsten zu sein (89). Initial kann die kontinuierliche Gabe von NSAR und Muskel-

relaxantien sinnvoll sein. Diagnostisch und manchmal therapeutisch kann die Blockade (mit Lokalanästhesie mit/ohne Kortison) des kleinen Wirbelgelenkes C1/C2 bzw. auch C2/C3 weiterhelfen (90). Problem der Technik ist, dass diese unter Bildwandlerkontrolle erfolgen muss. Möglicherweise sind Blockaden im Bereich des Nervus occipitalis major oder minor ebenfalls wirksam (90).

Kopfschmerzen bei einer Störung der Homöostase

Epidemiologie

In dieser Gruppe finden sich einige Erkrankungen, die typischerweise ältere Menschen betreffen, z. B. der Kopfschmerz bei Schlafapnoe, arterieller Hypertonie, Dialyse und Hypothyreose. Zum Teil ist wegen der hohen Prävalenzzahlen der Grunderkrankungen in der Bevölkerung unklar, ob die berichteten Fallserien wirklich einen kausalen Zusammenhang oder vielmehr allein eine durch die Statistik erklärbbare zufällige Komorbidität belegen.

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Etwa 2% aller Frauen und 4% aller Männer leiden an einem meist obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSA), 11 bis 40% dieser Patienten klagen über meist morgendliche holozepale Kopfschmerzen, die als Folge des OSA gesehen werden (91). Das mittlere Manifestationsalter liegt bei 50 bis 70 Jahren (91).

Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist in der Bevölkerung bei etwa 50% der über 50-Jährigen zu finden (92). Kopfschmerzen gehören zu den Kernsymptomen einer hypertensiven Krise, unabhängig von deren primären Ursache (93, 94). Die Prävalenz von hypertensiven Krisen in der Bevölkerung ist nicht bekannt. Dagegen gibt es widersprüchliche Daten zu Kopfschmerzen in der Allgemeinbevölkerung und ihrer Assoziation zu erhöhten arteriellen Blutdruckwerten. Einerseits wird von ca. zweimal häufigeren Kopfschmerzen bei unbehandelten Hochdruckpatienten im Vergleich zu behandelten gesprochen (95), andererseits finden sich Studien, die keinen Unterschied zwischen nor-

motensiven und hypertensiven Probanden finden (94, 96, 97) bzw. sogar einen protektiven Effekt eines erhöhten systolischen Blutdruckes (98) berichten. Migräne-Patienten haben im Durchschnitt, unabhängig vom Alter, eher höhere Blutdruckwerte (94, 96, 99).

Hämodialyse

In einer prospektiven Fallserie fanden sich bei 71% der Patienten Kopfschmerzen zu Beginn der Dialyse (100, 101).

Hypothyreose

Die ICHD-2-Klassifikation führt unter 10.4 auch die Hypothyreose als eine Ursache für Kopfschmerzen auf. In der Literatur finden sich sehr wenige Berichte zu diesem Thema, welches eigentlich eine größere Beachtung verdienen würde, da geschätzt wird, dass etwa 20% der älteren Frauen an einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Schilddrüsenunterfunktion leiden (102). In einer älteren Studie fand sich bei 30% der Patienten mit einer Hypothyreose ein holozepaler Kopfschmerz von dumpfem Charakter, der in zeitlicher Nähe mit den ersten Symptomen der Hypothyreose auftrat und nach erfolgter Behandlung sistierte (103).

Kardiale Kopfschmerzen

Die ICHD-2-Klassifikation nennt unter Punkt 10.6 „Kopfschmerz zurückzuführen auf eine kardiale Erkrankung“ auch kardiale Erkrankungen als Ursachen für meist akut unter Belastung auftretende Kopfschmerzen (12). Trotz der relativen Häufigkeit von kardialen Ischämien, immerhin die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern, sind die berichteten Patienten sehr selten. So wurden nur 34 Patienten in der Literatur gefunden (104). In dieser Zusammenstellung lag das Durchschnittsalter bei $62,5 \pm 12,7$ Jahre, Männer waren etwas häufiger betroffen als Frauen (104).

Klinik

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Die obstruktive bzw. die gemischte Form des Schlafapnoesyndroms sind wesentlich häufiger als die neurogene (105). Die Kopfschmerzen bei OSA sind in der Regel mor-



gendlich betonte meist bilaterale, milde bis mäßig starke Kopfschmerzen, die vom Charakter am ehesten einem Spannungskopfschmerz entsprechen und möglicherweise mit der nächtlichen Sauerstoffentsättigung korrelieren (105, 106). Als Risikofaktor für einen OSA-bedingten Kopfschmerz werden ein weibliches Geschlecht und eine Anamnese für einen primären Kopfschmerz genannt (106). Interessanterweise führt eine Insomnie an sich auch zu vermehrten Kopfschmerzen, die aber keine morgendliche Betonung zeigen (107). Der Pathomechanismus ist nicht völlig geklärt, möglicherweise kommt es bei nächtlicher Hyperkapnie bzw. Hypoxie zu einer kompensatorischen Erhöhung des intrakraniellen Blutvolumens.

Arterielle Hypertonie

Wenn überhaupt werden am häufigsten holozepale, drückende Kopfschmerzen, vergleichbar mit einem Spannungskopfschmerz angegeben. Interessanterweise findet sich in einer Metaanalyse von 94 kontrollierten Studien zur Therapie des arteriellen Hochdruckes mit verschiedenen Substanzklassen (Diuretika, ACE-Hemmer, Betablocker, Sartane) für alle Substanzklassen ein protektiver Effekt bezüglich Kopfschmerzen (108). Der Effekt ist etwas ausgeprägter für die Klasse der Betablocker (108). Dieses Ergebnis ist im Widerspruch zu den Daten der Hunt-Studie (98), die eher einen kopfschmerzprotektiven Effekt eines erhöhten systolischen Blutdruckes und einer erhöhten Pulsamplitude beschreiben. Die Autoren bringen dieses in Verbindung mit einer Aktivierung des Baroreflexes, der allgemein antinozizeptiv wirkt (98).

Hämodialyse

Unter der Dialyse kann es zu einer Zunahme der spannungskopfschmerzartigen Beschwerden (100, 101) kommen. Ob die Dialyse direkt Kopfschmerzen auslöst oder als ein unspezifischer Stressfaktor schon vorbestehende Kopfschmerzen vermehrt triggert ist unklar. Kopfschmerzen, die schon vor Beginn der Dialyse bestanden, sind nicht als Dialysekopfschmerz zu klassifizieren. Etwa 28% zeigten nach Beginn der regelmäßigen Dialyse eine Besserung (84). Von 28 Patienten, die über Kopf-

schmerzen zu Beginn der Dialyse berichteten, konnten im Verlauf acht nicht sicher klassifiziert werden (100). Ob sich die Symptomatik unter der Dialyse über die verschiedenen Altersklassen unterscheidet, ist nicht untersucht.

Kardiale Kopfschmerzen

Die diagnostischen Kriterien umfassen: Kopfschmerz, der stark sein kann, eine Verstärkung durch körperliche Aktivität aufweist sowie von Übelkeit begleitet wird. Ein akuter Myokardinfarkt bzw. eine passagere Myokardischämie liegt vor und der Kopfschmerz entwickelt sich gleichzeitig mit der akuten myokardialen Ischämie. Der Kopfschmerz verschwindet nach effektiver medikamentöser Therapie der myokardialen Ischämie oder koronarer Revaskularisation und taucht nicht wieder auf. Klinisch sind diese Kopfschmerzen von Belastungskopfschmerzen zu unterscheiden, wobei die Kopfschmerzen bei kardialer Ursache tendenziell kürzer anhalten als bei primären Belastungskopfschmerz (104).

Therapie

Prinzipiell bessern sich die Symptome bei Behandlung der Grunderkrankung.

Akuttherapie

Studien zur Akuttherapie dieser Kopfschmerzformen liegen nicht vor.

Prophylaxe

OSA: Kopfschmerzen beim OSA werden durch die Anpassung einer nächtlichen CPAP-Maskenbeatmung behandelt. Die Erfolgsrate bezüglich Kopfschmerzen soll bei bis zu 90% liegen (106). Kontrollierte Therapiestudien sind nicht publiziert.

Arterielle Hypertonie: In einer Metaanalyse fand sich für alle Antihypertensiva, unabhängig von der Klasse, ein kopfschmerzprophylaktischer Effekt (108). Die Wirkung bezüglich Migräneprophylaxe ist unabhängig von einer Blutdrucksenkung (98).

Kardialer Kopfschmerz: Der Kopfschmerz sistiert mit der Beseitigung der kardialen Ursache, meist einer koronaren Stenose. Da Schmerzen über Aktivierung des Sympathikus den kardialen Sauerstoffverbrauch erhöhen, sollte die Schmerzen

schnellstmöglich behandelt werden. Mittel der ersten Wahl ist wegen der primären Ursache Acetylsalizylsäure.

Kraniale Neuralgien und zentrale Ursachen von Gesichtsschmerzen

Epidemiologie

Klassische Trigemini-Neuralgie

Die klassische Trigemini-Neuralgie tritt typischerweise erst im späteren Lebensalter auf. Die Inzidenz ist um das 20. Lebensjahr etwa bei 4/100 000 pro Jahr und nimmt dann auf 20/100 000 um das 60. Lebensjahr zu (109, 110).

Herpes zoster

Die Gürtelrose (Herpes zoster) ist eine typische Alterserkrankung. Die Inzidenz nimmt von 0,4/100 000 pro Jahr bei 20-Jährigen bis auf 45 bis 100/100 000 bei den über 80-Jährigen zu (109, 110). Die Lebenszeit-Prävalenz liegt bei etwa 25%.

Diabetische kraniale Neuropathie

Eine weitere gehäuft im Alter vorkommende Erkrankung sind die diabetischen kranialen Neuropathien. Am häufigsten ist der Nervus oculomotorius und der Nervus abducens betroffen. In einer Serie von 105 Patienten mit Augenmuskelparesen wurden ca. 9% als diabetisch eingeordnet. Die Patienten waren im Durchschnitt 63 Jahre alt und die Paresen traten akut auf (111). Der Nervus oculomotorius war häufiger betroffen als der Nervus abducens.

Klinik

Klassische Trigemini-Neuralgie

Es kommt zu sehr heftigen Schmerzparoxysmen, die für wenige Sekunden anhalten, einen stechenden bzw. elektrisierend einschließenden Charakter haben und meist im Versorgungsgebiet des zweiten und dritten Trigeminiastes lokalisiert sind (2. bzw. 3. Ast allein je etwa 15%, 2. und 3. Ast zusammen ca. 30 bis 40%). Relativ typisch ist ein Triggern der Attacken durch sensorische Reize im Versorgungsgebiet des betroffenen Astes. Sehr selten kann es im Rahmen von Schmerzattacken zu Synkopen kommen (112). Nach einer Attacke besteht



für eine kurze Zeit eine Refraktärperiode (109, 110). Spontane Remissionen sind zu Beginn der Erkrankung typisch. Der neurologische Befund muss zu Beginn der Erkrankung unauffällig sein. Nach langjährigem Verlauf kann es zu einer leichten Hypästhesie oder Hypalgesie im betroffenen Gebiet kommen. Die symptomatische Form der Trigeminusneuralgie ist seltener als die klassische Form. Im Alter ist meist eine Raumforderung (Metastasen, selten primäre Hirntumore wie Trigeminusneurinome) und eher selten ein Entmarkungsherd bei Multipler Sklerose ursächlich. Diagnostisch ist entsprechende bildgebende Diagnostik zum Ausschluss einer Raumforderung obligat.

Pathophysiologisch wird für die klassische Trigeminusneuralgie eine fokale Demyelinisierung bedingt durch Pulsationen bei einem pathologischen Gefäß-Nerven-Kontakt im Bereich der „root-entry-zone“ des Nervens angenommen. Die Elongation der Gefäße im Alter erklärt die Altersverteilung der Trigeminusneuralgie. Ähnliche Mechanismen werden für die klassische Glossopharyngeusneuralgie und den Hemispasmus facialis angenommen. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigen, dass es zu einem Verlust von A-delta-Fasern im betroffenen Trigeminusast kommt (113). Diese einseitige Atrophie der Nerven kann zum Teil mithilfe der Magnetresonanztomografie dargestellt werden (114).

Herpes zoster

Etwa 25 bis 30% aller Zostererkrankungen sind im Gesichts- und Halsbereich lokalisiert. Typischerweise kommt es einige Tage vor dem Auftreten der typischen Hauteffloreszenzen (gruppierte Bläschen) zu dumpfen, brennenden, eher schlecht lokalisierten Schmerzen in dem Versorgungsgebiet des betroffenen sensorischen Nerven oder Spinalganglion. Im Verlauf sind dann typischerweise drei Formen des neuropathischen Schmerzes zu unterscheiden: Zum einen kommt es zu einschließenden neuralgischen Paroxysmen, weiterhin zu anhaltenden eher brennenden Dauerschmerzen, die auf dem Boden einer peripheren Sensibilisierung von A-delta- und C-Fasern entsteht, sowie zur Entwicklung einer Hyperalgesie oder Allodynie als Folge einer zentralen Sensibilisierung.

Ursache für die Erkrankung ist die Reaktivierung von Varizella-zoster-Viren, die nach der Primärinfektion in der Jugend (Windpocken) in dem Genom der Spinalganglien inkorporiert werden und bei Änderung der lokalen Immunlage reaktiviert werden. Dieses führt zu einer ausgeprägten Entzündungsreaktion (Ganglionitis/Radikulitis) (115). In ausgeprägten Fällen kommt es zu einem kompletten Untergang aller sensiblen Fasern mit dann kompletter Anästhesie bei starken Spontanschmerzen. Bei geringerem Nervenuntergang kann es zu einer ausgeprägten peripheren Sensibilisierung mit mechanischer Hyperalgesie kommen (115, 116).

Risikofaktoren für die Erkrankung sind Immunsuppression durch Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Malignome, Zustand nach Organtransplantation (systemische Immunsuppression) oder eine HIV-Infektion (115). Dabei besteht insbesondere bei Manifestation im Gesicht oder sakral sowie bei ausgeprägten Effloreszenzen und weiblichem Geschlecht die Gefahr der Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie mit dem Persistieren der Schmerzen noch über sechs Wochen nach Abheilung der Hauteffloreszenzen. Bei etwa 20% aller Betroffenen ist mit einer postzosterischen Neuralgie zu rechnen (109).

Diabetische kraniale Neuropathie

Hierbei kommt es akut zur Parese meist eines Hirnnerven (bevorzugt der Nervus okulomotorius unter Ausparung der parasympathischen Fasern, seltener der Nervus abduzens und der Nervus facialis). Wie häufig es dabei zu Schmerzen kommt ist nicht bekannt. Erfahrungsgemäß berichten aber mehr als 50% der Patienten über einen leichten bis mäßigen, selten auch sehr starken retrobulbären Druck. Ätiologisch wird die kraniale Mononeuropathie mittlerweile zu den autoimmunologisch vermittelten Erkrankungen gezählt, bei denen es zu einer entzündlichen Veränderung der vaskulären Versorgung der Nerven im Sinne einer Vaskulitis kommt. Die Erkrankung kann als klinische Erstmanifestation eines Diabetes mellitus auftreten. Sie läuft in der Regel monophasisch ab und hat eine gute Prognose (117).

Therapie

Akuttherapie

Klassische Trigeminusneuralgie: Eine Akuttherapie im engeren Sinne gibt es nicht, da die Schmerzparoxysmen zu kurz für eine direkte pharmakologische Therapie sind. Wenn eine rasche Intervention notwendig ist, lässt sich durch langsame i.v.-Gabe von 250 mg Phenytoin rasch Schmerzfreiheit erzielen (118). Die weitere Aufsättigung von Phenytoin kann i.v. oder p. o. (3 mg/kg Körpergewicht auf drei Dosen verteilt) erfolgen. Anamnestisch berichteten Patienten, dass Opioide (z. B. 20 mg Morphin) eine gewisse kurzfristige Linderung verschaffen. Studien liegen nicht vor. Eine entsprechende Empfehlung wird in den Leitlinien nicht gegeben (109, 110, 119, 120). Akute Linderung kann häufig durch eine GLOA (Ganglionäre Blockade mit Lokalanästhesie und Opioiden) des Ganglion cervicale superior erreicht werden (120). Im Mittel wird damit nach der ersten GLOA eine Reduktion der Schmerzen um ca. 50% erreicht, eine klinisch relevante Schmerzreduktion in ca. 70% der Patienten.

Herpes zoster: Die Akuttherapie umfasst neben Virustatika, wie Aciclovir (5 x 400 bis 800 mg), Valaciclovir (3000 mg/d), Famciclovir (750 mg/d), Brivudin (125 mg/d) auch den Einsatz von Arzneimitteln, die ebenso bei der Therapie neuropathischer Schmerzen anderer Ursache zur Anwendung kommen (115, 122). Es konnte gezeigt werden, dass es unter Virustatika zu einem schnelleren Abheilen der Effloreszenzen und möglicherweise zu einer rascheren Reduktion der Akutschmerzen kommt (115). Von den symptomatischen Therapien hat Amitriptylin möglicherweise einen protektiven Effekt bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens der postzosterischen Neuralgie (109). Glukokortikoide reduzieren den Akutschmerz, haben aber wahrscheinlich keinen positiven Effekt auf den weiteren Verlauf (115). Einen signifikanten Effekt auf den akuten neuropathischen Schmerz und die postzosterische Neuralgie haben neben Amitriptylin, Gabapentin, Pregabalin auch Opioide. Zum weiteren Einsatz können SNRI (z. B. Duloxetin, off label), lokale Gaben von Lokalanästhetika (als



Pflaster oder Creme) versucht werden (109, 110, 115, 116, 122).

Diabetische kraniale Neuropathie: Es muss eine straffe Blutzuckereinstellung angestrebt werden. Ein Therapieversuch mit Glukokortikoiden (0,5 bis 1 mg/Kg KG) über ein bis zwei Wochen in rasch absteigender Dosierung bzw. Immunglobulinen kann unter strenger Kontrolle durchgeführt werden (117). Häufig sistieren unter Glukokortikoiden die Schmerzen sofort.

Prophylaxe

Klassische Trigeminus-Neuralgie: Die Therapie der klassischen Trigeminusneuralgie ist zunächst stets konservativ. Bei Versagen der medikamentösen Prophylaxe oder bei Neuralgien, die einer Operation zugänglich sind (Tumoren), kommen operative oder strahlentherapeutische Verfahren in Betracht. Grundsätzlich gelten die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der DMKG und DGN.

Mittel der ersten Wahl sind bei älteren Patienten Carbamazepin (600 bis 1200 mg/d) und Oxcarbazepin (600 bis 2400 mg/d) (110, 119). Diese Antikonvulsiva müssen langsam eindosiert werden. Hierbei lassen sich häufig nur deutlich niedrigere Dosierungen erreichen als bei jüngeren Patienten. Die häufig auftretenden dosislimitierenden Nebenwirkungen sind Benommenheit, Verlangsamung und Schwindel sowie eine Hyponatriämie. Oxcarbazepin hat ein günstigeres kognitives Nebenwirkungsprofil und verursacht in geringem Maße eine Enzyminduktion in der Leber, sodass es im Alter durchaus empfohlen werden kann, auch wenn es für die Therapie der Trigeminus-Neuralgie nicht zugelassen ist. Alternativ können andere Antikonvulsiva wie Pregabalin (2 x 75 bis 300 mg), Topiramal (2 x 50 bis 200 mg) oder Lamotrigin (2 x 50 bis 200 mg) eingesetzt werden (110, 119, 120). Bei Therapieversagen sollte rechtzeitig an operative Verfahren gedacht werden, die je nach Gesamtoptionsrisiko auszuwählen sind. Operative Verfahren sind die mikrovaskuläre Dekompression des Trigeminusnervs im Brückenwinkel (Janetta-Operation), verschiedene destruierende Verfahren im Bereich des Ganglion gasseri (Thermokoagulation, Ballonkompression) und radiochirurgi-

sche Verfahren mit stereotaktischer Einzelbestrahlung der Root-entry-Zone. Die primären Erfolgsquoten dieser Verfahren liegen zwischen 70 und 90%, die Rate erneuter Verschlechterung bei bis zu 10% pro Jahr (110, 119, 120).

Herpes Zoster: Eine interessante neue Entwicklung ist die Auffrischimpfung für Varizella zoster für besonders gefährdete Patienten. Die Impfung führt zu einer relativen Risikoreduktion eines Herpes zoster von mehr als 50% und der postherpetischen Neuralgie von mehr als 65% (109, 123, 124, 125).

Diabetische kraniale Neuropathie: Es ist keine spezifische medikamentöse Prophylaxe bekannt; im Vordergrund steht die Optimierung der Therapie des Diabetes mellitus, was bei einer Akuttherapie mit Steroiden besonders berücksichtigt werden muss.

Psychiatrische Komorbiditäten bei älteren Kopfschmerz-Patienten

Epidemiologie

Psychiatrische Komorbiditäten in Zusammenhang mit primären Kopfschmerzen sind häufig. Patienten mit Migräne und Spannungskopfschmerzen leiden häufiger an psychiatrischen Krankheiten als Menschen ohne wiederkehrende Kopfschmerzen (126, 127). In epidemiologischen Studien ohne Altersselektion ist das Risiko einer schweren Depression bei Migräne um das Dreifache erhöht, das einer Angststörung um das Vier- bis Achtfache (128, 129). Das erhöhte Risiko für psychiatrische Erkrankungen bei Kopfschmerz-Patienten tritt über alle Altersklassen hinweg auf (129, 130). So leiden z. B. Migränepatienten älter als 65 Jahre häufiger an Depressionen als ihre nicht betroffenen Altersgenossen. Ob die Risikoerhöhungen für ältere Patienten im gleichen Maße gilt, ist nicht untersucht. Generell geht man in der Bevölkerung älter 65 Jahre von einer Punktprävalenz für Major Depression von 1 bis 5% aus, wobei Subgruppen eine deutlich höhere Prävalenz haben. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer (129, 130). Das

gilt in ähnlicher Weise für andere primäre Kopfschmerzerkrankungen. Das Risiko für eine depressive Erkrankung im fortgeschrittenen Lebensalter scheint unabhängig davon, an welchem Kopfschmerzsyndrom der Patient in den vorangegangenen Jahren litt, generell erhöht zu sein. Eine Depression im Alter wird nicht nur vom aktuellen Kopfschmerzprofil, sondern auch von der Kopfschmerzlebensgeschichte beeinflusst. Dabei haben die Schwere und die Häufigkeit der über die Jahre erlebten Kopfschmerzen einen Einfluss (128). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Häufigkeit depressiver Symptome generell mit dem Alter zunimmt (131).

Klinik

Es gibt keine großen quantitativen Veränderungen bei der schmerzassoziierten Psychopathologie im Vergleich von jungen und älteren Patienten. Jedoch lassen sich qualitative Unterschiede feststellen. Altersunterschiede treten vor allem bei der Äußerung von Beschwerden im Zusammenhang mit Depressionen auf. Eine depressive Episode liegt nach ICD 10 dann vor, wenn zwei der folgenden Hauptsymptome (depressive Stimmung, Freud- und Interessenverlust, Antriebsverlust und Ermüdbarkeit) sowie zwei Zusatzsymptome, z. B. Konzentrationsstörungen, Schuldgefühl, Schlafstörungen, Appetitverlust vorliegen. Ältere Patienten neigen dazu, somatische Beschwerden in den Vordergrund zu stellen und die emotionalen Dimensionen zu verschweigen (132). Auch wenn ältere Patienten vermehrt über körperliche Beschwerden klagen, darf darüber hinaus die affektive Komponente sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie nicht vergessen werden. Jahrzehntelang anhaltende Kopfschmerzen führen häufig zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Ältere Kopfschmerz-Patienten berichten deutlich öfter von einer geringeren Lebensqualität und einem geringerem affektiven Wohlbefinden als ihre Altersgenossen ohne Kopfschmerzen (133).



Therapie

Akuttherapie

Die akuten Kopfschmerzen werden gemäß den allgemeinen Therapieempfehlungen der jeweiligen Kopfschmerzform behandelt.

Prophylaxe

Studien, die sich speziell mit der Problematik der Kombination von Kopfschmerzen und Depression oder Angsterkrankung bei älteren Patienten beschäftigen, existieren nicht. Generell kann auf die allgemeinen Therapieempfehlungen verwiesen werden, wobei für den Einsatz von SSRI weder bei der Migräne noch beim Spannungskopfschmerz eine Indikation besteht (134). In der Migräne- und Spannungskopfschmerzprophylaxe wirksame trizyklische Antidepressiva, z. B. Amitriptylin, sind bei älteren Patienten wegen ihres Nebenwirkungsprofils eher Mittel der 2. Wahl. Für die SNRI Venlafaxin und Duloxetin ist die Studienlage zur Kopfschmerztherapie noch unzureichend. Es gibt gute Hinweise auf günstige Kopfschmerzprophylaktische Effekte (135). Eine Fallserie konnte zeigen, dass sich neben der depressiven Symptomatik die Kopfschmerzen bessern (136). Der Einsatz von Flunarizin und Topiramaten ist im Senium wegen ungünstiger Effekte auf die Kognition, die Gefahr depressive Symptome zu verschlechtern sowie der Gefahr extrapyramidaler Nebenwirkungen (Flunarizin) kritisch zu sehen. Nach neueren Ergebnissen scheinen Betablocker möglicherweise einen – entgegen der langjährigen Meinung – günstigen, wenn auch diskreten Effekt auf depressive Symptome zu besitzen (137).

Allgemeine Aspekte der Pharmakotherapie

Bei einer Pharmakotherapie von Patienten mit höherem und hohem Alter müssen prinzipiell folgende Grundsätze beachtet werden: Im Alter kommt es zu einer Änderung der Gewebezusammensetzung mit einer relativen Zunahme des Fettgewebes und

einer Abnahme des Muskelgewebes. Dieser Umstand verändert das Verteilungsvolumen von lipophilen Substanzen in besonderer Weise. Des Weiteren ist der Knochenstoffwechsel in dieser Lebensphase von einem kontinuierlichen Abbau geprägt, sodass die Gefahr eines zusätzlich beschleunigten Knochenabbaus durch Glukokortikoide zu beachten ist. Relativ häufig ist die Nierenfunktion eingeschränkt. Insbesondere NSAR können die Nierenfunktion weiter negativ beeinflussen. Seltener ist die Leberfunktion klinisch relevant eingeschränkt. Die Kompensationsfähigkeit für zentralwirksame Medikamente ist bedingt durch die im Alter häufiger werdenden Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung reduziert. Vorbestehende Herzrhythmusstörungen können sich verschlechtern. Häufig besteht eine Polypharmakotherapie mit dadurch bedingten zum Teil erheblichen Interaktionspotenzial. Aus diesen Punkten ergeben sich einige allgemeine Regeln:

Bei Beginn einer Therapie sollte mit der kleinsten Dosierung begonnen werden und diese langsam gesteigert werden (start low and go slow). Monotherapien sind zu bevorzugen und einmalige Gabe am Tag ist günstiger als wiederholte Gaben. In der Akuttherapie werden Analgetika first-line appliziert bei kardiovaskulär gesunden Patienten mit Migräne oder Cluster-Kopfschmerz können Triptane gegeben werden.

Erklärung der Autoren

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Leitlinie wurde auf Veranlassung der beteiligten wissenschaftlichen Fachgesellschaften erstellt und die Autorenschaft innerhalb der Präsidien der Fachgesellschaft abgestimmt. Einige der Autoren haben unter verschiedenen Fragestellungen Kontakte mit der Industrie, die aber alle für diese Leitlinie keine Bedeutung haben.

Literatur

1. Bräuninger M et al. Gesundheitsentwicklung in Deutschland bis 2037 – Eine volkswirtschaftliche Kostensimulation. Hamburg: Hamburgisches Weltwirtschaftsinstitut HWWI 2007.
2. Basler HD. Besonderheiten der Diagnostik und Therapie des Schmerzes im Alter. Verhaltenstherapie & Verhaltensmodifikation 2007; 28(3): 398–406.
3. Jones GT, Macfarnale GA. Epidemiology of pain in older persons. In: SJ Gibson, DK Weiner (eds.). Pain in older persons. Seattle: IASP Press 2005; 3–24.
4. Warden V, Hurley A, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale. J Am Med Dir Assoc 2003; 4: 9–15.
5. Basler HD et al. Beurteilung von Schmerz bei Demenz (BESD) – Untersuchung zur Validität eines Verfahrens zur Beobachtung des Schmerzverhaltens. Schmerz 2006; 20: 519–26.
6. Bollschweiler E. Leitlinien Entwicklung – Nationale und klinikinterne Leitlinien: Definition und Problemlage. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg.). Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. Stuttgart: Schattauer 2001: 457–63.
7. Lüring C, Koester B, Grifka J. Gibt es Evidenz in der evidenzbasierten Medizin? Ein Vergleich gängiger Klassierungssysteme und kritische Auseinandersetzung. Z Orthop 2006; 144: 563–8.
8. Prencipe M et al. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 377–81.
9. Boesen P, Sorensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982–1985. Arthritis Rheum 1987; 30: 294–9.
10. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache – a literature review on clinical features, pathophysiology, treatment. Neurology 2003; 60: 905–9.
11. Pfaffenrath V et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. Cephalalgia 2009; 29(1): 48–57.
12. Olesen J et al. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1): 1–160.
13. Schwaiger J et al. Prevalence of primary headaches and cranial neuralgias in men and women aged 55–94 years (Bruneck Study). Cephalalgia 2009; 29(2): 179–87.
14. Victor TW et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. Cephalalgia 2010; 30(9): 1065–72.
15. Mattsson P et al. The prevalence of migraine in women aged 40–74 years: a population-based study. Cephalalgia 2000; 20(10): 893–9.
16. Bigal ME, Libermann JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. Neurology 2006; 67: 246–51.
17. Martins KM, Bordini CA, Bigal ME, Speciali JG. Migraine in the elderly: a comparison with migraine in young adults. Headache 2006; 46: 312–6.
18. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia 1992; 12(4): 221–8.
19. Haan J, Hollander J, Ferrari MD. Migraine in the elderly: a review. Cephalalgia 2007; 27(2): 97–106.
20. Wöber-Bingöl C et al. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. Cephalalgia 2004; 24(1): 12–7.
21. Kelman L. Migraine changes with age: Impact on migraine classification. Headache 2006; 46: 1161–71.
22. Wöber C et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. Cephalalgia 2007; 27: 304–14.



23. Meyer JS et al. Age-related cerebrovascular disease alters the symptomatic course of migraine. *Cephalalgia* 1998; 18(4): 202–8.
24. Kurth T et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005; 64(6): 1020–6.
25. Evers S et al. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 933–49.
26. Straube A et al. Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen. Chronische Migräne, chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und andere chronische tägliche Kopfschmerzen. *Schmerz* 2008; 22: 531–43.
27. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens* 2006; 24(8): 1457–69.
28. Sudano I et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122(18): 1789–96.
29. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361(9357): 573–4.
30. Tepper SJ. Serotonin Syndrome: SSRIs, SNRIs, Triptans, and Current Clinical Practice. *Headache*. 2012 Jan 6. doi: 10.1111/j.15264610.2011.02076.x.
31. Maas HJ, Danhof M, Della Pasqua OE. Analysis of the relationship between age and treatment response in migraine. *Cephalalgia* 2009; 29(7): 772–80.
32. Sommer BR, Fenn HH. Review of topiramate for the treatment of epilepsy in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 89–99.
33. Stovner LJ et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
34. Kaniecki RG. Tension-type headache in the elderly. *Curr Treat Options Neurol* 2007; 9: 31–7.
35. Russel MB et al. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33, 764 Twins. *Eur J Epidem* 2006; 21: 153–60.
36. Fuh JL et al. A 13-year long-term outcome study of elderly with chronic daily headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 1017–22.
37. Buchgreiz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased prevalence of tension-type headache over a 12-year period is related to increased pain sensitivity. A population study. *Cephalalgia* 2007; 27: 145–52.
38. Kaniecki RG. Tension-type headache in the elderly. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 448–53.
39. Taylor D. Venlafaxine and cardiovascular toxicity *BMJ* 2010; 340: c411.
40. Ekblom K, Svensson DA, Pedersen NL, Waldenlind E. Lifetime prevalence and concordance risk of cluster headache in the Swedish twin population. *Neurology* 2006; 67: 798–803.
41. Fischera M, Anneken K, Evers S. Old age of onset in cluster-headache patients. *Headache* 2005; 45: 615–6.
42. May A et al. Treatment and prophylaxis for cluster headaches and other trigeminal autonomic headaches. Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society. *Schmerz* 2005; 19(3): 225–41.
43. Bigal ME et al. Triptan use as a function of cardiovascular risk. A population-based study. *Headache* 2010; 50(2): 256–63.
44. Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. *Clinical pharmacology and possible mode of action. Headache* 2009; 49(1): 117–25.
45. Ashkenazi A, Schwedt T. Cluster headache – acute and prophylactic therapy. *Headache* 2011; 51(2): 272–86.
46. Steiner TJ et al. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997; 17(6): 673–5.
47. Price W, Shalley J. Lithium-verapamil toxicity in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society* 1987; 35(2): 177–8.
48. Donnet A, Lantéri-Minet M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia* 2009; 29(9): 928–34.
49. Gil-Gouveia R, Goadsby PJ. Secondary „hypnic headache“. *J Neurol* 2007; 254: 646–54.
50. Evers S, Frese A, May A, Sixt G, Straube A. Therapie seltener idiopathischer Kopfschmerzerkrankungen. *Empfehlungen der DMKG. Nervenheilkunde* 2005; 24: 217–26.
51. Truelsen T et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 581–98.
52. Arboix A et al. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients. *Cephalalgia* 1994; 14: 37–40.
53. Diener HC, Katsarava Z, Weimar C. Headache associated with ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2008; 164(10): 819–24.
54. Naganuma M et al. Clinical characteristics of subarachnoid hemorrhage with or without headache. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17(6): 334–9.
55. Agostoni E. Headache in cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 3: S206–10.
56. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 6(2): 162–70.
57. Arboix A et al. Stroke-related headache: a clinical study in lacunar infarction. *Headache* 2005; 45: 1345–52.
58. Mitsias PD et al. Factors determining headache at onset of acute ischemic stroke. *Cephalalgia* 2006; 26(2): 150–7.
59. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol* 2010; 9(3): 309–17.
60. Rosenberg JH, Silberstein SD. The headache of SAH responds to sumatriptan. *Headache* 2005; 45(5): 597–8.
61. Ferro JM, Melo TP, Guerreiro M. Headache in intracerebral hemorrhage survivors. *Neurology* 1998; 50: 203–7.
62. Damak M, Crassard I, Wolff V, Bousser MG. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke* 2009; 40(2): 476–81.
63. Boesen P, Sorensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982–1985. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 294–99.
64. Ward TN, Levin M. Headache in giant cell arteritis and other arteritides. *Neurol Sci* 2005; 26: 134–7.
65. Eberhardt RT, Dhadly M. Giant cell arteritis: diagnosis, management, and cardiovascular implications. *Cardiol Rev* 2007; 15: 55–61.
66. Lipton RB, D. P, Newman LC, Solomon S. Headaches in the elderly. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 87–97.
67. Goffaux P, Fortin D. Brain tumor headaches: from bedside to bench. *Neurosurgery* 2010; 67(2): 459–66.
68. Schankin CJ et al. Characteristics of brain tumour-associated headache. *Cephalalgia* 2007; 27(8): 904–11.
69. Levy MJ et al. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005; 128(Pt 8): 1921–30.
70. Roberts RG, Redman JW. Indomethacin – a review of its role in the management of traumatic brain injury. *Crit Care Resusc* 2002; 4(4): 271–80.
71. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report. Heidelberg: Springer* 1997.
72. Straube A et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany—the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010; 30: 207–13.
73. Jensen R, Bendtsen L. Medication overuse headache in Scandinavia. *Cephalalgia* 2008; 28(11): 1237–9.
74. Toth C. Medications and substances as a cause of headache: a systemic review of the literature. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 122–36.
75. Pölmann W et al. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002; 59(4): 636–9.
76. Allais G et al. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurol Sci* 2009; 30 Suppl 1: S15–7.
77. Rogers PJ et al. Effects of caffeine and caffeine withdrawal on mood and cognitive performance degraded by sleep restriction. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179(4): 742–52.
78. Rangno RE, Langlois S. Comparison of withdrawal phenomena after propranolol, metoprolol, and pindolol. *Am Heart J* 1982; (2 Pt 2): 473–8.
79. 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: 160–4.
80. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006; 26: 1192–8.
81. Straube A et al. Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen: Chronische Migräne, chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp und andere chronische tägliche Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 2007; 3: 186–99.
82. Sjaastad O, Fredriksen TA. Cervicogenic headache: criteria, classification and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(2 Suppl 19): S3–6.
83. Sjaastad O, Bakketeig LS. Prevalence of cervicogenic headache: Vägå study of headache epidemiology. *Acta Neurol Scand* 2008; 117(3): 173–80.
84. 69 Anthony M. Cervicogenic headache: prevalence and response to local steroid therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2000; (2 Suppl 19): S59–64.
85. Uthakhip S, Sterling M, Jull G. Cervical musculoskeletal impairment is common in elders with headache. *Man Ther* 2009; 14(6): 636–41.
86. Nordin M et al. Assessment of neck pain and its associated disorders: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther* 2009; 32(2 Suppl): S117–40.



87. Ianssek R, Heywood J, Karnaghan J, Balla JI. Cervical spondylosis and headaches. *Clin Exp Neurol* 1987; 23: 175–8.
88. Varenna M et al. Demographic and clinical features related to a symptomatic onset of Paget's disease of bone. *J Rheumatol* 2010; 37(1): 155–60.
89. Ylinen J et al. Effect of neck exercises on cervicogenic headache: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2010; 42(4): 344–9.
90. Ashkenazi A et al. Interventional Procedures Special Interest Section of the American Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management – a systematic review and suggestions for future research. *Headache* 2010; 50(6): 943–52.
91. Provini F, Vetrugno R, Lugaresi E, Montagna P. Sleep-related breathing disorders and headache. *Neurol Sci* 2006; 27: 149–52.
92. Wittchen HU et al. Hypertension, diabetes mellitus and comorbidity in primary care. *Fortschr Med Orig* 2003; 27: 19–27.
93. Cortelli P et al. Headache and hypertension. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 3: S132–4.
94. Liman T, Siebert E, Endres M. Kopfschmerz und Blutdruck. *Nervenarzt* 2010; 81: 963–72.
95. Bulpitt CJ, Dollery CT, Carne S. Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart J* 1976; 38: 121–8.
96. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and non-symptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992; 42: 1225–31.
97. Muiesan ML et al. Prevalence and relationship with office or ambulatory blood pressure in a general population sample (the Vobarno Study). *Blood Press* 2006; 15: 14–9.
98. Tronvik E et al. High pulse pressure protects against headache: prospective and cross-sectional data (HUNT study). *Neurology* 2008; 70(16): 1329–6.
99. Bigal ME et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010; 74(8): 628–35.
100. Antoniazzi AL et al. Headache associated with dialysis: the International Headache Society criteria revisited. *Cephalgia* 2003; 23: 146–9.
101. Antoniazzi AL et al. Headache and hemodialysis: a prospective study. *Headache* 2003; 43: 146–9.
102. Weisel M. Possible consequences of subclinical hypothyroidism. *Acta Med Austriaca* 2003; 30: 93–7.
103. Moreau T et al. Headache in hypothyroidism. Prevalence and outcome under thyroid hormone therapy. *Cephalgia* 1998; 18: 687–9.
104. Wei JH, Wang HF. Cardiac cephalgia: case reports and review. *Cephalgia* 2008; 28(8): 892–6.
105. Provini F et al. Sleep-related breathing disorders and headache. *Neurol Sci* 2006; 27: 149–52.
106. Goksan B et al. Morning headache in sleep apnoea: clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalgia* 2009; 29(6): 635–41.
107. Alberti A et al. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 309–16.
108. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation* 2005; 112(15): 2301–6.
109. Straube A. Diagnostik und Therapie von Gesichtsschmerzen. *Angewandte Schmerztherapie und Palliativmedizin* 2009; 4: 40–6.
110. Paulus W et al. Therapie und Prophylaxe von Gesichtsschmerzen und anderen Formen von Gesichtsschmerzen. *Schmerz* 2003; 17(1): 74–91.
111. Batochi AP et al. Ocular palsies in the absence of other neurological or ocular symptoms: analysis of 105 cases. *J Neurol* 1997; 244: 639–45.
112. Gottesman MH et al. Cardiac arrest caused by trigeminal neuralgia. *Headache* 1996; 36(6): 392–4.
113. Cruccu G et al. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology* 2001; 56(12): 1722–6.
114. Kress B et al. MRI volumetry for the preoperative diagnosis of trigeminal neuralgia. *Eur Radiol* 2005; 15(7): 1344–8.
115. Sommer C. Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome. Bremen: Uni Verlag 2006.
116. Truini A et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain* 2008; 140(3): 405–10.
117. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002; 25: 477–91.
118. Cheshire WP. Fosphenytoin: an intravenous option for the management of acute trigeminal neuralgia crisis. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(6): 506–10.
119. Cruccu G et al. American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Society. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15(10): 1013–28.
120. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 2007; 27: 201–5.
121. Elsner F et al. Opioidwirksamkeit am Ganglion cervicale superius bei neuropathischen Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich. *Schmerz* 2006; 20(4): 268–72.
122. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 807–19.
123. Sanford M, Keating GM. Zoster vaccine (Zostavax): a review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Drugs Aging* 2010; 27(2): 159–76.
124. Oxman MN. Vaccination to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Hum Vaccin* 2007; 3: 64–8.
125. Adams EN, Parnapy S, Bautista P. Herpes zoster and vaccination: a clinical review. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(9): 724–7.
126. Lake AE, Rains JC, Penzien DB, Lipchik GL. Headache and psychiatric comorbidity: Historical Context, clinical implications, and research relevance. *Headache* 2005; 45: 493–506.
127. Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalgia* 2009; 29 Suppl 3: 7–14.
128. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache* 2000; 40: 818–23.
129. Wang S et al. Comorbidity of headaches and depression in the elderly. *Pain* 1999; 82: 239–43.
130. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol* 2009; 5: 363–89.
131. Snowdon J. Is depression more prevalent in old age? *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 782–7.
132. Allaz AF. Psychological components of chronic pain in the elderly. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillessement* 2006; 4: 103–8.
133. Jelicic M, Kepmen G, Passchier J. Psychological well-being in older adults suffering from chronic headache. *Headache* 1998; 38: 292–4.
134. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) for preventing migraine and tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: 1–50.
135. Volpe FM. An 8-week, open-label trial of duloxetine for comorbid major depressive disorder and chronic headache. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(9): 1449–54.
136. Ozyalcin SN et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45(2): 144–52.
137. van Melle JP, de Jonge P. Beta-blocker use and the development of depression. *Am J Cardiol* 2009; 103(9): 1331–2.
138. Hinz B et al. Dipyrrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007; 21(10): 2343–51.
139. Weinberger I, Joshua H, Friedmann J, Rahamim S, Agmon J. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by dipyrrone in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1979; 42(2): 752–6.
140. Werner U et al. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74(2): 130–7.



Appendix: Spezielle Aspekte ausgewählter Pharmaka

Analgetika

Acetylsalicylsäure

Darreichungsform: Tabletten, Brausetabletten, Trockensubstanz plus Lösungsmittel zur i.v.-Injektion

Pharmakologische Eigenschaften: Nicht selektiver COX-1/COX-2-Hemmer, analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung, irreversibler Thrombozytenaggregationshemmer. Orale Resorption > 90%. Bioverfügbarkeit 40 bis 50%. Maximale Plasmaspiegel nach 30 bis 40 Minuten, Halbwertszeit 10 bis 20 Minuten. Elimination zu 80% hepatisch, zu 20% renal.

Indikationen: breit eingesetztes Analgetikum: Migräne, Spannungskopfschmerz, leichte bis mittelstarke symptomatische Kopfschmerzen nach Blutungsausschluss, muskuloskeletale Schmerzen.

Praktische Anwendung: Spannungskopfschmerz 500 bis 1000 mg per os, Migräneanfall 500 bis 1000 mg i.v., 500 bis 1500 mg per os, muskuloskeletale Schmerzen: 500 bis 1000 mg per os.

Nebenwirkungen: verlängerte Blutungszeit, gastrointestinale Symptome, Magen-Darm-Ulzera, Magenblutung, Bronchospasmus, pseudoallergisches „Aspirin“-Asthma (Gruppeneffekt aller nicht selektiven COX-Hemmer aufgrund COX-1-Hemmung), anaphylaktische Reaktion, in sehr hohen Dosen Innenohrstörungen.

Kontraindikationen: Allergie, allergisches Asthma bronchiale, allergische Diathese, chronische und rezidivierende Magen- und Zwölffingerdarmbeschwerden, genetisch bedingter Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase, vorgeschädigte Niere (mögliche Verschlechterung der Nierenfunktion durch Hemmung der Prostaglandinsynthese), schwere Leberfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, gleichzeitige Therapie mit Antikoagulantien (z. B. Coumarinderivate, Dabigatran, Rivaroxaban, Heparin mit Ausnahme niedrig dosierter Heparintherapie).

Metamizol

Darreichungsform: Tabletten, Tropfen, Brausetabletten, Suppositorien, Injektionslösung zur i.v.-Gabe.

Pharmakologische Eigenschaften: Nicht selektiver COX-1/COX-2-Hemmer (136), analgetische, antipyretische und spasmolytische Wirkung, keine nennenswerte antiphlogistische Wirkung. Nach oraler Gabe vollständige Hydrolyse in den aktiven Metaboliten 4-N-Methylaminophenazon (Bioverfügbarkeit ca. 90%). Metabolit ist plazentagängig und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Halbwertszeit von Metamizol nach i.v.-Applikation 14 Minuten. Elimination überwiegend renal. Wirkbeginn ca. 20 bis 30 Minuten nach oraler Gabe, Wirkdauer ca. 3 bis 5 Stunden.

Indikation: akute Migräneattacke, symptomatische Kopfschmerzen, insbesondere wenn begleitend Fieber vorliegt, gastrointestinale Schmerzen, postoperativ.

Praktische Anwendung: Migräneanfall 1000 bis 1500 mg per os, ggf. auch i.v. (langsame Injektion, cave Blutdruckabfall), evtl. in Kombination mit 20 mg Domperidon oder 20 mg Metoclopramid. Rektal 1000 mg, andere Kopfschmerzen 500 bis 1500 mg p.o./Supp., andere Schmerzen: 4 x 500 bis 1000 mg per os/d

Nebenwirkungen: Arzneimittelexanthem, selten Leukopenie, sehr selten Agranulozytose (vermehrt in Skandinavien), bei rascher i.v.-Gabe schwere arterielle Hypotonie, selten allergische Reaktionen, hemmt die Plättchenaggregation (138).

Kontraindikationen: Pyrazolinon-Allergie, akute intermittierende hepatische Porphyrie, Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, bekanntes Analgetika-Asthmasyndrom, bekannte Analgetikaintoleranz vom Urticaria-Angioödem-Typ, Störung der Knochenmarkfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung), cave Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmer (138). Besonderheiten: keine gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Paracetamol

Darreichungsform: Tabletten, Brausetabletten, Lösung, Zäpfchen, Infusionslösung.

Pharmakologische Eigenschaften: analgetisch (vergleichsweise schwach) und antipyretisch, keine nennenswerte antiphlogistische Wirkung; analgetischer Wirkmechanismus unter Umständen multifaktoriell: präferenzialer COX-2-Hemmer in Geweben mit geringem Peroxidstatus (139), Induktion des absteigenden serotonergen antinozizeptiven Systems, Akkumulation des Endocannabinoids Anandamid, spinale Aktivierung des TRPA1-Ionenkanals. Bioverfügbarkeit 88% nach oraler Einnahme, Halbwertszeit 1 bis 2 Stunden, Wirkbeginn nach 30 bis 60 Minuten. Elimination nach hepatischer Transformation zu 80% renal.

Indikationen: Spannungskopfschmerz, Migräne, symptomatische Kopfschmerzen leichter bis mittlerer Intensität, insbesondere Fieberskopfschmerzen, allgemeine leichtere Schmerzen.

Praktische Anwendung: Migräneattacke: 1000 bis 1500 mg per os oder als Zäpfchen, ggf. in Kombination mit Antiemetikum, Maximaldosis 4000 mg/d (Erwachsene, cave Leberfunktionsstörungen), Spannungskopfschmerz: 500 bis 1000 mg per os oder rektal (Erwachsene).

Nebenwirkungen: dosisabhängige hepatotoxische Wirkung (orale Einzeldosen ab 6 g können zu Leberzellnekrosen, hepatozellulärer Insuffizienz und Koma, mit möglichem tödlichen Ausgang, führen); im Falle vorgeschädigter Leber können lebensbedrohliche Leberzellschädigungen bei noch zugelassener hoher Dosierung entstehen; verminderte toxische Paracetamol-Schwellendosis bei Alkoholmissbrauch, gleichzeitiger Gabe von CYP-Induktoren, Unter- oder Fehlernährung; selten Bronchospasmen und Überempfindlichkeitsreaktionen. Kardiovaskuläres Risiko ungeklärt (Blutdruckanstieg in einer randomisierten Studie), vergleichsweise geringe gastrointestinale Nebenwirkungen bei Kurzzeitgabe; gastrointestinale Nebenwirkungen bei Langzeitgabe ungeklärt.

Kontraindikationen: bekannte Überempfindlichkeit und schwere hepatozelluläre Insuffizienz.



NSAR

Diclofenac

Darreichungsform: magensaftresistente Tabletten, Filmtabletten, Retard-Tabletten, Mandeltabletten, Trinktabletten, retardierte Hartkapseln und Suppositorien.

Pharmakologische Eigenschaften: präferenzieller COX-2-Hemmer. Analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung. Rasche Resorption nach oraler Applikation, Bioverfügbarkeit 60%, max. Plasmaspiegel nach 2 Stunden, Halbwertszeit 1 bis 2 Stunden. Überwiegend renale, auch biliäre Elimination nach Metabolisierung.

Indikation: Migräne, Spannungskopfschmerz, leichte bis mittelstarke symptomatische Kopfschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen.

Praktische Anwendung: Spannungskopfschmerz: 25 bis 50 mg per os, Migräneanfall: 50 bis 100 mg per os (max. Tagesdosis 150 mg), muskuloskeletale Schmerzen: 50 bis 100 mg per os.

Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden, Magenschmerzen, Magenblutung, Alopezie, aseptische Meningitiden, Pankreatitis, hämolytische Anämie, Transaminasenanstieg, Asthmaanfall, erhöht in der Langzeitanwendung das kardiovaskuläre Risiko.

Kontraindikationen: Magen-Darm-Ulzera, aktive Blutungen, unklare Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen, Analgetikaasthma, 3. Trimenon der Schwangerschaft.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten: vermehrte Blutungsgefahr bei gleichzeitiger Einnahme von Cumarin-Derivaten, Thrombininhibitoren, Faktor-Xa-Inhibitoren, gesteigerte Magen-Darm-Ulzerogenität bei gleichzeitiger Einnahme von Glukokortikoiden, gesteigerte Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin, kann zu einer Reduktion der Nierendurchblutung führen, Natriumretention mit Ausbildung einer Hypertonie bei regelmäßiger Einnahme. Anstieg der Blutspiegel von Phenytoin, Lithium, Methotrexat und Digoxin.

Besonderheiten: Bei Behandlung in höherer Dosis über längere Dauer immer in Kombination mit Protonenpumpenhemmern. Als Injektion nur einmalig am Be-

handlungsbeginn zulässig (Gefahr der Anaphylaxie).

Ibuprofen

Darreichungsform: Tabletten, Kapseln, Dragees, Retard-Tabletten, Suspension, Brausegranulat, Brausetabletten, Suppositorien, Injektionslösung zur i.m. Injektion.

Indikation: akute Migräneattacke, Spannungskopfschmerz, leichte bis mittelstarke symptomatische Kopfschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen.

Pharmakologische Eigenschaften: nicht selektiver COX-1/COX-2-Hemmer; analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung. Resorption in Magen und Dünndarm, hepatische Metabolisierung zu unwirksamen Metaboliten. Elimination überwiegend renal (90%), maximale Plasmaspiegel nach oraler Gabe in 1 bis 2 Stunden.

Praktische Anwendung: Migräneattacke: 400 bis 800 mg per os, bei lang anhaltenden Attacken vorzugsweise als Retard-Präparat, ggf. in Kombination mit 10 bis 20 mg Domperidon oder Metoclopramid. Max 2.400 mg/d. Spannungskopfschmerz: 200 bis 400 mg per os.

Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung, Blutverluste über den Magen und Darm, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Müdigkeit, Ödeme, Überempfindlichkeitsreaktionen. Bei regelmäßiger Einnahme Blutdrucksteigerung,

Kontraindikationen: Blutungsneigung, Magen-Darm-Ulzera, Asthma bronchiale.

Relative Kontraindikation: akute intermittierende Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenosen, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Nierenerschädigung, schwere Leberfunktionsstörung.

Wechselwirkungen mit anderen Substanzen: Anstieg der Serumspiegel von Digoxin, Phenytoin, Lithium, Methotrexat, Baclofen. Abschwächung der Wirkung von Antihypertensiva und Diuretika. Zunahme der Wirkung von kaliumsparenden Diuretika.

Besonderheiten: Gabe von Ibuprofen (kompetitiver COX-1-Hemmer) vor Acetylsalicylsäure verhindert dessen irreversible COX-1-Hemmung und die Hem-

mung der Plättchenaggregation. Vor diesem Hintergrund soll Ibuprofen frühestens 30 Minuten nach einer schnell freisetzen- den Acetylsalicylsäure-Formulierung eingenommen werden, spätestens 8 Stunden vor der nächsten Acetylsalicylsäure-Dosis. Bei magensaftresistenten Acetylsalicylsäure-Formulierungen ist diese Interaktion schwer vermeidbar. Nach Gabe von Diclofenac (präferenzieller COX-2-Hemmer) ist keine Interaktion mit niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure beschrieben worden.

Naproxen

Darreichungsform: Tabletten, Filmtabletten, magensaftresistente Tablette.

Pharmakologische Eigenschaften: nicht selektiver COX-1/COX-2-Hemmer; analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung. Rasche Resorption in Magen und Dünndarm, max. Plasmaspiegel 1 bis 2 Stunden nach Einnahme, überwiegend renale Elimination nach hepatischer Metabolisierung.

Indikation: akute Migräneattacke, Spannungskopfschmerz, leichter bis mittelschwerer symptomatischer Kopfschmerz.

Anwendung: Dosierung Migräneattacke 500 bis 1000 mg per os, Spannungskopfschmerz 500 mg per os, muskuloskeletale Schmerzen 500 bis 1000 mg per os.

Nebenwirkungen: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Sodbrennen, Magenschmerzen, Völlegefühl, Obstipation oder Diarrhö. Kopfschmerzen, Schwindel, Überempfindlichkeitsreaktionen, Ausbildung von Ödemen, Sehstörungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzera, Analgetikaasthma. NSAR mit der geringsten Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (infolge langer Halbwertszeit wird die prothrombotische Thromboxan generierende COX-1 nahezu vollständig über das gesamte Dosierungsintervall gehemmt – dies geht allerdings auch mit einer vergleichsweise stärkeren gastrointestinalen Toxizität und Blutungsrisiko einher).

Kontraindikationen: Magen-Darm-Ulzera, ungeklärte Blutbildungsstörungen, bekanntes Analgetikaasthma, schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, schwere unkontrollierte Herzerkrankun-



gen (NSAR mit der geringsten Risikoerhöhung in der Langzeittherapie!) Besonderheiten: NSAR mit langer HWZ (ca. 14 Stunden)

Antidepressiva

Amitriptylin

Darreichungsform: Filmtabletten, Hartkapseln, Dragees, Retard-Kapseln, Retard-Tabletten, Lösung.

Pharmakologische Eigenschaften: Trizyklisches Antidepressivum mit ausgeprägter sedierender Wirkungskomponente, antinozizeptive Wirkung, Hemmung der neuronalen Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin, anticholinerge und antihistaminerge Wirkung, Alpha-1-antiadrenerge Wirkung. Natriumkanalblocker. Nach oraler Gabe langsame aber vollständige Resorption, max. Plasmakonzentrationen nach 1 bis 5 (bis 8) Stunden, Bioverfügbarkeit ca. 50%. Übergang in die Muttermilch. Hepatische Metabolisierung zu Nortriptylin, Hydroxilierung von Amitriptylin und Nortriptylin über CYP2D6. Elimination renal, Halbwertszeit 15 bis 30 Stunden.

Indikation: Prophylaxe des Spannungskopfschmerzes, Behandlung des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz, Mittel der zweiten Wahl zur Prophylaxe der Migräne, zentrale und peripher neuropathische Schmerzsyndrome, Co-Analgetikum in der Schmerztherapie im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes.

Praktische Anwendung: Prophylaxe Migräne und chronischer Spannungskopfschmerz. Grundsätzlich immer einschleichend, beginnend mit einer Einnahmezeit am Abend, später zwei Einnahmezeiten morgens und abends mit Gabe der Hauptdosis am Abend, z. B. weitere Dosissteigerungen in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen. Unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen auch schnellere Aufdosierung möglich. Bei Beendigung der Therapie ausschleichend absetzen.

Zieltagesdosis: Spannungskopfschmerzprophylaxe 25 bis 75 (bis 150) mg/d, anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz 25 bis 75 (bis 150) mg/d, Migräneprophylaxe 50 bis 150 mg/d, neuropathische Schmerzen 25 bis 75 (bis 150) mg/d.

Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Aggression, Sprachstörungen, Tremor, Akkommodationsstörungen, Kopfschmerzen, Obstipation, Gewichtszunahme, passagere Leberwertanstiege, Miktionsstörungen, innere Unruhe, Hyponatriämie, Durstgefühl, Exanthem, Ataxie, Mydriasis, Verwirrtheit, Libidoverlust, Impotenz, delirante Symptome.

Kontraindikationen: bekannte Überempfindlichkeit, Prostatahyperplasie mit Restharnbildung, unbehandeltes Engwinkelglaukom, Harnretention, Pylorusstenose, paralytischer Ileus, Hypokaliämie, Bradykardie, angeborenes Long-QT-Syndrom,

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten: verstärkte Wirkung anderer zentral dämpfender Arzneimittel, bei gleichzeitiger Verabreichung anderer anticholinerg Substanzen Verstärkung peripherer und zentraler Effekte (cave Delir), irreversible MAO-Hemmer müssen mind. 14 Tage, reversible MAO-Hemmstoffe müssen mind. einen Tag vor Beginn der Behandlung mit Amitriptylin abgesetzt werden, Abschwächung der Wirkung von Guanetidin und Clonidin, gleichzeitige Einnahme von Cimetidin führt zu einer Erhöhung der Amitriptylin Spiegel, keine Kombination mit Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können.

Besonderheiten: Etwa 3 bis 5% der Bevölkerung sind CYP2D6-Poor-Metabolizer. Bei diesen Patienten können dadurch sehr hohe Plasmaspiegel auftreten. Plasmaspiegelbestimmung möglich.

Mirtazapin

Darreichungsform: Filmtabletten, Schmerztabletten, Lösung zum Einnehmen, Konzentrat zum Einnehmen.

Pharmakologische Eigenschaften: Antidepressivum mit antagonistischer Wirkung am präsynaptischen Alpha-2-Rezeptor, noradrenerge und serotonerge Wirkung, sedierende Eigenschaften durch antagonistische Wirkung am Histamin (H1)-Rezeptor, nur geringe anticholinerge Wirkung. Rasche enterale Resorption, Bioverfügbarkeit ca. 50%, max. Plasmaspiegel

nach etwa 2 Stunden. Pharmakokinetik unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Lineare Pharmakokinetik mit Erreichen eines steady state nach 3 bis 4 Tagen. Hepatischer Metabolismus (Cytochrom-P450-System), Elimination über Urin und Fäzes. Mittlere Eliminationshalbwertszeit 20 bis 40 Stunden.

Indikation: Prophylaxe des Kopfschmerzes vom Spannungstyp, depressive Erkrankungen, Schlafstörungen

Praktische Anwendung: einschleichend mit 7,5 bis 15 mg zur Nacht, nach 5 bis 7 Tagen Dosissteigerung auf 15 bzw. 30 mg, bei Bedarf weitere Dosissteigerung bis 60 mg/d. Bei Beendigung der Therapie ausschleichend absetzen.

Nebenwirkungen: Schläfrigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit, Ödeme, Gewichtszunahme, verstärkter Appetit, selten Anstieg der Transaminasen, Knochenmarkdepression.

Kontraindikationen: bei bekannter Überempfindlichkeit, gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern.

Wechselwirkungen: Serumspiegelanstieg von Mirtazapin bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin und CYP3A4-Hemmstoffen wie HIV-Proteasehemmer, Azol-Antimykotika, Erythromycin oder Nefazodon. Serumspiegelabfall von Mirtazapin bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin, Rifampicin und Phenytoin. Zunahme der Gerinnungszeit (INR) bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin.

Venlafaxin

Darreichungsform: Filmtabletten zu 37,5 mg, Retard-Kapseln zu 75 und 150 mg.

Pharmakokinetik: Serotonin/Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (SNRI), gut orale Bioverfügbarkeit, t max. 1 bis 2 Stunden (für den aktiven Metaboliten 2 bis 4 Stunden), HWZ von 7 bis 11 Stunden, Metabolisierung in der Leber und renaler Elimination (Dosisanpassung).

Indikation: Prophylaxe bei chronischem Spannungskopfschmerz und Migräne, insbesondere bei Komorbidität mit Depression und Angsterkrankung.

Praktische Anwendung: Beginn mit 75 bzw. 37,5 mg tgl. einmal tgl., Steigerung



nach 1 Woche auf 150 mg tgl., ggf. weiter auf 225 mg tgl.

Nebenwirkungen: Magen-Darmbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Pancreatitis, Durchfall, Leberenzymerrhöhung, Schwindel, Schlaflosigkeit, Träume, Myoklonien, Mundtrockenheit, Puritus, Blutbildveränderungen, Miktionsstörungen

Kontraindikationen: gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern, schwere Leberfunktionsstörung und Niereninsuffizienz, akutes Koronarsyndrom oder Herzinfarkt, unbehandeltes Glaukom, Kontrolle des Blutdruckes.

Wechselwirkungen: keine Kombination mit MAO-Hemmern, Vorsicht bei anderen serotoninergen Stoffen (Triptanen). Erhöht die Metoprolol-Plasmaspiegel und die Wirkung von Warfarin.

Besonderheiten: bis 75 mg vorwiegend serotoninerge Wirkung erst ab 150 mg auch noradrenerge Wirkung.

Antikonvulsiva

Carbamazepin

Darreichungsform: Tabletten, Retard-Tabletten, Suspension, Saft.

Pharmakologische Eigenschaften: Antikonvulsivum, Hemmung der spannungsabhängigen Natriumkanäle an Nervenzellen, rasche Resorption nach oraler Einnahme, Bioverfügbarkeit 70 bis 85%, max. Plasmaspiegel nach 1 bis 2 Stunden, Halbwertszeit 5 bis 26 Stunden, hepatischer Metabolismus, renale Elimination zu 72% als Metabolit, Erreichen eines steady state nach 2 bis 8 Tagen, Überschreiten der Plazentaschranke, Übergang in die Muttermilch.

Indikation: Trigeminusneuralgie, andere Neuralgien.

Praktische Anwendung: zur Vermeidung von Nebenwirkungen stets einschleichende Dosierung, bei Bedarf unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen auch schnellere Aufsättigung möglich. Mittlere Eindosierungsgeschwindigkeit z. B. 2 x 200 mg retard, Dosis alle 5 Tage um 200 mg erhöhen, mittlere Dosierung 600 bis 1000 mg/d, Maximaldosis ca. 2400 mg/d. Cave: Enzymautoinduktion, ggf. Dosisanpassung nach initialem Erreichen der Erhaltungsdosis notwendig. Bei Beendigung der Therapie ausschleichend absetzen.

Nebenwirkungen: Somnolenz, Sedierung, Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie, Verwirrtheit, Unruhe, allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber bis hin zum Lyell-Syndrom, Blutbildveränderungen (Leukozytose oder Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie, sehr selten auch Agranulozytose und aplastische Anämie), Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Anstieg der Cholestaseparameter und der Transaminasen; Hyponatriämie, gelegentlich mit Flüssigkeitsretention, Ödem, Gewichtszunahme; Osteomalazie durch beschleunigten Metabolismus von 25OH-Cholekalziferol.

Kontraindikationen: Knochenmarkschädigung oder Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte, AV-Block, bekannte Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder trizyklische Antidepressiva, akute intermittierende Porphyrie, gestörter Natriumstoffwechsel, schwere Herz/Leber/Nierenfunktionsstörung, besondere Vorsicht bei Patienten mit myotoner Dystrophie (kardiale Überleitungsstörungen).

Wechselwirkungen: Induktor des CYP-Systems, dadurch Verringerung von Plasmakonzentrationen der Substanzen, die ebenfalls über CYP abgebaut werden (z. B. Clonazepam, Lamotrigin, Topiramal, Valproinsäure, Benzodiazepine, Haloperidol, atypische Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, Tetrazykline, Antimykotika, Propranolol, Theophyllin, Flunarizin, Kortikosteroide, Ciclosporin, Tacrolimus, Warfarin, Phenprocoumon, hormonale Kontrazeptiva). Anstieg der Plasmakonzentration von Carbamazepin bei gleichzeitiger Einnahme von Inhibitoren des CYP-Systems, z. B. Makrolit-Antibiotika, Isoniazid, Kalziumantagonisten, Acetazolamid, Ritonavir, Antimykotika vom Azol-Typ, Nikotinamid, Fluoxetin, Cimetidin. Erhöhte Gefahr symptomatischer Hyponatriämien bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika; verstärkte Elimination von Schilddrüsenhormonen; Gefahr eines toxischen Serotoninsyndroms bei gleichzeitiger Einnahme von Serotoninwiederaufnahmehemmstoffen; erhöhtes Risiko für kardiale Überleitungsstörungen bei gleichzeitiger Einnahme von Antiarrhythmika,

trizyklischen Antidepressiva und Erythromycin. Gefahr der Osteoporose.

Besonderheiten: Cave: Wirkverlust hormoneller Kontrazeptiva möglich. Drug-Monitoring durch Serumspiegelbestimmungen möglich (therapeutischer Spiegel 4 bis 12 mg/l). Aufgrund seiner ausgeprägten Medikamenteninteraktionen nach Möglichkeit Plasmaspiegelbestimmungen der Begleitmedikation soweit möglich. Regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Elektrolyten, Leber- und Nierenwerten in der Eindosierungsphase nach 2 bis 3 Wochen und 6 Wochen, dann bei normalen Werten in größeren Abständen.

Gabapentin

Darreichungsform: Hartkapseln und Filmtabletten.

Pharmakologische Eigenschaften: Antikonvulsivum, hemmt spannungsabhängigen Kalziumkanal, Bioverfügbarkeit einer 300 mg Kapsel ca. 60 %, nicht lineare Pharmakokinetik mit Abnahme der Bioverfügbarkeit bei höheren Dosierungen, orale Resorption unabhängig von der Nahrung, keine Plasmaeiweißbindung, keine hepatische Metabolisierung, renale Elimination

Indikation: Therapie neuropathischer Schmerzen, Trigeminusneuralgie, atypischer Gesichtsschmerz, Zosterneuralgie, chronische Kopfschmerzen (2. Wahl).

Praktische Anwendung: stets einschleichende Aufsättigung z. B. 1 x 300 mg (Tag 1), 2 x 300 mg (Tag 2), 3 x 300 mg (Tag 3 und folgende). In Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen können weitere Dosissteigerungen in 300 mg Inkrementen erfolgen. Maximale Tagesdosis bei normaler Nierenfunktion 3,6 g. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich.

Nebenwirkungen: Somnolenz, Verstärkung sedierender Einflüsse anderer Substanzen (insbesondere Opiate), Schwindelgefühl, Ataxie, Leukopenie, Anorexie oder gesteigerter Appetit, Verwirrheitszustände, Affektlabilität, Depression, Angst, Diplopie, Hypertonie, Ödeme, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschläge, Arthralgien, Myalgien.

Kontraindikationen: bekannte Allergie.

Wechselwirkungen: aufgrund der Pharmakokinetik ohne Metabolismus und re-



naler Ausscheidung in unveränderter Form sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.

Besonderheiten: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz/Dialyse.

Oxcarbacepin

Darreichungsform: Filmtabletten, Suspension zum Einnehmen.

Pharmakologische Eigenschaften: Antikonvulsivum. Wirkung durch den aktiven Metaboliten MHD (10-Monohydroxymetabolit) via Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle und Modulation spannungsaktivierter Kalziumkanäle. Im Vergleich zu Carbamazepin geringere Nebenwirkungen aufgrund fehlender Epoxidbildung. Vollständige Resorption und rasche Metabolisierung. Halbwertszeit von MHD bei normaler Nierenfunktion 10 Stunden. Überwiegend renale Elimination. Erreichen eines steady state innerhalb von 2 bis 3 Tagen.

Indikation: Trigeminusneuralgie, neuropathischer Schmerz.

Praktische Anwendung: stets einschleichend zur Vermeidung von Nebenwirkungen. Bei Bedarf unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen schneller. Mittlere Eindosierungsgeschwindigkeit z. B. 2 x 150 bis 300 mg/d, Dosissteigerung um 300 bis 600 mg wöchentlich, Erhaltungsdosis 600 bis 2400 mg/d, Maximaldosis 2400 mg/d. Bei Beendigung der Therapie ausschleichend absetzen.

Nebenwirkungen: Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Diplopie, Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, Hyponatriämie (rel. häufig!), Verwirrheitszustände, Depression, Apathie, Unruhe, Affektlabilität, Ataxie, Tremor, Nystagmus, Konzentrationschwäche, Gedächtnisstörungen, Hautveränderungen, Alopezie, Akne, Anstieg der Leberenzyme und der alkalischen Phosphatase.

Kontraindikationen: Schwangerschaft und Stillzeit, bekannte Überempfindlichkeitsreaktion, schwere Herzrhythmusstörungen.

Wechselwirkungen: Induktor des CYP-Systems, dadurch Erniedrigung der Plasmakonzentration von Ciclosporin, Tacrolimus, oraler Kontrazeptiva; erhöhte Neurotoxizität von Lithium; Anstieg der Plasmaspiegel von Phenytoin und Phenobarbital.

Besonderheiten: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min Dosis halbieren. Cave: Wirkverlust hormoneller Kontrazeptiva möglich. Vor allem zu Therapiebeginn engmaschige Natriumkontrollen unbedingt erforderlich (Gefahr der Hyponatriämie durch erhöhte renale ADH-Empfindlichkeit). Umstellung von Carbamazepin auf Oxcarbacepin im Verhältnis 1:1,3 bis 1,5 an einem Tag möglich. Nebenwirkungsprofil günstiger als bei Carbamazepin, allerdings häufiger Hyponatriämien.

Topiramate

Darreichungsform: Filmtabletten.

Pharmakologische Eigenschaften: Antikonvulsivum. Wirkmechanismus wahrscheinlich auch über Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, Antagonist am Glutamatrezeptor, GABA-erge Wirkung, Modulation von high-voltage Kalziumkanälen, schwacher Carboanhydrasehemmstoff. Schnelle Resorption nach oraler Einnahme, Spitzenplasmaspiegel nach etwa 2 Stunden, mittlere Halbwertszeit 21 Stunden. Bei normaler Nierenfunktion wird nach ca. 4 Tagen ein steady state erreicht. Bioverfügbarkeit 80%, Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme, 70% unveränderte renale Elimination. Übergang in die Muttermilch.

Indikation: Prophylaxe von Migränekopfschmerzen, Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes (off label). Pseudotumor cerebri (2. Wahl).

Praktische Anwendung: stets einschleichende Dosierung z. B. 0-0-12,5 bis 25 mg 1. Woche, weitere Dosissteigerungen in 12,5- bis 25-mg-Schritten jede Woche. Zieldosis (Migräne-/Clusterkopfschmerzprophylaxe): 50 bis 100 (bis 200) mg/d. Bei Beendigung der Therapie ausschleichend absetzen.

Nebenwirkungen: dosisabhängig Müdigkeit, Schwindel, Parästhesien, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Geschmacksveränderungen, Durchfall, Sprachstörungen, Benommenheit, Gedächtnisstörungen, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Ängstlichkeit, Depression, Gewichtsverlust, Sehstörungen, Stimmungsprobleme, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit.

Kontraindikationen: Relativ: Nephrolithiasis, Einschränkung der Leberfunktion, akute Myopie, sekundäres Engwinkelglaukom, metabolische Azidose, Depressionen. Hereditäre Galaktoseintoleranz, Lactasemangel, Glukose-Galaktose-Malabsorption.

Wechselwirkungen: gelegentlich Anstieg der Phenytoinkonzentration, leichter Abfall von Serumdigoxinspiegeln, möglicherweise leichter Abfall des Lithiumspiegels, daher bei gleichzeitiger Gabe engmaschige Kontrollen. Anstieg der Topiramatspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Hydrochlorothiazid, Propranolol und Diltiazem. Engmaschige Blutzuckerkontrollen bei Diabetikern unter Therapie mit Metformin oder Pioglitazon oder Glibenclamid. Erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierensteinen bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel, die zu einer Nephrolithiasis prädisponieren (Acetazolamid, Triamteren, Zonisamid, Vitamin C > 2 g/d).

Besonderheiten: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

Valproinsäure

Darreichungsform: Tabletten, Kapseln, Dragees, Retard-Kapseln, Retard-Tabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Injektionslösung.

Pharmakologische Eigenschaften: Antikonvulsivum mit komplexer Wirkung (Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle, Verstärkung der GABA-Wirkung infolge Abbauhemmung und Syntheseaktivierung). Schnelle und fast vollständige Resorption nach oraler Einnahme, Bioverfügbarkeit 100%. Max. Serumkonzentrationen werden in Abhängigkeit von der Darreichungsform nach 1 bis 4 Stunden erreicht, Halbwertszeit 4 bis 18 Stunden, Zunahme der Halbwertszeit bei Lebererkrankungen. Erreichen eines steady state der Serumspiegel innerhalb von 3 bis 4 Tagen. Renale Elimination nach hepatischem Metabolismus, Übergang in die Muttermilch.

Indikation: Migräneprophylaxe, Trigeminusneuralgie (3. Wahl).

Praktische Anwendung: einschleichende Dosierung, Retard-Präparaten ist der Vorzug zu geben, Startdosis 150 bis 200 mg retard, Dosis wöchentlich um 150 bis 300



mg steigern, Zieldosis 500 bis 1 200 mg/d, bei der Trigeminusneuralgie eventuell auch höher. Bei Beendigung der Therapie aus-schleichend absetzen.

Nebenwirkungen: Müdigkeit, Schwin-del, Tremor, Haarausfall (reversibel), Ge-wichtszunahme, Hautausschlag, gastroin-testinale Symptome, Thrombozytopenie, Vorsicht bei vorbekannter Lebererkrankung!), Vitamin-D-Resorptionsstörungen (AP-Kontrolle), selten Enzephalopathie,

Kontraindikationen: schwere Leber- und Pankreasfunktionsstörung, akute und chronische Porphyrrie, Blutgerinnungsstö-rungen.

Wechselwirkungen: Zunahme der zen-tral sedierenden Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Barbituraten, Antidepressiva, Neuroleptika, MAO-Hemmern. Vermehrte Blutungsneigung bei gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenobarbital, Phenytoin oder Lamotrigin ist mit einem Anstieg deren Serumspiegel zu rech-nen. Bei Kombination mit Lamotrigin gel-ten besondere Dosierungsrichtlinien. Ab-nahme des Valproatspiegels bei gleichzeiti-ger Einnahme von Carbamazepin oder Phenobarbital.

Besonderheiten: keine Enzymindukti-on, Drug Monitoring durch Serumspiegel-bestimmung möglich. Therapeutischer Plasmaspiegel 50 bis 100 µg/ml. Als i.v.-Ga-be möglicherweise auch zur Akuttherapie der Migräneattacke geeignet. Bei Beginn der Behandlung regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Leberwerten und Gerin-nungsparametern alle 4 Wochen erforder-lich. Verzögerter Wirkungseintritt bei Be-handlung der Trigeminusneuralgie.

Glukokortikoide (z. B. Prednisolon)

Darreichungsform: Tabletten in verschie-den Dosierungen, von einzelnen Formen gibt es auch i.v. Präparationen.

Pharmakologische Eigenschaften: nach oraler Gabe vollständige Resorption (ca. 90%), t max. 1 bis 2 Stunden, HWZ von Prednison und Predinsolon ist kurz (2 bis 4 Stunden), synthetische Kortisone werden zu einem hohen Masse an Albumin gebunden, Inaktivierung über die Leber mit anschlie-

ßender renaler Elimination, Prednison und Prednisolon haben eine vierfache, Dexa-methason eine 25-fache antiphlogistische Potenz, wesentliche Wirkungen von Gluko-kortikoiden sind: Suppression der Hypotha-lamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (reversible Nebennierenrindentropie), Glukoneogenese, Proteinsynthese, Fettumverteilung, Vitamin-D-antagonisti-sche Wirkung via Reduktion der Kalziumre-sorption, Ödeme infolge mineralokortikoi-der Wirkung (bei Kortison), antiallergische, immunsuppressive, antiphlogistische, anti-ödematöse Wirkung.

Praktische Anwendung: Migränestatus 100 bis 250 mg p.o. oder i.v., Einleitung ei-nes Medikamentenzuges: 50 bis 80 mg (1 mg/kg KG) p.o. pro Tag mit rascher Re-duktion über 5 bis 7 Tage, Cluster-Kopf-schmerz: 80 mg p.o./d; Reduktion über 5 bis 10 Tage, alternativ eventuell 500 mg für 5 Tage i.v., Arteriitis temporalis: initial 1 mg je kg KG. Allmähliche Reduktion in Abhän-gigkeit von der BKS. Langzeittherapie! Ab-setzen der Steroide frühestens nach 1 Jahr!

Nebenwirkungen: in der Kurzzeitthera-pie relativ überschaubare Nebenwirkun-gen: Blutzuckererhöhung, Nervosität, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Hyperhidro-sis, selten Auslösung einer Psychose, akutes Glaukom. In der Langzeittherapie viele zum Teil auch gravierende NW: Osteopo-rose, Stammfettsucht, Hypertonie (Natriumretention), Diabetes mellitus, Im-munsuppression, aseptische Knochenne-krosen, Katarakt, endokrine Störungen, Hirsutismus, GI-Nebenwirkungen (Ulze-ra, Pankreatitis).

Kontraindikationen: leiten sich aus den Nebenwirkungen ab, wobei in der Kurz-zeitanwendung vorwiegend die Erhöhung des Blutzuckerspiegels sowie das akute Glaukom zu nennen ist. In der langfristigen Anwendung stehen insbesondere die psy-chiatrischen Nebenwirkungen, die dia-betogene Wirkung, die Immunsuppressi-on, das Cushing-Syndrom und die Osteo-porose im Vordergrund.

Wechselwirkungen mit anderen Medi-kamenten: Rifampicin, Phenytoin, Pheno-barbital schwächen die Wirkung von Korti-son ab, Estrogene und Ketoconazol verstär-ken die Wirkung. Wechselwirkungen kann es auch mit Cumarinen, oralen Antidia-betika, Diuretika geben.

Besonderheiten: bei Behandlung in hö-herer Dosis über längere Dauer immer in Kombination mit „Magenschutz“. In der Langzeittherapie immer Kombination mit einer Osteoporoseprophylaxe! Kontrollen des Augeninnendruckes, Blutdrucks und des Blutzuckerspiegels.

Opioide

Tramadol

Darreichungsform: Tabletten in verschie- denen Dosierungen, Tropfen.

Pharmakologische Eigenschaften: Tra-madol ist als Razemat im Handel und ge-hört weltweit zu den am häufigsten einge-setzten Opioiden. Es ist nur ein schwacher Agonist am µ-Rezeptor. Ein Teil des Trama-dol wirkt direkt analgetisch, mehr als zwei Drittel werden via CYP2D6 in einen akti-ven Metaboliten (O-Demethyltramadol) umgewandelt, der direkt agonistisch am Opioidrezeptor wirkt. Die analgetischen Effekte von Tramadol werden darüber hi-naus über eine Hemmung der Wiederauf-nahme von Noradrenalin und Serotonin erklärt: (+)-Tramadol hemmt vorzugswei-se den Reuptake von Serotonin, (-)-Trama-dol den von Noradrenalin.

Praktische Anwendung: bei primären Kopfschmerzen nicht indiziert, bei sekun-dären Kopfschmerzen (z. B. Hirntumor) bzw. bei zosterbedingten Schmerzen. Do-sierung zu Beginn 2 x 50mg (ret.), lang-same Steigerung bis maximal 600 mg/d möglich.

Nebenwirkungen: Schwindel, Unruhe, Verstopfung, Übelkeit, Sedierung, selten Juckreiz.

Wechselwirkungen mit anderen Medi-kamenten: Verstärkung der Alkoholwir-kung sowie anderer sedierender Medika-mente.

Besonderheiten: keine Kombination mit hochpotenten Opioiden bzw. MAO-Hem-mern (serotoninerges Syndrom).

Tilidin/Naloxon

Darreichungsform: Tabletten in verschie- den Dosierungen, Tropfen, Brausetablet-ten, Ampullen.

Pharmakologische Eigenschaften: Tili-din ist in Deutschland in fixer Kombinati-



on (Kapseln, Tropfen) mit Naloxon im Handel, das bei missbräuchlicher parenteraler Applikation die entsprechende Opioidwirkung antagonisiert. Tilidin ist ein Prodrug. Die eigentliche Wirksubstanz ist das durch oxidative Demethylierung gebildete Nortilidin. Tilidin wird bei der ersten Leberpassage somit aktiviert, Naloxon dagegen wegen seines hohen First-pass-Effektes inaktiviert. Gute Resorption nach oraler Gabe, bei Niereninsuffizienz bei GFK < 20 nicht empfohlen. Bei leberinsuffizienten Patienten ist die fixe Kombination nicht indiziert, da in der insuffizienten Leber zu wenig wirksames Nortilidin gebildet und gleichzeitig Naloxon bei der ersten Leberpassage nicht vollständig deaktiviert wird.

Praktische Anwendung: bei primären Kopfschmerzen nicht indiziert (Ausnahme in seltenen Fällen beim Cluster-Kopfschmerz), bei sekundären Kopfschmerzen (z. B. Hirntumor) bzw. bei zosterbedingten Schmerzen. Dosierung zu Beginn 2 x 50/4 mg (ret.), langsame Steigerung bis maximal 600 mg/48 mg pro Tag möglich.

Nebenwirkungen: Schwindel, Unruhe, Verstopfung, Übelkeit, Sedierung, selten Juckreiz.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten: Verstärkung der Alkoholwirkung sowie anderer sedierender Medikamente.

Besonderheiten: keine Kombination mit hochpotenten Opiaten.

Migräne-/Cluster-Kopfschmerz-Phosphylaxe

Flunarizin

Darreichungsform: 5 mg Kapseln.

Indikation: Migräneprophylaxe.

Pharmakologische Eigenschaften: Kalziumantagonist, leichte antihistaminische Eigenschaften; orale Bioverfügbarkeit variabel, t_{max} 2 bis 4 Stunden, hoher First-pass-Effekt. Zu 90% an Protein gebunden, HWZ etwa 18 Tage.

Praktische Anwendung: gewichtsabhängige Dosierung einmal täglich z. B. Frauen < 50 kg 2,5 mg/d, sonst 5 mg/d, Männer 5 bis 10 mg/d.

Nebenwirkungen: Benommenheit und Müdigkeit in bis zu 20%, Gewichtszunahme (in 11%), Mundtrockenheit, bei längerer Einnahme selten depressive Verstimmung, sehr selten medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom, Galaktorrhoe.

Kontraindikationen: Parkinson-Syndrom in der Vorgeschichte, depressives Syndrom, akute zerebrale Ischämie, Schwangerschaft.

Wechselwirkungen mit anderen Substanzen: Verstärkung von sedierenden Eigenschaften anderer Medikamente.

Lithium

Darreichungsform: Tabletten, Retard-Tabletten.

Pharmakologische Eigenschaften: vollständige Resorption, maximale Plasmaspiegel nach ein bis zwei Stunden, Halbwertszeit 14 bis 24 Stunden, bei älteren Menschen bis 36 Stunden. Steady state nach ca. 5 Tagen. Renale Elimination.

Indikationen: Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerz, Prophylaxe des primären schlafgebundenen Kopfschmerz (off label).

Praktische Anwendung: beginnend mit 2 x 8 bis 12 mmol/d, Dosissteigerung je nach Verträglichkeit unter Kontrolle der Plasmaspiegel. Zielplasmaspiegel 0,6 bis 0,9 mmol/l.

Nebenwirkungen: Tremor, Akne, Ödeme, Gewichtszunahme, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Nierenschäden, Polyurie.

Kontraindikationen: Herzinsuffizienz, Morbus Addison, gestörter Natriumhaushalt, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit.

Besonderheiten: Bei Verwendung von Retard-Präparaten kann durch Gabe von zwei Drittel der Tagesdosis am Abend oft eine bessere Verträglichkeit erzielt werden. Vor Einleitung der Therapie Bestimmung von Kreatinin-Clearance, Schilddrüsenparametern (einschl. Messung des Halsumfangs), Blutdruck, Puls, EKG und EEG-Kontrolle). Therapeutischer Spiegel 0,3 bis 1,3 mmol/l, Spiegelkontrollen in den ersten 4 Wochen einmal wöchentlich. Salzarme Kost führt zum Anstieg des Lithiumspiegels. Cave: Lithiumintoxikation bei fieberhaften Infekten, unzureichender Flüssigkeitszufuhr.

Metoprolol

Darreichungsform: Tabletten, Filmtabletten, Retard-Tabletten (Injektionslösung).

Pharmakologische Eigenschaften: Beta-blocker (Beta1:Beta2 = 20:1) ohne intrinsische Aktivität. Geringe sympathoadrenerge Stimulation des Herzens (negativ-ino-trop, bathmotrop, chronotrop, dromotrop, Beta1-Wirkung). Abnahme des kardialen Sauerstoffverbrauchs und des Herzminutenvolumens, Arteriolenenerweiterung, Bronchokonstriktion, Uteruskontraktion, Abnahme der Glykogenolyse, verminderte Insulinfreisetzung, verminderte Reninspiegel, vollständige Resorption nach oraler Applikation. Bioverfügbarkeit 35%, vorwiegend oxidativer Metabolismus in der Leber. 2 von 3 Hauptmetaboliten haben schwach betarezeptorblockierende Wirkung. Elimination überwiegend renal. Metoprolol ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

Indikation: Prophylaktische Behandlung der Migräne mit und ohne Aura.

Praktische Anwendung: grundsätzlich einschleichende Dosierung vor allem bei Patienten mit Neigung zu arterieller Hypotonie! Zum Beispiel 0-0-25 bis 50 mg erste Woche, 25 bis 50-0-25 bis 50 mg zweite Woche, 50-0-50 bis 100 mg dritte Woche. Ziel-tagesdosis zur Migräneprophylaxe 100 bis 200 mg. Bei Beendigung der Therapie ausschleichend absetzen.

Nebenwirkungen: Müdigkeit, Verstärkung eines AV-Blocks, periphere Durchblutungsstörungen, Bradykardie, Orthostasereaktion, Bronchokonstriktion, Hypoglykämieeignung, Diarrhö, Schlafstörung, Verschlechterung einer Psoriasis.

Kontraindikationen: Bradykardie, Asthma bronchiale, rel. Diabetes mellitus, rel. Psoriasis.

Wechselwirkungen: bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin oder oralen Antidiabetika kann das Auftreten einer Hypoglykämie verschleiert werden. Verstärkung der Wirkung anderer blutdrucksenkender Medikamente, keine Kombination mit Verapamil oder Diltiazem. Besondere Überwachung bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arrhythmika. Anstieg der Metoprololspiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptorantagonisten, Antide-



pressiva, Antipsychotika. Interaktion mit Celecoxib möglich (140). Abnahme der blutdrucksenkenden Wirkung von Metoprolol bei gleichzeitiger Einnahme von Indometacin oder Rifampicin. Anstieg des Metoprololspiegels bei gleichzeitiger Einnahme von Zimetidin, Clomipramin, Amiodaron, Chinidin, Haloperidol, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmstoffen. Keine Kombination mit Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ (totaler AV-Block möglich!).

Gegenanzeigen: bekannte Überempfindlichkeit, AV-Block 2. und 3. Grades, Sick-Sinus-Syndrom, höhergradige SA-Blockierungen, Schock, Bradykardie (Herzfrequenz < 50/min), Hypotonie, Azidose, Spätstadium peripherer Durchblutungsstörungen, bronchiale Hyperreagibilität, instabile dekompensierte Herzinsuffizienz.

Triptane

Almotriptan

Darreichungsform: Tabletten.

Pharmakokinetik: selektiver 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist selektive Konstriktion intrakranieller Gefäße während einer Migräneattacke, Reduzierung der neurovasculären Entzündung durch Hemmung der Freisetzung von vasodilatierenden Neuropeptiden. Orale Bioverfügbarkeit ca. 70%, maximale Plasmakonzentrationen nach 1,5 bis 3 Stunden, Eliminationshalbwertszeit 3,5 Stunden, Ausscheidung zu 75% über den Urin, 25% der Elimination erfolgt nach hepatischer Metabolisierung (beteiligte Enzyme: Cytochrom P450, Monoaminoxidase A) über die Fäzes. Plasmaspiegel sind von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig.

Indikation: Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura.

Praktische Anwendung: 12,5 mg per os, max. 25 mg/24 h, Dosisanpassung nur bei schwerer Nierenfunktionsstörung (max. Tagesdosis 12,5 mg).

Nebenwirkungen: Engegefühl im Bereich von Brust und Hals, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Mundtrockenheit. Bei Einnahme an mehr als 10 Tagen im Monat

Gefahr des triptaninduzierten Kopfschmerz.

Kontraindikationen: unbehandelte arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, pAVK, TIA oder Schlaganfall, multiple vasculäre Risikofaktoren, schwere Leberfunktionsstörung.

Wechselwirkungen: keine Kombination mit Ergotaminderivaten und anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten. Rezeptfrei erhältlich.

Eletriptan

Darreichungsform: Filmtabletten.

Pharmakokinetik: selektiver 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist, zusätzlich mäßige Affinität zu 5-HT_{1A/2B/4E/7}-Rezeptoren, absolute orale Bioverfügbarkeit ca. 50%, lineare Pharmakokinetik, Plasmahalbwertszeit ca. 4 Stunden. Überwiegend hepatische Metabolisierung via CYP3A4 (Cytochrom P450 System). Plasmaspiegel sind von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig.

Indikation: Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura.

Praktische Anwendung: 40 mg per os (max. Tagesdosis 80 mg).

Nebenwirkungen: Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Benommenheit, Kribbeln, erhöhter Muskeltonus, Schwindel, Palpitationen, Tachykardie, Flush, Engegefühl im Hals, Dyspnoe, Gähnen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Schwitzen, Rückenschmerzen, Myalgie, Wärmegefühl, Schwächegefühl, Beschwerden im Brustbereich, Frösteln. Bei Einnahme an mehr als 10 Tagen im Monat Gefahr des triptaninduzierten Kopfschmerz.

Kontraindikationen: schwere Leberfunktionseinschränkung oder schwere Nierenfunktionseinschränkung, mittelschwere oder schwere Hypertonie, unbehandelte leichte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Prinz-Metall-Angina, signifikante Arrhythmien, Herzinsuffizienz, pAVK, Z. n. TIA oder Schlaganfall,

Wechselwirkungen: keine Kombination mit Ergotaminderivaten oder anderen HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten. Interaktion mit CYP3A4-Hemmern, daher keine Kom-

bination mit Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir.

Besonderheiten: Im Gegensatz zu den anderen HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten ist Eletriptan kein Substrat der Monoaminoxidase, daher sind keine Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern zu erwarten.

Frovatriptan

Darreichungsform: Filmtabletten.

Pharmakokinetik: selektiver 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist, zusätzlich mäßige Affinität zu 5-HT_{1A/2B/4E/7}-Rezeptoren, absolute orale Bioverfügbarkeit ca. 20 bis 30%, t max. 2 bis 3 Stunden, lineare Pharmakokinetik, Plasmahalbwertszeit ca. 26 Stunden. Hepatische Metabolisierung via CYP1A2 und renal, sodass das eine System für das andere kompensieren kann. Plasmaspiegel sind von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig.

Indikation: Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura, Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne.

Praktische Anwendung: 2,5 mg per os (max. Tagesdosis 5 mg).

Nebenwirkungen: selten und eher nur gering ausgeprägt Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Benommenheit, Kribbeln, erhöhter Muskeltonus, Schwindel, Palpitationen, Tachykardie, Flush, Engegefühl im Hals, Dyspnoe, Gähnen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Schwitzen, Rückenschmerzen, Myalgie, Wärmegefühl, Schwächegefühl, Beschwerden im Brustbereich, Frösteln. Bei Einnahme an mehr als 10 Tagen im Monat Gefahr des Triptan-induzierten Kopfschmerz.

Kontraindikationen: schwere Leberfunktionseinschränkung oder schwere Nierenfunktionseinschränkung, schwere Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Prinz-Metall-Angina, signifikante Arrhythmien, Herzinsuffizienz, pAVK, Z. n. TIA oder Schlaganfall.

Wechselwirkungen: keine Kombination mit Ergotaminderivaten oder anderen HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten. Ansonsten keine wesentlichen Interaktionen.

Besonderheiten: sehr großer Sicherheitsbereich (1 bis 100 mg), längste Halbwertszeit aller Triptane.



Naratriptan

Darreichungsform: Tabletten.

Pharmakokinetik: selektiver 5-HT_{1B}/1D-Rezeptoragonist, Bioverfügbarkeit um 70%, Wirkungseintritt nach einer Stunde, Halbwertszeit 6 Stunden, überwiegend renale Elimination. Plasmaspiegel sind von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig.

Indikationen: Migräneattacke, Cluster-Kopfschmerzprophylaxe (off label).

Praktische Anwendung: 2,5 mg per os, max. 5 mg/24 h.

Nebenwirkungen: Engegefühl im Bereich von Brust und Hals, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl, lokale Reaktion an der Einstichstelle, Müdigkeit, Schwindel. Bei Einnahme an mehr als 10 Tagen im Monat Gefahr des triptaninduzierten Kopfschmerz.

Kontraindikationen: unbehandelte arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, pAVK, TIA oder Schlaganfall, multiple vasculäre Risikofaktoren, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörung.

Wechselwirkungen: keine Kombination mit Ergotaminderivaten und anderen 5-HT_{1B}/1D-Rezeptoragonisten. Keine Kombination mit MAO- oder Serotonin-Reuptakehemmstoffen.

Besonderheiten: im Vergleich zu anderen Triptanen verzögerter Wirkeintritt, aber längere Halbwertszeit. Nebenwirkungen häufig etwas geringer als bei anderen Triptanen. Rezeptfrei erhältlich.

Rizatriptan

Darreichungsform: Filmtabletten, Schmerztabletten.

Pharmakologische Eigenschaften: selektiver 5-HT_{1B}/1D-Rezeptoragonist, selektive Konstriktion intrakranieller Gefäße während einer Migräneattacke, Reduzierung der neurovaskulären Entzündung durch Hemmung der Freisetzung von vasodilatierenden Neuropeptiden. Mittlere orale Bioverfügbarkeit 40 bis 45%, Metabolisierung über die Monoaminoxidase A. Keine pharmakologisch aktiven Metabolite. Plasmahalbwertszeit 2 bis 3 Stunden, überwiegend renale Elimination. Plasma-

spiegel sind von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig.

Indikation: Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura.

Praktische Anwendung: 10 mg per os, max. 20 mg/24 h. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Propranolol 5 mg per os, max. 10 mg/d.

Nebenwirkungen: Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte Aufmerksamkeit, Zittern, Palpitation, Tachykardie, Hitzewallung, Atemnot, Rachenbeschwerden, Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen, Durchfall, Hitzegefühl mit Hautrötung, Schwitzen, Schweregefühl in bestimmten Körperregionen, Nackenschmerzen, Bauch- oder Brustschmerzen. Bei Einnahme an mehr als 10 Tagen im Monat Gefahr des triptaninduzierten Kopfschmerz.

Kontraindikationen: Schwere Leberfunktionseinschränkung, schwere Niereninsuffizienz, mäßige oder schwere arterielle Hypertonie, unbehandelte leichte arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Prinz-Metall-Angina, pAVK, Raynaud-Syndrom, TIA oder Schlaganfall, multiple vasculäre Risikofaktoren.

Wechselwirkungen: keine Kombination mit Ergotaminpräparaten, anderen 5-HT_{1B}/1D-Rezeptoragonisten, MAO-Hemmern (zwischen der Einnahme eines MAO-Hemmers und Rizatriptan müssen 2 Wochen liegen). Anstieg der Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Propranolol (Dosisreduktion).

Besonderheiten: Resorption verzögert sich bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme um etwa eine Stunde.

Sumatriptan

Darreichungsform: Tabletten, Nasenspray, Suppositorien, Autoinjektor.

Pharmakologische Eigenschaften: Sumatriptan ist ein selektiver 5-HT_{1B}/1D-Rezeptoragonist. Sumatriptan wird nach s.c. Injektion fast vollständig resorbiert mit maximalen Serumspiegeln ca. 25 Minuten nach s.c. Applikation. Nach oraler Applikation wird Sumatriptan mit einer mittleren absoluten Bioverfügbarkeit von etwa 14% resorbiert, wobei die Resorption nicht durch die Gastroparese, die meist im

Rahmen einer Migräneattacke auftritt, beeinträchtigt werden soll. Plasmaspiegel sind von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig.

Indikationen: Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura, Therapie der Cluster-Kopfschmerzattacke.

Praktische Anwendung: Migräne 50 bis 100 mg p.o., max. 300 mg/24 h p.o. (Standardtherapie), 25 mg Supp, max. 2 Supp/24 h, 20 mg nasal, max. 2 Nasensprays in 24 h (Erwachsene), 10 mg nasal, max. Nasensprays in 24 h (Jugendliche ab 12. LJ) 6 mg s.c., max. 12 mg/24 h, Cluster 6 mg s.c., max. 12 mg/24 h.

Nebenwirkungen: Engegefühl im Bereich von Brust und Hals, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl, lokale Reaktion an der Einstichstelle, Müdigkeit, Schwindel. Bei Einnahme an mehr als 10 Tagen im Monat Gefahr des triptaninduzierten Kopfschmerz.

Kontraindikationen: unbehandelte arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, pAVK, TIA oder Schlaganfall, multiple vasculäre Risikofaktoren, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörung.

Wechselwirkungen: keine Kombination mit Ergotaminderivaten, anderen 5-HT_{1B}/1D-Rezeptoragonisten oder MAO-Hemmstoffen.

Besonderheiten: erste subkutane Gabe muss unter Aufsicht eines Arztes erfolgen.

Zolmitriptan

Darreichungsform: Tabletten, Schmelztabletten, Nasenspray

Pharmakologische Eigenschaften: selektiver 5-HT_{1B}/1D-Rezeptoragonist, selektive Konstriktion intrakranieller Gefäße während einer Migräneattacke, Reduzierung der neurovaskulären Entzündung durch Hemmung der Freisetzung von vasodilatierenden Neuropeptiden. Rasche Resorption zu 64%, Bioverfügbarkeit 40%, Halbwertszeit 2,5 bis 3 Stunden, Wirkeintritt per os nach 20 bis 30 Minuten. Hepatischer Metabolismus, renale Elimination zu ca. 60%. Plasmaspiegel sind von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig,



Indikationen: Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura, Akutbehandlung der Cluster-Attacke (nur Nasenspray).

Praktische Anwendung: Migräne 2,5 bis 5 mg per os (max. 10 mg/d). 2,5 bis 5 mg Nasenspray (max. 10 mg/d). Cluster 5 mg Nasenspray (max. 10 mg/d).

Nebenwirkungen: Engegefühl im Bereich von Brust und Hals, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl, lokale Reaktion an der Einstichstelle, Müdigkeit, Schwin-

del, bei nasaler Applikation Störung des Geschmacksempfindens. Bei Einnahme an mehr als 10 Tagen im Monat Gefahr des triptaninduzierten Kopfschmerz.

Kontraindikationen: unbehandelte arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, pAVK, TIA oder Schlaganfall, multiple vasculäre Risikofaktoren, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörung.

Wechselwirkungen: keine Kombination mit Ergotaminderivaten, anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten, bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, Cimetidin und spezifischen CYP-1A2-Hemmern wie z. B. Fluvoxamin/Chinolone Maximaldosis. 5 mg/24 h.

Besonderheiten: Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance < 15 ml/min, Dosisanpassung bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion.