

# Neues zu Kopfschmerzen 2013 – ein Update

## What's New in Headache 2013? – An Update

### Autoren

M. Obermann, D. Holle, S. Nägel, K. Rabe, Z. Katsarava, H.-C. Diener

### Institut

Klinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, Universitätsklinikum Essen

### Schlüsselwörter

- Kopfschmerzen
- Migräne
- Spannungskopfschmerz
- Cluster-Kopfschmerz
- Trigeminusneuralgie

### Keywords

- headache
- migraine
- tension-type headache
- cluster headache
- trigeminal neuralgia

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1345195>  
 Online-Publikation: 29.7.2013  
 Akt Neurol 2013; 40: 393–399  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0302-4350

### Korrespondenzadresse PD Dr. Mark Obermann

Klinik für Neurologie  
 und Westdeutsches  
 Kopfschmerzzentrum  
 Universitätsklinikum Essen  
 Hufelandstraße 55  
 45122 Essen  
 Mark.Obermann@uk-essen.de

### Zusammenfassung

Im letzten Jahr hat sich die Neuromodulation des N. occipitalis major aber auch des Ganglion sphenopalatinum bei chronischer Migräne und therapierefraktärem Cluster-Kopfschmerz weiter etabliert. Obwohl diese neuen Therapieoptionen ihre Kinderkrankheiten noch nicht vollständig abgelegt haben, ergänzen sie das therapeutische Spektrum in der Therapie von sonst bereits austherapierten Patienten deutlich. Die Nervus occipitalis-Blockade erweist sich zunehmend als probate Therapie des episodischen Clusterkopfschmerzes als Überrückung bis die klassischen Prophylaktika wie Verapamil, Topiramat und Lithium anfangen zu wirken. Darüber hinaus gibt es gerade in der akuten Migränetherapie zwar keine wirklich neuen Medikamente, aber es wurden einige interessante Arbeiten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von verschiedenen Kombinationstherapien vorgestellt. Die Kombination von Triptanen mit SSRI/SNRI zum Beispiel ist deutlich weniger risikobehaftet ein serotonerges Syndrom auszulösen als theoretisch angenommen, so dass die ohnehin schon häufig angewandte Kombination dieser Medikamentengruppen sicher ist. Eine Kombination von mehreren Migräneprophylaktika ist hingegen nicht sinnvoll da es keine bessere Wirkung erbringt als die Monotherapie.

### Einleitung

Diese Übersicht fasst die neuesten Forschungsarbeiten aus dem erweiterten vergangenen Jahr von Ende 2011 bis Anfang 2013 zusammen und konzentriert sich hierbei auf die Arbeiten die aktuell oder potentiell unser Verständnis der Diagnose und Therapie unterschiedlichen Kopfschmerzkrankungen verändern könnten. Das Forschungsumfeld im Bereich Kopf- und Ge-

### Abstract

Neurostimulation of not only the greater occipital nerve (GON) but also the sphenopalatine ganglion has become more and more established as technique for the treatment of chronic migraine and treatment refractive chronic cluster headache. Even though, some technical issues remain to be solved in these new techniques, they considerably broaden the therapeutic spectrum for these chronic and otherwise therapy resistant patients. Blockade of the occipital nerve seems to be another very promising option in the treatment of episodic cluster headache in order to bridge the time span until conventional prophylactic medication such as verapamil, lithium and topiramate starts to work. Moreover, there are a few new findings in acute migraine therapy, even though no new drug developments have made any further progress in this regard. Efficacy and safety data of combination therapy in acute migraine were provided and it was demonstrated that serotonergic syndrome following the combination of triptans and SSRI/SNRI is much less probable to occur than theoretically suspected. Combination of migraine prophylactic medications on the other hand does not seem reasonable as they do not have an additive efficacy compared to monotherapy.

sichtsschmerzen ist weiterhin sehr aktiv und die Bemühungen um ein besseres Verständnis der Pathophysiologie, Epidemiologie und Therapie werden auf einem hohen Forschungsniveau von verschiedenen Arbeitsgruppen in Europa, Südostasien und Nordamerika vorangetrieben. Das wichtigste Ereignis des letzten Jahres nicht nur für den Kopfschmerzbereich sondern für das weltweite Gesundheitswesen war die Veröffentlichung der „Global Burden of Disease Study

2010“. Alle 10 Jahre berichtet die Weltgesundheitsorganisation über gesundheitliche und sozial-ökonomische Beeinträchtigungen, die weltweit durch verschiedene Erkrankungen hervorgerufen werden. In einer 34 Seiten langen Publikation werden 291 Erkrankungen hinsichtlich deren Prävalenz, Inzidenz, Morbidität und Mortalität analysiert. Darauf basierend wurde eine Rangliste erstellt, wobei Migräne und Kopfschmerzkrankungen insgesamt auf Platz 7 stehen [1]. Das ist ein sehr wichtiges Signal und Werkzeug für uns, Neurologen und Kopfschmerzexperten im Gespräch mit Allgemein- und Hausärzten, gesundheitspolitischen Organisationen und Selbsthilfegruppen darüber, dass Migräne, Spannungskopfschmerz und chronische Kopfschmerzen inklusive Medikamentenübergebrauchskopfschmerz häufig sind, dass sie das Leben von Patienten und deren Familien deutlich beeinträchtigen und dass diese Patienten schlichtweg unterversorgt sind, sowohl in Deutschland als auch in Europa und Weltweit [2–4].

## Epidemiologie

Die Anerkennung von Migräne und Kopfschmerzen durch die WHO war auch dadurch bedingt, dass im letzten Jahr eine ganze Reihe von großen populationsbasierten Untersuchungen veröffentlicht wurden, darunter aus großen Ländern wie Russland, China oder Indien. In China wurde eine populationsbasierte Stichprobe von ca. 5000 Menschen untersucht mit einer bemerkenswert hohen Responstrate von 91 %. Die Ein-Jahres-Prävalenz von Migräne lag bei 9,3%, vom Spannungskopfschmerz bei 10,8% und von chronischen Kopfschmerzen bei 1,0%. Alle 3 Kopfschmerztypen verursachten eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und jährliche Gesamtkosten von 672,7 Milliarden USD [5]. Eine Türkische Studie untersuchte 6000 Familien in 21 Städten und ermittelte die Ein-Jahres-Prävalenz der Migräne mit 16,4% und von Spannungskopfschmerz 5,1%. Die letzte Zahl ist sicherlich niedrig, zählt man jedoch die Prävalenz von 9,5% von wahrscheinlichem Spannungskopfschmerz dazu, entspricht diese den Angaben der internationalen Literatur [6]. In Russland wurden landesweit ca. 2000 Menschen untersucht. Hier fand sich eine Ein-Jahres-Prävalenz der Migräne bei ca. 20%, und viel wichtiger eine sehr hohe Prävalenz von chronischen Kopfschmerzen von ca. 10% [7]. Bemerkenswert war die Assoziation von chronischem Kopfschmerz mit niedrigem sozio-ökonomischen Status und fehlender adäquater medizinischer Versorgung. An dieser Stelle sollten wir uns in Deutschland keineswegs selbstzufrieden zurücklehnen, denn auch in Europäischen Ländern mit einer sehr guten und vor allem mit freiem Zugang zur medizinischen Versorgung wie zum Beispiel in Deutschland sind viele Menschen mit Migräne unterdiagnostiziert und unterversorgt [3].

In einer großen populationsbasierten epidemiologischen Studie des Deutschen Kopfschmerzkonsortiums mit 10000 Personen wurden Prävalenzen von primären Kopfschmerzsyndromen in der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands ermittelt. Die Prävalenz von episodischer Migräne lag bei 12,5%, des episodischen Spannungskopfschmerzes bei 11,9%, Prävalenz von allen chronischen Kopfschmerzen lag bei 2,6%, von chronischer Migräne 1,1% [2]. Eine große Dänische Zwillingsstudie berichtete die Jahresprävalenz von Migräne sei 25% [1]. Glaubt man dieser Studie, so ist die Prävalenz von Migräne in Dänemark im Vergleich zu 1994 deutlich gestiegen. Und zuletzt sei noch die EUROLIGHT-Studie erwähnt, die durch Kopfschmerzen verursachten direk-

ten und indirekten Kosten in 14 Europäischen Ländern ermittelte. Im Durchschnitt liegen die Kosten für einen Patienten mit Migräne bei 1222 Euro pro Jahr [1].

## Risikofaktoren und Komorbiditäten

Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren von Kopfschmerzchronifizierung rücken immer weiter in den Fokus. Es ist ein Trend der Zeit und der Verfügbarkeit von großen prospektiven Studien, die anhand von großen longitudinalen Untersuchungen unser Wissen über Kopfschmerzen bereichern. In einer Studie des Deutschen Kopfschmerzkonsortiums konnten wir anhand einer populationsbasierten Stichprobe von 10000 Menschen nachweisen, dass chronische Kopfschmerzen mit chronischen Rückenschmerzen assoziiert sind. Diese Erkenntnis bestätigt zum einen eine allgemein bekannte klinische Beobachtung und unterstützt zum anderen die These der zentralen Faszitierung der gesamten Schmerzverarbeitung bei chronischen Schmerzzuständen [8]. Die „American Migraine Prevalence and Prevention Study“ berichtete, dass starke Übelkeit häufiger mit starken Migräneattacken assoziiert ist und dass, die Übelkeit zusätzlich zum Kopfschmerz zur Beeinträchtigung und Minderung der Lebensqualität beiträgt [9]. Die Analyse der „Physician’s Health Study“ ergab eine Assoziation von Migräne und dem Restless Legs Syndrom (OR=1,2, 95% CI 1,04–1,38). Der pathophysiologische Zusammenhang hier beruht wohl auf einer gemeinsamen genetischen Disposition und zwar gebunden an das Chromosom 14q21. Störung der dopaminergen Transmission in beiden Erkrankungen stellt eine alternative bzw. additive Erklärungsmöglichkeit dar [10,11]. Die gleiche Gruppe, aber auch andere Autoren propagierten in den letzten Jahren die These einer vaskulären Dysfunktion bei Migräne und dem damit verbundenen Risiko für kardio- und neurovaskuläre Erkrankungen. Eine große Fallkontrollstudie aus Holland konnte nun keine Assoziation von Migräne mit Arteriosklerose nachweisen [12]. Die gleiche Gruppe veröffentlichte die Nachbeobachtungsdaten 9 Jahre nach der ersten CAMERA-Studie. Zur Erinnerung: die CAMERA-Studie untersuchte eine populationsbasierte Stichprobe klinische und MR-Tomografisch und fand eine positive Assoziation zwischen Migräne mit Aura und klinisch stummen vaskulären Veränderungen überwiegend im posterioren Stromgebiet. Nun fand sich nach 9 Jahren eine Zunahme dieser Läsionslast bei Frauen mit Migräne (OR 2,1 95%CI 1,0–4,1). Ob diese Erkenntnis klinisch relevant ist wird sich in den nächsten Jahrzehnten herausstellen.

## Akuttherapie der Migräne

Die meisten Migränepatienten behandeln ihre Migräneattacken erfolgreich mit Analgetika, NSAR und Triptanen. Oftmals stellt sich allerdings die Frage, ob durch fixe Kombinationspräparate der Effekt des Einzelpräparates noch gesteigert werden kann und falls dies der Fall sein sollte, inwieweit es sich dabei um synergistische, additive oder nur sub-additive Effekte handelt. Moore et al. untersuchten in diesem Zusammenhang folgende Kombinationspräparate: a) Ibuprofen und Paracetamol; b) Tramadol und Paracetamol; c) Sumatriptan und Naproxen [13]. In ihrer Studie stellen die Autoren ein Modell vor, anhand dessen die Effekte von Substanzen in Kombinationstherapien untersucht werden können. Die berichteten Ergebnisse belegen am ehesten synergistische Effekte der genannten Kombinations-

therapie. Diese Studie stellt ein gutes Konzept vor, um in Zukunft die Wirksamkeit von Kombinationstherapie besser untersuchen zu können [13].

In einer weiteren Studie zur Wirksamkeit von Kombinationspräparaten wurden die Daten der Thomapyrin-Studie [14] in einer Post-hoc-Subgruppen-Analyse erneut ausgewertet [15]. Dabei wurde untersucht, ob eine Dreierkombination aus ASS, Paracetamol und Koffein auch bei Patienten mit starken Kopfschmerzattacken wirksam ist. Als Kriterien für das Vorliegen einer starken Kopfschmerzattacke galten eine Kopfschmerzbedingte erheblichen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten sowie ein Erreichen von >48 mm von 100 mm auf der visuellen Schmerzintensitätsskala. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zur 50%igen Schmerzreduktion untersucht. 137 Patienten mit starken Kopfschmerzattacken wurde dabei mit der Dreierkombination behandelt, 42 dagegen erhielten Plazebo. Die durchschnittliche Kopfschmerzstärke lag bei 77,8 mm ± 13,4 mm auf der visuellen Analogskala. In der mit der Dreierkombination behandelten Patientengruppe lag der Median für den primären Endpunkt (Zeit bis zur 50%igen Schmerzreduktion) bei 1 Stunde 24 min. In der Plazebogruppe dagegen dauerte es 2 Stunden 19 min bis zu einer 50%igen Reduktion der Kopfschmerzintensität. Damit war die Dreierkombination einer Plazebothherapie überlegen (p=0,0008). Auch für den untersuchten sekundären Endpunkt Schmerzfreiheit ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Dreierkombination. So wurde dieser in der Therapiegruppe im Median nach 2 Stunden 38 min erreicht, wohingegen dies nach Einnahme von Plazebo mehr als 4 Stunden dauerte. Über 80% der Patienten gaben 2 Stunden nach Einnahme der Dreierkombination keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten mehr an, in der Plazebogruppe wurde dies nur von etwas mehr als 50% der Patienten berichtet. Leider kann man die Studie nicht ohne weiteres auf alle Migränepatienten verallgemeinern, weil es sich hierbei um eine post-hoc-Analyse der Responder der ursprünglichen Thomapyrin-Studie handelt [15]. Trotzdem sind die Ergebnisse gerade für Patienten interessant die gut auf Analgetika ansprechen. Allerdings sollte bei der Einnahme von Mischpräparaten, die Koffein enthalten immer auch beachtet werden, dass bei hoher Einnahmefrequenz (> 30 Dosen/Monat) eine erhebliche Gefahr für die Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes besteht.

In der Behandlung von Migräne wird man häufig mit der Tatsache konfrontiert, dass Patienten aufgrund einer gleichzeitig vorhandenen depressiven Störung selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) einnehmen. Hier stellt sich die Problematik, dass in der Vergangenheit diskutiert wurde, ob bei gleichzeitiger Einnahme eines Triptans, ein potentiell tödliches Serotonin-Syndrom entstehen kann. In diesem Zusammenhang hatte die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) vor einer gleichzeitigen Einnahme dieser beiden Substanzklassen gewarnt. Sclar et al. analysierten nun in der vorliegenden Studie die Verschreibungsdaten niedergelassener Ärzte in den USA, wobei die Daten vor und nach der Warnung der durch die FDA vorlagen [16]. Ingesamt wurden die Daten von 1.319.763 Patienten evaluiert die gleichzeitig ein Rezept über ein Triptan und ein SSRI oder SNRI bekamen. Dabei konnte sogar beobachtet werden, dass trotz der Warnung durch die FDA sich die gleichzeitigen Verschreibungen von Triptanen und SSRI/SNRI sogar noch um 90% erhöhten. In den untersuchten Zeiträumen wurde kein einziger Fall eines serotonergen Syndroms gemeldet. Es ist daher davon auszugehen, dass allenfalls ein sehr geringes Risiko für ein

serotonerges Syndrom bei der gleichzeitigen Einnahme von Triptanen und SSRI/SNRI im normalen klinischen Gebrauch besteht [16].

Ein weiter wichtiger Aspekt, der zur Wirksamkeit eines Schmerzmittels insbesondere der Triptane in der Migränetherapie beiträgt ist der Zeitpunkt, zu dem die Medikation eingenommen wird. Obgleich es klare Therapieempfehlungen gibt, Akutmedikation so früh wie möglich einzunehmen, halten sich viel Patienten nicht an diese Empfehlung. Gründe hierfür sind vielfältig. So hoffen z.B. viele Patienten darauf, dass sich Migräneattacken von alleine zurückbilden oder wollen insbesondere Triptane für schwere Migräneattacken reservieren. Die „TEMPO-Studie“ untersuchte diese Fragestellung jetzt nochmals in einem der normalen Behandlungssituation nachempfundenen Setting bei niedergelassenen Neurologen [17]. Dabei wurden insgesamt 210 Patienten zunächst instruiert, den Ablauf ihrer Migräneattacken genau mittels Kopfschmerztagebuch zu dokumentieren (u.a. Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Einnahme, 2 Stunden und 24 Stunden nach Einnahme, Allodynie, Wiederkehrkopfschmerz, Begleitsymptome). Dabei wurden 3 Migräneattacken pro Patient erfasst. Im weiteren Verlauf wurden die Patienten, die ihr Triptan erst später als 1 Stunde nach Beginn der Kopfschmerzen einnahmen angehalten, ihre normale Medikation bei den nächsten 3 folgenden Migräneattacken innerhalb einer Stunde einzunehmen. 65 Patienten hatten die notwendige Dokumentation vorgenommen und zudem anfangs ihr Triptan später als 2 Stunden eingenommen. Von diesen konnten schließlich 42 Patienten ausgewertet werden, die übrigen änderten trotz Empfehlung ihren Einnahmemodus nicht. Durch frühere Einnahme von Akutmedikation konnte der Anteil der Patienten, die nach 2 Stunden über eine deutliche Besserung der Kopfschmerzintensität berichteten von 66,7% auf 80,5% angehoben werden [17]. Die TEMPO-Studie unterstreicht nochmals die Wichtigkeit für die frühe Einnahme eines Triptans in der Migränetherapie. Diese Problematik sollte mit Patient genau besprochen werden, um z.B. unnötigen Präparatwechsel zu vermeiden. Es erscheint daher wichtig, den Patienten genau zum Einnahmezeitpunkt zu befragen um eine optimale Therapie sicherzustellen.

### Prophylaxe der Migräne



Mit Betablocker, Topiramat und Amitriptylin liegen prophylaktisch wirksame Medikamente vor, die für die Behandlung der meisten Patienten eine gute Therapieoption darstellen. Allerdings können diese Präparate aufgrund vorliegender Komorbiditäten (z.B. Depression, kardiovaskuläre Erkrankungen) oder auftretender Unverträglichkeiten bzw. Nebenwirkungen nicht bei allen Patienten eingesetzt werden. Es ist daher sinnvoll und notwendig auch andere Präparate bezüglich ihrer Wirksamkeit in der prophylaktischen Therapie der Migräne zu untersuchen. Es liegt nun eine neue Studie zur Wirksamkeit von Pregabalin in der prophylaktischen Therapie der Migräne vor. In dieser offenen unkontrollierten prospektiven Studie wurden insgesamt 47 Patienten eingeschlossen, die unter 4 oder mehr Migräneattacken pro Monat litten [18]. Die Patienten erhielten 300 mg Pregabalin (initial 75 mg, dann wöchentliche Aufdosierung um 75 mg). In der durchgeführten Intention-to-treat-Analyse fand sich dabei eine signifikante Reduktion der Kopfschmerz tage pro Monat. Dabei wurden die 3 Monate vor Beginn der Therapie mit Pregabalin mit den 3 Monaten der Pregabalin-Therapie verglichen. Dabei war bei einer Tagesdosis von 150 mg die größte

Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit zu beobachten [18]. Problematisch an dieser Studie ist sicherlich noch die niedrige Fallzahl und die fehlende Placebokontrolle. Weitere randomisierte doppelblinde Studien sind daher notwendig, um die Wirksamkeit von Pregabalin zu belegen. Eine ähnlich angelegte Studie mit Gabapentin zur Migräne-Prophylaxe zeigte keine Überlegenheit des Gabapentins im Vergleich mit Placebo [19].

In der Praxis stellt sich immer wieder die Frage inwieweit es sinnvoll ist, verschiedene Prophylaktika zu kombinieren und ob sich hierdurch die Wirksamkeit der Einzelsubstanzen erhöhen lässt. In dieser nun durchgeführten Studie wurde bei Patienten mit chronischer Migräne zunächst eine Therapie mit Topiramat begonnen, die bei fehlender Wirksamkeit in der Folge um retardiertes Propranolol (angestrebte Maximaldosis 240 mg/d) oder eine Placebomedikation erweitert wurde [20]. Topiramat musste dabei in einer Mindestdosis von 50 mg/d eingenommen und toleriert werden. Als fehlende Wirksamkeit wurde die Persistenz von 10 und mehr Kopfschmerztagen pro Monat gerechnet. Als primärer Endpunkt diente die Anzahl von Kopfschmerztagen (schwere und mittelschwere Kopfschmerzintensität) pro 28 Tage. Dieser wurde nach 6 Monaten erhoben. Geplant war zunächst der Einschluss von 250 Patienten. Nach einer Interimsanalyse mit 171 eingeschlossenen Patienten wurde die Studie allerdings abgebrochen, weil keine Überlegenheit der Kombinationstherapie in Vergleich zur Monotherapie auch bei Einschluss der geplanten Fallzahlen zu erwarten war. Dieser Studie ist insofern wichtig, da man als Behandler häufig denkt, dem Patienten durch Erweiterung der Medikation etwas Gutes zu tun, möglicherweise aber lediglich die Anzahl der Nebenwirkungen erhöht. Einschränkung ist allerdings zu sagen, dass diese Studie lediglich Patienten mit chronischer Migräne untersuchte. Inwieweit diese Ergebnisse auch für die episodische Migräne zutreffen, kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden. Aufgrund der jetzigen Datenlage ist aber sicher angeraten soweit wie möglich Monotherapie zur prophylaktischen Therapie der Migräne einzusetzen.

Die Stimulation des N. occipitalis major (NOS) ist nun zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen. Grundlage dieser Zulassung ist eine kontrollierte klinische Studie an 152 Patienten mit chronischer Migräne die entweder NOS oder Sham-Stimulation erhalten haben. Diese Studie hat ihren primären Endpunkt (über 50%ige Reduktion der durchschnittlichen Schmerzstärke auf einer visuellen Analogskala) allerdings nicht erreicht, so zeigten lediglich 17,1% der Patienten eine Ansprechen auf die Stimulation, während 13,5% auf die Sham-Stimulation ansprachen [21]. Erst nach Absenkung des zu erzielenden Therapieeffektes auf 30% Schmerzreduktion wird der Unterschied zwischen NOS und Sham Stimulation signifikant. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung bei diesen Patienten wäre dies immer noch ein Therapieerfolg. Leider kam es bei 14% der aktiven Stimulationsgruppe und 4,7% der Sham Gruppe zu Elektrodengewandlung die einer Revisionsoperation bedarf, sodass diese Methode technisch noch nicht gänzlich ausgereift erscheint [21]. Insgesamt sollte die Indikation zur NOS bei Patienten mit chronischer Migräne sehr sorgfältig gestellt werden und kann noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

### Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch



Der primäre Medikamentenentzug ist weiterhin der zentrale Bestandteil der Therapie des Medikamentenübergebrauchkopfschmerzes (MÜKS).

In einer 2-jährigen Studie konnte überzeugend gezeigt werden, dass die ambulante Behandlung einer stationären ebenbürtig ist [22]. Diese Ergebnisse sind nun auch in die neuen Empfehlungen der Europäischen (EFNS 2011) [23] und Deutschen (DGN 2012) Gesellschaften eingegangen, sodass unter Berücksichtigung der Kosten der stationäre Entzug nun nur noch für ausgewählte Patientengruppen (z.B. Opiatübergebrauch, schwerwiegender psychiatrische Co-Morbidität oder zuvor gescheiterter ambulanter Entzug) gerechtfertigt erscheint. In der klinischen Praxis wird seit Jahren eine unterstützende Cortisontherapie über 5 Tage eingesetzt um den Patienten das Absetzen der übergebrauchten Medikation zu erleichtern, die Datenlage bezüglich dieses Verfahrens war allerdings widersprüchlich. Eine neue doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie bestätigt nun die Ergebnisse der vorherigen Doppelblindstudien und schlussfolgert, dass dieses therapeutische Vorgehen nicht weiter gerechtfertigt ist [24]. Im Rahmen dieser Studie wurden in 4 Studienzentren insgesamt 96 Patienten mit MÜKS eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 auf beide Studienarme (5 Tage 100 mg Prednison vs. 5 Tage Placebo) randomisiert. Es fanden sich keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Stunden mit moderatem bis schwerem Kopfschmerz innerhalb der ersten 3 (primärer Endpunkt), 5 und 14 Tage. Des Weiteren konnte kein Unterschied im Vergleich der Stunden mit leichtem, mittelstarken oder starken KS innerhalb dieser Zeitintervalle gezeigt werden. Lediglich der Gebrauch der Notmedikation innerhalb der ersten 5 Tage war in der Prednisongruppe signifikant reduziert, nicht aber innerhalb der ersten 14 Tage [24]. Nachdem dies nun die dritte größere randomisierte Studie mit vergleichbarem Ergebnis ist, scheint eine Prednisontherapie im Rahmen des Medikamentenentzuges nicht weiter gerechtfertigt.

Neben der erheblichen individuellen Beeinträchtigung durch MÜKS ist auch der ökonomische Aspekt nicht zu vernachlässigen. Eine neue dänische Studie untersuchte in diesem Zusammenhang die Kosten des Medikamentenentzuges [25]. Retrospektiv wurden die Registerdaten von 336 MÜKS-Patienten, die im dänischen Kopfschmerzzentrum behandelt wurden analysiert. Die Kosten durch verschriebene Medikamente in dem Jahr vor und nach Medikamentenentzug wurden kalkuliert. Die Autoren dieser Studie konnten zeigen, dass durch den Medikamentenentzug im Mittel die Kosten über das Gesamtkollektiv um 24% gesenkt werden konnten (von US\$ 971 auf US\$ 737/Patientenjahr). Besonders hoch waren die Einsparungen in der Gruppe der Patienten, die Triptane übergebrauchten (43%). Die Autoren geben allerdings zu bedenken, dass bei unterschiedlichen Kosten der Medikation dieses Ergebnis nicht generell auf andere Länder übertragbar sei. Die Zahlen mögen für Deutschland zwar nicht identisch sein, allerdings ist auch bei uns von einem gesundheitsökonomischen Benefit durch Medikamentenentzug auszugehen.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt die multidisziplinäre Behandlung des MÜKS. Die Wichtigkeit einer solchen ganzheitlichen Herangehensweise wird durch eine offene Studie von Munksgaard und Kollegen unterstrichen [26]. Diese Studie schloss 98 MÜKS-Patienten ein, welche zuvor durch einen Kopfschmerzspezialisten erfolglos behandelt wurden. Nach einem strukturierten 2-monatigen Entzugsprogramm mit Follow-Up konnte nach einem Jahr eine Reduktion der Kopfschmerzfrequenz um 39,3% beobachtet werden. 82,6% der Patienten hatten weiterhin keinen Übergebrauch, während dies bei bisherigen Studien im Mittel nur bei 35% lag. Fast die Hälfte

der Patienten berichtete eine Reduktion der Kopfschmerzfrequenz von über 50%. Diese Studie zeigt eindrücklich, dass strukturierte multidisziplinäre Programme in tertiären Zentren effektiv sind, selbst wenn zuvor ein Therapieversuch gescheitert ist.

### Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Episodische Kopfschmerzen vom Spannungstyp (KST) werden von weiten Teilen der Bevölkerung berichtet. Bei einem kleinen Teil der Patienten einwickelt sich aus den episodisch auftretenden Kopfschmerzen ein chronischer Verlauf (CKST). Es wird davon ausgegangen, dass bei diesen Patienten die zentrale Schmerzschwelle verstellt ist. Studien im Bereich der medikamentösen Prophylaxe wurden im letzten Jahr nicht durchgeführt. Die trizyklischen Antidepressiva und hier vor allem Amitriptylin gelten unverändert als Therapeutika der ersten Wahl. Eine Meta-Analyse [27], die anhand von randomisierten kontrollierten Studien zwischen 1966 und 2012 den Effekt von Botulinumtoxin A in der Prophylaxe von Kopfschmerzen untersuchte, konnte keine Wirksamkeit in der Behandlung des CKST (n=675) nachweisen, sodass hier eine Indikation weiterhin nur für die chronische Migräne besteht.

Bei der nicht-medikamentösen prophylaktischen Therapie konnten bereits empfohlene Maßnahmen belegt werden. Eine schwedische Gruppe untersuchte den Effekt von Akupunktur, Ausdauersport und Entspannungstraining auf die Lebensqualität in den Bereichen Zufriedenheit, Vitalität und Schlaf von Patienten mit CKST [28]. Die Lebensqualität verbesserte sich unter allen angewandten Methoden. Sport und Entspannungstraining zeigten jedoch in Teilen einen signifikant besseren Effekt als Akupunktur. Castien und Kollegen erweiterten ihre Untersuchung zur Manualtherapie bei CKST um prognostische Faktoren eines Therapieerfolges zu determinieren [29]. Manualtherapie führte bei 78% bzw. 73% nach 8 bzw. 26 Wochen zu einer deutlichen Verbesserung mit Reduktion der Kopfschmerzfrequenz um mindestens 50%. Besonders profitierten Patienten mit einer begleitenden Migräne, ohne weitere Schmerzsyndrome, mit größerem zervikalen Bewegungsradius und mit höherer initialer Kopfschmerzintensität. In dieser Gruppe erreichten sogar 92% eine Verbesserung um mindestens 50%.

Somit gilt weiterhin, dass Patienten mit chronischen Kopfschmerzen motiviert werden sollten, regelmäßig Entspannungstrainings und Ausdauersport durchzuführen. Insbesondere in der oben definierten Untergruppe scheint Manualtherapie einen außergewöhnlich guten Therapieerfolg zu haben.

Viele Patienten berichten, dass Kopfschmerzen vermehrt auftreten, wenn sie nicht ausreichend getrunken haben. Spigt und Kollegen zeigten in einer randomisierten Studie an insgesamt 102 Patienten, dass eine um 1,5l erhöhte Trinkmenge die Lebensqualität (Migraine-Specific Quality of Life) signifikant verbessern kann [30]. Die Zahl der Kopfschmerztagen konnte allerdings hierdurch nicht relevant reduziert werden. Eingeschlossen wurden jedoch bereits Patienten mit nur 2 Kopfschmerztagen im Monat sodass die Ergebnisse in einer größeren Studie mit schwerer betroffenen Patienten wiederholt werden sollte.

### New Daily Persistent Headache

Der Neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz (New Daily Persistent Headache, NDPH) ist ein seltenes Krankheitsbild, das akut

auftritt und per Definition innerhalb von 3 Tagen chronifiziert [31]. Die Charakteristik entspricht einem Kopfschmerz vom Spannungstyp wobei auch migräne-typische Charakteristika beobachtet werden [32,33]. Der Verlauf ist oft langwierig und die Behandlung schwierig [34]. Remittierende Verläufe werden jedoch beobachtet. Häufig treten begleitend Angst- und depressive Störungen auf [35,36]. Die medikamentöse Therapie entspricht der Prophylaxe beim Kopfschmerz vom Spannungstyp oder der Migräne. Prospektive Studien liegen nicht vor und die Ansprechraten in den vorliegenden Studien ist sehr niedrig [37].

### Trigeminusneuralgie

Die Therapie der Trigeminusneuralgie bleibt weiterhin eine große Herausforderung und neue medikamentöse Therapieoptionen stehen weiterhin nicht zur Verfügung. Allerdings gibt es zunehmend Bestrebungen auch interventionelle Therapieverfahren nach modernen Standards der evidenzbasierten Medizin auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu prüfen. Wu et al. (2012) führten die erste kontrollierte, klinische Studie zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin Typ A zu Behandlung der Trigeminusneuralgie bei 42 Patienten durch und konnten eine signifikante Schmerzreduktion um über 50% der behandelten Patienten nach 12 Wochen feststellen [38]. Insgesamt 75 U wurden in den schmerzhaften Bereich subkutan oder intramucosal injiziert. Nebenwirkungen durch die Behandlung wurden nicht berichtet. Leider hat die Studie sehr viele methodische Fehler was ihre Aussagekraft und Übertragbarkeit in die klinische Behandlung von Patienten sehr einschränkt. Eine Empfehlung für die Behandlung von TN Patienten mit Botulinumtoxin kann derzeit nicht gegeben werden.

2 Fallberichte untersuchten die Wirksamkeit von Chili (N=1) und Misoprostol (N=3) zur Therapie der Trigeminusneuralgie und konnten eine Wirksamkeit zeigen. Misoprostol wurde bei Patienten mit symptomatischer TN im Rahmen ihrer Multiplen Sklerose angewandt und soll einen Effekt auf die T-Lymphozyten-Funktion haben und darüber auch auf die Gesichtsschmerzen Einfluss nehmen. Die Autoren selber schlagen eine klinisch kontrollierte Studie vor [39]. Die Beschreibung der Wirksamkeit von Chili kam von der Patientin selber, die täglich Chili-Schoten kaut und seitdem auch ohne spezifische medikamentöse Therapie schmerzfrei ist [40]. Eine weitere Studie untersuchte die Wirksamkeit eines temporären epiduralen Katheters mit Bupivacain 0,5% und Schmerzpumpe zur Überbrückung der Akutphase vor Wirkeintritt klassischer Antiepileptika oder mikrovaskulärer Dekompression bei 14 Patienten mit Trigeminusneuralgie, wovon 10 deutlich profitierten [41].

Operative Verfahren zeigen weiterhin ein gutes initiales Ansprechen der Therapie bei einem zunehmenden Wirkverlust über die folgenden Jahre. Am besten schneidet hier die mikrovaskuläre Dekompression ab, allerdings nur wenn wirklich ein Gefäß-Nerven-Kontakt nachzuweisen ist [42]. Perkutane Interventionen am Ganglion Gasseri haben bei Patienten mit Multipler Sklerose deutlich geringere Erfolgsraten im Vergleich mit Patienten mit klassischer Trigeminusneuralgie [43]. Wiederholte Eingriffe mit Glycerol-Injektionen konnten die Erfolgsrate der ersten Behandlung verbessern [44], während der Vergleich zwischen Rhizolyse und Thermokoagulation des Ganglion Gasseri keinen Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Verfahren erbrachte [45].

## Trigemino-autonome Syndrome

Cluster-Kopfschmerz, paroxysmale Hemikranie und das SUNCT (severe unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) oder SUNA (severe unilateral neuralgiform headache attacks with autonomic symptoms) Syndrom werden zu den trigemino-autonomen Syndromen gezählt. Bis auf vereinzelte Fallberichte gibt es zur paroxysmalen Hemikranie und zum SUNCT/SUNA-Syndrom keine substanziiell neuen Erkenntnisse aus dem letzten Jahr.

In der Therapie des Cluster-Kopfschmerzes wurde die bereits im letzten Jahr berichtete Studie zur Wirksamkeit der Occipitalisblockade in der direkten Patientenversorgung noch einmal bestätigt [46]. Gantenbein et al. analysierten retrospektiv 121 Injektionen des Nervus occipitalis major mit Steroid und Lokalanästhetikum an 60 Patienten mit episodischem oder chronischem Cluster-Kopfschmerz und berichten, dass mindestens 80% aller Injektionen zumindest eine Schmerzlinderung erbrachten, während 45% der Injektionen zu vollständiger Schmerzfreiheit führten. Im Durchschnitt hielt der Effekt über 3,5 Wochen an. Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Bradykardie, Synkope sowie Steroidnebenwirkungen wie Ödem im Gesicht, Akne und Schlafstörungen [47].

Verapamil und Lithium wurden in einer offenen Beobachtungsstudie an 26 chronischen Cluster-Kopfschmerzpatienten noch einmal als wirksam beschrieben [48]. Die mögliche Wirksamkeit von Cannabinoiden wurde suggeriert durch eine Beobachtungsstudie an 139 Cluster-Kopfschmerzpatienten von denen 45,3% Cannabis-Konsum berichteten. 19,4% der Patienten hatten bereits selber versucht ihre Cluster-Attacken mit Cannabis zu therapieren und 25,9% aus dieser Gruppe berichtete von einem gutem Effekt, bei über der Hälfte tat sich nichts und 22,3% gaben eine negative Wirkung an [49]. Ob Cannabinoide in Zukunft eine Therapieoption bei Cluster-Kopfschmerz darstellen bleibt abzuwarten. Hier sollte bedacht werden, dass viele Patienten mit Cluster-Kopfschmerz auch außerhalb der vorgestellten Studie Erfahrungen mit Cannabis und anderen Drogen gemacht haben [50].

Als weitere Behandlungsoption etablieren sich immer mehr Verfahren der Neurostimulation. Neben der tiefen Hirnstimulation gibt es mittlerweile 2 deutlich weniger invasive Verfahren die Stimulation des N. occipitalis major (NOS) und die Ganglion sphenopalatinum Stimulation (GSS). Erste Langzeitdaten zur NOS zeigen eine gute Wirksamkeit mit einer Reduktion der Attackenfrequenz um 18% und der Schmerzintensität um 27%. Allerdings musste bei 58% der Patienten mindestens einmal eine Revisionsoperation erfolgen, meistens durch dislozierte Kabel oder infizierte Elektroden [51]. NOS ist bei Cluster-Kopfschmerz deutlich besser wirksam als bei Migräne hat aber mit technischen Komplikationen zu kämpfen die in Zukunft behoben werden müssen bevor man den breiteren Einsatz uneingeschränkt empfehlen kann [51]. Eine Studie zur Ganglion sphenopalatinum Stimulation an 28 Patienten zeigte eine Besserung der Schmerzen bei 68% der behandelten Patienten im Vergleich zu einer Sham-Stimulation. 25% der Patienten erreichten eine über 50%ige Reduktion der Schmerzintensität einer Attacke, 36% erreichten eine über 50%ige Attackenfrequenzreduktion und 7% erreichten beides. Häufigste Nebenwirkung war eine transiente Hypästhesie im Versorgungsbereich des N. maxillaris auf der Seite der Elektrodenimplantation die in den meisten Fällen nach 3 Monaten wieder verschwunden war [52].

Pathophysiologisch konnte mittels voxel-basierter Morphometrie (VBM) eine Verminderung der grauen Substanz bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz nachgewiesen werden, allerdings ohne Nachweis einer Veränderung im Hypothalamus [53]. Eine diffusion-tensor-imaging (DTI)-Arbeit zeigte die erwartete Affektion der weißen Substanz in der Verbindung wichtiger Schmerzverarbeitender Strukturen und suggerierte eine Beteiligung des olfaktorischen Systems bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz [54]. Auch die vermutete Verbindung von REM-Schlaf und dem Auftreten von Cluster-Kopfschmerzattacken konnte in einer aktuellen Studie mit 20 typischen Attacken in 4 aufeinander folgenden Nächten an 5 Patienten mit episodischem und chronischem Cluster-Kopfschmerz nicht bestätigt werden [55], sodass nun einige Studien vorliegen die eine Reine Fehlfunktion des Hypothalamus als Ursache von Cluster-Kopfschmerzen in Frage stellen und die Suche nach dem Ursprung dieser Erkrankung weiterhin in vollem Gange ist.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–2196
- Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012; 13: 215–223
- Radtke A, Neuhauser H. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia* 2012; 32: 1023–1030
- Steiner T, Stovner L, Birbeck G. Migraine: The seventh disabler. *Cephalalgia* 2013; 33: 289–290
- Yu S, Liu R, Zhao G et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache* 2012; 52: 582–591
- Ertas M, Baykan B, Orhan EK et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13: 147–157
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32: 373–381
- Yoon MS, Manack A, Schramm S et al. Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: Results of the German Headache Consortium study. *Pain* 2013; 154: 484–492
- Lipton RB, Buse DC, Sainers J et al. Frequency and burden of headache-related nausea: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2013; 53: 93–103
- Winter AC, Schurks M, Berger K et al. Migraine and restless legs syndrome in men. *Cephalalgia* 2013; 33: 130–135
- Schurks M, Winter AC, Berger K et al. Migraine and restless legs syndrome in women. *Cephalalgia* 2012; 32: 382–389
- Stam AH, Weller CM, Janssens AC et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia* 2013; 33: 228–235
- Moore RA, Derry CJ, Derry S et al. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. *Eur J Pain* 2012; 16: 585–591
- Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25: 776–787
- Diener HC, Peil H, Aicher B. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: a post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2011; 31: 1466–1476

- 16 Sclar DA, Robison LM, Castillo LV et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. *Headache* 2012; 52: 198–203
- 17 Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia* 2012; 32: 226–235
- 18 Pizzolato R, Villani V, Prosperini L et al. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain* 2011; 12: 521–525
- 19 Silberstein S, Goode-Sellers S, Twomey C et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of gabapentin enacarbil for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2013; 33: 101–111
- 20 Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012; 78: 976–984
- 21 Silberstein SD, Dodick DW, Saper J et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012; 32: 1165–1179
- 22 Creac'h C, Frappe P, Cancade M et al. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia* 2011; 31: 1189–1198
- 23 Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1115–1121
- 24 Rabe K, Pageler L, Gaul C et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2012; 33: 202–207
- 25 Shah AM, Bendtsen L, Zeeberg P et al. Reduction of Medication Costs After Detoxification for Medication-Overuse Headache. *Headache* 2013
- 26 Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia* 2012; 32: 834–844
- 27 Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1736–1745
- 28 Soderberg EI, Carlsson JY, Stener-Victorin E et al. Subjective well-being in patients with chronic tension-type headache: effect of acupuncture, physical training, and relaxation training. *Clin J Pain* 2011; 27: 448–456
- 29 Castien RF, van der Windt DA, Blankenstein AH et al. Clinical variables associated with recovery in patients with chronic tension-type headache after treatment with manual therapy. *Pain* 2012; 153: 893–899
- 30 Spigt M, Weerkamp N, Troost J et al. randomized trial on the effects of regular water intake in patients with recurrent headaches. *Fam Pract* 2012; 29: 370–375
- 31 Evans RW, Seifert TD. The challenge of new daily persistent headache. *Headache* 2011; 51: 145–154
- 32 Manzoni GC, Torelli P. Does NDPH exist? Some clinical considerations. *Neurol Sci* 2011; 32 (Suppl 1): S45–S49
- 33 Young WB. New daily persistent headache: controversy in the diagnostic criteria. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 47–50
- 34 Rossi P, Tassorelli C, Allena M et al. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache. *J Headache Pain* 2010; 11: 259–265
- 35 Peres MF, Lucchetti G, Mercante JP et al. New daily persistent headache and panic disorder. *Cephalalgia* 2011; 31: 250–253
- 36 Robbins MS. New daily-persistent headache and anxiety. *Cephalalgia* 2011; 31: 875–876
- 37 Takase Y, Nakano M, Tatsumi C et al. Clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of new daily persistent headache (NDPH): 30 cases in Japan. *Cephalalgia* 2004; 24: 955–959
- 38 Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2012; 32: 443–450
- 39 Pfau G, Brinkers M, Treuheit T et al. Misoprostol as a therapeutic option for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Pain Med* 2012; 13: 1377–1378
- 40 Loeser J, Pilgram B, Dagtekin O. Chili for therapy of trigeminal neuralgia: a case report. *Schmerz* 2012; 26: 435–437
- 41 Dergin G, Gocmen G, Sener BC. Treatment of trigeminal neuralgia with bupivacaine HCL using a temporary epidural catheter and pain pump: preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: 124–128
- 42 Zhong J, Li ST, Zhu J et al. A clinical analysis on microvascular decompression surgery in a series of 3000 cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 846–851
- 43 Mallory GW, Atkinson JL, Stien KJ et al. Outcomes after percutaneous surgery for patients with multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2012; 71: 581–586; discussion 586
- 44 Bender M, Pradilla G, Batra S et al. Effectiveness of repeat glycerol rhizotomy in treating recurrent trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2012; 70: 1125–1133; discussion 1133–1124
- 45 Udipi BP, Chouhan RS, Dash HH et al. Comparative evaluation of percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis and radiofrequency thermocoagulation techniques in the management of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2012; 70: 407–412; discussion 412–403
- 46 Leroux E, Valade D, Taifas I et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 891–897
- 47 Gantenbein AR, Lutz NJ, Riederer F et al. Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2012; 32: 630–634
- 48 Stochino ME, Deidda A, Asuni C et al. Evaluation of lithium response in episodic cluster headache: a retrospective case series. *Headache* 2012; 52: 1171–1175
- 49 Leroux E, Taifas I, Valade D et al. Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers. *Cephalalgia* 2012; 33: 208–213
- 50 Rossi P, Allena M, Tassorelli C et al. Illicit drug use in cluster headache patients and in the general population: a comparative cross-sectional survey. *Cephalalgia* 2012; 32: 1031–1040
- 51 Brewer AC, Trentman TL, Ivancic MG et al. Long-Term Outcome in Occipital Nerve Stimulation Patients With Medically Intractable Primary Headache Disorders. *Neuromodulation* 2012
- 52 Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013
- 53 Absinta M, Rocca MA, Colombo B et al. Selective decreased grey matter volume of the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia* 2012; 32: 109–115
- 54 Teepker M, Menzler K, Belke M et al. Diffusion tensor imaging in episodic cluster headache. *Headache* 2012; 52: 274–282
- 55 Zaremba S, Holle D, Wessendorf TE et al. Cluster headache shows no association with rapid eye movement sleep. *Cephalalgia* 2012; 32: 289–296