

## Kopfschmerz News der DMKG



Deutsche Migräne- und  
Kopfschmerzgesellschaft

### Unterschiede zwischen spontanem Liquorunterdrucksyndrom und postpunktionellem Kopfschmerz

\*\*\* Gha-Hyun L, Jiyoun K, Hyun-Woo K, et al. Comparisons of clinical characteristics, brain MRI findings, and responses to epidural blood patch between spontaneous intracranial hypotension and post-dural puncture headache: retrospective study. *BMC Neurology* 2021. doi.org/10.1186/s12883-021-02279-5

Verglichen zum postpunktionellen Kopfschmerz ist das spontane Liquorunterdrucksyndrom mit einer schlechteren Erfolgsrate sowohl der konservativen Therapie als auch des epiduralen Blutpatches assoziiert.

#### Hintergrund

Sowohl das spontane Liquorunterdrucksyndrom (SIH) als auch der postpunktionelle Kopfschmerz (PDPH) sind durch einen Liquorverlust und einem daraus resultierenden lageabhängigen Kopfschmerz charakterisiert. Auffälligkeiten im Schädel-MRT, wie z. B. durale Kontrastmittelanreicherung, Hygrome oder Erweiterung zerebraler Venen, deuten auf eine abnorme Abnahme des Hirndrucks hin. Nach Ausschöpfen konservativer Maßnahmen ist nicht selten eine Eigenblutpatch-Injektion (EBP) notwendig. Ziel dieser Arbeit war es, unterschiedliche pathophysiologische Eigenschaften aufzufindig zu machen, die auf die Schwere oder den Therapieerfolg hindeuten.

#### Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Analyse wurden 105 Patienten (61 mit SIH, 44 mit PDPH) eingeschlossen, die wegen orthostatischen Kopfschmerzen von Januar 2011 bis Dezember 2019 im Pusan National Hospital, Südkorea, aufgenommen wurden. Neben klinischen Merkmalen wurden 3 qualitative und 6 quantitative radiologische Maße von 2 unabhängigen und für die Diagnose verblindeten Radiologen erhoben. Nach Ausschöpfen

konservativer Maßnahmen (Bettruhe, Volumengabe, Analgesie für 3–5 Tage) wurde bei 63 Patienten eine oder bei Versagen mehrere EBP durchgeführt. 61 Patienten erfüllten die Kriterien einer SIH, 44 Patienten die einer PDPH. Das mediane Alter der Patienten betrug 39 Jahre. 60 % Frauen. Übelkeit (SIH 52,5 %, PDPH 43,2 %) und Erbrechen (SIH 24,6 %, PDPH 13,6 %) waren neben orthostatischem Kopfschmerz die häufigsten Symptome. Bildgebend zeigte sich in beiden Gruppen häufig eine durale Kontrastmittelanreicherung sowie eine Erweiterung der Sinusvenen. Anhand klinischer Merkmale ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es zeigte sich ein Trend ( $p = 0,06$ ) zu mehr auditorischen Symptomen bei SIH, auf einen fortgeschrittenen Unterdruck mit möglicher Affektion des N. vestibulocochlearis hindeutend. Bildgebend ließ sich von den 9 evaluierten Merkmalen lediglich ein signifikant flacherer Winkel zwischen dem Sinus rectus und der V. galeni in der SIH-Gruppe darstellen, welches einen stärkeren Unterdruck mit konsekutiv zunehmendem Sagging und somit Dehnung dieses Winkels impliziert. 54,5 % in der PDPH-Gruppe sprachen ausreichend auf konservative Therapien an, gegenüber 29,5 % in der SIH-Gruppe. Ein PDPH nach Periduralverfahren war mit einem schlechteren Ansprechen auf konservative Maßnahmen assoziiert als ein PDPH nach Lumbalpunktion, hier spielt sicherlich die dünnere Nadel und kürzere Dauer eine Rolle. Eine EBP musste in der SIH-Gruppe signifikant öfter eingesetzt werden (70,5 % vs. 45,5 %,  $p = 0,01$ ) und öfter wiederholt werden (37,7 % vs. 13,6 %,  $p = 0,007$ ) als in der PDPH-Gruppe, insgesamt bis zu 4-mal. Lediglich ein SIH-Patient hat auf die 4. EBP nicht angesprochen. Die Erfolgsrate einer ersten EBP betrug bei SIH 46,5 % ( $n = 43$ ) und bei PDPH 70,0 % ( $n = 20$ ).

#### Kommentar

Zusammenfassend fanden sich keine signifikanten klinischen Unterschiede zwischen PDPH und SIH, nur kleine signifikante Unterschiede in der Schädel-MRT, aber ein besseres Ansprechen sowohl auf die konservative Therapie als auch, falls indiziert, auf die EBP in der PDPH-Gruppe. Die klinischen Merkmale der beschriebenen SIH-Patienten sind ähnlich zu bisherigen Studiendaten [1]. Die Erfolgsrate von 46,5 % der ersten EBP bei SIH ist jedoch ernüchternd verglichen zu einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse mit Raten von 64 % – insbesondere unter dem Aspekt, dass > 20 ml Volumen injiziert wurden, welches als wirksamer beschrieben ist (77 %) [1]. Bei PDPH war die Erfolgsrate einer ersten EBP von ca. 70 % mit bisheriger Literatur vergleichbar [2]. Hervorzuheben sind trotz des retrospektiven Designs die gut durchdachte Methodik sowie die neue Fragestellung. Allerdings sind, wie von den Autoren erwähnt, die relativ kleine Studienpopulation und die fehlende Berücksichtigung leichter Fälle limitierend. Die schlechtere Wirkung der EBP in der SIH-Gruppe wirft die Frage auf, ob eine gezielt in die Nähe des Liquorlecks applizierte EBP eine bessere Wirkung hätte. In der Literatur wird dies eher als vernachlässigbar angesehen [1].

Zusammengefasst unterstreicht die Studie neben der Anamnese die Relevanz einer MRT-Bildgebung. Der SIH ist schwieriger zu behandeln als der PDPH, direkte therapeutische Konsequenzen ergeben sich aber nicht.

Cem Thunstedt und Ruth Ruscheweyh, München

#### Literatur

- [1] D'Antona L et al. *JAMA Neurology* 2021. doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4799
- [2] Kooten F et al. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008; 795: 553–58

## Occipitale Nervenstimulation bei therapierefraktärem chronischem Clusterkopfschmerz

\*\*\*\* Wilbrink LA, de Coo IF, Doesborg PG, et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurology* 2021; 20: 515–25

Die ONS reduziert die Attackenfrequenz gleichermaßen bei 30 % und 100 % Stimulationsstärke.

### Hintergrund

Bis zu 20 % der Clusterkopfschmerz-Patienten leiden an einem chronischen Verlauf, d. h. ohne attackenfreie Intervalle von mehr als 3 Monaten, meist sind die Pausen sogar viel kürzer. Zusätzlich sind ca. 15 % der chronischen Clusterkopfschmerz-Patienten therapierefraktär. In einem Konsenspapier hat die European Headache Federation (EHF) den refraktären chronischen Clusterkopfschmerz folgendermaßen definiert: Es müssen mindestens 3 schwere Kopfschmerzattacken/Woche auftreten und mindestens 3 prophylaktische Medikationen, die in einer randomisiert-kontrollierten Studie eine bessere Wirksamkeit als Placebo gezeigt haben, in der maximal tolerierten Dosierung über einen ausreichenden Zeitraum ausprobiert worden sein. Medikamente mit einer guten klinischen Evidenz sind Verapamil, Lithium, Kortikosteroide, occipitale Nervenblockade, Topiramate, Methysergid, Ergotamine, Civamid (Capsaicin-Derivat) und langwirksame Triptane [1].

### Zusammenfassung

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit der occipitalen Nervenstimulation (ONS) für die Behandlung des therapierefraktären chronischen Clusterkopfschmerzes. Die ONS ist ein invasives Verfahren, bei dem Elektroden bds. occipital subkutan implantiert werden und über ein Stimulationskabel mit einem abdominal oder gluteal gelegenen Pulsgenerator (ebenfalls subkutan) verbunden werden. In kleinen, nicht kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit der ONS gezeigt werden. Problematisch war meist die Verblindung, da die ONS bei wirksamer Stimulation occipita-

le Parästhesien auslöst [2]. Es erfolgte zunächst eine 12-wöchige Baselinephase mit stabiler Einnahme der Prophylaxe und Verzicht auf die Einnahme von Kortikosteroiden (beginnend 4 Wochen vor Baselinephase). Nach Implantation der ONS, die durch vorher speziell geschulte Chirurgen durchgeführt wurde, schloss sich eine 10-tägige Gewöhnungsphase mit 10 %iger Stimulation an. Dann erfolgte die randomisierte Stimulatoreinstellung (1:1). Patienten, Chirurgen und Studienärzte waren hinsichtlich der Stimulatoreinstellung verblindet. Es wurde eine 100%ige vs. 30%ige Stimulation untersucht. Beide Intensitäten gehen mit vergleichbaren Parästhesien einher, es wurde jedoch angenommen, dass die 30 % Stimulation weniger oder nicht wirksam zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes sein würde. Während einer 24-wöchigen randomisierten und doppelblinden Behandlungsphase wurde die Wirksamkeit der Behandlung evaluiert, anschließend erfolgte eine 24-wöchige Open-label-Phase mit ggf. Optimierung der Stimulatoreinstellung. Zwischen 2010 und 2017 wurden 130 Patienten mit therapierefraktärem chronischem Clusterkopfschmerz (vgl. Kriterien der EHF) an 12 tertiären Kopfschmerz-Zentren in mehreren europäischen Ländern (Niederlande, Ungarn, Belgien, Deutschland) eingeschlossen.

Während der Baselinephase traten durchschnittlich 15,75 Attacken/Woche (IQR 9,44–24,75) auf. In Woche 1–4 und 21–24 der doppelblinden Behandlungsphase zeigten sich durchschnittlich 9,62 (IQR 3,81–18,44) bzw. 7,38 (IQR 2,50–18,50) Attacken/Woche, dies entspricht einer Reduktion um 4,63 (IQR -10,56–-0,94) bzw. 5,21 (IQR -11,18–-0,19) Attacken/Woche. Interessanterweise zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Reduktion der Attackenfrequenz zwischen den beiden Stimulationsgruppen. 44,6 % (IQR 36,3–53,2) der Patienten zeigten in Woche 21–24 eine mind. 50 %ige Reduktion der Attackenhäufigkeit, ebenfalls vergleichbar in beiden Gruppen. Die Wirksamkeit hielt während der offenen Behandlungsphase an (7,62 Kopfschmerzattacken/Woche (IQR 1,31–20,75), Reduktion um 5,92 Attacken/Woche (IQR -11,49–-0,13), in 50 % der Patienten zeigte sich wei-

terhin eine mind. 50 %ige Reduktion der Attackenhäufigkeit (IQR 41,5–58,5). 59 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind aufgetreten, davon waren 35 stimulatorassoziiert, z. B. der notwendige Austausch des Pulsgenerators, Elektrodendisllokation oder Kabelbruch.

### Kommentar

Die Durchführung einer von Wissenschaftlern initiierten Studie (IIT) an mehreren europäischen Standorten ist mit einem enorm großen Aufwand verbunden. Umso erfreulicher ist es, dass es den Autoren dieser Studie gelang und dies nun schon die zweite IIT für die Behandlung des Clusterkopfschmerzes ist [3]. Das Studiendesign ist geradlinig und die Rationale für die Verblindung scheint nachvollziehbar sowie die Gruppengröße gut gewählt. Besonders hervorzuheben ist die lange Baselinephase von 12 Wochen. Zwar berichten die Autoren, dass es während dieser Phase keine großen Abweichungen der Attackenzahl gegeben habe, dennoch scheint dies sowie die lange, ebenfalls verblindete Behandlungsphase zu aussagekräftigen Ergebnissen beizutragen.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der ONS sind die Daten mit einem 50 %igen Ansprechen in ca. 50 % der Patienten überzeugend. Ebenso sind der schnelle Wirkeintritt und die anhaltende Wirksamkeit erfreulich. Unklar bleibt der fehlende Unterschied zwischen der 30 %igen und 100 %igen Stimulation. Die Autoren schlussfolgerten, dass beide Stimulationen eine ähnliche Wirksamkeit zeigen, insbesondere da in früheren Studien die Wirksamkeit mit dem Auftreten der occipitalen Parästhesie verknüpft wurde und diese war in beiden Gruppen gegeben. In dieser Hinsicht wäre die Untersuchung von noch niedrigeren Stimulationsintensitäten interessant und könnte vielleicht zum pathophysiologischen Verständnis der Rolle des trigemino-zervikalen Kernkomplexes beim Clusterkopfschmerz beitragen. In 20 Patienten mit einer 100 %igen Stimulation musste die Intensität aufgrund von fehlender Verträglichkeit reduziert werden, insofern könnte eine reduzierte Intensität zu einer verbesserten Verträglichkeit beitragen.

Alternativ lässt sich aus den vorgelegten Daten allerdings auch ein Placeboeffekt (v. a. nach chirurgischer Intervention) nicht ausschließen, insbesondere da andere RCTs deutliche Placeboeffekte bei chronischem Clusterkopfschmerz gezeigt haben [4]. Der randomisiert-kontrollierte Nachweis der Wirksamkeit der ONS ist also mithilfe der vorliegenden Studie nicht gelungen. Die Autoren halten dem entgegen, dass eine langanhaltende Wirksamkeit während der offenen Behandlungsphase besteht. Jedenfalls ist festzuhalten, dass mithilfe der ONS eine Besserung bei 50% der ansonsten therapierefraktären Patienten über fast ein Jahr Nachbeobachtungszeit erreicht werden konnte.

Einschränkend sollten die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in 30% der Patienten während der doppelblinden Behandlungsphase erwähnt werden. Zwei Drittel dieser Ereignisse waren bedingt durch einen notwendigen Batteriewechsel oder durch Kabel- und Elektrodenbruch. Die Autoren räumten diesbezüglich ein, dass die neuen wiederladbaren Pulsgeneratoren und

flexiblere Elektroden(kabel) Abhilfe schaffen könnten. Auf einen Wechsel dieser Devices während der Behandlungsphase wurde verzichtet, um die Studienkontinuität zu wahren.

Zusammenfassend wird hier eine gut gemachte Studie vorgestellt, an der sich zukünftige klinische Studien in chronischen Clusterkopfschmerz-Patienten orientieren können. Die Ergebnisse sind überzeugend und sollten Anlass sein, die Anwendung der ONS in den entsprechenden Patienten genau zu prüfen.

Katharina Kamm, München

#### Literatur

- [1] Mitsikostas D et al. The journal of headache and pain 2014; 15 (1): 1–4
- [2] Rimmele F, Jürgens T. Current opinion in neurology 2020; 33 (3): 329–337
- [3] Obermann M et al. Lancet Neurology 2021; 20 (1): 29–37
- [4] Dodick DW et al. Cephalalgia 2020. doi: 10.1177/0333102420905321

#### INFORMATION

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

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

Sie wird dabei unterstützt von Dr. Thomas Dresler, Tübingen (Bereich Psychologie und Kopfschmerz), PD Dr. Gudrun Goßrau, Dresden (Bereich Kopfschmerz bei Kindern und Jugendlichen) und Dr. Katharina Kamm, München (Bereich Clusterkopfschmerz).

Die Besprechungen und Bewertungen der Artikel stellen die Einschätzung des jeweiligen Autors dar, nicht eine offizielle Bewertung durch die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.