

**Medizinische Fakultät
der
Universität Essen**

Klinik für Neurologie

**Prädiktoren für einen Rückfall des Mißbrauchs
von Schmerz- und Migränemitteln bei Kopfschmerzpatienten.**

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizinwissenschaften (Dr. rer. medic.)
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Essen

Vorgelegt von
Günther Fritsche
Dinslaken
2002

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Grosse-Wilde
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. H.-C. Diener
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. rer.biol.hum. Dipl.-Psych. M. Schedlowski

Tag der mündlichen Prüfung: 20. August 2002

Bereits veröffentlichte Ergebnisse der Arbeit:

1. Limmroth, V., Katsarava, S., Fritsche, G., Diener, H.C. (1999): Headache after frequent use of new 5-HT agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 353, 378.
2. Katsarava, Z., Fritsche, G., Diener, H.C., Limmroth, V. (2000): MOH (DIH) following the use of different triptans. *Cephalalgia* 20, 293.
3. Fritsche, G., Eberl, A., Katsarava, Z., Limmroth, V., Diener, H.C. (2001): Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur. Neurol.* 45, 229-235.
4. Katsarava, Z., Fritsche, G., Mueßig, M., Diener, H.C., Limmroth, V. (2001): Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans in comparison to other anti-headache drugs. *Neurol.* 57(9), 1694-1698.
5. Limmroth, V., Katsarava, Z., Fritsche, G., Przywara, S., Diener, H.C. (2002): Clinical features of medication overuse headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurol.* (Im Druck)

Inhaltsverzeichnis

1.	Theoretische und empirische Grundlagen	1
1.1	Migräne	1
1.1.1	Klinik	1
1.1.2	Klassifikation	1
1.1.3	Epidemiologie	2
1.1.4	Medikamentöse Therapie der Migräne	3
1.2	Kopfschmerz vom Spannungstyp	6
1.2.1	Klinik	6
1.2.2	Klassifikation	6
1.2.3	Epidemiologie	7
1.2.4	Medikamentöse Therapie der Kopfschmerzen vom Spannungstyp	7
1.3	Medikamenten-induzierter Kopfschmerz	8
1.3.1	Klinik	8
1.3.2	Klassifikation	9
1.3.3	Epidemiologie	10
1.3.4	Pathophysiologie	11
1.3.5	Psychologische Mechanismen	12
1.3.6	Therapie des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes	14
1.3.7	Prognose der Entzugsbehandlung	17
1.3.8	Prädiktoren für einen Rückfall des Medikamenten-Abusus	18
2.	Retrospektive Studie (A)	21
2.1	Fragestellungen	21
2.2	Methodik	22
2.2.1	Untersuchungsplan und Patientenkollektiv	22
2.2.2	Variablen zur Patientencharakterisierung und abhängige Variablen	23
2.2.3	Untersuchungsablauf	25
2.2.4	Statistische Auswertung	25
2.3	Ergebnisse	26
2.3.1	Beschreibung der Patienten vor Entzugsbehandlung	26
2.3.2	Beschreibung der Patienten zum Follow-Up	28
2.3.3	Unterschiede zwischen Rückfall- und Nicht-Rückfall-Patienten	32
2.4	Diskussion	35
2.4.1	Klinische Muster des MKS	35
2.4.2	Rückfallquote	36
2.4.3	Rückfallprädiktoren	37
2.4.4	Kritische Anmerkungen	38

3.	Prospektive Studie (B)	39
3.1	Fragestellungen	39
3.2	Methodik	41
3.2.1	Untersuchungsplan und Patientenkollektiv	41
3.2.2	Variablen zur Patientencharakterisierung und abhängige Variablen ...	41
3.2.2.1	Variablen der Prä-Messung	42
3.2.2.2	Variablen der Post-Messung – 6-Monats-Follow-Up	47
3.2.2.3	Variablen der Post-Messung – 12-Monats-Follow-Up	48
3.2.3	Untersuchungsablauf	48
3.2.4	Statistische Auswertung	49
3.3	Ergebnisse	50
3.3.1	Beschreibung der Patienten vor der Entzugsbehandlung	50
3.3.1.1	Klinische Charakterisierung der Patienten	50
3.3.1.2	Psychologische Charakterisierung der Patienten	54
3.3.2	Rückfallquote nach 6 und 12 Monaten	56
3.3.3	Klinische Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall zum Präzeitpunkt ...	57
3.3.3.1	Klinische Prädiktoren für die Gesamtpopulation	57
3.3.3.2	Klinische Prädiktoren für die Migränepopulation	58
3.3.4	Klinische Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall zum Postzeitpunkt ..	59
3.3.4.1	Klinische Prädiktoren für die Gesamtpopulation	59
3.3.4.2	Klinische Prädiktoren für Migränepopulation	60
3.3.5	Psychologische Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall	61
3.3.5.1	Psychometrische Prädiktoren	61
3.3.5.2	Interview-Prädiktoren	63
3.3.6	Relative Risiken für Rückfall nach erfolgreichem Entzug	65
3.4	Diskussion	67
3.4.1	Klinische Muster des MKS	67
3.4.2	Rückfallquote	68
3.4.3	Klinische Rückfallprädiktoren	69
3.4.4	Psychologische Rückfallprädiktoren	70
3.4.5	Kritische Anmerkungen	71
4.	Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick	73
5.	Zusammenfassung	76
6.	Literaturverzeichnis	77
A.	Anhang	82
B.	Lebenslauf	95

1. Theoretische und empirische Grundlagen

1.1 Migräne

1.1.1 Klinik

Migräne ist ein idiopathischer Kopfschmerz mit rezidivierenden Attacken von 4-72 Stunden Dauer. Die Attacken treten üblicherweise 1-6 mal pro Monat auf. Der Schmerz ist von mäßiger bis starker Intensität, pulsierendem Charakter, überwiegend unilateral in der Schläfenregion lokalisiert und in der Regel begleitet von Nausea, Photo- und Phonophobie.

Man unterscheidet die zwei häufigsten Formen der Migräne entsprechend dem Vorliegen einer Aura. Dabei handelt es sich um neurologische Reiz- und Ausfallsymptome visueller Art wie Lichtblitze, Fortifikationen und Gesichtsfeldausfälle. Es kann aber auch zu Sprech-, Sprach- und Sensibilitätsstörungen sowie Paresen kommen. Diese Symptome entwickeln sich über einen Zeitraum von 5-20 Minuten und dauern bis zu einer Stunde an. Erst nach dieser schmerzlosen Phase schließt sich innerhalb einer Stunde die Kopfschmerzphase an. Die Schmerzen selbst werden als pochend, klopfend, pulsierend oder hämmernd wahrgenommen und erreichen relativ schnell eine hohe Intensität.

1.1.2 Klassifikation

Die Diagnose Migräne sollte nach den Empfehlungen der Deutschen Kopfschmerz- und Migränegesellschaft anhand der Klassifikationen der International Headache Society (Headache Classification Committee 1988) gestellt werden. Die diagnostischen Kriterien sind (deutsche Übersetzung nach Göbel 1997, S. 141ff):

Code 1.1 Migräne ohne Aura

- A. Wenigstens fünf Attacken entsprechend den unter B-D angeführten Bedingungen.
- B. Kopfschmerzattacken mit einem unbehandelten oder erfolglos behandelten Verlauf von 4-72 h.
- C. Wenigstens zwei der nachfolgend angeführten Kopfschmerzcharakteristika:
 - einseitiger Kopfschmerz,
 - pulsierender Schmerzcharakter,
 - mäßige bis starke Schmerzintensität,
 - Verstärkung beim Treppensteigen oder bei sonstiger körperlicher Aktivität.
- D. Während des Kopfschmerzes wenigstens eine der folgenden Begleiterscheinungen:
 - Übelkeit und / oder Erbrechen,
 - Photophobie und Phonophobie.
- E. Wenigstens eine der folgenden Bedingungen:
 - Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchung geben keinen Hinweis auf eine der Erkrankungen, die in Gruppe 5-11 (= *symptomatische Kopfschmerzen; d.V.*) aufgelistet sind.
 - Vorgeschichte und / oder körperliche und / oder neurologische Untersuchung lassen an eine derartige Erkrankung denken, die aber durch ergänzende weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen wird.
 - Eine Erkrankung aus den Gruppen 5-11 liegt vor, aber die Migräneattacken sind nicht erstmalig in einer engen zeitlichen Verbindung mit dieser Erkrankung aufgetreten.

Code 1.2 Migräne mit Aura

- A. Wenigstens zwei Attacken entsprechen den unter B angeführten Bedingungen.
- B. Wenigstens drei der nachfolgend angeführten Charakteristika:
- Ein oder mehrere voll reversible Aurasymptome als Ausdruck einer lokalen Funktionsstörung im zerebralen Kortex und / oder im Hirnstamm.
 - Wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über mehr als 4 Minuten.
 - Kein Aurasymptom dauert länger als 60 Minuten.
 - Die Kopfschmerzphase folgt der Aura mit einem freien Intervall von weniger als 60 Minuten, kann aber gelegentlich vor oder gleichzeitig mit der Aura beginnen.
- C. Alle Bedingungen für die Migräne ohne Aura, wie sie dort unter E aufgeführt sind.

1.1.3 Epidemiologie

Epidemiologische Studien zeigen auf, daß die Migräne nach den Kopfschmerzen vom Spannungstyp (vgl. Kap. 1.2.3) die zweithäufigste Kopfschmerzform ist. Nach einem Review von Rasmussen, in dem Studien zur Migräneprävalenz aus Frankreich, Dänemark und USA zusammengefaßt werden (Rasmussen 1995), leiden 4-6% der Männer und 13-16% der Frauen unter Migräne. Kinder und Jugendliche sind gleichermaßen mit 4-5% betroffen. In einer deutschen Studie (Göbel et al. 1994) werden deutlich höhere Prävalenzdaten angegeben. Danach leiden bis zu 27% der 5000 per Fragebogen erfassten Personen unter Migräne. 11,3% der Befragten erfüllten den kompletten Kriteriensatz der IHS. Von einer Migräne mit Aura sind ca. 10-15% der Patienten betroffen. 66% der Betroffenen berichteten von 1-2 Attacken pro Monat. Überwiegend (bei 60%) wurde die Intensität der Kopfschmerzen mit sehr stark angegeben. Das Geschlechterverhältnis beläuft sich in dieser deutschen Studie auf 1,4 : 1 zu ungunsten der Frauen. Die höchste Inzidenz liegt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. Mit zunehmenden Alter nimmt die Inzidenz ab. Personen mit Migräne berichten einschneidende Beeinträchtigungen in fast allen Lebensbereichen, einschließlich der Arbeitsfähigkeit (Merikangas et al. 1994). Sozio- und geographische Auffälligkeiten sind nicht zu finden. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Fragebogenmethode aufgrund der Selbsteinschätzung der Befragten die tatsächliche Prävalenz eher unterschätzt (Pfaffenrath 1996).

1.1.4 Medikamentöse Therapie der Migräne

Nach den Therapieempfehlungen der DMKG (Diener et al. 2000) müssen für eine erfolgreiche Behandlung einer Migräneattacke folgende Kriterien erfüllt sein: Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder Kopfschmerzfreiheit; die Besserung muss innerhalb von zwei Stunden nach Applikation des entsprechenden Präparates einsetzen und die Wirkung muss sich bei zwei von drei Migräneattacken replizieren lassen. Die Fachgesellschaft gibt als übergeordnete Empfehlungen an (Diener et al. 2000):

1. Die 5-HT_{1B/1D}-agonisten Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan und Eletriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken.
2. Mutterkornalkaloide sind bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt.
3. Analgetika und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne wirksam.

Den einzelnen Medikamentenklassen werden folgende Wirkweisen zugeschrieben (nach Mutschler 1996; Diener et al. 2000):

ad 1: 5-HT_{1B/1D}-Agonisten

Die Serotonin-5-HT_{1B/1D} Rezeptoragonisten Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan und Eletriptan sind spezifische und hoch wirksame Migränemittel. Sie wirken nicht bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Diese Präparate haben in zahlreichen Placebo- und Vergleichsstudien ihre Wirkung belegt. Sie stehen in nasaler, oraler, subkutaner, sublingualer Applikationsform oder als Suppositorien zur Verfügung. Anders als die übrigen Schmerz- und Migränemittel wirkt diese Substanzklasse zu jedem Zeitpunkt der Attacke und lindert auch Begleitsymptome wie Übelkeit und Erbrechen. Sie binden an 5-HT_{1D}- und 5-HT_{1B}-Rezeptoren und haben einen vasokonstriktorischen Effekt. Bei ca. 40% der Migränepatienten tritt jedoch 2-4 Stunden nach Einnahme und Wirkung ein Kopfschmerzrezidiv auf, das der geringen Halbwertszeit zugeschrieben wird. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen und Schlaganfall wurden bei Triptanen sehr selten gefunden. Bei fast allen Patienten mit Herzrhythmusstörungen und Schlaganfall lagen entweder eindeutige Kontraindikationen vor oder die Diagnose Migräne war falsch. Triptane haben keine psychotrope Wirkung. Die Standard-Dosis wird für die verschiedenen Präparate wie folgt angegeben (Diener et al. 2000): Sumatriptan oral: 50-100 mg; Naratriptan: 2,5 mg; Zolmitriptan: 2,5 mg; Rizatriptan: 5 mg; Eletriptan: 40-80 mg.

ad 2: Mutterkornalkaloide

Mutterkornalkaloide haben in prospektiven Studien (Dahlöf 1993; Tfelt-Hansen et al. 2000) eine geringere Schmerz-Wirksamkeit als Triptane gezeigt. Deshalb werden sie nur bei Triptan-Nonrespondern oder bei sehr lang anhaltenden Attacken eingesetzt. Sie wirken ebenfalls nicht bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Aufgrund einer schlechten oralen Resorption werden sie meist als Zäpfchen appliziert. Die Standard-Dosis beträgt 2 mg. In Deutschland

werden Ergotamine oder Dihydroergotamin meist als Kombinationspräparat angeboten. Mutterkornalkaloide haben ein sehr weites Wirkspektrum. Sie binden als partielle Agonisten oder Antagonisten an adrenergen, Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren, wodurch sich auch das komplexe Nebenwirkungsprofil erklärt. Die Hauptwirkung dieser Medikamentenklasse wird in dem Einfluss auf den Gefäßwiderstand gesehen. An Gefäßen mit einem geringen Widerstand bewirken sie eine Konstriktion der glatten Muskulatur, an Gefäßen mit hohem Widerstand eine Dilatation. Mutterkornalkaloide haben keine psychotrope Wirkung.

ad 3: Analgetika und NSAR

Bei Migräneschmerzen leichter und mittlerer Intensität sind **nicht-opioide Analgetika** wie Acetylsalicylsäure (ASS), Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, Metamizol und Propyphenazon indiziert, wobei nur die ersten drei als Mittel der ersten Wahl angesehen werden. Sie gehören zu den am meisten verwendeten Schmerzmitteln. Diese Arzneien haben neben der analgetischen auch eine antipyretische und eine antiphlogistische Wirkung. Die analgetische Wirkung wird auf die Prostaglandinsynthesehemmung zurückgeführt. Da die Resorption von nicht-opioiden Analgetika während der Migräneattacke reduziert ist, wird der Beigebrauch von Antiemetika (z.B. Metoclopramid oder Domperidon) empfohlen. Die Standard-Dosis für ASS und Paracetamol beträgt 1000 mg, für Ibuprofen 400-600 mg. Im Gegensatz zu den Opioiden haben die nicht-opioiden Analgetika keine psychotrope Wirkung.

Viele **Kombinationsanalgetika** beinhalten neben mehreren Wirkstoffen auch **Coffein**. Diese Substanz hat vasokonstriktorische Wirkung mit entsprechend gutem Ansprechen bei vasomotorischen Kopfschmerzen. Daneben sorgt Coffein offensichtlich für ein schnelleres Anfluten der Wirksubstanz, für das jedoch der wissenschaftliche Beweis aussteht. Coffein hat eine psychotrope Wirkung. Mutschler (1996) schreibt: „In den üblichen Dosen von 50-200 mg wirkt Coffein vorwiegend auf die Großhirnrinde. Beim Ermüdeten werden die Ermüdungserscheinungen aufgehoben und die geistigen Leistungen gesteigert. Ausgeruhte, hellwache Personen können dagegen ihre Leistungsfähigkeit durch Einnahme von Coffein kaum verbessern“ (S. 166-167). Darüberhinaus verursacht ein regelmäßiger Gebrauch von Coffein bei Entzug dieser Substanz Kopfschmerzen (Wallasch 1992).

Einigen Kombinationsanalgetika wird auch **Codein** beigemischt. Diese Substanz ist ein Morphin-Derivat, findet üblicherweise als Hustenmittel Verwendung und wirkt nur schwach analgetisch. Eine euphorisierende Wirkung ist bei niedriger Dosierung nicht zu erwarten, wohl aber eine leichte Sedierung (Mutschler 1996).

Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Die Fachgesellschaft DMKG gibt für die Prophylaxe der Migräne folgende übergeordnete Empfehlungen (Diener et al. 2000):

1. Bei häufigen Migräneattacken sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden.
2. Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker Metoprolol und Propranolol und der Calciumantagonist Flunarizin.
3. Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind Valproinsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, Lisurid, Pizotifen, DHE, Acetylsalicylsäure und Magnesium.
4. Die medikamentöse Therapie sollte durch nicht-medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie und durch Ausdauersport ergänzt werden.

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei mehr als drei Migräneattacken pro Monat, die auf eine Attackentherapie entsprechend oben gegebenen Empfehlungen nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden; bei Migräneattacken, die länger als 48 Stunden anhalten; bei Migräneattacken, die vom Patienten subjektiv als unerträglich empfunden werden oder bei komplizierten Migräneattacken (manifeste neurologische Ausfälle, die länger als sieben Tage anhalten).

Mit der Prophylaxe kann eine Reduktion von Frequenz, Intensität und Dauer der Attacken um 50% erreicht werden. Zudem dient sie der Vorbeugung einer hochfrequenten Einnahme von Schmerz- und Migränemitteln und somit des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes (vgl. Kap. 1.3). Als wirksame Substanzklassen gelten die Beta-Blocker, von denen Metoprolol (Holroyd et al. 1991) und Propranolol (Kangasniemi & Hedman 1984) gut untersucht sind. Ihr Wirkmechanismus ist jedoch bislang noch nicht geklärt. Flunarizin als Kalzium-Antagonist ist ebenfalls wirksam (Holroyd et al. 1992). Unter den Prophylaktika der zweiten Wahl kommt dem Antikonvulsivum Valproinsäure eine zunehmende Bedeutung in der Migräneprophylaxe zu. Der prophylaktische Einsatz von trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin und Amitriptylinoxid) ist bei Vorliegen eines Kombinationskopfschmerzes (Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp) oder einer begleitenden Depression gerechtfertigt.

1.2 Kopfschmerz vom Spannungstyp

1.2.1 Klinik

Der Kopfschmerz vom Spannungstyp (KST) ist von mittlerer Intensität, dumpf-drückender Qualität und bilateral lokalisiert. Migränetypische vegetative Begleiterscheinungen fehlen in der Regel. Es wird ein episodischer KST (<180 Tage im Jahr) und ein chronischer KST (> 180 Tage im Jahr) unterschieden. Patienten mit episodischem KST erleiden Minuten bis Tage dauernde Kopfschmerzepisoden von schwacher bis mittlerer Intensität. Der Schmerz wird durch körperliche Anstrengungen nicht verschlimmert. Die Mehrheit der Patienten mit episodischem KST erlebt im Jahr mehr Tage ohne Kopfschmerzen als mit. Dieses Verhältnis kehrt sich bei Patienten mit chronischem KST ins Gegenteil. Sehr viele Betroffene mit chronischen KST haben kaum noch schmerzfreie Zeiten. Als vegetative Begleiterscheinung kann selten Übelkeit auftreten, aber kein Erbrechen.

Synonym werden für den KST auch folgende Bezeichnungen gebraucht: Spannungskopfschmerzen; psychogener, myogener, idiopathischer oder gewöhnlicher Kopfschmerz.

1.2.2 Klassifikation

Die Diagnose Kopfschmerz vom Spannungstyp sollte nach den Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft anhand der Klassifikation der International Headache Society (Headache Classification Committee 1988) gestellt werden. Die diagnostischen Kriterien sind (deutsche Übersetzung nach Göbel 1997, S. 369ff):

Kopfschmerz vom Spannungstyp

- A. Wenigstens 10 vorangegangene Kopfschmerzepisoden entsprechend den unter B-E aufgeführten Bedingungen.
- B. Kopfschmerzdauer zwischen 30 Minuten und 7 Tagen.
- C. Wenigstens zwei der nachfolgend angeführten Schmerzcharakteristika:
 - Schmerzqualität drückend bis ziehend, nicht pulsierend.
 - Leichte bis mäßige Schmerzintensität, die übliche körperliche Aktivitäten allenfalls behindert, aber nicht unmöglich macht.
 - Beidseitige Lokalisation.
 - Keine Verstärkung durch Treppensteigen oder sonstige vergleichbare körperliche Aktivitäten.
- D. Beide nachfolgend angeführten Bedingungen:
 - Kaum Übelkeit, kein Erbrechen (Appetitlosigkeit kann vorkommen).
 - Photophobie und Phonophobie fehlen in der Regel.
- E. Wenigstens eine der nachfolgenden angeführten Bedingungen:
 - Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchungen geben keinen Hinweis auf eine der Erkrankungen, die in den Gruppen 5 - 11 der IHS-Kopfschmerzklassifikation aufgelistet sind.
 - Vorgeschichte und/oder körperliche und/oder neurologische Untersuchung lassen an eine derartige Erkrankung denken, die aber durch ergänzende weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen wird.
 - Eine Erkrankung aus den Gruppen 5 - 11 (s.o.) liegt vor, aber die Attacken des Kopfschmerzes vom Spannungstyp sind nicht erstmalig in einer engen zeitlichen Verbindung mit dieser Erkrankung aufgetreten.

1.2.3 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der Gesamtbevölkerung beträgt für den episodischen KST 20-30% (Rasmussen et al. 1991b; Pryse-Philips et al. 1992; Edmeads et al. 1993) und für den chronischen KST 3% (Rasmussen et al. 1991b; Pryse-Philips et al. 1992; Göbel et al. 1994). Die größte Inzidenz des KST liegt im 20. bis 30. Lebensjahr. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer (1,5:1). Die Prävalenz des chronischen KST nimmt mit dem Lebensalter zu. Im Kindesalter (= unter 10 Jahren) sind chronische Kopfschmerzen selten. Demgegenüber scheint der episodische KST altersunabhängig zu sein. 60% aller KST-Patienten sehen sich in ihrer beruflichen und sozialen Funktionstüchtigkeit durch die Kopfschmerzen erheblich beeinträchtigt (Rasmussen et al. 1991a). Dennoch suchen ca. 80% dieser Patienten wegen ihrer Kopfschmerzen keinen Arzt auf. 15% nehmen keinerlei Schmerzmittel ein, 85% benutzen frei verkäufliche Präparate. Der geschätzte Arbeitszeitverlust liegt bei 820 Arbeitstagen pro Jahr auf tausend Beschäftigten (Rasmussen et al. 1992).

1.2.4 Medikamentöse Therapie der Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Kopfschmerzen vom Spannungstyp sind pharmakologisch generell schlechter zu behandeln als die Migräne. Die DMKG (Pfaffenrath et al. 1998) empfiehlt bei **episodischem Kopfschmerz vom Spannungstyp** gelegentlich die Einnahme von nicht-opioiden Analgetika. Eine Tagesdosis von 1500 mg ASS oder Paracetamol sollte nicht überschritten werden. Kombinationspräparate, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Tranquilizer oder Ergotamin sind nicht indiziert. Zur Vermeidung eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes ist die Anzahl auf 10 Einnahmetage pro Monat limitiert. Triptane sind beim Kopfschmerz vom Spannungstyp wirkungslos.

Chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp können mit akut wirkenden Analgetika nicht behandelt werden, da eine zu häufige Einnahme nötig wäre. Bei lange bestehenden und häufig auftretenden chronischen KST ist eine Kopfschmerzprophylaxe notwendig. Mittel der ersten Wahl sind trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Doxepin oder Clomipramin. Die Standard-Dosis für Amitriptylin bzw. Amitriptylinoxid beträgt 50-100 mg. Die Wirkung setzt allerdings erst mit mehrwöchiger Verzögerung ein. Moderne Antidepressiva wie die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind bei KST nicht wirksam.

1.3 Medikamenten-induzierter Kopfschmerz

1.3.1 Klinik

Schmerzmittelabusus stellt eine in der Häufigkeit und der körperlichen Gefährdung unterschätzte Folge von Kopfschmerzsyndromen dar (Diener 1997). Nach den Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft IHS (Headache Classification Committee 1988) kommt es unter einer regelmäßigen Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mindestens 15 Tagen pro Monat über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten in der erforderlichen Mindestdosis bei den Betroffenen zu einem sekundären medikamenten-induzierten Kopfschmerz (MKS). Die Klinik ist abhängig von der zugrundeliegenden primären Kopfschmerzerkrankung: Abusus-Patienten mit KST missbrauchen in der Regel Kombinationsanalgetika (Göbel 1997) und entwickeln einen dumpf-drückenden Dauerkopfschmerz mit geringer tagesperiodischer Variation, der schon beim Aufstehen vorhanden ist. Der Abusus bei Migräne-Betroffenen geht auf einen Fehlgebrauch von Kombinationsanalgetika, Ergotaminen und in neuester Zeit zunehmend Triptanen zurück (Göbel 1997). Besonders unter letzteren kommt es zu einer Häufung der Attackenfrequenz, bis sich innerhalb von wenigen Monaten bis Jahren fast tägliche Attacken oder ein „migraine-like“ Status herausbilden können (Dichgans & Diener 1988; Limroth & Diener 1994). Der MKS scheint an die primären Kopfschmerzen Migräne und KST gebunden zu sein. Migränepatienten können in der Regel ihren Migräneschmerz gut von dem MKS unterscheiden, da der Charakter des MKS eher dem KST gleicht und keine vegetativen Begleitsymptome auftreten (Diener 1994). Demgegenüber fällt den KST-Patienten diese Differenzierung aufgrund des ähnlichen Charakters sehr schwer.

Sehr selten wurde ein MKS bei Patienten mit posttraumatischen Kopfschmerzen beobachtet. Patienten mit anderen chronischen Schmerzsyndromen wie Rückenschmerzen oder Polyarthritiden, aber auch Cluster-Kopfschmerzpatienten, erleiden trotz Dauereinnahme von Schmerzmitteln keinen MKS (Wallasch 1992; Diener 1993).

Nicht alle Patienten mit Dauerkopfschmerzen, die wie MKS anmuten, betreiben einen Medikamentenabusus. Für diese Kopfschmerzen wurde der Begriff „transformed migraine“ oder „chronic daily headache“ geprägt (Silberstein et al. 1994). International hat sich für den MKS der Begriff „medication overuse headache (MOH)“ durchgesetzt. Durch diese Nomenklatur wurden ätiologische Implikationen wie bei der Bezeichnung MKS vermieden, die noch nicht ausreichend nachgewiesen sind.

Die von der IHS 1988 veröffentlichten Klassifikationskriterien (Headache Classification Committee 1988) erfassen das Bild des MKS nicht mehr zeitgemäß. Diese Kriterien basieren

auf den Erfahrungen mit Analgetika und Ergotaminen. Mittlerweile ist ebenfalls für die Triptane nachgewiesen, dass diese Substanzen einen MKS verursachen können (Kaube et al. 1994; Limmroth et al. 1999; Katsarava et al. 2000) (s. Kap. 1.3.4). Deshalb schlägt Diener eine erweiterte Definition und Klassifikation des MKS vor, die eine sichere Diagnose ermöglichen soll (Diener 1993). Beide Klassifikationen sollen nachfolgend dargestellt werden.

1.3.2 Klassifikation

IHS-Klassifikation:

Unter Code 8 (Kopfschmerz durch Einwirkung von Substanzen oder deren Entzug) sind in dem Klassifikationssystem der IHS (Headache Classification Committee 1988) sowohl die akuten (Code 8.1) als auch die chronischen (Code 8.2) MKS zu finden. Dabei werden analgetikainduzierte von ergotamininduzierten Kopfschmerzen unterschieden. Die diagnostischen Kriterien des MKS sind (deutsche Übersetzung nach Göbel 1997, S. 621ff):

Code 8.2 Kopfschmerz bei chronischer Substanzwirkung

- A. Tritt nach Einnahme täglicher Dosen einer bestimmten Substanz über mindestens 3 Monate hinweg auf.
- B. Eine bestimmte erforderliche Minimaldosis sollte gegeben sein.
- C. Der Kopfschmerz ist chronisch (15 Tage oder mehr pro Monat).
- D. Der Kopfschmerz verschwindet innerhalb eines Monats nach Absetzen der Substanz.

Code 8.2.1 Ergotamin-Kopfschmerz

- A. Voraussetzung ist die tägliche Einnahme von Ergotamin (oral mindestens 2 mg, rektal mindestens 1 mg)
- B. Der Kopfschmerz ist diffus, pulsierend und unterscheidet sich vom Migränekopfschmerz durch das Fehlen von Kopfschmerzattacken und/oder Begleitsymptomen.

Code 8.2.2 Analgetika-Kopfschmerz

Eine oder mehrere der folgenden Bedingungen müssen gegeben sein:

- A. Einnahme von mindestens 50 g Aspirin pro Monat oder das Äquivalent eines anderen vergleichbaren Analgetikums
- B. Einnahme von mindestens 100 Tabletten eines Kombinationspräparates mit Barbituraten oder anderen nichtnarkotischen Verbindungen pro Monat
- C. Einnahme von einem oder mehreren Opioidanalgetika

Klassifikation nach Diener:

Die Klassifikation nach Diener (1993) ist weniger differenziert als die IHS-Klassifikation, erlaubt aber eine größere Diagnosesicherheit. Folgende Bedingungen müssen gegeben sein, um zu der Diagnose MKS zu gelangen:

- A. Es muss ein primärer Kopfschmerz vom Typ Migräne, Spannungskopfschmerz oder ein lang andauernder (>6 Monate) post-traumatischer Kopfschmerz vorliegen.
- B. Der Kopfschmerz tritt täglich oder nahezu täglich auf.
- C. Tägliche Einnahme oder Einnahme an jedem zweiten Tag von Ergotamin, Dihydroergotamin, Analgetika, Coffein, Barbituraten oder Codein (als Monosubstanzen oder in Kombination).
- D. Versagen einer medikamentösen oder verhaltenstherapeutischen Kopfschmerzprophylaxe.
- E. Akute Verschlimmerung der Kopfschmerzen nach Absetzen der Medikamente.
- F. Langfristige Besserung der Kopfschmerzen nach der Entzugsbehandlung.

Der Praktikabilität folgend schlägt Diener (1997) vereinfacht für die Diagnose des MKS folgende Fragen im klinischen Alltag vor:

1. Wie häufig haben Sie Kopfschmerzen? (Antwort: täglich)
2. Wie behandeln Sie ihre Kopfschmerzen? (Antwort: mit Schmerz- oder Migränemitteln)
3. Wie häufig nehmen Sie diese Mittel? (Antwort: täglich/fast täglich)

1.3.3 Epidemiologie

Zuverlässige epidemiologische Daten zu dem Störungsbild des MKS sind spärlich. Eine dänische Studie (Rasmussen 1995) ermittelte eine Lebenszeit-Prävalenz für einen täglichen Gebrauch von Schmerzmitteln in der allgemeinen Bevölkerung von 3%. Eine Schweizer Studie (Gutzwiller & Zemp 1986) ermittelte eine Prävalenz von 2,3% und eine spanische Studie (Castillo et al. 1999) von über 1%. Eine chinesische Studie an älteren Personen (> 65 Jahre) ermittelte eine Prävalenz von chronischen täglichen Kopfschmerzen in Kombination mit einem Fehlgebrauch von Analgetika von 3,9% (Wang et al. 2000). Auf der Basis dieser Daten muss davon ausgegangen werden, dass ein Missbrauch von Schmerzmitteln häufiger gegeben ist, als der Missbrauch von Benzodiazepinen und Barbituraten. Werden diese Zahlen durch weitere Studien bestätigt, dann ist der MKS nach der Migräne und dem Kopfschmerz vom Spannungstyp der dritthäufigste Kopfschmerz in der Bevölkerung. In spezialisierten Kopfschmerzambulanzen geht man davon aus, dass ca. 10-15 % der dort behandelten Patienten unter einem MKS leiden (Robinson 1993; Granella et al. 1987; Micieli et al. 1988). Eine amerikanische Kopfschmerzpopulation aus der primären Versorgung wies einen Anteil von 21% MKS-Betroffenen auf, die mindestens jeden zweiten Tag Kopfschmerzmedikamente einnahmen (von Korff et al. 1995).

Wie schon beschrieben geht dem MKS stets ein primärer Kopfschmerz voraus. Der häufigste primäre Kopfschmerz ist die Migräne mit 65%. Danach folgt der KST mit 27% und der Kombinationskopfschmerz (Migräne und KST) mit 8% (Diener 1993; Wallasch 1992). Frauen sind gemessen an dem Geschlechterverhältnis der Migräne (3:1) überproportional häufiger von einem MKS betroffen als Männer (5:1) (Diener 1997). Das durchschnittliche Alter der MKS-

Betroffenen beträgt ca. 40 Jahre. Bis es zur Erstvorstellung in einer Einrichtung kommt, hat ein Patient im Durchschnitt eine 15-jährige Dauer des primären und eine 5-jährige Dauer des schmerzmittelinduzierten Kopfschmerzes hinter sich.

Die weitaus größte Anzahl der MKS-Studien untersucht den Fehlgebrauch von Analgetika und Ergotaminen. Seit der Markteinführung von Sumatriptan im Jahre 1990 steigt jedoch die Zahl der Triptan-Benutzer und auch -Abuser. In der dänischen Bevölkerung wird eine Prävalenz des Gebrauchs von Sumatriptan auf 0,8% geschätzt. Von den Befragten nahmen 5% Sumatriptan täglich ein (Gaist 1999). Evers et al. (1997) ermittelten bei 4,7% der Sumatriptan-Benutzer einen Gebrauch an jedem zweiten Tag oder mehr. Zu der neueren Generation der Triptane (Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Eletriptan) liegen noch keine diesbezüglichen Daten vor.

1.3.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des MKS ist noch weitgehend ungeklärt. Da dieser Kopfschmerztyp nur bei der Migräne, dem KST und sehr selten beim posttraumatischen Kopfschmerz (nach Schleudertrauma) auftritt, liegt die Annahme einer Disposition in diesen Patientengruppen nahe (Diener 1994). Für Analgetika wird angenommen, dass eine Disposition unklarer Genese plus einer regelmäßigen Einnahme von Schmerzmitteln zu einer erhöhten Erregbarkeit zentraler Schmerz- und Gefäßrezeptoren führt (Srikiatkachorn et al. 1994). Gesichert ist bislang allerdings, dass den Schmerzmitteln beigesetzte psychotrope Substanzen wie Coffein, Codein und Barbiturate eine Abhängigkeit fördern kann (Wallasch 1992). Coffein hat eine synergistische Wirkung mit Analgetika (Diamond 1999; Migliardi et al. 1994). Es erhöht die Vigilanz, verhindert Müdigkeit und verbessert die Funktionstüchtigkeit und die Stimmung. Ein Entzug von Coffein führt bei den Betroffenen zu Nervosität und Unruhe und löst einen Entzugskopfschmerz aus, der Tage andauern kann und die regelmäßige Wieder-Einnahme von Coffein begünstigt. Es wird angenommen, dass diese Mechanismen erst bei einer Einnahmemenge von 15 g Coffein pro Monat wirksam werden (Feinstein et al. 2000). Codeine und Opioide führen ebenfalls zu einer physischen Abhängigkeit (Fisher et al. 1997; Ziegler 1994).

Nicht-koffeinhaltige Schmerzmittel stellen vermutlich keine psychotropen Substanzen dar, für die auch kein Abhängigkeitspotenzial zu erwarten ist. Dennoch zeigt die klinische Erfahrung, dass eine Analogie im Einnahmeverhalten zwischen psychotropen Substanzen und Schmerzmitteln besteht: Letztere werden ebenfalls schmerzinkontingent eingenommen. Eine deutsche Arbeitsgruppe (Heinz et al. 1999) betont in diesem Zusammenhang die Rolle von Transmittersystemen bei der Entstehung der Schmerzmittelabhängigkeit. Man nimmt an, dass

Schmerzmittel eine Störung des monoaminergen Systems bewirken und über eine Verstärkung von vorbestehenden affektiven Störungen (i.e. Depressivität, Angst) eine Abhängigkeitsentwicklung begünstigen können.

Für die Pathophysiologie des Triptan-induzierten Kopfschmerzes existieren bislang nur Vermutungen. In zwei deutschen Studien (Limmroth et al. 1999; Katsarava et al. 2000) konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zu den anderen Schmerz- und Migränemitteln Triptane im Fall des Missbrauchs einen migräneartigen täglichen Kopfschmerz erzeugen. Ein Teil der untersuchten Patienten entwickelte unter Dauergebrauch eine höhere Migräne-Frequenz. Die Tatsache, dass bis auf Sumatriptan (noch nicht nachgewiesen) alle Triptane die Blut-Hirn-Schranke überschreiten, legt eine Beteiligung zentralnervöser Mechanismen an der Entstehung triptaninduzierter Kopfschmerzen nahe. Sicherlich führen aber die hohe analgetische Potenz und die geringen Nebenwirkungen dieser Substanzklasse dazu, dass die Einnahmeschwelle für die Betroffenen sehr niedrig ist.

1.3.5 Psychologische Mechanismen

Die Psychologie kann bislang wenig zur Aufklärung der Entstehung und Aufrechterhaltung des MKS beitragen. Klinische Beobachtungen im Bereich der Migräne zeichnen das Bild eines Patienten, der ängstlich auf die nächste Attacke wartet; befürchtet, dass er aufgrund der Schmerzen versagen wird; hoch leistungsmotiviert und gleichzeitig selbstunsicher ist und möglicherweise schon prophylaktisch zu Schmerzmitteln greift (Limmroth & Diener 1994). Neben den physiologischen Mechanismen (s. Kap. 1.3.4) ist durch den episodischen Charakter der Migräne und auch des episodischen KST eine lerntheoretische Mitverursachung des MKS möglich: Die Angst vor einer drohenden Attacke (oder Episode) beinhaltet auch die Angst vor Funktionsverlust im privaten und vor allem beruflichen Kontext. Zur Angstreduktion werden Schmerz- oder Migränemittel eingenommen. Dadurch reduziert sich der Kopfschmerz und die damit verbundene Angst vor Versagen, das Einnahmeverhalten wird belohnt und in nachfolgenden Situationen demzufolge wiederholt. Betroffene, die der nächsten Attacke (Episode) nicht so ängstlich gegenüber stehen, erfahren diese Verstärkerfunktion der Schmerzmittel weniger ausgeprägt. Die Aufforderung durch den Arzt, Schmerzmittel möglichst frühzeitig einzunehmen, kann diesen Lernprozess dadurch begünstigen, dass die Patientinnen schon bei den ersten Anzeichen von Schmerzen oder sogar schon prophylaktisch Schmerzmittel zu sich nehmen. Falls die Annahme stimmt, dass sich durch die vermehrte Einnahme von Schmerzmitteln die Eigenschaften der Schmerzrezeptoren in Richtung einer Erniedrigung der „Schmerzschwelle“ verändern, dann häufen sich auch die Situationen von

bevorstehenden Kopfschmerzen. Der Patient nimmt immer häufiger Schmerzmittel ein und befindet sich in einem ‚circulus vitiosus‘.

Die psychiatrische Komorbidität bei Migräne ist gut untersucht (vgl. Merikangas & Rasmussen 2000). Migränepatienten haben ein erhöhtes Risiko für affektive, insbesondere Angst-Störungen. Verglichen mit Nicht-Migränepatienten ist die Lebenszeit-Prävalenz von Angststörungen bei Migränepatienten signifikant erhöht. Dies gilt vor allem für Panik-Störungen (1,8% vs 10,9%), generalisierten Angststörungen (1,9% vs. 10,2%) und phobischen Störungen (20,6% vs. 39,8%) (Guillem et al. 1999). Das Ausmaß der Angststörungen ist noch einmal signifikant größer bei Patienten mit einer "transformierten Migräne" (sog. 'transformed migraine'), also einem hochfrequenten bis täglichen Migräneschmerz. Diese korrelativen Befunde lassen zunächst vermuten, dass das Ausmaß der Ängstlichkeit für eine Frequenzerhöhung der Migräne mitverantwortlich sein kann. Ebenso ist es denkbar, dass zur Reduktion dieser Angst vermehrt Schmerzmittel eingenommen werden. Dem Ausmaß der Ängstlichkeit käme somit, zumindest bei episodischen Kopfschmerzen, für die Ausbildung eines Medikamentenabusus und eines MKS eine kausale Bedeutung im Sinne des oben skizzierten lerntheoretischen Modells zu.

Die bisherigen ätiologischen Überlegungen gehen bei dem MKS von einer sekundären Kopfschmerzform aus. Ein anderer theoretischer Zugang wäre, das Medikamenteneinnahmeverhalten als Suchtkrankheit anzusehen, in deren Folge der MKS als Leitsymptom auftritt. Für eine solche Interpretation spricht das Therapierational des MKS: Die Patienten werden vom 'Suchtmittel' entzogen mit z.T. erheblichen suchtassoziierten, meist vegetativen Begleiterscheinungen und einem „craving-Verhalten“, wie es auch aus der Entzugsbehandlung anderer Drogen bekannt ist. Die von der Diagnostischen Leitlinie der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10 F) beschriebenen Kriterien für ein Abhängigkeitssyndrom sprechen ebenfalls für eine Suchthypothese des MKS. Dort wird gefordert, dass die Betroffenen mindesten drei Bedingungen für einen Zeitraum von einem Monat aufweisen müssen, um die Diagnose Suchterkrankung stellen zu können. Analog dazu können folgende ICD-10-Kriterien für den MKS angelegt werden:

1. ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren
2. verminderte Kontrolle über den Substanzgebrauch
3. ein körperliches Entzugssyndrom, wenn die Substanz abgesetzt wird
4. anhaltender Substanzgebrauch trotz eindeutig schädlicher Folgen

(nach Dilling et al. 1994)

Dennoch fällt eine Einordnung des Medikamentenabusus und des MKS als Suchterkrankung schwer, da bis auf Coffein und Codein die Schmerz- und Migränemittel keine psychotrope Wirkung haben und somit die stoffliche Seite einer Sucht nicht erklärt ist. Eher kann der Medikamenten-Abusus als Abhängigkeitsstörung gedeutet werden. Rosemeier et al. (1987) beschreiben abhängiges Verhalten als Ausdruck eines angstgesteuerten Verhaltens und eines Vermeidungsverhaltens vor angstbesetzten Stimuli. Diese generellen Zusammenhänge von Angst, Vermeidung und Abhängigkeit lassen sich auf das lerntheoretische Modell der MKS-Verursachung (s.o.) problemlos übertragen. Studien, die den MKS in Verbindung mit Sucht oder Abhängigkeit untersuchen, fehlen jedoch gänzlich.

1.3.6 Therapie des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes

Entzugsbehandlung:

Die Entzugsbehandlung des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes besteht im Kern aus einem abrupten Absetzen der Schmerzmedikation unter stationären Bedingungen. In den ersten zwei bis sechs Tagen erleiden die Patienten Entzugssymptome wie z.B. verstärkten (Entzugs-) Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks, Tachikardie, Schlafstörungen, Unruhe, Ängstlichkeit und Nervosität. In der Regel steigt die Intensität des Entzugskopfschmerzes vom ersten bis zum vierten Tag nach Entzugbeginn an, um sich dann ca. am 6. bis 8. Tag zu normalisieren (Diener & Dahlöf 2000). Einige wenige Studien sprechen aufgrund ihrer Ergebnisse Empfehlungen aus, wie der Entzugskopfschmerz zu lindern ist. In einer großen offenen Studie konnte der schmerzlindernde und Kopfschmerzwiederkehr verhindernde Effekt von Cortison gezeigt werden (Krymchantowski & Barbosa 2000). In einer Doppelblindstudie verbesserte eine einmalige Gabe von subkutanem Sumatriptan den Entzugskopfschmerz des Ergotaminentzuges (Diener et al. 1990). Nach den Empfehlungen der DMKG (Diener et al. 1992) können die Patienten bei schweren Kopfschmerzen im Sinne einer Überbrückungsmedikation ein Analgetikum fordern, das meist in Form von Aspisol[®] 2-3 x 500 mg i.v. gegeben wird. Eine offene, randomisierte Studie fand eine gute Schmerzlinderung unter der Gabe von Naproxen 2-3 x 500 mg p.o. (Mathew 1987). Bei Bedarf erhalten die Patienten Antiemetika (z.B. MCP).

Patienten, die von einem triptaninduziertem Kopfschmerz entzogen werden, erleben einen leichteren Entzugsverlauf als Patienten mit einem Analgetika- oder Ergotamin-Entzug: Der Klinikaufenthalt ist kürzer, die Kopfschmerzintensität ist geringer und es werden weniger Überbrückungsmedikationen angefordert (Katsarava et al. 2001).

Eine Prophylaxe des Primärkopfschmerzes sollte möglichst früh in der Entzugsbehandlung begonnen werden. In Frage kommen zunächst einmal alle Präparate der ersten Wahl (s. Kap. 1.1.4 und Kap. 1.2.4). Sehr gute Erfahrungen, die auch durch eine offene Studie gestützt sind (Mathew & Ali 1991), werden neuerdings mit dem Einsatz von Valproinsäure gemacht. Die Wirkung der Prophylaxe entfällt jedoch, wenn die Patienten weiterhin einen Missbrauch betreiben (Mathew et al. 1990). Wenn eine Prophylaxe vor dem Entzug, also unter Abusus-Bedingungen, nicht hilfreich war, so kann sie nach einem Entzug dennoch wirksam werden (Diener & Dahlöf 2000).

Nach den Empfehlungen der DMKG (Diener et al. 1992) ist ein ambulanter Entzug erfolgversprechend, wenn die Patienten keine Barbiturate oder Tranquilizer beigebrauchen, hoch motiviert sind, der MKS weniger als zwei Jahre besteht und eine gute familiäre Unterstützung zu erwarten ist. Ein stationärer Entzug ist notwendig, wenn der MKS langjährig besteht, psychotrope Substanzen oder codeinhaltige Analgetika eingenommen werden, der Patient schon erfolglose Selbstentzüge versucht hat, der Entzug angstbesetzt ist, eine Begleitdepression vorliegt oder die Familienverhältnisse wenig unterstützend anmuten. Nach dem Entzug sollte der Patient ein Kopfschmerztagebuch führen, um sein Medikamenteneinnahmeverhalten genau zu kontrollieren. Die Anzahl der Einnahmedosen für Analgetika sollte auf 10-12 pro Monat limitiert sein, da ab 14 Dosen das Kriterium des Abusus und des MKS der IHS (s. Kap. 1.3.2) erreicht ist. Da Triptane in der Lage sind, einen MKS schneller (schon ab 8 Monaten Abusus) und mit weniger Einnahmedosen (schon ab 8 Dosen) hervorzurufen (Limmroth et al. 2002), sollte das Limit für diese Substanzklasse auf 8 Einnahmetage pro Monat festgelegt werden.

Eine strukturierte Rückfallprophylaxe für einen Zeitraum von mehreren Monaten nach Entzugsbehandlung (s. Kap. 1.3.8) ist sicherlich notwendig, wird aber bislang in Deutschland kaum praktiziert. Evaluationsstudien zu einer solchen Nachsorge fehlen infolge dessen völlig.

Psychologische Behandlung:

Im Kontakt mit MKS-Patienten ist ein überhöhtes Anspruchsniveau bezüglich des beruflichen Engagements zu beobachten. Die Betroffenen fühlen sich durch die Kopfschmerzen in der Umsetzung ihres Anspruchs bedroht und nehmen kompensatorisch verstärkt Schmerzmittel ein (vgl. Kap. 1.3.5). Die Schmerz-Attributionsstile von Abusus-Patienten sind in der Regel external, d.h. auf Fremdhilfe ausgerichtet und sie verfügen über sehr wenige Selbstkontrollkompetenzen (Fritsche et al. 2000). Für die psychologische Betreuung von Entzugspatienten bedeutet dies, dass die Betroffenen für die Zeit nach dem Entzug eine patientengerechte An-

leitung zur Selbsthilfe bei der Modifikation des Einnahmeverhaltens erhalten müssen. Dafür ist es notwendig, die Bedingungen der Schmerzmitteleinnahme genau zu explorieren; d.h.:

- äußere Reizbedingungen der Einnahme (z.B. Verfügbarkeit von Schmerzmitteln, unkontrolliertes Verschreibungsverhalten des Arztes)
- innere Reizbedingungen der Einnahme (z.B. Einstellungsüberprüfung, Bewältigung von Risikofaktoren)

Die psychologischen Interventionen sollten schon während der Entzugsbehandlung beginnen und während einer Nachsorgephase von mehreren Monaten in wenigen regelmäßigen Kontakten fortgeführt werden.

Für die Rückfall-Prophylaxe sind folgende Interventionen obligat:

- Edukation zum Thema „Medikamentenabusus und Dauerkopfschmerz“
- Überprüfung der Patienten-Compliance bezüglich der empfohlenen prophylaktischen und Akutmedikation
- Festlegung individueller Ziele bzgl. des zukünftigen Medikamenteneinnahmeverhaltens
- Bewusstmachung äußerer Einflüsse bei der Medikamenteneinnahme:
 - Wurde eine Unbedenklichkeit der Einnahme im Elternhaus gelernt?
 - Besteht in der jetzigen Familie ein Abusus-Problem?
 - Wie leicht sind Schmerzmittel für den Patienten verfügbar? (z.B. Apotheke)
 - Wo lagert der Patient seine Medikamente?
 - Gibt es iatrogene Risikofaktoren? (Dokumentation? Doctor-shopping?)
- Anleitung zur Medikamenten-Selbstkontrolle mit Hilfe eines Protokollbogens
- Nutzbarmachung von ‘social support’ (z.B. durch Partner/in)

Eine Veränderung von intrapersonellen Auslösebedingungen für die Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere die Identifikation von beruflichen und privaten ‘Risikosituationen’, erfordert ein gezieltes psychotherapeutisches Vorgehen und sollte bei besonders rückfallgefährdeten Patienten von entsprechend geschulten Behandlern durchgeführt werden. Im Fokus einer solchen Behandlung steht die Identifikation und Modifikation von schmerzunabhängigen Reizbedingungen, die zur verstärkten Einnahme von Medikamenten führen. Folgende Leitfragen sind dabei zu berücksichtigen:

- Ist bei dem Patienten ein Zusammenhang von Intoxikation und längeren Phasen auffälliger privater und beruflicher Belastungen zu beobachten?
- Nimmt der Patient Schmerzmittel ein, um seine Funktionstüchtigkeit zu erhalten?

- Ist ein Zusammenhang von prophylaktischer Einnahme und vermuteten Auslösern von Kopfschmerzen (Migräneattacke oder KST-Episode) zu beobachten?

Eine psychologische Begleittherapie des Entzuges von MKS-Patienten wird in Deutschland bislang nur vereinzelt durchgeführt. Evaluationsstudien für eine psychologische Nachsorge fehlen. Das hier dargestellte Konzept orientiert sich an einem Behandlungsentwurf von Fritsche (1999).

1.3.7 Prognose der Entzugsbehandlung

Der Erfolg einer Entzugsbehandlung ist von der IHS (Headache Classification Committee 1988) definiert worden als Kopfschmerzfreiheit oder eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage über einen Zeitraum von mindestens einem Monat nach der Behandlung. Verschiedene Studien untersuchten die Rückfallquote von MKS-Patienten nach initial erfolgreicher Therapie. Tab. 1.3.7 fasst, geordnet nach dem Beobachtungszeitraum, die wichtigsten Studien zur Rückfallgefährdung von MKS-Patienten zusammen.

Tab. 1.3.7: Entzugserfolgsquote und signifikant positive Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt nach initial erfolgreichem Entzug

Erhebungszeitpunkt	N	Studien Design	Rückfall (%)	Autoren	Prädiktoren für den Rückfall
3 Monate	101	Retrospektiv	44%	Linton-Dahlöf et al. 2000	Keine
4 Monate	102	Retrospektiv	28%	Pini et al. 1996	1. Barbiturate 2. Ambulanter Entzug
6 Monate	95	Prospektiv	22%	Granella et al. 1987	Keine
12 Monate	98	Prospektiv	35%	Katsarava et al. in Vorb.	1. Spannungskopfschmerz 2. Kombinationsanalgetika bzw. Opiode
16 Monate	52	Prospektiv	30%	Dichgans et al. 1984	Keine
17 Monate	54	Prospektiv	24%	Baumgartner et al. 1989	Kritische Phase – die ersten 6 Monate nach dem Entzug
21 Monate	40	Prospektiv	25%	Tfelt-Hansen et al. 1981	Dauer des Abusus > 10 Jahre
2,9 Jahre	139	Prospektiv	34%	Diener et al. 1989	1. Spannungskopfschmerz 2. Kombinationsanalgetika
4 Jahre	103	Retrospektiv	43%	Fritsche et al. 2001	Kombinationsanalgetika
5 Jahre	38	Prospektiv	40%	Schnider et al. 1996	Spannungskopfschmerz
5 Jahre	55	Retrospektiv	33%	Tribl et al. 2001	Keine
5,9 Jahre	101	Retrospektiv	21%	Suhr et al. 1999	1. Spannungskopfschmerz 2. Kombinationsanalgetika

Trotz der schwierigen Vergleichbarkeit der Studien aufgrund methodischer Unterschiede ist ein zeitlicher Trend erkennbar. Die Erfolgsrate ist abhängig vom Zeitpunkt der Nacherhebung und sinkt mit dem zeitlichen Abstand zum Entzug. Innerhalb eines Jahres nach Entzug werden im Durchschnitt der Studien ca 30% der Patienten wieder rückfällig. In den weiteren vier Jahren erhöht sich diese Quote nur noch um 2%. Dies bedeutet, dass fast alle Rückfälle innerhalb eines Jahres auftreten und dieser Zeitraum für die Betroffenen die größte Gefährdung darstellt. Die meisten der berichteten Studien haben ein retrospektives Design und unterliegen somit einem Populationsbias und der Erinnerungsverfälschung der Patienten. Die Erhebungsmethoden sind unzureichend beschrieben oder bleiben völlig unklar. Manche Methoden sind unzulänglich wie z.B. der Einsatz von Fragebögen bei Suhr et al. (1999) und Schnider et al. (1996) statt persönlicher Interviews. Bei Schnider et al. (1996) basieren die Daten auf einer sehr kleinen Stichprobe ($n = 38$). Der Großteil der übrigen Studien wurde in den 80iger oder frühen 90iger Jahren durchgeführt, also vor oder kurz nach Markteinführung der Triptane. Somit gründen die Daten zur Rückfallgefährdung fast ausschließlich auf Erfahrungen mit Analgetika und Ergotaminen.

Retrospektive Studien zu diesem Thema sollten nach ihrer methodischen Güte v.a. bei der Datenerhebung beurteilt werden. Validere Daten sind sicherlich von einem prospektiven Design zu erwarten.

1.3.8 Prädiktoren für einen Rückfall des Medikamenten-Abusus

Gemessen an der gesundheitspolitischen Bedeutung eines fortbestehenden Medikamenten-Abusus bei Kopfschmerzpatienten (s. Kap. 1.3.3) ist die Anzahl der Studien, die Prädiktoren für einen Abusus oder einen Abusus-Rückfall untersuchen, eher gering. Prädiktoren sollten idealerweise mit einem prospektiven Untersuchungsdesign an einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe erhoben werden. Dies zieht aber einen hohen methodischen und zeitlichen Aufwand nach sich. Die bislang vorliegenden Prädiktor-Studien untersuchen anhand einer Einpunkt-Prävalenzmessung die Zusammensetzung klinischer Abusus-Patienten-Gruppen, um daraus ableiten zu können, welche Merkmale in dieser Subgruppe überzufällig häufig vertreten sind. In einer Metaanalyse von Diener & Dahlöf (2000), die 29 Studien mit insgesamt 2.612 Abusus-Patienten einschließt, sah die Zusammensetzung wie folgt aus: 65% der Patienten wiesen eine Migräne als primären Kopfschmerz auf, 27% einen KST und 8% andere Kopfschmerzen. Frauen waren mit einem Verhältnis von 3,5:1 häufiger betroffen als Männer. Dieses Verhältnis liegt über dem Geschlechterverhältnis der Migräne. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 20,4 Jahren, die mittlere Abusus-Dauer bei 10,3 Jahren. Der MKS bestand

seit 5,9 Jahren. Es fehlen allerdings systematische Analysen, welche pharmakologischen Substanzen am häufigsten in einer Abusus-Population vertreten sind. In einer Kohorten-Studie von von Korff et al. (1995) an 779 Abusus-Patienten einer amerikanischen Gesundheitskooperative lag der Anteil der frei verkäuflichen Präparate doppelt so hoch wie der Anteil der verschriebenen Präparate. Der klinische Eindruck geht eher zu Lasten der Analgetika- und Ergotamin-Kombinationspräparate. Aber auch nicht-opioide Monosubstanzen wie NSAR können einen MKS hervorrufen. In der von Korff-Studie wurden als weitere Prädiktoren die Anzahl der Kopfschmerztage und das Alter der Betroffenen ausgemacht.

Ein anderer methodischer Weg, Risikofaktoren für eine Medikamentenabusus bei Kopfschmerzpatienten zu finden, ist die Analyse des Abusus-Rückfalls. Dahinter steht die Annahme, dass die Faktoren, die zu einem Rückfall geführt haben, die gleichen sind, wie die Faktoren, die zu einem Abusus geführt haben. Den zu diesem Thema vorliegenden Studien liegt ein retrospektives Design zugrunde, d.h. sie ermitteln zu diversen Zeitpunkten die Unterschiede zwischen den Patienten, die nach einem zunächst erfolgreichen Entzug wieder rückfällig geworden sind und denen, die zu einem unbedenklichen Medikamentengebrauch gefunden haben. Als Resultat der Beschreibungen der Abusus-Populationen werden Risikofaktoren im Bereich der klinischen Kopfschmerzmuster (z.B. Dauer oder Schwere der primären oder sekundären Kopfschmerzen) und der Medikamentenklassen vermutet. Aber auch Faktoren wie Geschlecht, Alter, Beruf und andere soziodemographische Variablen wurden in ihrer Prädiktoreigenschaft untersucht. Tab. 1.3.7 fasst die Befunde der Studien zusammen, in denen positive Prädiktoren gefunden wurden. Trotz der beschriebenen methodischen Limitierungen scheinen Medikamentenklasse und Kopfschmerztyp hochwahrscheinliche Prädiktoren für einen Abususrückfall zu sein, da sie wiederholt in Studien gefunden wurden.

Zu psychologischen Rückfallprädiktoren liegt bislang keine Literatur vor. Dies ist insofern verwunderlich, als psychologische Faktoren bei Abhängigkeits- und Missbrauchverhalten zu erwarten sind (s. Kap. 1.3.5). Erste Hinweise, welche psychologischen Faktoren für die Ausbildung eines Abusus mitverantwortlich sein können, liefert eine explorative Studie von Fritsche et al. (2000). In dieser Studie wurden durch einen Vergleich von Migränepatientinnen mit (n=21) und ohne (n=21) Abusus psychologische Deskriptoren untersucht, die einen Medikamentenabusus begünstigen können. Mit psychometrischen Instrumenten wurden in beiden Gruppen die störungsrelevanten Konstrukte 'Beeinträchtigung', 'Depressivität', 'Selbstwirksamkeitsüberzeugung' und 'Schmerz coping' gemessen. In einem standardisierten Interview wurden die individuellen äußeren (z.B. Umwelteinflüsse) und inneren Reizbedingungen (z.B.

psychische Konstellationen) der Medikamenteneinnahme erhoben. Gruppenunterschiede bzgl. der Fragebogendaten wurden varianz- und diskriminanzanalytisch und in Bezug auf die Interviewdaten diskriminanzanalytisch berechnet. Es zeigte sich, dass die Abusus-Patientinnen eine signifikant größere Alltagsbeeinträchtigung, eine ausgeprägtere (schmerzbedingte) Hilflosigkeit und Angst sowie ein tendenziell höheres Ausmaß an Depressivität aufweisen als die Nichtabusus-Patientinnen. Das Ausmaß der hilflos-depressiven Verarbeitung von Schmerzen trennt beide Gruppen am besten, gefolgt von der Tatsache, dass die Patientinnen gleichzeitig Schmerzmittel von mehreren Ärzten erhalten und an diese Mittel den Anspruch der vollständigen Schmerzfreiheit stellen. Die Ergebnisse lassen ferner erkennen, dass Abusus-Patientinnen die Einnahme von Medikamenten häufiger nicht am Kopfschmerzgeschehen orientieren, sondern diese vielmehr von bestimmten Reizbedingungen, z.B. vom Erhalt der Funktionsfähigkeit oder der Angst vor drohendem Kopfschmerz abhängig machen.

Obwohl diese Untersuchung wenig Auskunft darüber gibt, inwiefern die beschriebenen Befunde Ursachen des Abusus oder Folgen des mit dem Abusus verbundenen Dauerkopfschmerzes darstellen, so kann sie als explorative Studie erste systematische Beschreibungen psychologischer Faktoren des Schmerzmittelabusus bei Migräne vorlegen und für Nachfolgestudien den Kreis der zu untersuchenden Konstrukte einengen. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Replizierbarkeit der Daten mit strenger Kontrolle von Moderatorvariablen sind dringend erforderlich. Letzlich sind die zuverlässigsten Befunde und Erkenntnisse über die psychologischen Faktoren des Schmerzmittelabusus am ehesten von einer population-based angelegten Längsschnittuntersuchung, zumindest aber von einem prospektiven Ansatz, zu erwarten.

Die im Folgenden dargestellten Studien haben zum Ziel, die Rückfallquote und die bislang gefundenen Prädiktoren zu verifizieren, die Medikamentenklasse der Triptane einzubeziehen und psychologische Aspekte des Schmerzmittel-Abusus zu untersuchen. Studie A hat zum Ziel, mit einem retrospektivem Ansatz und hoher methodischer Güte die bisherigen Ergebnisse retrospektiver Studien zu Rückfallquote und –prädiktoren zu replizieren. Studie B untersucht mit einem prospektivem Design die gleichen Zielvariablen unter Einbezug der Triptane und psychologischer Erhebungsmethoden.

2. Retrospektive Studie (A)

2.1 Fragestellungen

Die Befunde in der Literatur zu Prognose und Prädiktion des Abusus-Rückfalls sind inkohärent und mit methodischen Mängeln behaftet (s. Kap. 1.3.7). Die vorliegende Studie A setzt sich zum Ziel, mit einem retrospektivem Design bisher gefundene Prädiktoren zu replizieren. Dabei sollen einige methodische Aspekte verstärkt berücksichtigt werden. Diese betreffen:

- die Auswertung einer ausreichend große Population,
- den Einsatz von ausführlichen Interviews statt schriftlichen Erhebungsbögen und
- die Datengewinnung durch speziell geschulte Interviewer (Psychologen).

Im Einzelnen stellen sich für die Studie A folgende Fragen:

Fragestellung 1:

Welche klinische Muster des Kopfschmerzes und der Medikation weisen Patienten auf, die einen MKS entwickelt haben und sich wegen eines Medikamentenabusus einer Entzugsbehandlung unterziehen?

Fragestellung 2:

Wie hoch ist die Rückfallquote nach zunächst erfolgreicher Entzugsbehandlung in einem Langzeit-Follow-Up?

Fragestellung 3:

Gibt es soziodemographische und klinische Prädiktoren, die die Varianz des Endpunktes 'fortbestehender Abusus' erklären können?

Während eine Metaanalyse zur Beantwortung der Frage 1 bereits vorliegt (Diener & Dahlöf 2000), gibt es nur 5 Studien zu den Aspekten der Frage 2 und 3 (Diener et al. 1989; Tfelt-Hansen & Krabbe 1981; Suhr et al. 1999; Baumgartner et al. 1989; Schnider et al. 1996). Über eine ausreichende Aktualität verfügen jedoch nur die Studien von Suhr et al. (1999) und Schnider et al. (1996).

2.2 Methodik

2.2.1 Untersuchungsplan und Patientenkollektiv

Der Untersuchung lag ein einfaktorieller zweistufiger Untersuchungsplan mit der unabhängigen Variable Langzeiterfolg des Entzuges zu Grunde. Unterschieden wurden dabei Patienten mit fortbestehendem Medikamenten-Abusus und Patienten ohne fortbestehendem Medikamenten-Abusus. Die Operationalisierung des fortbestehenden Abusus erfolgte durch Differenzierung der Patienten hinsichtlich der Einnahmetage von Schmerz- oder Migränemittel nach erfolgreichem Entzug zum Zeitpunkt des follow-up. Der Cut-Off-Wert war auf 14 Einnahmetage pro Monat festgelegt (vgl. Diener & Dahlöf 2000). Patienten, die an 14 und mehr Tagen pro Monat Schmerz- oder Migränemittel einnahmen, wurden als Abusus-Patienten definiert, solche mit weniger monatlichen Einnahmetagen als Nicht-Abusus-Patienten. Die Anzahl der konsumierten Einzeldosen und die Wirkstoffmenge (mg) pro Zeiteinheit wurden für die Beurteilung des Entzugserfolges nicht berücksichtigt, da sie im erhöhtem Maße der Erinnerungsverfälschung der Patienten unterliegen.

Berücksichtigt wurden Kopfschmerzpatienten der drei Kopfschmerzgruppen ‚Migräne‘, ‚Kopfschmerz vom Spannungstyp‘ und ‚Kombinationskopfschmerz‘.

In die Studie gingen 103 Kopfschmerzpatienten ein, die zwischen 1994 und 1998 während eines stationären Aufenthalts an einer neurologischen Klinik eine Medikamenten-Entzugsbehandlung absolviert hatten. Die Patienten wurden aufgrund der archivierten Entlassungsbriefe und der darin enthaltenen ICD-Diagnosen rekrutiert. Sie erfüllten folgende Einschlusskriterien:

- Vorliegen von Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp oder Kombinationskopfschmerz
- keine weiteren neurologische Erkrankungen
- keine psychiatrische Erkrankung
- Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen pro Monat über mehr als 6 Monaten
- Schmerz- oder Migränemittel-Einnahme an mehr als 15 Tagen pro Monat

Die Kopfschmerzdiagnose und die Beachtung der Einschlusskriterien wurden von erfahrenen Neurologen in Übereinstimmung mit den Kriterien der IHS (Headache Classification Committee 1988) vorgenommen.

Alle Patienten wurden stationär untersucht und behandelt. Sie unterzogen sich einer gründlichen neurologischen Standarddiagnostik, die u.a. Doppler-Sonographie und Labortests umfasste. Zum Ausschluß symptomatischer Kopfschmerzen wurden in Einzelfällen CT-Scans

durchgeführt. Die Entzugsbehandlung verlief entsprechend der Empfehlungen der DMKG (Diener et al. 1992) (vgl. Kap. 1.3.6). Alle Schmerzmittel wurden bei Aufnahme abrupt abgesetzt. Es gab keine Ersatzmedikation ausser einer antiemetischen Behandlung. In den ersten zwei Tagen nach Aufnahme wurde mit der prophylaktischen Therapie begonnen.

Die Patienten wurden als erfolgreich behandelt angesehen und entlassen, wenn sie vollständig kopfschmerzfrei waren oder eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage berichteten. Zwischen Entlassung und Katamnese-Erhebung fand kein Kontakt zwischen Patient und Klinik statt.

In die Katamnese gingen 83 der 103 Patienten ein. 17 Patienten waren aufgrund eines unklaren Verbleibens nicht mehr kontaktierbar. Drei Patienten lehnten das Interview ab.

2.2.2 Variablen zur Patientencharakterisierung und abhängige Variablen

Zur Charakterisierung der Patienten dienten Daten der Entlassungsbriefe und solche aus einem telefonischen Katamnese-Interview.

Die Daten der Entlassungsbriefe enthielten die Angaben zur Demographie, der Diagnose, den klinischen Parametern zum primären und medikamenteninduzierten Kopfschmerz, dem Medikamentengebrauch vor der Therapie, dem Behandlungsverlaufs sowie der Empfehlung zur Akutbehandlung und Prophylaxe zum Zeitpunkt der Entlassung.

Der Leitfaden für das Telefonscreening erfasst Angaben zum primären Kopfschmerz seit der Entzugsbehandlung (Migräne und KST), zum medikamenteninduzierten Kopfschmerz, zur Medikamenteneinnahme und zur subjektiven Erfolgsbeurteilung der Entzugstherapie (s. Anhang A1). Die Fragen bezogen sich alle auf den Zeitraum der letzten sechs Monate. Im einzelnen ergaben sich folgende Katamnese-Variablen:

Angaben zum Kopfschmerz seit Entzug

Die Angaben bezogen sich auf Migräne (Frequenz; Intensität; Attackendauer; vegetative Begleitsymptomatik), Kopfschmerz vom Spannungstyp (Häufigkeit; Intensität; Dauer) bzw. medikamenteninduziertem Kopfschmerz (Existenz; Lokalisation; Intensität; Dauer). Die genaue Parametrisierung der Variablen ist dem Interviewleitfaden im Anhang A1 zu entnehmen.

Angaben zur Medikamenteneinnahme seit Entzug

Die Angaben bezogen sich auf die Kopfschmerzprophylaxe, die akute Schmerzmedikation und den Beigebrauch weiterer Pharmaka.

Zur Erhebung der medikamentösen Prophylaxe seit der Entlassung wurden verschiedene Medikamentenklassen vorgegeben. Die Patienten gaben die Medikamentenklasse oder den Handelsnamen an und den Zeitraum in Wochen, den sie das Prophylaktikum angewendet haben. Im einzelnen wurden folgende Präparate erfragt: Betablocker; Calciumblocker; Serotoninantagonisten; Valproat; ASS / NSAR; Magnesium; Amitriptylin; keine Einnahme von Präparaten zur Prophylaxe.

Zur Erhebung des Einsatzes einer Akutschmerz-Medikation wurden folgende Klassen von Schmerz- und Migränemitteln vorgegeben: ASS; Paracetamol; NSAR-Kombinationspräparat mit Codein; NSAR-Kombinationspräparat mit Coffein; Metamizol; Ergotamin; Ergotamin-Kombinationspräparat mit Coffein; Dihydroergotamin; Sumatriptan; Zolmitriptan; andere Triptane.

Die Patienten wurden gefragt, an wieviel Tagen pro Monat und in welcher Tagesdosis sie das Präparat eingenommen haben.

Zur Erhebung des Beigebrauchs weiterer Pharmaka wurden die Patienten nach der Einnahme folgender Arznei- oder Genussmittel gefragt: Barbiturate; Benzodiazepine; Antidepressiva; Alkohol; Nikotin. Die Anwendungshäufigkeit wurde dabei nicht spezifiziert.

Das Katamnese-Interview wurde vom Untersuchungsleiter und zwei weiteren Diplompsychologen durchgeführt. Der Leiter ist Diplompsychologe und hat eine Verhaltenstherapieausbildung sowie eine Psychotherapie-Supervisionsausbildung absolviert. Er arbeitet seit 12 Jahren im Bereich medizinische und nichtmedikamentöse Schmerztherapie und besitzt die Zertifizierung zum Psychologischen Schmerztherapeuten. Die zwei weiteren Interviewer haben ein abgeschlossenes Psychologiestudium und arbeiten im Bereich Neuropsychologie. Der Leiter hat die Assistenten in Inhalte und Didaktik des Interviews geschult, Probeinterviews durchgeführt und die ersten fünf Interviews der Assistenten sowie stichprobenartig weitere Interviews (etwa ein Drittel der Telefonate) supervidiert. Die häufigsten Supervisionsinhalte waren suggestive Fragestellungen der Interviewer und der Umgang mit ungenauen Angaben der Patienten.

Alle drei Interviewer kannten zum Zeitpunkt des Interviews weder die Patienten persönlich noch deren medizinische Vorgeschichte. Die Anzahl der Interviews war mit jeweils ca. einem Drittel gleichmäßig auf die drei Interviewer verteilt.

2.2.3 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung fand in der Zeit von Oktober 1998 bis April 1999 statt. In der ersten Phase wurden aus dem Archiv der Neurologischen Universitätsklinik Essen die Entlassungsbriefe aller Kopfschmerzpatienten herausgesucht, die in dem Zeitraum Januar 1994 bis Oktober 1998 an dieser Klinik eine Entzugstherapie von Schmerz- und Migränemitteln absolviert haben. Die Arztbriefe enthielten die soziodemographischen Angaben der Patienten, deren klinischen Muster der primären und medikamenteninduzierten Kopfschmerzen, die Medikamentenklassen und das Einnahmeverhalten vor dem Entzug sowie die Empfehlungen der Behandler bezüglich der akuten und prophylaktischen Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung. Im zweiten Schritt wurde allen Patienten das telefonische Interview und dessen groben Inhalte schriftlich angekündigt sowie die Möglichkeit eingeräumt, den Telefonanruf nicht entgegenzunehmen zu müssen. Drei Patienten machten schriftlich davon Gebrauch.

In den ersten vier Monaten des Jahres 1999 wurden die Interviews durchgeführt. Die Telefonnummern der Patienten sind den Klinikunterlagen entnommen oder bei Umzug der Patienten durch die Angaben des Hausarztes aktualisiert worden. Die Interviews dauerten durchschnittlich 25 Minuten. Der Interviewer stellte die Fragen entsprechend dem Leitfaden (s. Anhang A1) und hielt die Angaben der Patienten schriftlich fest. Direkt nach Beendigung des Interviews übertrug der Interviewer die Angaben der Patienten auf einen Ratingbogen (s. Anhang A1).

2.2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte variablenweise. Für die klinischen Daten wurden zunächst deskriptive Statistiken erstellt. Unterschiede zwischen den Kopfschmerzpatientengruppen und Unterschiede zwischen Abuseern und Nicht-Abuseern nach dem erfolgreichen Entzug wurden mit einfaktorieller Varianzanalyse bzw. t-Test für mindestens intervallskalierte Daten (z.B. Alter, Dauer des primären Kopfschmerzes) geprüft. Der Vergleich nominalskalierter Variablen (z.B. Medikamentenklasse) erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Veränderungen in der Medikamenteneinnahme vor und nach dem Entzug wurden entsprechend einer zweimaligen Messung eines dichotomen Merkmals mit Binomialtest geprüft.

Das Signifikanz-Niveau wurde auf $p = .05$ festgelegt. Eine α -Adjustierung wurde nicht vorgenommen. In sofern verstehen sich alle vorgenommenen inferenzstatistischen Analysen letztlich deskriptiv (Abt 1987).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS 8.0.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Beschreibung der Patienten vor Entzugsbehandlung

Tab. 2.3.1/1 gibt die wichtigsten demographischen und klinischen Daten der einzelnen Syndromgruppen wieder: Die Verteilung der Geschlechter in den Gruppen fiel in der Gesamtpopulation und in der Migräne-Gruppe sowie Kombinationskopfschmerzgruppe zu Ungunsten der Frauen aus. Dieser Unterschied wurde mit $p = .005$ signifikant. Das Alter ist über alle Gruppen hinweg mit ca. 50 Jahren relativ homogen (Range: 28-76). 74% der Patienten sind verheiratet, 11% ledig. Angaben zum Beruf lagen von 57 Patienten vor. Angestellte und Beamte sind am häufigsten (35%) vertreten, gefolgt von der Gruppe der verrenteten Teilnehmer (13%). Bezüglich der Schmerzkategorie stellen die Migräne-Patienten die grösste Gruppe dar ($n=38$). Sie erkrankten im Mittel vor 28,3 Jahren (Range: 2-69), erleben 4,7 Attacken pro Monat (Range: 0,25-15) von mittlerer bis schwerer Intensität (Schweregrad 2,5 von 1-3) und 32,3 Stunden Dauer (Range: 19,5-72). Demgegenüber weisen die KST-Patienten ($n=26$) sowie die Patienten mit einem kombinierten Kopfschmerz ($n=19$) eine kürzere Erkrankungsdauer auf (15,6 / 16,7 Jahre). Die unterschiedliche Dauer der primären Kopfschmerzen wurde mit $p = .034$ signifikant. 74% der KST-Patienten geben einen täglichen Kopfschmerz an. Migräne-Patienten können den MKS, der seit 5,9 Jahren besteht (Range: 0,5-26), gut von ihrer Grunderkrankung differenzieren, KST-Patienten (MKS seit 8,1 Jahren) gelingt das offensichtlich nicht. 80 von 83 Patienten berichten einen chronischen MKS, der überwiegend (51,6%) über den ganzen Kopf lokalisiert ist. Die KST- und Kombinationskopfschmerz-Patienten nehmen ausnahmslos jeden Tag Schmerzmittel ein. Nur vier Migränepatienten haben 8-15 schmerzmittelfreie Tage. Die Anzahl der Einzeldosen beträgt bei allen Patienten 95 Dosen pro Monat; dies entspricht einer täglichen Einnahme von mehr als drei Wirkdosen. Die größte Menge an Einzeldosen weisen die KST-Patienten auf (135), die geringste die Migränepatienten (66).

Tab. 2.3.1/1: Anzahl (n), Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD), Prozent der Population (%) und Unterschiedssignifikanz (p) der demographischen und klinischen Daten sowie des Medikamenteneinnahmeverhaltens für die Migränepatienten (Migräne), Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp (KST) und mit Kombinationskopfschmerz (Kombi) vor Entzug

		Migräne n = 38	KST n = 26	Kombi n = 19	P-Wert	Gesamt n = 83
		<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>	<i>p</i>	<i>Anzahl (%)</i>
Geschlecht	männlich	6 (15,8)	13 (50,0)	3 (15,8)	p = .005	22 (26,5)
	weiblich	32 (84,2)	13 (50,0)	16 (84,2)		61 (73,5)
		<i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i>		<i>MW (SD)</i>
Alter (Jahre)		51,5 (12,6)	52,5 (13,4)	51,1 (12,6)	p = .928	51,7 (12,7)
Dauer der prim. Kopfschmerzen (Jahre)		28,3 (14,3)	15,6 (11,5)	16,7 (18,2)	p = .034	20,2 (14,7)
Dauer des MKS (Jahre)		5,9 (6,3)	8,1 (7,8)	5,5 (5,9)	p = .406	6,6 (6,8)
Häufigkeit der Medikamenteneinnahme (Tage/Monat)		29,1 (3,3)	30,0 (0,0)	29,4 (2,4)	p = .065	29,4 (2,5)
Anzahl der parallel eingesetzten Medikamente (Range 1-5)		1,9 (0,9)	1,5 (0,9)	2,0 (1,2)	p = .322	1,8 (1,0)
Einzeldosen (Anzahl/Monat)		66 (125)	135 (151)	101 (106)	p = .146	95 (131)

Der Tab. 2.3.1/2 ist zu entnehmen, wie sich die Abusus-Hauptmedikamente (= häufigster Standardgebrauch) vor der Entzugsbehandlung verteilen. Die grösste Gruppe stellen die Kombinationsanalgetika mit Coffein dar (24,1%), gefolgt von Ergotamin mit Coffein-Anteilen (19%). Aber auch Monopräparate führten bei 11 Patienten (13,9%) zu einem MKS. Auffälligkeiten bezüglich bestimmter Inhaltsstoffe ergaben sich dabei nicht. 50% der Patienten, bei denen ein Beigebrauch zu eruieren war (n=53), nahmen Monopräparate als Zweitmedikament, überwiegend ASS, Paracetamol und Metamizol.

Tab. 2.3.1/2: Abusus-Schmerzmittelklassen und Anzahl der Patienten (n) sowie Prozent der Population (%) für die Migränepatienten (Migräne), Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp (KST) und mit Kombinationskopfschmerz (Kombi) vor Entzug

	Migräne n = 37	KST n = 23	Kombi n = 19	Gesamt n = 79
	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>
Monoanalgetika (ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Metamizol)	4 (10,8)	5 (21,7)	4 (21,1)	13 (16,5)
Kombinationsanalgetika (mehrere Monosubstanzen)	1 (2,7)	2 (8,7)	1 (5,3)	4 (5,1)
Kombinationsanalgetika mit Coffein	8 (21,6)	6 (26,1)	5 (26,3)	19 (24,1)
Kombinationsanalgetika mit Codein	2 (5,4)	XXX	2 (10,5)	4 (5,1)
Ergotamin	9 (24,3)	2 (8,7)	2 (10,5)	13 (16,5)
Ergotamin mit Coffein	7 (18,9)	5 (21,7)	3 (15,8)	15 (19,0)
Opioid	1 (2,7)	3 (13,0)	1 (5,3)	5 (6,3)
Sumatriptan	5 (13,5)	XXX	1 (5,3)	6 (7,6)

2.3.2 Beschreibung der Patienten zum Follow-Up

Tab. 2.3.2/1 zeigt die wichtigsten klinischen Daten zum Follow-Up-Zeitpunkt. Im Durchschnitt erfolgte die Katamnese 43 Monate nach der Entlassung; 28% der Patienten wurden im zweiten, 48% im dritten und 24% im vierten Jahr nach Entzug befragt. Die Migräne-Patienten lagen 2,5 Tage kürzer im Krankenhaus als die KST-Patienten und einen Tag länger als die Kombinationskopfschmerzpatienten. Dieser Unterschied wurde mit $p=0,008$ signifikant. Die häufigsten Prophylaxe-Empfehlungen bei Entlassung (75 Patienten) waren β -Blocker (41%) und Thymoleptika (35%). Laut Entlassungsbrief bekamen 27 Patienten (33%) Monopräparate (ASS / Paracetamol) und zwei Patienten Triptane zur Attackenbehandlung empfohlen. 52 Patienten (64%) bekamen keinerlei Empfehlung zur Akutmedikation.

36 Patienten (44,4%) erlitten einen Rückfall. Alle Rückfall-Patienten entwickelten auch wieder einen MKS. Bei vier weiteren Patienten besteht ein fraglicher Rückfall (12-14 Einnahmetage / Monat), da auch diese einen MKS entwickelten. Die Anzahl der Einnahmetage reduzierte sich bei allen Patienten um ca. die Hälfte (= 16,2 Tage). Die Anzahl der parallel eingesetzten Schmerz- oder Migränemittel unterscheidet sich hinsichtlich der Diagnosegruppen ($p=0,034$): KST-Patienten nehmen mehr Mittel parallel (2,3) als die beiden anderen Gruppen

(1,3). Die Patienten, die weiterhin einen Abusus betreiben, nehmen an 27,5 Tagen Schmerz- oder Migränemittel; die Patienten mit erfolgreichem Entzug nehmen an 3,7 Tagen Schmerz- oder Migränemittel. 60,8% der Patienten haben regelmäßig seit der Entlassung Prophylaktika genommen.

Die Intensität der Migräne-Attacken blieb im Vergleich zur Zeit vor dem Entzug gleich, die Frequenz verringerte sich von 4,7 auf 4,0 Attacken / Monat und die Dauer der einzelnen Attacken ging von 32 auf 25 Stunden zurück. Diese Vergleiche mit den Anamnese-Daten entsprechen in etwa den global-retrospektiven Angaben der Patienten. Die vegetative Symptomatik änderte sich nicht. KST-Patienten konnten in den retrospektiven Angaben keine Veränderung in Intensität, Frequenz und Dauer ihrer Kopfschmerzen feststellen. Ein Vergleich der KST-Parameter zu den Anamnese-Daten war nicht möglich, da diese nicht ausreichend präzise vorlagen.

Tab. 2.3.2/1: Anzahl (n), Prozent (%), Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Unterschieds-signifikanzen (p) für die klinische Daten und das Schmerzmittel-Einnahmeverhalten der Patienten für die Migränepatienten (Migräne), Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp (KST) und mit Kombinationskopfschmerz (Kombi) zum Follow-Up

	Migräne n = 38	KST n = 25	Kombi n = 19	P-Wert	Gesamt n = 81
	<i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>p</i>	<i>MW (SD)</i>
Katamnese (Monate)	44,8 (12,5)	44,0 (10,5)	39,4 (8,2)	p = .211	43,3 (11,1)
Klinikaufenthalt (Tage)	9,4 (3,3)	11,9 (4,5)	8,4 (3,8)	p = .008	10,0 (4,0)
Schmerz- oder Migränemittel (Einahmetage / Monat)	13,8 (11,1)	20,6 (12,1)	16,3 (10,9)	p = .147	16,2 (11,5)
Schmerz- oder Migränemittel (Anzahl)	1,3 (0,7)	2,3 (2,6)	1,3 (0,5)	p = .034	1,6 (1,5)
	N (%)	N (%)	N (%)		N (%)
Abusus				p = .997	
ja	16 (42,1%)	11 (44%)	9 (47,4%)		36 (44,4%)
nein	21 (55,3%)	14 (56%)	10 (52,6%)		45 (55,6%)
MKS wieder vorhanden	17 (44,7%)	10 (40,0%)	9(47,4%)	p = .898	36 (44,4%)

Tab. 2.3.2/2 gibt die Verteilung der Hauptmedikamente zum Katamnese-Zeitpunkt an. 13 Patienten (16,5%) nehmen keinerlei Schmerzmedikamente. Fast die Hälfte der noch Schmerzmittel einsetzenden Patienten (30 von 66) behandelt die Kopfschmerzen mit Monopräparaten. Am zweithäufigsten werden Ergotamin- und Analgetika-Kombinationen mit Cof-

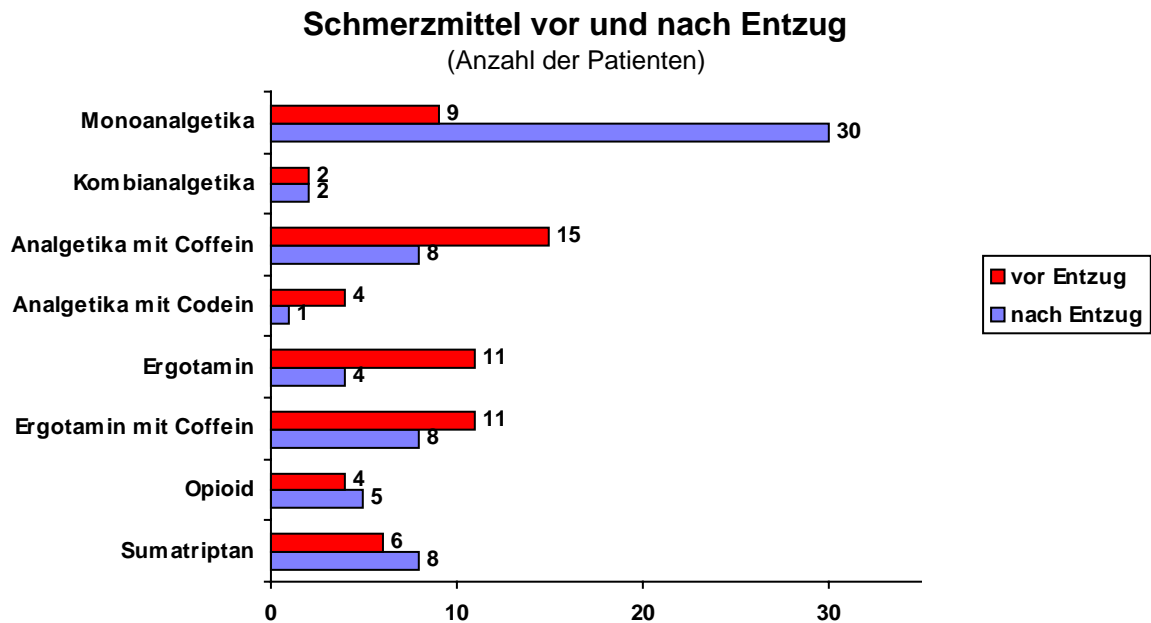
fein eingenommen. Die am häufigsten beigebrachten Schmerzmittel sind Monopräparate (18 von 25 Patienten). Alkohol wird von 8, Nikotin von 17 und Beruhigungsmittel von 6 Patienten regelmäßig konsumiert.

Tab. 2.3.2/2: Schmerzmittelklassen und Anzahl der Patienten (n) sowie Prozent der Population (%) für die Migränepatienten (Migräne), Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp (KST) und mit Kombinationskopfschmerz (Kombi) zum Follow-Up

	Migräne n = 32	KST n = 17	Kombi n = 17	Gesamt n = 66
	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>
Monoanalgetika (ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Metamizol)	14 (43,8)	9 (52,9)	8 (47,1)	30 (45,5)
Kombinationsanalgetika (mehrere Monosubstanzen)	0	2 (11,8)	0	2 (3,0)
Kombinationsanalgetika mit Coffein	2 (6,3)	4 (25,5)	2 (11,8)	8 (12,1)
Kombinationsanalgetika mit Codein	0	0	1 (5,9)	1 (1,5)
Ergotamin	4 (12,5)	0	0	4 (6,1)
Ergotamin mit Coffein	4 (12,5)	2 (11,8)	3 (17,6)	8 (13,6)
Opioid	1 (3,1)	2 (11,8)	2 (11,8)	5 (7,6)
Sumatriptan	7 (21,9)	0	1 (5,9)	8 (12,1)

Die absolute Veränderung des Medikamentengebrauchs vom Entzugs- zum Katamnese-Zeitpunkt ist Abb. 1 zu entnehmen. Die absolute Anzahl der Patienten, die in der Nach-Entzugszeit Monoanalgetika zur Kopfschmerzbehandlung einsetzen, hat sich verdreifacht (von 9 auf 30). Die Triptan-Nutzer sind ebenfalls mehr geworden (von 6 auf 8). Alle anderen Präparate, insbesondere die Coffein-Kombinationspräparate, wurden im Katamnese-Zeitraum weniger häufig angewendet.

Abb. 1: Anzahl der Patienten und deren Verteilung auf die Schmerzmittelklassen bezogen auf die Subpopulation, für die Daten der Prä- (= vor Entzug) und der Post-Messung (= nach Entzug) vorlagen (n = 64).



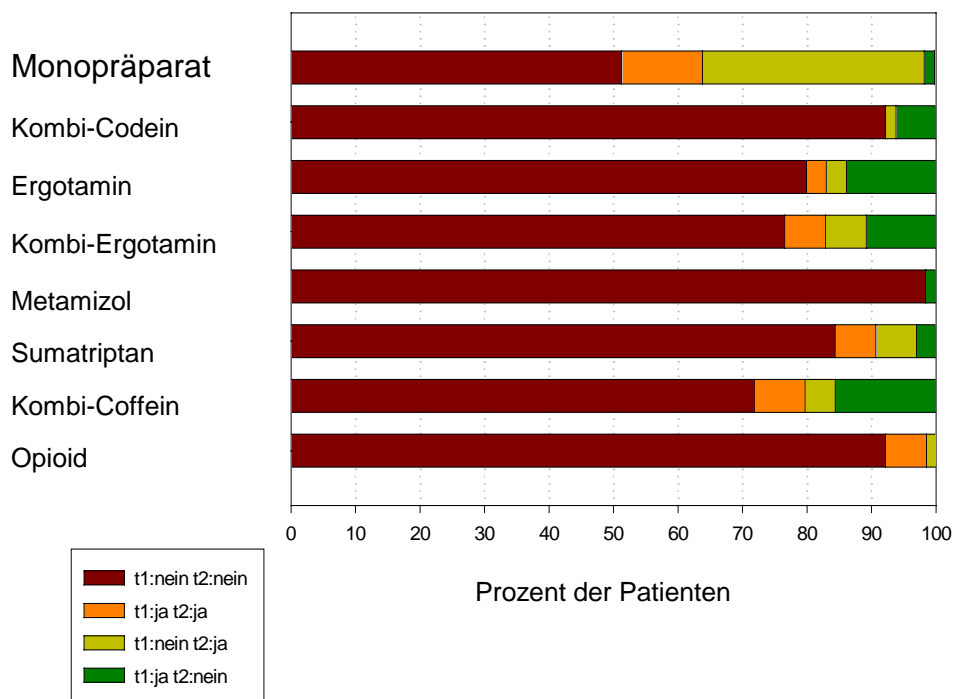
Tab. 2.3.2/3 und Abb. 2 geben die relativen Prä-Post-Veränderungsbewegungen der einzelnen Patienten für die einzelnen Medikamentenklassen an.

Tab. 2.3.2/3: Veränderungen der Einnahme von Medikamenten vom Prä- zum Post-Zeitpunkt - Anzahl (n) und Prozent (%) der Patienten (n = 64) und deren Verteilung auf die Schmerzmittelklassen zum Follow-up in Abhängigkeit der Einnahme vor dem Entzug sowie Signifikanz der Veränderungen (p; zweiseitiger Test unter Verwendung der Binomialverteilung).

Schmerzmittelklasse	Vor Entzug: Ja		Vor Entzug: Nein		P-Wert
	Follow-Up „Ja“ n (%)	Follow-Up „Nein“ n (%)	Follow-Up „Ja“ n (%)	Follow-Up „Nein“ n (%)	
Monoanalgetika	8 (12,5)	1 (1,6)	22 (34,4)	33 (51,6)	p = .001
Analgetika mit Codein	0 (0,0)	4 (6,3)	1 (1,6)	59 (92,2)	p = .38
Analgetika mit Coffein	5 (7,8)	10 (15,6)	3 (4,7)	46 (71,9)	p = .09
Ergotamine	2 (3,1)	9 (10,3)	2 (3,1)	51 (79,7)	p = .07
Ergotamin mit Coffein	4 (6,3)	7 (10,9)	4 (6,3)	49 (76,6)	p = .55
Sumatriptan	4 (6,3)	2 (3,1)	4 (6,3)	54 (84,4)	p = .69
Opioide	4 (6,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	59 (92,2)	p = .99

Nur für die Monoanalgetika sind Veränderungen signifikant. Sie zeigen sich darin, dass 34,4% der Patienten, die vor dem Entzug keine Monoanalgetika einnehmen es nach dem Entzug tun. Abb. 2 veranschaulicht die Änderungen.

Abb. 2: Veränderungen der Einnahme von Medikamenten vom Prä- (t1) zum Post-Zeitpunkt (t2) - Prozent der Patienten (n = 64), die die Medikamentenklasse gewechselt (= grüne Farben) oder beibehalten (= braune Farben) haben.



2.3.3 Unterschiede zwischen Rückfall- und Nicht-Rückfall-Patienten

Ein signifikanter Unterschied ($p=.04$) zwischen der Abusus- und der Non-Abusus-Gruppe besteht darin, welche Klasse von Schmerzmitteln die Patienten nach dem Entzug einnehmen (Tab. 2.3.3/1). Eine weitere Errechnung von Signifikanzen für einzelne Schmerzmittelklassen ist auf Grund der Vielzahl der notwendigen Einzelvergleiche nicht möglich. Die Variablen Alter, Geschlecht, Diagnose, Zeit seit der Entlassung, Erkrankungsdauer, Dauer des MKS, Anzahl der Einnahmetage, Schmerzmittelklasse vor Entzug und Einnahme von prophylaktischen Medikamenten nach Entzug erzielen keine Signifikanz in der Aufklärung der Varianz der Zielvariable 'Abusus ja/nein'. Der gleichzeitige Gebrauch von Alkohol und/oder Nikotin hat kein Einfluss auf das Fortbestehen eines Abusus. Dagegen werden alle Patienten, die Barbiturate (n=5) oder Benzodiazepin (n=1) zusätzlich einnehmen, wieder rückfällig.

Tab. 2.3.3/1: Anzahl (N), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Prozent der Subpopulation (%) für die Zugehörigkeit der Patienten zur ‚Abusus-Ja-Gruppe‘ oder ‚Abusus-Nein-Gruppe‘ sowie Signifikanz (p) in der Aufklärung der Varianz der Zielvariable ‚Abusus ja/nein‘ für alle untersuchten Prädiktor-Variablen zum Follow-Up.

Variablen	Abusus-Ja	Abusus-Nein	P-Wert	Gesamt
	N (%)	N (%)	p	N (%)
Geschlecht			p = .62	
weiblich	25 (42,4)	34 (57,6)		59 (100)
männlich	11 (50,0)	11 (50,0)		22 (100)
Diagnose			p = .96	
Migräne	16 (43,2)	21 (56,8)		37 (100)
KST	11 (44,0)	14 (56,0)		25 (100)
Kombi	9 (47,4)	10 (52,6)		19 (100)
Medikament vor Entzug			p = .77	
Monoanalgetika	5 (45,5)	6 (54,5)		11 (100)
Analgetika mit Codein	1 (25,0)	3 (75,0)		4 (100)
Analgetika mit Coffein	9 (47,4)	10 (52,6)		19 (100)
Ergotamin	6 (46,2)	7 (53,8)		13 (100)
Ergotamin mit Coffein	6 (40,0)	9 (60,0)		15 (100)
Opioid	4 (80,0)	1 (20,0)		5 (100)
Sumatriptan	3 (50,0)	3 (50,0)		6 (100)
Medikament nach Entzug			p = .04	
Monoanalgetika	13 (41,9)	18 (58,1)		31 (100)
Analgetika mit Codein	1 (100)	0 (0,0)		1 (100)
Analgetika mit Coffein	6 (75,0)	2 (25,0)		8 (100)
Ergotamin	2 (50,0)	2 (50,0)		4 (100)
Ergotamin mit Coffein	7 (77,8)	2 (22,2)		9 (100)
Opioid	5 (100)	0 (0,0)		5 (100)
Sumatriptan	2 (25,0)	6 (75,0)		8 (100)
Prophylaxe nach Entzug			p = .12	
ja	24 (52,2)	22 (47,8)		46 (100)
nein	12 (34,3)	23 (65,7)		35 (100)
	MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)
Alter (Jahre)	52,3 (14,0)	51,0 (12,0)	p = .65	51,7 (12,7)
Zeit seit Entlassung (Monate)	41,3 (11,1)	44,9 (10,5)	p = .11	43,3 (11,1)
Erkrankungsdauer (Jahre)	23,8 (15,9)	25,9 (13,1)	p = .69	24,9 (14,2)
MKS-Dauer (Jahre)	6,8 (6,8)	6,6 (7,1)	p = .91	6,6 (6,8)
Einnahmetage vor Entzug (pro Monat)	29,0 (4,2)	26,6 (6,7)	p = .62	27,7 (5,8)

Wie der Tab. 2.3.3/2 zu entnehmen ist, liegt die tatsächliche Anzahl der Rückfall-Patienten, die Analgetika und Ergotamine mit Zusatz von Coffein einnehmen, oberhalb der aufgrund der Verteilung der Medikamente zu erwartenden Anzahl. Dagegen liegt die Anzahl der Monoprä-

parate und Triptane gebrauchenden Patienten unterhalb der zu erwartenden Anzahl. Darüber hinaus werden alle fünf Patienten mit Opioidgebrauch wieder rückfällig.

Tab. 2.3.3/2: Schmerzmittelklassen, tatsächliche und erwartete Anzahl der Patienten für die Abusus- und Non-Abusus-Gruppe zum Follow-Up

		Abusus n = 36	Non-Abusus n = 30
Monoanalgetika	Anzahl	13	18
	erwartete Anzahl	6,9	14,1
Kombinationsanalgetika mit Coffein	Anzahl	6	2
	erwartete Anzahl	4,4	3,6
Kombinationsanalgetika mit Codein	Anzahl	1	0
	erwartete Anzahl	0,5	0,5
Ergotamin	Anzahl	2	2
	erwartete Anzahl	2,2	1,8
Ergotamin mit Coffein	Anzahl	7	2
	erwartete Anzahl	4,9	4,1
Opioid	Anzahl	5	0
	erwartete Anzahl	2,7	2,3
Sumatriptan	Anzahl	2	6
	erwartete Anzahl	4,4	3,6

Die Migräne-Patienten, die im Follow-Up keinen Abusus aufwiesen, geben einen Rückgang der Attackenfrequenz im Vergleich zum Zeitpunkt vor dem Entzug von 3,9 auf 2,1 Attacken pro Monat an. Migräne-Patienten mit Abusus berichten für diesen Zeitraum eine annähernd gleichgebliebene Attackenfrequenz (4,5/4,3). Dieser Unterschied wird aufgrund zu großer Standardabweichungen in beiden Gruppen (4,3/3,7) nicht signifikant ($p=.17$). In den global-retrospektiven Angaben der Patienten zur Veränderung der Migräne-Frequenz zum Follow-Up lässt sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p=.001$) feststellen: Die Migräne-Patienten mit fortbestehendem Abusus geben eine gleichgebliebene Attackenfrequenz (2,6; Range: 1-5) an. Die Patienten ohne Abusus sehen die Frequenz als deutlich rückläufig an (1,7; Range: 1-5). Der gleiche Effekt ist bei den KST-Patienten zu beobachten ($p=.000$): Die KST-Häufigkeit hat mit Abusus eher zugenommen (2,8) und ohne Abusus deutlich abgenommen (1,7).

2.4 Diskussion

2.4.1 Klinische Muster des MKS

Die vorliegende Populationsbeschreibung deckt sich in den wesentlichen Punkten mit denen der neueren Literatur und festigt das klinische Bild der Kopfschmerzpatienten, die unter einem MKS leiden: In Übereinstimmung mit Evers et al. (1999) und Schnider et al. (1996) scheinen Frauen mit 74% häufiger betroffen als Männer. Die Geschlechterverteilung zu Ungunsten der Frauen in den primären Kopfschmerzsyndromen entspricht ebenfalls der aus der Literatur bekannten Verteilung. Die mit Abstand größte Subpopulation stellen die Migräne-Patienten dar. Im Mittel besteht die Primärerkrankung (Migräne oder KST) seit ca. 20 Jahren, die Migräne seit 28 Jahren (bei Evers et al. 1999: 18 Jahre) und der KST seit 16 Jahren (bei Evers et al. 1999: 14 Jahre). Die längere Erkrankungsdauer der Migränepatienten bildet die epidemiologische Datenlage zur Erstmanifestation der Kopfschmerzsyndrome ab. Migräne-Patienten weisen einen sechsjährigen Abususzeitraum auf, bevor sie das Vollbild eines MKS entwickeln, KST-Betroffene 8 Jahre (bei Evers et al. 1999: 5 Jahre).

Abusus-Patienten nehmen täglich Schmerz- oder Migränemittel. Die wenigen Ausnahmen einer nicht täglichen Einnahme betreffen nur die Migräne-Patienten. Die Anzahl der Einzeldosen entspricht einer täglichen Einnahme von mehr als drei Wirkdosen. KST-Patienten haben einen höheren Schmerzmittel-Beigebrauch als die übrigen Kopfschmerzgruppen. Bis auf drei Personen entwickeln alle Betroffenen einen täglichen MKS. Die am häufigsten missbrauchten Medikamente (43% der Patienten) sind Kombinationspräparate (Analgetika und Ergotamine), die Coffein enthalten (bei Suhr et al. 1999: 50,5%), gefolgt von den Monosubstanzen Ergotamin und NSAR (jeweils 16,5%). Demzufolge können auch Monoanalgetika MKS verursachen. Der Anteil der Triptan-Abuser war in der hier untersuchten Population sehr gering, da diese Medikamentenklasse in dem beobachteten Zeitfenster (1994 - 1998) erst seit zu kurzer Zeit auf dem Markt war. Aktuelle Triptan-Daten der Essener Arbeitsgruppe (Limmroth et al. 2002) zeigen jedoch auch für diese Substanzgruppe ein hohes Abusus-Potential auf.

Für die KST-Patienten ist die Entzugsbehandlung schwieriger: Sie liegen signifikant länger im Krankenhaus (11,9 Tage) als die anderen Syndrome (9,4 bzw. 8,4 Tage). Migränepatienten benötigen die geringste Zeit für einen Entzugserfolg. Die kürzere stationäre Verweildauer dieser Gruppe wurde auch von Katsarava et al. (2001) beschrieben.

Die vorliegende Studie bestätigt das bisher bekannte Muster der Entstehung des MKS (Diener & Dahlöf 2000; Diener et al. 1989; Tfelt-Hansen & Krabbe 1981; Suhr et al. 1999; Baumgartner et al. 1989; Schnider et al. 1996):

- Die Primärerkrankung Migräne führt häufiger zum MKS als der Kopfschmerz vom Spannungstyp.
- Frauen sind häufiger betroffen als Männer.
- Der MKS entwickelt sich erst nach mehreren Jahren des Schmerzmittelabusus.
- Medikamente, die stimulierende Substanzen wie Coffein oder Codein enthalten, führen häufiger zum Abusus als Monopräparate.
- Wenn ein Abusus etabliert ist, kommt es zu einem tägliche Einnahmeverhalten mit einem gesundheitsbedenklichen Ausmaß an Einzeldosen.

Die Bedeutung stimulierender Substanzen in Schmerzmitteln für die Ausbildung eines Abusus und eines MKS legt die Interpretation nahe, dass diese Präparate von den Betroffenen nicht mehr nur Schmerz-kontingent eingenommen werden und sich die Einnahmeziele verschieben in Richtung Erhaltung eines bestimmten Aktivierungsniveaus (Coffein).

2.4.2 Rückfallquote

Die hier gefundene Langzeit-Erfolgsrate weicht von der bisher beschriebenen Rate in Richtung einer schlechteren Prognose ab: Bei einem Abusus-Cut-off von 14 Einnahmetagen und mehr pro Monat werden in dieser Studie 44,4% der Entzugspatienten wieder rückfällig. Im Gegensatz dazu fanden z.B. Suhr et al. (1999) stellvertretend für den Großteil der Rückfallstudien nur eine Quote von 21%. Diese Differenz erklärt sich vielleicht durch eine unterschiedliche Methodik der Studien. So wurden in der hier vorliegenden Studie die Betroffenen interviewt, wohingegen frühere Studie fast ausnahmslos Fragebögen einsetzen. Eine weitere Erklärung könnte in einem Selektions-Bias dieser Studie liegen. Die neurologische Universitätsklinik, in der die hier untersuchten Patienten eine Entzugsbehandlung absolvierten, gehört zu den tertiären Einrichtungen zur Behandlung von Kopfschmerzen und ist in Deutschland als hoch spezialisierte Klinik bekannt.

Alle nach dem Kriterium ≥ 14 Einnahmetage bestimmten Rückfallpatienten entwickeln erneut einen täglichen Kopfschmerz und eine fast tägliche Medikamenteneinnahme. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Einnahmetage ein verlässliches Kriterium für die Bestimmung eines Abusus ist und dass der Cut-off von ≥ 14 Einnahmetagen möglicherweise sogar zu konservativ angesetzt ist, da alle Patienten, die an 12-13 Tagen pro Monat Medikamente einnehmen, ebenfalls einen erneuten MKS entwickeln. Dagegen nehmen die nicht rückfällig gewordenen Patienten an deutlich weniger Tagen (3,7 Tage pro Monat) Medikamente ein. Es ist folglich davon auszugehen, dass die kritische Grenze für einen Abusus be-

reits bei 12 Einnahmetagen pro Monat liegt. Zählt man die Patienten dieser Untersuchung, die in dieser Spanne liegen, zu den Rückfall-Patienten hinzu, dann erhöht sich die Rückfallrate auf 49%. Aus methodischen Gründen sind dieser Studie keine validen Angaben darüber zu entnehmen, in welchem Zeitraum nach dem Entzug der Abusus am wahrscheinlichsten wieder auftritt. Infolgedessen ist eine zeitliche Einschätzung der Rückfallgefährdung auf der hier vorliegenden Datenbasis nicht möglich. Aus der Studie von Tribl et al. (2001) geht jedoch hervor, dass sich die meisten Rückfälle bereits innerhalb des ersten Jahres nach Entzug ereignen.

2.4.3 Rückfallprädiktoren

Alle Variablen, die sich auf Personenmerkmale, Kopfschmerzcharakteristiken oder Medikation vor dem Entzug beziehen, erzielen in dieser Untersuchung keine prädiktive Signifikanz. Früher beobachtete Risikofaktoren für einen Abusus-Rückfall wie das Geschlecht der Patienten (Suhr et al. 1999; Schnider et al. 1996), die Diagnose (Diener et al. 1989; Suhr et al. 1999; Schnider et al. 1996) oder die Dauer des Medikamenten-Abusus (Diener et al. 1989; Tfelt-Hansen & Krabbe 1981; Schnider et al. 1996) konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Der einzige hier zu beobachtende Unterschied zwischen einer langfristig erfolgreichen und einer nicht erfolgreichen Entzugstherapie besteht in der Klasse der Medikamente, die die Patienten nach der Entzugsbehandlung zur akuten Kopfschmerzbehandlung anwenden. Eine günstige Prognose haben danach alle Monopräparate, wie z.B. die NSAR oder die Triptane. Alle Kombinationspräparate, d.h. die mit Coffein kombinierten Ergotamine und die in Deutschland weit verbreiteten Kombinationsanalgetika, müssen als Risikopräparate bezüglich eines erneuten Abusus angesehen werden. Nach dem Entzug werden von allen Patienten signifikant mehr Mono- und weniger Kombinationspräparate eingesetzt. Dieser Wechsel entspricht der Empfehlungsstrategie bei Entlassung. Er ist als Grundlage des Entzugserfolges anzusehen und bestätigt die positive Prädiktoreigenschaft der Monopräparate. Alle Patienten, die Opioide, Barbiturate oder Benzodiazepine nehmen, werden wieder rückfällig. Entgegen der allgemeinen Erwartung blieb der regelmäßige Einsatz von prophylaktischen Medikamenten ohne Einfluss auf den Langzeit-Entzugserfolg. Migräne-Patienten, die nicht wieder rückfällig geworden sind, geben einen deutlichen Rückgang ihrer Attackenfrequenz an. Die Frequenz bei den Rückfall-Patienten bleibt hingegen gleich. Der gleiche Effekt ist bei den KST-Patienten zu beobachten: Obwohl diese ihren ursprünglichen Kopfschmerz und den medikamenteninduzierten Kopfschmerz kaum differenzieren können, geben auch hier die nicht rückfällig gewordenen Patienten einen signifikanten

Rückgang ihrer Kopfschmerzdauer an. Dies deutet darauf hin, dass der Fehlgebrauch von Schmerz- und Migränemitteln nicht nur einen MKS provoziert, sondern auch die Primärerkrankung verschlechtert.

2.4.4 Kritische Anmerkungen

Die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse zum klinischen Muster des MKS, zur Erfolgsrate der Entzugsbehandlung und zu Prädiktoren des Rückfalls weichen in einigen Aspekten von den Ergebnissen anderer Untersuchungen ab (Diener & Dahlöf 2000; Diener et al. 1989; Tfelt-Hansen & Krabbe 1981; Suhr et al. 1999; Baumgartner et al. 1989; Schnider et al. 1996). Eine Erklärung dieser Unterschiede kann in einer unterschiedlichen Methodik begründet sein (vgl. Kap. 1.3.8). So beschreiben Suhr et al. (1999) und Schnider et al. (1996) ihre Follow-up-Erhebungsmethoden nur unzureichend, z.T. werden nur Fragebogen eingesetzt (Suhr et al. 1999; Schnider et al. 1996) oder auf Archivmaterial und geringe Patientenzahlen (Schnider et al. 1996) zurückgegriffen. Standardisierte Erhebungsmethoden, Interviews von speziell geschulten Fachkräften ohne vorherige Kenntnis der Patientenkarriere und eine hohe Anzahl von Patienten sind in der vorliegenden Studie realisiert worden. Sie stellen die minimalen Voraussetzungen dar, um mit einem retrospektiven Design valide Daten zu erhalten. Ausserdem empfiehlt sich, alle berechneten prä-post-Vergleiche zum Status der Kopfschmerzen mit den global-retrospektiven subjektiven Angaben der Patienten zu vergleichen. Für die Güte der hier vorliegenden Studie spricht die nahezu Deckungsgleichheit der Ergebnisse der klinischen und der global subjektiven Erhebungsansätze. Eine methodische Einschränkung dieser Studie besteht jedoch darin, dass die Inter-Rater-Reliabilität der drei Interviewer nur stichprobenartig und nicht obligat und nominell erhoben wurde.

Eine noch grössere Datensicherheit ist mit einem prospektiven Design zu erwarten. Ein solches liegt der nun referierten Studie B zugrunde.

3. Prospektive Studie (B)

3.1 Fragestellungen

Im Vergleich zu weiteren Studien über die Rückfallproblematik des Kopfschmerzmittel-Abusus sind in Studie A aufwendige Erhebungsmethoden zum Einsatz gekommen. Die Rückfallquote lag deutlich höher als in anderen Studien. Nun kann dieser Tatbestand in Zusammenhang mit den angesprochenen, verlässlicheren Methoden gebracht werden in dem Sinne, dass man ein größeres Ausmaß an Rückfällen registriert, je „genauer man hinsieht“. Dennoch bleibt aufgrund der heterogenen Befundlage eine Unsicherheit, wie groß die Rückfallproblematik tatsächlich ist. Allen bisherigen Studien inklusive der Studie A haftet das Manko an, dass ihnen ein retrospektives Design zugrunde liegt. Die Nachteile eines solchen Designs sind schon erörtert worden (s. Kap. 1.3.7). Weitergehende Einsichten sind von einem veränderten Design zu erwarten. Wünschenswert wäre eine populationsbezogene Längsschnittstudie, die jedoch sehr schwer zu realisieren ist (s. Kap. 1.3.8). Eine solche Studie könnte auch Auskunft geben, über welche Wirkmechanismen Kopfschmerzpatienten überhaupt in einen Medikamentenabusus hineingeraten. Ein Design zweiter Wahl wäre ein prospektiver längsschnittbezogener Ansatz, in dem Entzugspatienten vor bzw. während des Entzuges und über eine gewisse Zeit hinweg nach dem Entzug beobachtet werden mit dem Ziel, Prädiktoren zu eruieren, die zu einer Rückfallgefährdung führen können. Die methodischen Vorteile eines solchen Ansatzes sind:

- Die Kopfschmerzentwicklung vor dem Entzug ist reliabler zu erheben.
- Die Patienten können in die Erhebungsinstrumente gründlich eingewiesen werden.
- Der Entzug findet unter standardisierten Bedingungen statt.

Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit, zum Prä- und Follow-Up-Zeitpunkt psychologische Messinstrumente zu störungsrelevanten Konstrukten (Depressivität, Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeitsüberzeugung, Schmerzverarbeitung; vgl. Kap. 1.3.5) einzusetzen und somit über die klinische und medizinische Erhebungsebene hinaus eine zweite wichtige Prädiktoren-Ebene zu analysieren. Der Einsatz von standardisierten und validierten Instrumenten ist in keiner der bisherigen Studien protokolliert worden.

Alle MKS-Studien untersuchen Patienten, die einen Abusus mit Analgetika oder Ergotaminen betreiben. Die Betroffenen entwickeln unter dem Abusus von Analgetika in der Regel einen KST-artigen Dauerkopfschmerz und unter dem Abusus von Ergotaminen ein MKS-Mischbild von Migräne- und KST-artigen Dauerkopfschmerzen. In der klinischen Beobachtung fiel auf, dass ein erheblicher Teil der Triptan-Abusus-Patienten eine massive Attackenfrequenzerhö-

hung erfahren. Durch den Einbezug der Medikamentenklasse der Triptane in Studie B ist es erstmals möglich, das MKS-Muster unter Abusus von Triptanen zu bestimmen. Es wird erwartet, dass ähnlich wie unter Ergotamin-Abusus Migränepatienten sowohl einen KST-artigen täglichen Kopfschmerz als auch eine Erhöhung der Migräne-Frequenz berichten. Es gibt keinerlei Plausibilitäten oder Hinweise über das Ausmaß der Frequenzzunahme. Von einigen Migräne-Patienten ist ein täglicher Migräneschmerz berichtet worden.

Die Langzeit-Entzugserfolgsrate nach Fehlgebrauch von Triptanen ist ebenfalls bisher noch nicht bestimmt worden. Nachdem in Studie A die Medikamentenklasse als ein potenter Prädiktor für den Rückfall festgestellt wurde, interessiert nun, ob die Medikamentenklasse der Triptane auch ein spezifisches Rückfall- oder Benefitpotential darstellt. Obwohl Triptane keinerlei psychotrope Wirkung haben, ist dennoch zu erwarten, dass durch den hohen Wirkungsgrad und die niedrige Nebenwirkungsrate dieser Medikamente die Bereitschaft zur Einnahme bei Patienten gesteigert ist und somit auch mit Triptanen einen Abusus-Rückfall begünstigen können. In einer Studie (Limmroth et al. 1999) konnte gezeigt werden, dass Triptane einen MKS erzeugen können. Ein positiver Einfluss der Medikamentenklasse der Triptane auf das Abususgeschehen besteht in einem deutlich weniger komplizierten Entzugverlauf: Der Entzugskopfschmerz unter Triptanabusus ist wesentlich kürzer und weniger schwer als unter anderen Schmerzmitteln (Katsarava et al. 2001). Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Triptane eine besondere Rolle für den Abusushergang und den Entzugsverlauf besitzen. Völlig ungeklärt ist, ob der Fehlgebrauch von Triptanen auch eine besondere Rückfallgefährdung beinhaltet bzw. Triptan-spezifische Prädiktoren zu ermitteln sind.

Im Einzelnen stellen sich für die Studie B folgende Fragen:

Fragestellung 1:

Welche klinischen Muster des Kopfschmerzes und der Medikation unterliegen dem MKS und dem Abusus unter Einbezug der Triptane?

Fragestellung 2:

Wie hoch ist die generelle Rückfallquote nach Schmerzmittelentzug unter prospektiven Bedingungen?

Fragestellung 3:

Gibt es klinische Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall unter Einbezug der Triptane?

Fragestellung 4:

Gibt es psychologische Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall?

3.2 Methodik

3.2.1 Untersuchungsplan und Patientenkollektiv

Der Untersuchung lag ein einfaktorieller zweistufiger Untersuchungsplan mit der unabhängigen Variable Langzeiterfolg des Entzuges zu Grunde. Unterschieden wurden dabei Patienten mit fortbestehendem Medikamenten-Abusus und Patienten ohne fortbestehendem Medikamenten-Abusus. Die Definition des fortbestehenden Abusus war dabei identisch mit der aus Studie A., d.h. Patienten, die an 14 und mehr Tagen im Monat Schmerz- oder Migränemittel einnahmen wurden als Abusus-Patienten definiert, solche mit weniger monatlichen Einnahmetagen als Nicht-Abusus-Patienten.

In die Studie wurden 98 Kopfschmerzpatienten aufgenommen, bei denen eine Migräne, ein Kopfschmerz vom Spannungstyp oder eine Kombination von beiden vorlag. Alle Patienten wiesen einen medikamenteninduzierten Kopfschmerz auf. Die Kopfschmerzdiagnosen und die Beachtung der Einschlusskriterien (keine weiteren neurologischen oder psychiatrischen Diagnosen) wurden von erfahrenen Neurologen in Übereinstimmung mit den Kriterien der IHS (Headache Classification Committee 1988) vorgenommen.

Weiteres Einschlusskriterium war die erfolgreiche stationäre Behandlung. Die Patienten wurden als erfolgreich behandelt definiert, wenn sie einen Monat nach Entzug vollständig kopfschmerzfrei waren oder eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerzstage berichteten. Dies war der Fall bei 96 der 98 Patienten.

Alle Patienten unterzogen sich einer stationären Entzugsbehandlung nach den Empfehlungen der DMKG (Diener et al. 1992) (siehe auch Studie A). Sie wurden von der Kopfschmerzambulanz der neurologischen Universitätsklinik Essen rekrutiert, an der auch die stationäre Entzugsbehandlung stattfand.

Symptomatische Kopfschmerzen wurden mittels klinischer Anamnese, Doppler und Duplex-Sonographie sowie in Einzelfällen mittels CT-Scan oder MRT ausgeschlossen. Patienten, die mehr als eine Medikamentenklasse an mehr als fünf Tagen im Monat anwendeten, wurden zwar entzogen, aber von der Studie ausgeschlossen.

Von allen Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung vor der Entzugsbehandlung vor. Die Studie war von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Essen genehmigt.

3.2.2 Variablen zur Patientencharakterisierung und abhängige Variablen

Zur Charakterisierung der Patienten dienten Daten aus einem Interview und Daten, die mittels Selbstbeurteilung des Patienten erhoben wurden. Die Daten wurden zu Beginn der Entzugsbe-

handlung, sowie 6 und 12 Monate nach dem stationären Medikamentenentzug erhoben. Tab. 3.2.2 gibt eine Übersicht zu den erhobenen Variablen.

Tab. 3.2.2: Erhobene Variablen der Studie B

Messzeitpunkte	Methodischer Ansatz	Inhalte
Prae-Messung (Beginn der Entzugsbehandlung)	Fragebogen Interview Interview Psychometrische Selbstbeurteilungsverfahren	- Soziodemographische Daten - Primärer Kopfschmerz Medikamenteninduzierter Kopfschmerz - Medikamenteneinnahme - Psychosoziale Belastungsfaktoren - Bedingungen des Medikamenteneinnahmeverhaltens - Schmerzbeeinträchtigung (PDI) Selbstwirksamkeit (SWS) Depressivität (ADS) Schmerzverarbeitung (FESV)
Post 1 (6-Monats-Follow-Up)	Fragebogen	- Soziodemographische Daten - Primärer Kopfschmerz - Medikamenteninduzierter Kopfschmerz - Medikamenteneinnahme - Erfolg der Entzugsbehandlung
Post 2 (12-Monats-Follow-Up)	Fragebogen Psychometrische Selbstbeurteilungsverfahren	- Soziodemographische Daten - Primärer Kopfschmerz - Medikamenteninduzierter Kopfschmerz - Medikamenteneinnahme - Erfolg der Entzugsbehandlung - Schmerzbeeinträchtigung (PDI) - Selbstwirksamkeit (SWS) - Depressivität (ADS) - Schmerzverarbeitung (FESV)

3.2.2.1 Variablen der Prä-Messung

Zu Beginn der Entzugsbehandlung wurden die Patienten von einem Arzt und einem Psychologen anhand eines strukturierten Leitfadens (s. Anhang A2) interviewt. Die Ergebnisse des

Interviews wurden in einen Ratingbogen übertragen (s. Anhang A2). Das Rating bestand aus drei Teilen.

Teil A bezog sich auf soziodemographische Angaben und war vom Patienten auszufüllen. Die erhobenen Variablen betrafen Alter, Geschlecht, Berufstätigkeit, Schulabschluss, familiärer Status und Arbeitsplatzsicherheit.

Teil B bezog sich auf den primären Kopfschmerz, den medikamenteninduzierten Kopfschmerz und die Medikamenteneinnahme und war vom Arzt auszufüllen.

Die erhobenen Variablen zum primären Kopfschmerz betrafen die Kopfschmerzdiagnose (Migräne, KST, Kombination, Sonstige), Frequenz, Intensität und Dauer des Kopfschmerzes und die vegetative Begleitsymptomatik.

Die Angaben zum medikamenteninduzierten Kopfschmerz betrafen die Abgrenzbarkeit vom primären Kopfschmerz (ja vs. nein), Lokalisation, Intensität, Dauer und vorhandene vegetative Begleitsymptomatik. Bezüglich der Qualität des MKS wurde aufgrund der klinischen Beobachtungen (vgl. Kap. 1.3.1) eine dreifache Abstufung erfragt: KST-artiger Dauerkopfschmerz, Migräne-Frequenzerhöhung, tägliche Migräneschmerzen.

Zur Bestimmung der Akutschmerz-Medikation wurden Klassen von Schmerz- und Migränemitteln vorgegeben: Die Patienten wurden gefragt, an wieviel Tagen pro Monat, seit wieviel Jahren und mit wieviel Einzeldosen pro Einnahmetag sie das Präparat eingenommen haben. Alle Angaben waren auf den Zeitraum der letzten drei Monate zu beziehen. Folgende Medikamentenklassen wurden erfasst: ASS, Paracetamol, NSAR-Kombinationspräparat mit Codein, NSAR-Kombinationspräparat mit Coffein, Metamizol, Ergotamin, Ergotamin-Kombinationspräparat mit Coffein, Dihydroergotamin, Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan. Zudem wurde der Beigebrauch folgender Arznei- oder Genussmittel erfragt: Barbiturate, Benzodiazepine, Antidepressiva, Alkohol, Nikotin. Die Anwendungshäufigkeit wurde hierbei nicht spezifiziert.

Teil C bezog sich auf psychosoziale Belastungen der Patienten in dem Jahr vor dem Entzug und auf die individuellen Bedingungen des Einnahmeverhaltens. Für die Bestimmung dieser Bereiche wurde vom Autor dieser Studie ein halbstandardisiertes Interview auf der Basis von klinischen Erfahrungen mit Abususpatienten entwickelt (Fritsche et al. 2000). Es besteht aus einem Leitfaden und einem Ratingbogen für den Interviewer und umfasst 21 Ratings (Wertebereich: „Trifft deutlich zu“, „trifft mäßig zu“, „trifft gar nicht zu“ und „nicht einschätzbar“) zu den Abusus-Merkmalen der Patienten und deren Umwelt. Im Einzelnen wurden folgende Aspekte erfragt:

- Welche sozialen, beruflichen, familiären, psychischen und körperlichen Problemen sind im Jahr vor dem Entzug zu beobachten?
- Welche schmerzunabhängigen Reizbedingungen führen zur Einnahme von Medikamenten?
- Ist bei dem Patienten ein Zusammenhang von Intoxikation und längeren Phasen auffälliger privater und beruflicher Belastungen zu beobachten?
- Nimmt der Patient Schmerzmittel ein, um seine Funktionstüchtigkeit zu erhalten?
- Ist ein Zusammenhang von prophylaktischer Einnahme und vermuteten Auslösern einer Migräneattacke / KST-Episode zu beobachten?
- Wie wurde mit Schmerzen und Medikamenten in der Herkunftsfamilie umgegangen?
- Wie wird mit Schmerzen und Medikamenten in der jetzigen Familie umgegangen?
- Welche Ursachenzuschreibung des gesamten Kopfschmerzgeschehens hat der Patient?
- Wie ist seine Schmerztoleranz einzuschätzen?
- Über welche Selbstkontrollkompetenzen bzgl. der Schmerzen verfügt der Patient?
- Welche iatrogenen Risikofaktoren (Patientenführung durch das Gesundheitssystem) sind zu beobachten?
- Was sind die wichtigsten Beweggründe für die Entzugsbehandlung?
- Was sind die wichtigsten Erwartungen an den Entzug?

Das ärztliche Interview zum Prä-Zeitpunkt (Teil B) wurde von einem fachärztlichen Neurologen durchgeführt, der langjährige Erfahrungen in der Behandlung von Kopfschmerzen hatte. Das psychologische Interview zum Prä-Zeitpunkt (Teil C) wurde von einem erfahrenen psychologischen Schmerztherapeuten durchgeführt (s. Studie A). Beide Untersuchungsleiter tauschten ihre Daten aus und überprüften somit die Richtigkeit der Patientenangaben. Bei fehlender Übereinstimmung einzelner Patientenangaben (z.B. Mengenangaben, Jahresangaben etc.) fand ein gemeinsames Gespräch beider Leiter mit dem Patienten statt.

Zu Beginn der Entzugsbehandlung wurden verschiedene störungsrelevante Merkmale der Patienten mit validierten psychologischen Instrumenten erfasst:

1. Schmerzbeeinträchtigung - PDI (Pain-Disability-Index)
2. Selbstwirksamkeitsüberzeugung - SWS (Selbstwirksamkeitsskala)
3. Depressivität - ADS (Allgemeine Depressionsskala)
4. Schmerzverarbeitung - FESV (Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung)

Pain Disability Index

Der Pain Disability Index (PDI) (Schmitz et al. 1992) ist ein ökonomisches Verfahren zur Erfassung der schmerzbedingten Beeinträchtigung. Es kann als ein reliables und valides Instrument mit guten psychometrischen Eigenschaften angesehen werden (Dillmann et al. 1994; Nilges et al. 1995). Der Fragebogen umfasst sieben Items, die unterschiedliche Lebensbereiche beinhalten: (1) Familiäre und häusliche Verpflichtungen, (2) Erholung, (3) soziale Aktivitäten, (4) Beruf, (5) Sexualleben, (6) Selbstversorgung und (7) lebensnotwendige Tätigkeiten. Auf einer 11stufigen Ratingskala von 0 = keine Behinderung bis 10 = völlige Behinderung sollen die Patienten den Grad ihrer Beeinträchtigung einstufen. Der Fragebogen kann sowohl auf Itemebene ausgewertet werden als auch durch Bildung eines Gesamtwertes. Der Gesamtwert wird durch Aufsummierung der 7 Items ermittelt. Je höher der PDI-Wert, desto höher ist die wahrgenommene Beeinträchtigung. Der Gesamtwert kann als Maß für den Grad der Beeinträchtigung interpretiert werden.

Selbstwirksamkeitsskala

Die Selbstwirksamkeitsskala (SWS) ist ein Instrument zur Erfassung der Selbstwirksamkeitsüberzeugung. Sie geht zurück auf das Konstrukt der ‚self-efficacy‘ von Bandura. Dieses Messinstrument steht zur Zeit im deutschsprachigen Raum noch nicht als validierter Test zur Verfügung. Die in dieser Untersuchung verwandte Version nach Klauer & Filipp (1989) „kann ... als hinreichend reliabel angesehen werden“ (persönliche Mitteilung der Autoren). Sie basiert auf der englischsprachigen „Self Efficacy Scale“ von Sherer et al. und „... dient der Erfassung von Selbstvertrauen als Ausdruck der Zuversicht, Ziele, die man sich selbst gesetzt hat, verwirklichen zu können“ (Westhoff 1993, S 761). Die SWS umfasst 37 Items, mit einer Ratingskala von (1) stimmt völlig bis (6) stimmt überhaupt nicht. In die statistische Auswertung gingen jedoch nur die 26 homogensten und trennschärfsten Items (01, 02, 06, 07, 10, 11, 13-24, 27-29, 31, 32, 34, 36, 37) ein. Der SWS-Score wird durch die Aufsummierung der Itemwerte (1 bis 6) unter Berücksichtigung der umgepolten Items (01, 06, 13, 15, 17, 20, 21, 28, 31) berechnet. Hohe Testwerte bilden hier eine hohen Selbstwirksamkeitsüberzeugung ab (Klauer & Filipp 1989).

Allgemeine Depressionsskala

Die Allgemeine Depressionsskala (ADS) in der deutschen Version von Hautzinger und Bailer ist ein psychometrisch gut untersuchtes Instrument zur Erfassung klinisch relevanter depressiver Zustände. Es existiert eine Lang- und eine Kurzform der ADS. In dieser Untersuchung

kam die 20 Items umfassende Langform zum Einsatz. Die Mittels der ADS erfragten depressiven Merkmale sind: Verunsicherung, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Antriebslosigkeit, empfundene Ablehnung durch Andere, Weinen, Genussfähigkeit, Rückzug, Angst, Fröhlichkeit, fehlende Reagibilität, Schlafstörungen, Appetitstörungen, Konzentrationsprobleme und Pessimismus (Hautzinger & Bailer 1991). Die Patienten bezogen ihre Aussagen auf ihr Befinden in der letzten Woche. Die Itemskalierung umfasst die Antwortmöglichkeiten [0] selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag), [1] manchmal (1-2 Tage lang), [2] öfter (3-4 Tage lang), [3] meistens, die ganze Zeit (5-7 Tage lang). Die in den eckigen Klammern stehenden Zahlen stellen die Wertentsprechung der jeweiligen Antwortmöglichkeit dar. Für die statistische Auswertung wird ein Summenscore, unter Berücksichtigung der umgepolten Items 04, 08, 12 und 16, über alle 20 Items gebildet. Sollte die gebildete Summe einen kritischen Grenzwert von ≥ 23 ADS-Punkten aufweisen, so ist die betreffende Person als depressiv auffällig einzustufen.

Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Schmerzverarbeitung

Der Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Schmerzverarbeitung (FESV) von Geissner (1998) erfasst die drei Bereiche ‚schmerzbedingte psychische Beeinträchtigung‘ sowie ‚kognitive‘ und ‚behaviorale Bewältigung‘. Jeder Bereich enthält 3 Skalen mit 4-5 Items. Der Test wurde an mehreren Stichproben chronischer Schmerzpatienten validiert (Kröner-Herwig et al. 1996). Für alle drei Bereiche existiert eine getrennte Instruktion. Die Patienten waren aufgefordert, auf einer numerischen Ratingskala (6 = stimmt vollkommen, 5 = stimmt weitgehend, 4 = stimmt ein wenig, 3 = stimmt eher nicht, 2 = stimmt weitgehend nicht, 1 = stimmt überhaupt nicht) die nachfolgenden Äußerungen zu bewerten. Der FESV wird separat für jede Subskala durch Bildung des Summenscores ausgewertet.

Tab. 3.2.2.1: Aufbau des FESV

Teil 1: Schmerzbedingte psychische Beeinträchtigungen

1. Skala: Schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression
2. Skala: Schmerzbedingte Angst
3. Skala: Schmerzbedingter Ärger

Teil 2a: Schmerzbewältigung - Kognitive Strategien

1. Skala: Handlungsplanungsfertigkeiten
2. Skala: Kognitive Umstrukturierung (Akzeptieren, Relativieren)
3. Skala: Kompetenzerleben

Teil 2b: Schmerzbewältigung - verhaltensbezogene Strategien

1. Skala: Mentale Ablenkung
2. Skala: Ruhe- und Entspannungstechniken
3. Skala: Gegensteuernde Aktivitäten

3.2.2.2 Variablen der Post-Messung – 6-Monats-Follow-Up

Sechs Monate nach Entlassung aus der Entzugsbehandlung wurde den Patienten eine Version des Interviewleitfadens postalisch zugesandt, die alle in der Prä-Phase angesprochenen Aspekte enthielt und vom Patienten selbstständig ausgefüllt werden konnte (s. Anhang A3). Der soziodemographische Teil wurde wiederholt, um sicherzustellen, dass sich nicht im Lebensumfeld des Patienten Veränderungen eingestellt haben, die den Entzugserfolg beeinflussen könnten. Der Teil zum primären und medikamenteninduzierten Kopfschmerz enthielt zusätzlich zu jedem Item (z.B. Frequenz der KS) die Frage, wie der Patient die Veränderung dieses Aspektes im Vergleich zu der Zeit vor dem Entzug einschätzt. Die Antwortkategorien waren: stark abgenommen, abgenommen, unverändert, zugenommen, stark zugenommen. Der Teil zur Medikamenteneinnahme enthielt zusätzlich zu den Items der Prä-Messung folgende Fragen:

- War Ihnen bei der Entlassung eine medikamentöse Vorbeugung empfohlen worden?
Wenn ja, welche?
- Nehmen Sie die empfohlenen Vorbeugungsmedikamente regelmäßig ein?
- Waren Ihnen bei der Entlassung Medikamente zur akuten Kopfschmerzbehandlung empfohlen worden? Wenn ja, welche?
- Nehmen Sie die empfohlenen akuten Schmerzmittel ein?
- Beurteilen Sie die Wirkung der Schmerzmedikamente im Vergleich zu der Zeit vor dem Entzug (viel besser, besser, unverändert, schlechter, viel schlechter).

Gänzlich neu war in der 6-Monatskatamnese ein Fragebogen zum Erfolg der Entzugsbehandlung (s. Anhang A3). Beurteilt werden sollten einzelne Erfolgsaspekte vom gegenwärtigen Zeitpunkt aus und im Vergleich zu der Zeit vor dem Entzug. Folgende Bereiche wurden erfragt:

- global-subjektive Einschätzung des Erfolges
- global-subjektive Einschätzung der Rückfälligkeit
- globale Einschätzung der Schmerzentwicklung
- Einschätzung der Schmerzmitteleinnahme
- Einschätzung der Beeinträchtigung durch die Schmerzen
- soziale Probleme durch die Kopfschmerzen
- berufliche Probleme durch die Kopfschmerzen
- familiäre Probleme durch die Kopfschmerzen
- psychische Probleme durch die Kopfschmerzen

- nichtmedikamentöse Bewältigungsmöglichkeiten
- Einschätzung des Ausmaßes der vorbeugenden Einnahme von Schmerzmitteln aus Furcht vor den Schmerzen
- Einschätzung des Ausmaßes der vorbeugenden Einnahme von Schmerzmitteln aus Furcht vor Funktionsverlust im Alltag
- globale Einschätzung der Lebenszufriedenheit
- globale Einschätzung der Arbeitsfähigkeit
- Zufriedenheit mit der hausärztlichen Betreuung
- Anzahl der Arztkontakte wegen der Schmerzen in den letzten sechs Monaten
- Anzahl der stationären Aufenthalte wegen der Schmerzen in den letzten sechs Monaten
- Anzahl der Krankschreibungen wegen der Schmerzen in den letzten sechs Monaten
- offene Beschreibung der Gründe des Erfolges bzw. Nicht-Erfolges

Bis auf die letzten fünf Items waren die Antwortmöglichkeiten fünf-stufig vorgegeben (von ‚sehr viel größer‘ bis ‚sehr viel weniger‘).

3.2.2.3 Variablen der Post-Messung – 12-Monats-Follow-Up

Das postalische 12-Monats-Follow-Up bestand identisch aus den Materialien des 6-Monats-Follow-Up (s. Anhang A3). Zusätzlich wurden den Patienten noch einmal die psychometrischen Instrumente aus der Prä-Messung vorgelegt (ADS, SWS, PDI, FESV).

3.2.3 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung fand in den Jahren 1998 bis 1999 an der neurologischen Universitätsklinik Essen statt. Nachdem die Patienten von der Klinik-eigenen Kopfschmerzambulanz rekrutiert und stationär aufgenommen wurden, kontaktierte der ärztliche Leiter die Patienten in den ersten Stunden des Aufnahmetages. Er händigte ihnen den Teil A des Interviews (Soziodemographie) aus, erläuterte den Ablauf der Untersuchung (grobe Vorabsprachen haben schon in den Kontakten an der Kopfschmerzambulanz stattgefunden), ließ sich die Einverständniserklärung ausfüllen und führte dann Teil B (Dauer: 1 Stunde) durch. Noch am ersten Tag des Aufenthalts fand das psychologische Interview Teil C (Dauer: 2 Stunden) statt. Nach dem Interview erläuterte der psychologische Leiter die Bearbeitung der Fragebögen und händigte diese dem Patienten aus. Am zweiten Tag des Aufenthalts wurden die Fragebögen abgeholt und mit dem Patienten auf Richtigkeit und Vollständigkeit durchgegangen. Danach begann die Entzugsbehandlung (Dauer: 6-12 Tage). Am Entlassungstag wurde den Patienten die pro-

phylaktischen und akuten Empfehlungen zur weiteren Medikation gegeben und das Prozedere der 6- bzw. 12-Monats-Katamnese erläutert. Nach einem halben bzw. einem Jahr erhielten die Patienten postalisch die Katamnese-Materialien mit einem rückfrankierten Briefumschlag. Die zurückgesendeten Unterlagen wurden vom ärztlichen und psychologischen Leiter gemeinsam gesichtet. Bei Unklarheiten oder Unvollständigkeiten wurden wohnortnahe Patienten einbestellt und die übrigen telefonisch kontaktiert.

3.2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte variablenweise und nonparametrisch. Für die klinischen und psychologischen Variablen wurden zunächst deskriptive Statistiken erstellt.

Für die Prüfung des klinischen Musters des MKS bei den drei primären Kopfschmerzgruppen wurden Kreuztabellen erstellt und mittels Chi-Quadrat-Test bei nominalskalierten Variablen auf Signifikanz geprüft. Für mindestens rangskalierte Variablen wurde der H-Test und der U-Test als Folgetest bei auf mindestens 5%-signifikantem Befund des Globaltests durchgeführt.

Für die psychologische Charakterisierung der drei Kopfschmerzgruppen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mittels der psychometrischen Selbstbeurteilungsverfahren wurden H-Tests mit U-Test bei Unterschreitung einer 5-prozentigen Irrtumswahrscheinlichkeit des Globaltests berechnet.

Die Prüfung des erneuten Medikamentenmissbrauchs nach erfolgreichem Entzug in Abhängigkeit von der Kopfschmerzdiagnose und der Medikamentenklasse fand mittels Chi-Quadrat-Test bzw. exaktem Test bei erwarteter Zellenbesetzung $e < 5$ statt. Wegen der Konfundierung von Präparateklasse und Kopfschmerzdiagnose fanden diese Auswertungen teilweise sowohl für die Gesamtgruppe als auch getrennt ausschließlich für die Migränepatienten statt.

Unterschiede zwischen Abusern und Non-Abusern nach erfolgreichem Entzug wurden bei den psychometrischen Selbstbeurteilungsvariablen mit U-Tests geprüft. Für die mittels Interview zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erhobenen Variablen wurden hierfür Kreuztabellen erstellt und Chi-Quadrat-Tests bzw. exakte Tests bei Erwartungen $e < 5$ einer Zelle gerechnet. Hierzu wurden z.T. einzelne Antwortkategorien zusammengefasst.

Zur Beurteilung des relativen Rückfall-Risikos nach erfolgreichem Entzug wurden für signifikante Prädiktoren Odds-ratios berechnet.

Das Signifikanz-Niveau wurde auf $p = .05$ festgelegt. Eine α -Adjustierung wurde nicht vorgenommen. In sofern verstehen sich alle vorgenommenen inferenzstatistischen Analysen letztlich deskriptiv (Abt 1987).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS 8.0.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Beschreibung der Patienten vor der Entzugsbehandlung

3.3.1.1 Klinische Charakterisierung der Patienten

Von den 96 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 78 Frauen und 18 Männer. Das mittlere Alter betrug 43 Jahre. 69 Patienten litten an Migräne, 13 an Kopfschmerzen vom Spannungstyp und 14 an Kombinationskopfschmerzen. Die mittlere Dauer der primären Kopfschmerzen betrug 21,8 Jahre (SD = 10,8). 64 Patienten missbrauchten Analgetika, 12 Ergotamine und 38 Triptane. Die mittlere Dauer des Medikamenten-Abusus betrug 6,5 Jahre (SD = 6,4). Eine Übersicht der Populationsbeschreibung ist der Tab. 3.3.1.1/1 zu entnehmen.

Tab. 3.3.1.1: Anzahl und Prozent der Population der demographischen und klinischen Daten sowie des Medikamenteneinnahmeverhaltens für die Migränepatienten (Migräne), Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp (KST) und mit Kombinationskopfschmerz (Kombi) vor Entzug.

Variable	Anzahl
Gesamt	N = 96
Frauen	N = 78 (81%)
Männer	N = 18 (19%)
Mittleres Alter	43 Jahre (Range 23 – 65)
Migräne	N = 69 (71%)
KST	N = 13 (14%)
Kombi	N = 14 (15%)
Mittlere Dauer der prim. Kopfschmerzen	22 Jahre (Range 3 - 44)
Analgetika-Abusus	N = 64 (48%)
Ergotamin-Abusus	N = 12 (13%)
Triptan-Abusus	N = 38 (39%)
Mittlere Dauer des Gesamt-Abusus	6,5 Jahre (Range 0,5 – 25)
Mittlere Dauer des MKS	3,1 Jahre (Range 0,2 – 20)
Mittlere Dauer des Abusus ohne MKS	3,4 Jahre (Range 0,0 – 17,5)

Die mittlere Dauer des Abusus in Jahren (MA) bis zur Ausbildung eines MKS, die mittlere Einnahmehäufigkeit in Dosen pro Monat (ME) und die mittlere Monatsdosis in mg pro Monat (MD) für jede Medikamentenklasse ist in Tab. 3.3.1.1/2 aufgeführt. Triptan-Patienten brau-

chen 1,7 Jahre Abusus, um einen MKS auszubilden, Ergotamin-Patienten brauchen mit 2,7 Jahren länger und am längsten brauchen Analgetika-Patienten mit 4,8 Jahren. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < .001$).

Die Einnahmehäufigkeit, unter der sich ein MKS ausbildet, unterschied sich ebenfalls zwischen den Medikamentenklassen ($p < .001$): Triptan-Patienten brauchen 19 Dosen pro Monat, Ergotamin-Patienten brauchen 37 und Analgetika-Patienten 114 Dosen pro Monat (vgl. Tab. 3.3.1.1/2).

Tab. 3.3.1.1/2: Anzahl der Patienten (N), mittlere Dauer des Abusus in Jahren (MJ), mittlere Einnahmehäufigkeit in Dosen pro Monat (ME) und mittlere Monatsdosis in mg pro Monat (MD) für die Medikamentenklasse der Analgetika, Triptane und Ergotamine (SD = Standardabweichung; % = Prozent; mg = übliche Einzeldosis).

Medikamentenklasse	N (%)	MJ (SD)	ME (SD)	MD
Analgetika	46 (48)	4.8 (4.9)	113.9 (63.5)	
Monoanalgetika	9 (9)	5.2 (5.0)	74.4 (47.5)	37 000
Analgetika / Coffein	25 (26)	5.4 (5.1)	135.1 (57.9)	48 774
Analgetika / Codein	4 (4)	5.5 (7.0)	129.0 (101.0)	72 550
Metamizol	2 (2)	2.3 (1.9)	34.5 (14.8)	17 250
Opioide	6 (7)	2.2 (2.1)	107.5 (52.3)	7 062
Triptane (mg)	38 (40)	1.7 (3.3)	18.6 (7.6)	
Sumatriptan (50/100)	12 (13)	2.4 (3.1)	20.1 (8.3)	1 612
Zolmitriptan (2,5)	20 (21)	1.7 (3.8)	18.4 (7.5)	46
Naratriptan (2,5)	5 (5)	0.7 (1.3)	16.5 (7.8)	59
Rizatriptan (10)	1 (1)	0.3 (---)	15.0 (---)	150
Ergotamine	12 (12)	2.7 (2.0)	36.7 (18.1)	53

Da nur Migränepatienten Triptane gebrauchen und fehlgebrauchen, wurden die Abususdauer und die Einnahmehäufigkeit in Abhängigkeit der Medikamentenklassen für diese Subpopulation verglichen. Die Ergebnisse waren für diese Gruppe vergleichbar denen der Gesamtpopulation: Die Einnahmehäufigkeit, unter der ein MKS ausgebildet wurde, war am niedrigsten für die Triptanpatienten (18 Einzeldosen pro Monat), gefolgt von den Ergotaminpatienten mit 36 Dosen und den Analgetikapatienten mit 114 Dosen. Die Dauer des Abusus, unter der es zu einem MKS kommt, war am kürzesten für die Triptanpatienten (1,8 Jahre), gefolgt von den Ergotaminpatienten mit 2,6 Jahren und den Analgetikapatienten mit 4,6 Jahren. Die statisti-

schen Signifikanzen für die Einzelvergleiche der Medikamentenklassen bezogen auf die Gesamt- und die Subpopulation der Migränepatienten sind der Tab. 3.3.1.1/3 zu entnehmen.

Tab. 3.3.1.1/3: Generelle Signifikanz nach H-Test und Signifikanzangaben für die Einzelvergleiche (U-Test) der Medikamentenklassen der Triptane (T), Ergotamine (E) und Analgetika (A) bezüglich der mittleren Dauer des Abusus in Jahren und der mittleren Einnahmehäufigkeit in Dosen pro Monat für die Gesamtpopulation und die Subpopulation der Migränepatienten; (p = Signifikanzniveau; ns = nicht signifikant).

Population	Variable	A vs. E vs. T	A vs. E	T vs. A	E vs. T
Gesamt-Patientengruppe (n = 96)	Dauer des Abusus (Jahre)	p ≤ .001	ns	T<A p≤.001	ns
	Einnahmehäufigkeit (Dosen/Monat)	p ≤ .001	A>E p ≤ .001	T<A p ≤ .001	E>T p ≤ .002
Migräne-Patienten (n = 69)	Dauer des Abusus (Jahre)	p ≤ .001	ns	T<A p ≤ .001	ns
	Einnahmehäufigkeit (Dosen/Monat)	p ≤ .001	A>E p ≤ .003	T<A p ≤ .001	E>T p ≤ .005

Die Medikamenten-induzierten Kopfschmerzen lassen sich in drei Symptom-Gruppen unterteilen: KST-artiger täglicher Kopfschmerz (n=69), Migräne-artiger täglicher Kopfschmerz (n = 11) und Erhöhung der Migräne-Frequenz (n = 16). Die Entwicklung dieser drei MKS-Muster ist dabei abhängig von der Art des primären Kopfschmerzsyndroms (Chi-Quadrat-Test: p = .031). Tab. 3.3.1.1/4 gibt eine Übersicht zur Verteilung der primären Kopfschmerzen auf die drei Symptomgruppen der Medikamenten-induzierten Schmerzen.

Hierbei imponiert insbesondere die Ausbildung migräneartiger täglicher Kopfschmerzen und der Anstieg der Migräne-Frequenz als Form des Medikamenten-induzierten Kopfschmerzes bei Migränepatienten. Die mittlere Frequenzzunahme lag bei 5,7 Attacken pro Monat (Range 3 – 10). Diese zwei MKS-Muster entwickeln fast 1/3 aller Migränepatienten. Wie der Tab. 3.3.1.1/4 zu entnehmen ist, liegt die tatsächliche Anzahl der Migräne-Patienten, die einen migräneartigen MKS entwickeln (Erhöhung der Frequenz oder tägliche Migräne) deutlich oberhalb der aufgrund der Verteilung der Kopfschmerztypen zu erwartenden Anzahl der Patienten. Das umgekehrte Verhältnis ist für die Migräne und KST-artige Kopfschmerzen zu beobachten.

KST-Patienten entwickeln alle einen KST-artigen Kopfschmerz. Von den Patienten mit Kombinationskopfschmerzen entwickelten 11 Patienten (85%) einen KST-artigen und 2 Patienten (15%) einen migräneartigen täglichen Kopfschmerz.

Tab. 3.3.1.1/4: Klinisches Muster des MKS in Abhängigkeit des Typs der primären Kopfschmerzen. Prozent der Subpopulation (%), reale und statistisch erwartete Anzahl (aufgrund der Verteilung) der Patienten in der Gruppe der Migräne (Mig), Kombinationskopfschmerz (Kombi) und Kopfschmerz vom Spannungstyp (KST).

	Mig n=69	Kombi n=14	KST n=13
migräneartiger täglicher Kopfschmerz	13%	14%	0%
real	n = 9	n = 2	n = 0
erwartet	n = 7,9	n = 1,5	n = 1,6
Anstieg der Migräne-Frequenz	16%	0%	0%
real	n = 16	n = 0	n = 0
erwartet	n = 11,5	n = 2,2	n = 2,3
KST-artiger täglicher Kopfschmerz	71%	86%	100%
real	n = 44	n = 12	n = 13
erwartet	n = 49,6	n = 9,3	n = 10,1

Das klinische Muster des MKS variiert ebenfalls in Abhängigkeit des Medikaments (Chi-Quadrat: $p \leq .001$; Tab. 3.3.1.1/5). Alle 46 Patienten, die Analgetika missbrauchten, entwickelten einen KST-artigen täglichen Kopfschmerz. 10 der 12 Patienten, die Ergotamine missbrauchten, entwickelten ebenfalls einen KST-artigen täglichen Kopfschmerz, ein Patient einen migräneartigen täglichen Kopfschmerz und ein Patient berichtete einen Anstieg der Migränefrequenz. Von den 38 Patienten, die Triptane missbrauchten, entwickelten 10 Patienten einen migräneartigen täglichen Kopfschmerz, 13 Patienten einen KST-artigen täglichen Kopfschmerz und 15 Patienten berichteten einen Anstieg der Migränefrequenz.

Tab. 3.3.1.1/5: Klinisches Muster des MKS in Abhängigkeit der Medikamentenklassen. Reale und statistisch erwartete Anzahl (aufgrund der Verteilung) der Patienten in der Gruppe der Analgetika (A), Ergotamine (E) und Triptane (T).

	A n=46	E n=12	T n=38
migräneartiger täglicher Kopfschmerz			
real	n = 0	n = 1	n = 10
erwartet	n = 5,3	n = 1,4	n = 4,4
Anstieg der Migräne-Frequenz			
real	n = 0	n = 1	n = 15
erwartet	n = 7,7	n = 2,0	n = 6,3
KST-artiger täglicher Kopfschmerz			
real	n = 46	n = 10	n = 13
erwartet	n = 33,1	n = 8,6	n = 27,3

Betrachtet man isoliert die MKS-Muster der Subpopulation der Migränepatienten, die Triptane einnahmen (n = 34), so ergibt sich folgendes Bild: Entgegen der Erwartung entwickeln

deutlich mehr Patienten mit Fehlgebrauch von Zolmi-, Nara- und Rizatriptan (n = 15) einen Frequenzanstieg der Migräne als Patienten mit Fehlgebrauch von Sumatriptan (n = 0). Umgekehrt entwickeln mehr Sumatriptan-Patienten KST-artige Kopfschmerzen (n = 8) als Patienten mit den übrigen Triptanen (n = 3). Für den migräneartigen täglichen Kopfschmerz ergeben sich keine Unterschiede zwischen der erwarteten und der beobachteten Zellenbesetzung (vgl. Tab. 3.3.1.1/6). Die generelle Abhängigkeit der MKS-Muster der Migränepatienten von der Klasse der Triptane (Sumatriptan = Blut-Hirn-Schranken-nicht-passierbar vs. Zolmi-, Nara- und Rizatriptan = passierbar) ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p < .001$)

Tab. 3.3.1.1/6: Klinisches Muster des MKS in Abhängigkeit der Medikamentenklassen für die Subpopulation der Triptan-Migränepatienten. Reale und statistisch erwartete Anzahl (aufgrund der Verteilung) der Patienten in der Gruppe der ZNS-gängigen Triptane Zolmi-, Nara- und Rizatriptan (ZNS) und der nicht-ZNS-gängigen Triptane (Non-ZNS).

	ZNS n=24	Non-ZNS n=10
migräneartiger täglicher Kopfschmerz		
real	n = 6	n = 2
erwartet	n = 5,6	n = 2,4
Anstieg der Migräne-Frequenz		
real	n = 15	n = 0
erwartet	n = 10,6	n = 4,4
KST-artiger täglicher Kopfschmerz		
real	n = 3	n = 8
erwartet	n = 7,8	n = 3,2

3.3.1.2 Psychologische Charakterisierung der Patienten

Zur psychologischen Charakterisierung der Patienten zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme wurden die Skalen zur schmerzbedingten Beeinträchtigung (PDI), zur Depression (ADS), zur Selbstwirksamkeit (SWS) und zur Schmerzverarbeitung (FESV) verwendet. Tab. 3.3.1.2 fasst für die gesamte Patientengruppe statistische Kennwerte der psychometrischen Verfahren zum Zeitpunkt der Prä-Messung zusammen und vergleicht die drei Kopfschmerzklassen hinsichtlich der Ausprägung dieser Variablen.

Tab. 3.3.1.2: Ausprägungen und Unterschiedssignifikanzen (p) in den PDI-Subskalen, PDI-Gesamtskala, SWS- und ADS-Gesamtskalen sowie FESV-Einzelskalen zum Prä-Zeitpunkt für die Gesamtpopulation und für die Subpopulation der Migränepatienten, Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (KST) und Patienten mit Kombinationskopfschmerzen (Kombi) (signifikante P-Werte sind fett gedruckt).

Variable	Gesamt (n=76) M (SD).	Migräne (n=54) M (SD)	KST (n=9) M (SD)	Kombi (n=13) M (SD)	P-Wert
PDI-Skala 1	5,8 (2,7)	6,5 (2,6)	4,6 (2,9)	4,8 (2,5)	p = .035
PDI-Skala 2	6,5 (2,8)	7,1 (2,5)	4,8 (3,1)	5,7 (3,3)	p = .074
PDI-Skala 3	6,2 (2,9)	6,6 (2,6)	4,7 (3,5)	5,4 (3,1)	p = .184
PDI-Skala 4	6,1 (2,9)	6,6 (2,7)	5,1 (3,0)	5,2 (3,0)	p = .138
PDI-Skala 5	5,5 (3,3)	6,1 (3,3)	3,3 (3,1)	5,4 (2,9)	p = .064
PDI-Skala 6	2,8 (3,4)	3,4 (3,6)	3,8 (4,1)	0,6 (1,0)	p = .012
PDI-Skala 7	3,4 (3,3)	4,0 (3,5)	2,4 (3,2)	1,6 (2,3)	p = .063
PDI-Gesamt	36,0 (16,3)	40,5 (15,7)	28,8 (18,5)	28,3 (10,7)	p = .015
SWS-Gesamt	107,8 (24,0)	107,6 (23,9)	101,2 (15,0)	102,3 (27,5)	p = .566
ADS-Gesamt	21,0 (12,7)	21,1 (12,7)	21,9 (12,0)	21,4 (13,6)	p = .964
FESV-HD	20,6 (6,3)	21,4 (6,3)	19,1 (6,1)	19,8 (5,2)	p = .257
FESV-AN	14,0 (5,7)	14,4 (5,7)	16,3 (3,7)	12,3 (5,2)	p = .245
FESV-ÄR	17,2 (7,4)	17,2 (7,0)	18,8 (7,9)	18,6 (7,8)	p = .812
FESV-HPL	14,5 (5,7)	14,2 (6,3)	16,5 (3,9)	14,3 (4,0)	p = .666
FESV-KU	11,3 (5,8)	11,2 (5,8)	11,3 (0,5)	10,6 (6,7)	p = .885
FESV-KE	11,9 (5,7)	11,7 (6,0)	12,0 (4,3)	11,8 (5,7)	p = .956
FESV-MA	7,6 (4,5)	7,0 (4,3)	10,3 (4,8)	8,3 (4,4)	p = .068
FESV-RE	10,6 (5,8)	10,7 (6,1)	12,0 (4,7)	9,1 (6,0)	p = .381
FESV-GSA	10,0 (5,6)	8,9 (4,9)	14,4 (5,9)	9,6 (5,5)	p = .055

Erläuterungen der Skalenbezeichnungen:

PDI-1 = familiäre und häusliche Verpflichtungen	FESV-HD = Schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression
PDI-2 = Erholung	FESV-AN = Schmerzbedingte Angst
PDI-3 = Soziale Aktivitäten	FESV-ÄR = Schmerzbedingter Ärger
PDI-4 = Beruf	FESV-HPL = Handlungsplanungsfertigkeiten
PDI-5 = Sexualleben	FESV-KU = Kognitive Umstrukturierung
PDI-6 = Selbstversorgung	FESV-KE = Kompetenzerleben
PDI-7 = Lebensnotwenige Tätigkeiten	FESV-MA = Mentale Ablenkung
PDI-G = Gesamtskala	FESV-RE = Ruhe- und Entspannungstechniken
ADS = generelle Depressivität	FESV-GSA = Gegensteuernde Aktivitäten
SWS = Selbstwirksamkeitsüberzeugung	

In allen PDI-Subskalen und der PDI-Gesamtskala geben die Migränepatienten eine höhere Beeinträchtigung an als die gesamte Kopfschmerzgruppe. Zwischen den drei Kopfschmerzgruppen bestehen signifikante Unterschiede in den PDI-Subskalen 1 (familiäre und häusliche Verpflichtungen) und 6 (Selbstversorgung) sowie im PDI-Gesamtscore. Migräne-Patienten beschreiben hierbei gegenüber den Kombinationskopfschmerzpatienten höhere Beeinträchtigungen in alltäglichen Verpflichtungen ($p = .032$), in der Selbstversorgung ($p = .003$) und im Gesamtscore ($p = .010$). Sie charakterisieren sich ebenfalls als in der Tendenz stärker familiär und häuslich beeinträchtigt als KST-Patienten ($p = .073$) und sind auch im Gesamtscore tendenziell beeinträchtigt ($p = .077$).

Bezüglich der Schmerzbewältigung beschreiben sich die Migränepatienten in 7 von 9 FESV-Skalen als weniger kompetent als die beiden übrigen Gruppen.

Hinsichtlich ihrer Depressivität beschreiben sich die drei Kopfschmerzgruppen vergleichbar. Der mittlere Wert der Gesamtgruppe liegt mit einem Mittelwert von 21,0 etwas unterhalb des Kriteriums für eine klinisch manifeste Depression (Cut-off-Wert = 23). 38,8% der Patienten haben einen Wert, der diesem Kriterium entspricht oder darüber liegt.

Die Patienten in den drei Medikamentenklassen unterscheiden sich signifikant ($p = .014$) hinsichtlich der Ausprägungen in der Depressionsskala (ADS): Analgetikapatienten haben im Mittel einen Score von 25,1 (SD = 12,8), Ergotaminpatienten von 16,6 (SD = 8,7) und Triptanpatienten von 17,0 (SD = 11,9). Patienten, die Analgetika missbrauchen, liegen somit deutlich oberhalb des kritischen Cut-Off (>23) für eine klinisch manifeste Depression. Betrachtet man nur die Subpopulation der Migränepatienten, so wird dieser Unterschied auch für diese Stichprobe signifikant ($p = .003$). In beiden Populationen geht die Signifikanz auf den Vergleich der Analgetikapatienten mit den beiden übrigen Medikamentenklassen zurück.

3.3.2 Rückfallquote nach 6 und 12 Monaten

Tab. 3.3.2 gibt die Rückfallquoten für die beiden Katamnesezeitpunkte an. Sechs Monate nach der Entzugsbehandlung waren 26 Patienten (30%) rückfällig geworden, von denen 24 Patienten einen nachweisbaren MKS entwickelten. Zwölf Monate nach dem Entzug stieg die Anzahl der rückfällig gewordenen Patienten auf 31. Dies entspricht einer Quote von 39%. Vier Patienten wiesen zwar einen Abusus, aber keinen täglichen MKS auf.

Tab. 3.3.2: Anzahl, MKS-Anteil, Geschlecht, Alter und Einnahmetage pro Monat der Patienten mit Abusus zu den Messzeitpunkten Follow-up 6 Monate und Follow-up 12 Monate (N=Anzahl; %=Prozent; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Abusus=Abususpopulation; Gesamt=Gesamtpopulation).

Variablen	Rückfall 6 Monate (von N-Gesamt = 86)	Rückfall 12 Monate (von N-Gesamt = 80)
Anzahl; N (%-Gesamt)	26 (30)	31 (39)
MKS vorhanden; N (%-Gesamt)	24 (28)	28 (35)
Geschlecht; N (%-Abusus)		
männlich	7 (27)	7 (22)
weiblich	19 (73)	24 (78)
Alter; MW-Abusus (MW-Gesamt)	42,5 (42,7)	42,9 (42,7)
Einnahmetage/Monat; MW (SD)	23,1 (6,4)	21,3 (9,7)

3.3.3 Klinische Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall zum Präzeitpunkt

3.3.3.1 Klinische Prädiktoren für die Gesamtpopulation

Die Rückfallquote ist sowohl nach 6 (Chi-Quadrat-Test: $p < .001$) als auch nach 12 Monaten (Chi-Quadrat-Test: $p = .001$) deutlich abhängig von der Art des primären Kopfschmerzes. Migränepatienten zeigten eine niedrigere Rückfallquote nach sechs (18%; Fisher-Test: $p = .001$) und 12 Monaten (22%; Fisher-Test: $p = .004$) als KST-Patienten (70% nach sechs und zwölf Monaten) und als Kombinationskopfschmerzpatienten (50% nach sechs Monaten; Fisher-Test: $p = .012$) und 79% nach zwölf Monaten (Fisher-Test: $p = .007$). Die Rückfallquote der Patienten mit Kombinationskopfschmerzen und mit KST ist für beide Follow-Ups vergleichbar. Tab. 3.3.3.1 fasst die genauen Rückfallzahlen und -quoten zusammen.

Tab. 3.3.3.1: Anzahl der Patienten mit Abusus und Rückfallquote (%) zu den Messzeitpunkten Prä, Follow-up 6 Monate und Follow-up 12 Monate getrennt nach Zugehörigkeit zu den Kopfschmerztypen Migräne (MIG), Kombinationskopfschmerz (Kombi) und Kopfschmerz vom Spannungstyp (KST).

Messzeitpunkt	Kopfschmerztyp		
	MIG	Kombi	KST
Prä	69	14	11
Follow-up 6 Monate	61	14	11
Abusus	11 (18%)	7 (50%)	8 (70%)
Follow-up 12 Monate	54	14	11
Abusus	12 (22%)	11 (79%)	8 (70%)

Ein zweiter signifikanter Erfolgsprädiktor für den Entzug ist die Medikamentenklasse, unter der es zum Abusus gekommen ist (Chi-Quadrat-Test: $p=.034$ nach 6 Monaten und Chi-Quadrat-Test: $p=.003$ nach 12 Monaten). Nach sechs Monaten haben Patienten, die wegen Missbrauch von Triptanen die Entzugsbehandlung absolviert haben, eine signifikant geringere Rückfallquote (13%) als Patienten mit Analgetika-Missbrauch (44%; Fisher-Test: $p=.019$). Nach 12 Monaten wird dieser Unterschied (18% Triptanpatienten vs. 57% Analgetikapatienten) auf dem $p = .004$ -Niveau signifikant. Unterschiede bezüglich der Rückfallgefährdung zwischen den anderen Medikamentenklassen bestanden nicht.

Keine der sonstigen beobachteten Variablen erzielte eine statistisch signifikante Bedeutung hinsichtlich der Rückfallprädiktion: Alter ($p = .527$), Geschlecht ($p = .225$), Dauer des Abusus ($p = .347$), Dauer des primären Kopfschmerzes ($p = .580$), Einnahme von Prophylaxemitteln ($p = .435$).

3.3.3.2 Klinische Prädiktoren für die Migränepopulation

Die Ausführungen zur Medikamenteneinnahme als Prädiktor für den Rückfall sind mit dem methodischen Grundproblem behaftet, dass eine Konfundierung zwischen Medikamentenklasse und Kopfschmerzklasse existiert. Da eine Beziehung zwischen Rückfallquote und Kopfschmerzklasse im letzten Kapitel aufgezeigt wurde, kann letztlich nicht entschieden werden, welcher Faktor den Rückfall bedingt. Zur Lösung dieses Problems werden im folgenden die Medikamentenklassen ausschließlich für die Migränepatienten als Prädiktoren analysiert.

Auch für die Subpopulation der Migräne-Betroffenen ist die Medikamentenklasse ein signifikanter Prädiktor für einen Entzugserfolg, allerdings nur für die Klasse der Triptane im Vergleich mit den Analgetika. Nach 6 Monaten sind 7 Migräne-Patienten (32%) unter Analgetika, 2 unter Ergotaminen (20%) und 2 unter Triptanen (7%) wieder rückfällig geworden. Nach 12 Monaten kamen noch 1 Analgetika- und 2 Triptanpatienten dazu. Die niedrigste Rückfallquote haben die Triptanpatienten und die höchste die Analgetikapatienten (vgl. Tab. 3.3.3.2/1).

Tab. 3.3.3.2/1: Anzahl der Migräne-Patienten mit Abusus und Rückfallquote (%) zu den Messzeitpunkten Follow-up 6 Monate und Follow-up 12 Monate getrennt nach Zugehörigkeit zu den Medikamentenklassen.

Messzeitpunkt	Medikamentenklassen		
	Analgetika n (%)	Ergotamine n (%)	Triptane n (%)
Prä	22 (36,1)	10 (16,4)	29 (47,5)
Abusus 6 Monate	7 (31,8)	2 (20,0)	2 (6,9)
Abusus 12 Monate	8 (36,4)	2 (20,0)	4 (13,8)

Die unterschiedliche Rückfallhäufigkeit in den Medikamentenklassen wird nur zum 6-Monate-Zeitpunkt tendenziell signifikant (Fisher-Test: $p = .071$). Bei Vergleichen der einzelnen Medikamentenklassen untereinander ergaben sich nur für den Einzelvergleich ‚Analgetika vs. Triptane‘ bedeutsame Unterschiede. Nach 6 Monaten wurden signifikant (Fisher-Test: $p = .029$) und nach 12 Monaten tendenziell signifikant (Fisher-Test: $p = .089$) mehr Analgetika- als Triptanpatienten rückfällig (vgl. Tab. 3.3.3.2/2).

Tab. 3.3.3.2/2: Generelle Signifikanz und Signifikanzangaben für die Einzelvergleiche (Fisher-Yates-Test) der Medikamentenklassen der Triptane (T), Ergotamine (E) und Analgetika (A) bezüglich des Abusus nach 6 und 12 Monaten für die Subpopulation der Migränapatienten; (p = Signifikanzniveau; ns = nicht signifikant).

Variable	A vs. E vs. T	A vs. E	A vs. T	E vs. T
Abusus nach 6 Monaten	$p = .071$	ns	$p = .029$	ns
Abusus nach 12 Monaten	ns	ns	$p = .089$	ns

3.3.4 Klinische Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall zum Postzeitpunkt

3.3.4.1 Klinische Prädiktoren für die Gesamtpopulation

Durch den prospektiven Ansatz der Studie war es möglich, das Rückfallrisiko für die einzelnen Medikamentenklassen zu bestimmen, die in der Zeit nach dem Entzug und nach der Entlassungs-Empfehlung von den Patienten eingesetzt wurden. Nur zwei Patienten setzten nach dem Entzug Ergotamine ein. Wegen dieser geringen Anzahl wurde diese Medikamentenklasse bei den Follow-up-Analysen nicht berücksichtigt.

Zum 6-Monate Follow-up gebrauchten 60 Patienten Analgetika, davon 52 Monopräparate und 8 Kombinationspräparate. 23 Patienten aus dieser Medikamentenklasse wurden wieder rück-

fällig, so dass die Quote 35% beträgt. Eine detailliertere Analyse, die die Klasse der Monoanalgetika mit der Klasse der Kombinationspräparate verglich, erbrachte eine höhere Rückfallquote (88%) für die kombinierten Analgetika als für die Monopräparate (27%). Triptan-Patienten hatten die geringste Rückfallquote (8%).

Die Ergebnisse zum 12-Monate Follow-up sind ähnlich: Von 54 Analgetika-Patienten wurden in diesem Zeitraum 24 wieder rückfällig, so dass die Rückfallquote in dieser Medikamentenklasse auf 39% anstieg. Die vergleichende Analyse Mono- vs. kombinierte Analgetika zeigte eine Quote von 67% für die Kombinationspräparate und von 31% für die Monopräparate. Triptan-Patienten hatten auch zu diesem Zeitpunkt das geringste Rückfallrisiko: Die Quote beträgt 15%. Alle Patienten, die Opioide einsetzten (n = 4), wurden wieder rückfällig.

Die Signifikanzangaben für den generellen Vergleich und den Vergleich der drei Medikamentenklassen untereinander zu den zwei Messzeitpunkten sind der Tab. 3.3.4.1 zu entnehmen. Demnach ist die Medikamentenklasse, die die Patienten nach dem Entzug einsetzen, ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für den Entzugserfolg.

Tab. 3.3.4.1: Rückfallhäufigkeit in Abhängigkeit der Medikamentenklassen: Generelle Signifikanz und Signifikanzangaben (Fisher-Yates-Test) für die Einzelvergleiche der Medikamentenklassen Mono-Analgetika (MA), Kombinationsanalgetika (KA) und Triptane (T) zu den Messzeitpunkten Follow-up 6 Monate und Follow-up 12 Monate (p = Signifikanzniveau).

Rückfallquote	A vs. E vs. T	T vs. MA	T vs. KA	MA vs. KA
Abusus 6 Monate	p = .000	p = .042	p = .000	p = .004
Abusus 12 Monate	p = .007	ns	p = .003	p = .039

3.3.4.2 Klinische Prädiktoren für Migränepopulation

Nach 6 Monaten nehmen 35 Migränepatienten Monoanalgetika ein, von diesen haben 7 (20%) einen Abusus-Rückfall. 4 Patienten nehmen nach ihrer stationären Entlassung Kombinationspräparate ein; von diesen Patienten werden in der Folgezeit 3 (75%) rückfällig. 21 Patienten benutzen in der Folgezeit ihrer Entlassung Triptane, und nur einer dieser Patienten (4,8%) wird rückfällig. Tab. 3.3.4.2/1 zeigt die entsprechenden Werte und macht Angaben für den Zustand nach 12 Monaten. Die unterschiedliche Rückfallhäufigkeit in den Medikamentenklassen wird nur zum 6-Monate-Zeitpunkt signifikant (Fisher-Test: p = .004).

Tab. 3.3.4.2/1: Anzahl der Migräne-Patienten mit Abusus und Rückfallquote (%) zu den Messzeitpunkten Follow-up 6 Monate und Follow-up 12 Monate getrennt nach Zugehörigkeit zu den Medikamentenklassen der Monoanalgetika (MA), der Kombinationsanalgetika (KA) und der Triptane (T).

Messzeitpunkt	Medikamentenklassen		
	MA n (%)	KA n (%)	T n (%)
Follow-up 6 Monate	35 (57,4)	4 (6,6)	21 (34,4)
Abusus 6 Monate	7 (20,0)	3 (75,0)	1 (4,8)
Follow-up 12 Monate	26 (42,6)	8 (13,1)	20 (32,8)
Abusus 12 Monate	7 (27,0)	4 (50,0)	3 (15,0)

Bei Vergleichen der einzelnen Medikamentenklassen untereinander ergaben sich nur für die Einzelvergleiche der Monoanalgetika mit den Kombinationsanalgetika (Fisher-Test: $p = .045$) und der Triptane mit den Kombinationsanalgetika (Fisher-Test: $p = .007$) bedeutsame Unterschiede. Demnach ist auch für die Subpopulation der Migränepatienten die Medikamentenklasse, die nach dem Entzug eingesetzt wird, ein signifikanter Prädiktor für den Entzugserfolg (vgl. Tab. 3.3.4.2/2).

Tab. 3.3.4.2/2: Generelle Signifikanz und Signifikanzangaben für die Einzelvergleiche (Fisher-Yates-Test) der Medikamentenklassen der Monoanalgetika (MA), der Kombinationsanalgetika (KA) und der Triptane (T) bezüglich des Abusus nach 6 und 12 Monaten für die Subpopulation der Migränepatienten; (p = Signifikanzniveau; ns = nicht signifikant).

Variable	A vs. E vs. T	MA vs. KA	MA vs. T	KA vs. T
Abusus nach 6 Monaten	$p = .004$	$p = .017$	ns	$p = .000$
Abusus nach 12 Monaten	ns	ns	ns	ns

3.3.5 Psychologische Prädiktoren für einen Abusus-Rückfall

3.3.5.1 Psychometrische Prädiktoren

Tab. 3.3.5.1/1 zeigt die Ausprägungen der Abusus- und Non-Abusus-Gruppe für die Messzeitpunkte 6 und 12 Monate in den psychometrischen Instrumenten zum Präzeitpunkt. Danach empfindet sich die Abusus-Gruppe beider Follow-Up zum Zeitpunkt vor Entzug in allen PDI-Subskalen und der Gesamtskala weniger beeinträchtigt als die Non-Abusus-Gruppe. Die gleiche Tendenz ist bei 7 von 9 FESV-Skalen zu beobachten: Die Abusus-Gruppe beider Follow-Up nimmt günstigere Schmerzbewältigungskompetenzen bei sich an als die Non-Abusus-Gruppe. Umgekehrt empfindet sich die Abusus-Gruppe zu beiden Follow-Up-Zeitpunkten depressiver und weniger selbstwirksam als die Non-Abusus-Gruppe. Demnach stel-

len entsprechend der signifikant gewordenen Unterschiede (vgl. Tab. 3.3.5.1/1) ein geringes Beeinträchtigungsempfinden und eine hohe Einschätzung der eigenen Bewältigungsmöglichkeiten zum Zeitpunkt vor Entzug ein Risiko für einen Abusus-Rückfall dar.

Tab. 3.3.5.1/1: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Ausprägungen und Signifikanzen (p nach U-Test) in den PDI-Subskalen, PDI-Gesamtskala, SWS- und ADS-Gesamtskalen sowie FESV-Einzelskalen zum Prä-Zeitpunkt für die Abusus- und Non-Abusus-Gruppe zum 6- und 12-Monate-Follow-Up (Signifikante und tendenziell signifikante Unterschiede sind fettgedruckt; günstigere Item-Werte sind unterstrichen).

Variable	6-Monate-Follow-Up			12-Monate-Follow-Up		
	Abusus-Ja (n = 24)	Abusus-Nein (n = 53)	U-Test	Abusus-Ja (n = 28)	Abusus-Nein (n = 44)	U-Test
	MW (SD)	MW (SD)	P-Wert	MW (SD)	MW (SD)	P-Wert
PDI-1	<u>5,5 (3,0)</u>	6,1 (2,6)	p = .426	<u>5,5 (2,7)</u>	6,2 (2,7)	p = .306
PDI-2	<u>5,2 (3,1)</u>	7,1 (2,5)	p = .009	<u>5,2 (2,8)</u>	7,2 (2,6)	p = .035
PDI-3	<u>5,1 (3,3)</u>	6,7 (2,5)	p = .049	<u>5,6 (3,1)</u>	6,5 (2,6)	p = .251
PDI-4	<u>5,5 (3,0)</u>	6,5 (2,7)	p = .160	<u>5,5 (2,7)</u>	6,5 (2,8)	p = .129
PDI-5	<u>4,4 (3,4)</u>	6,3 (3,1)	p = .026	<u>4,9 (3,4)</u>	6,2 (3,2)	p = .102
PDI-6	<u>2,7 (3,5)</u>	3,0 (3,5)	p = .894	<u>2,4 (3,4)</u>	3,1 (3,5)	p = .325
PDI-7	<u>3,1 (3,4)</u>	3,6 (3,4)	p = .609	<u>3,0 (3,2)</u>	3,5 (3,5)	p = .514
PDI-G	<u>31,7 (16,6)</u>	38,6 (16,1)	p = .088	<u>32,6 (15,5)</u>	39,3 (16,4)	p = .113
SWS	105,3 (21,4)	<u>106,6 (24,7)</u>	p = .684	104,3 (23,0)	<u>108,1 (24,1)</u>	p = .472
ADS	23,5 (13,1)	<u>19,9 (12,4)</u>	p = .226	23,1 (12,8)	<u>19,2 (12,3)</u>	p = .149
FESV-HD	<u>19,6 (6,6)</u>	21,3 (6,0)	p = .260	<u>20,7 (5,6)</u>	20,8 (6,2)	p = .766
FESV-AN	15,1 (5,0)	<u>13,7 (5,8)</u>	p = .278	15,0 (4,6)	<u>13,5 (5,8)</u>	p = .254
FESV-ÄR	19,3 (7,0)	<u>16,7 (7,1)</u>	p = .122	18,6 (6,8)	<u>16,3 (7,3)</u>	p = .214
FESV-HPL	<u>15,1 (3,9)</u>	14,0 (6,6)	p = .464	<u>14,9 (3,4)</u>	13,9 (6,8)	p = .330
FESV-KU	<u>12,9 (5,8)</u>	10,0 (5,4)	p = .088	<u>13,4 (5,6)</u>	9,8 (5,5)	p = .045
FESV-KE	<u>13,0 (4,9)</u>	11,0 (6,1)	p = .185	<u>13,4 (4,5)</u>	10,9 (6,1)	p = .126
FESV-MA	<u>9,0 (5,1)</u>	6,9 (4,0)	p = .055	<u>8,3 (4,3)</u>	6,9 (4,0)	p = .137
FESV-RE	<u>12,0 (5,8)</u>	10,0 (5,9)	p = .131	<u>12,2 (5,8)</u>	9,1 (5,6)	p = .018
FESV-GSA	<u>11,0 (5,5)</u>	9,0 (5,1)	p = .127	<u>11,1 (5,7)</u>	8,6 (4,8)	p = .063

Erläuterungen der Skalenbezeichnungen:

PDI-1 = familiäre und häusliche Verpflichtungen	FESV-HD = Schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression
PDI-2 = Erholung	FESV-AN = Schmerzbedingte Angst
PDI-3 = Soziale Aktivitäten	FESV-ÄR = Schmerzbedingter Ärger
PDI-4 = Beruf	FESV-HPL = Handlungsplanungsfertigkeiten
PDI-5 = Sexualleben	FESV-KU = Kognitive Umstrukturierung
PDI-6 = Selbstversorgung	FESV-KE = Kompetenzerleben
PDI-7 = Lebensnotwenige Tätigkeiten	FESV-MA = Mentale Ablenkung
PDI-G = Gesamtskala	FESV-RE = Ruhe- und Entspannungstechniken
ADS = generelle Depressivität	FESV-GSA = Gegensteuernde Aktivitäten
SWS = Selbstwirksamkeitsüberzeugung	

Zur Überprüfung der Prädiktion der psychometrischen Skalen wurden für die Abusus-Gruppe und die Non-Abusus-Gruppe die Veränderung ihrer Ausprägungen von Prä nach Follow-Up berechnet. In die Analyse wurden nur die Patienten aufgenommen, für die Daten für beide Messzeitpunkte vorlagen. Für die signifikant gewordenen Skalen aus Tab. 3.3.5.1/1 wurden Differenzwerte (Follow-up minus Prä) berechnet und auf signifikante Unterschiede zwischen Abusus- und Non-Abusus-Gruppe hin analysiert (vgl. Tab. 3.3.5.1/2). Dabei zeigt sich, dass Abusus-Patienten sich vom Prä-Zeitpunkt zum Follow-Up-Zeitpunkt in keinem der erhobenen Merkmale verändern. Demgegenüber zeigen sich Patienten, die nicht wieder rückfällig geworden sind, zum Follow-Up in den PDI-Skalen weniger beeinträchtigt und in den FESV-Skalen kompetenter als zum Prä-Zeitpunkt. Bei der Berechnung der Differenzwerte ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied für die PDI-Gesamtskala und ein tendenziell signifikanter Unterschied für die PDI-Subskalen 2 und 5.

Tab. 3.3.5.1/2: Ausprägungen und Signifikanz der Differenzwerte (U-Test) von prä nach Follow-Up in den psychometrischen Skalen, die in Tab. 3.3.5.1/1 signifikant geworden sind, für die Abusus- und die Non-Abusus-Gruppe zum Zeitpunkt des Follow-Up (M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p = Signifikanzniveau) (signifikante und tendenziell signifikante Unterschiede sind fett gedruckt).

Variablen	Abusus			Non-Abusus			U-Test
	Prä-Wert	F-up-Wert	Diff.-Wert	Prä-Wert	F-up-Wert	Diff.-Wert	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	P-Wert
PDI-2	5,7 (2,8)	5,3 (3,1)	-0,2 (3,0)	7,2 (2,6)	5,1 (3,7)	-1,9 (3,4)	p = .054
PDI-3	5,6 (3,1)	5,1 (3,1)	-0,5 (3,3)	6,5 (2,6)	5,4 (3,7)	-1,0 (3,3)	p = .448
PDI-5	4,9 (3,4)	5,7 (3,3)	+0,8 (3,1)	6,2 (3,2)	4,9 (4,1)	-1,3 (4,0)	p = .074
PDI-G	32,6 (15,5)	32,1 (19,5)	+0,2 (15,8)	39,3 (16,4)	30,3 (22,2)	-8,3 (18,2)	p = .033
FESV-KU	13,4 (5,6)	13,7 (6,3)	+0,1 (8,5)	9,8 (5,5)	14,6 (6,8)	+3,5 (6,1)	p = .150
FESV-RE	12,2 (5,8)	12,5 (6,0)	+1,0 (4,8)	9,1 (5,6)	12,3 (6,4)	+2,5 (5,0)	p = .310

3.3.5.2 Interview-Prädiktoren

Aus dem psychologischen Interview, das vor der Entzugsbehandlung mit den Patienten geführt wurde, wurden Antworten zum Verhalten der Patienten, zu Aspekten der Selbstkontrolle und zu Folgen der medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen als Prädiktoren für einen Rückfall ausgewertet. In die Auswertung gingen ausschließlich Patienten ein, für die eine ein-

deutige Beurteilung möglich war. Tabelle 3.3.5.2/1 fasst die Ergebnisse für das 6-Monate-Follow-up zusammen, Tabelle 3.3.5.2/2 für das 12-Monate-Follow-up.

Signifikanter Prädiktor für das erneute Abusus-Verhalten 6 Monate nach erfolgreichem Entzug ist, ob der Patient sich vor dem Entzug von mehreren Ärzten Schmerzmittel verordnen ließ, ohne dass diese voneinander wussten. „Zukünftige“ Abuser haben dies deutlich häufiger getan als Patienten, die nicht rückfällig werden. Der Prädiktor ist auch noch für das 12-monatige Beobachtungsintervall in der Tendenz signifikant. Für die Vorhersage von erneutem Medikamentenmissbrauch zu diesem Zeitpunkt zeigt sich außerdem, dass die zukünftigen Abuser in einem geringeren Anteil vor dem Entzug ständig Schmerzmittel mit sich führten. Weitere Effekte zeigten sich nicht.

Tab. 3.3.5.2/1: Anteil der Patienten mit und ohne erneutem Abusus 6 Monate nach Entzug und Ausprägung psychologischer Merkmale zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (P-Werte nach Chi-Quadrat bzw. Fischers exaktem Test bei Erwartungen $e < 5$ einer Zelle).

Merkmal	Ausprägung	Abusus N (%)	Nicht-Abusus N (%)	P-Wert
Ständiges Mitführen von Schmerzmitteln	Immer vs. Häufig/machmal/nie	16 (80%) 4 (20%)	46 (92%) 4 (8%)	p = .213
Zusätzliche Selbstmedikation	Immer vs. Häufig/manchmal/nie	13 (76,5%) 4 (23,5%)	30 (62,5%) 18 (37,5%)	p = .379
Medikamente von mehreren Ärzten	Ja vs. Nein	9 (64,3%) 5 (35,7%)	12 (27,9%) 31 (72,1%)	p = .014
Furcht vor Auslösesituation	Kein/mäßiger Zusammenh. vs. Deutlicher Zusammenhang	12 (66,6) 6 (33,3%)	28 (65,1%) 15 (34,9%)	p = .907
Abusus bei berufl. Belastung	Kein Zusammenhang Mäßiger Zusammenhang vs. Deutlicher Zusammenhang	5 (26,3%) 6 (31,6%) 8 (42,1%)	10 (21,7%) 11 (23,9%) 25 (54,3%)	p = .663
Entzugserwartung: Bessere Selbstkontr.	Nein/etwas vs. Völlig	9 (45,0%) 11 (55,0%)	25 (51,0%) 24 (49,0%)	p = .650
Selbstkontrollkompetenz.	Keine vs. Mäßig/gut	10 (50,0%) 10 (50,0%)	24 (48,0%) 26 (52,0%)	p = .880
Soziale Probleme durch Dauer-KS	Keine/mäßige vs. Deutliche	5 (26,0%) 14 (73,7%)	13 (26,5%) 36 (73,5%)	p = .986
Berufliche Probleme durch Dauer-KS	Keine/mäßige vs. Deutliche	7 (36,8%) 12 (63,2%)	22 (48,9%) 23 (51,1%)	p = .376
Familiäre Probleme durch Dauer-KS	Keine/mäßige vs. Deutliche	9 (50,0%) 9 (50,0%)	26 (56,5%) 20 (43,5%)	p = .637
Psychische Probleme durch Dauer-KS	Keine/mäßige vs. Deutliche	7 (35,0%) 13 (65,0%)	10 (20,0%) 40 (80,05)	p = .186

Tab. 3.3.5.2/2: Anteil der Patienten mit und ohne erneutem Abusus 12 Monate nach Entzug und Ausprägung psychologischer Merkmale zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (P-Werte nach Chi-Quadrat bzw. Fischers exaktem Test bei Erwartungen $e < 5$ einer Zelle).

Merkmals	Ausprägung	Abusus N (%)	Nicht-Abusus N (%)	P-Wert
Ständiges Mitführen von Schmerzmitteln	Immer vs. Häufig/manchmal/nie	19 (76,0%) 6 (24,0%)	40 (95,2%) 2 (4,8%)	p = .045
Zusätzliche Selbstmedikation	Immer vs. Häufig/manchmal/nie	16 (76,2%) 5 (23,8%)	26 (63,4%) 15 (36,6%)	p = .308
Medikamente von mehreren Ärzten	Ja vs. Nein	9 (56,3%) 7 (43,8%)	11 (28,9%) 27 (71,1%)	p = .058
Furcht vor Auslösesituation	Kein/mäßiger Zusammenh. vs. Deutlicher Zusammenhang	14 (66,6%) 7 (33,3%)	23 (62,2%) 14 (37,8%)	p = .732
Abusus bei berufl. Belastung	Kein Zusammenhang Mäßiger Zusammenh. vs. Deutlicher Zusammenhang	4 (16,7%) 8 (33,3%) 12 (50,0%)	10 (25,6%) 9 (23,1%) 20 (51,3%)	p = .571
Entzugserwartung: Bessere Selbstkontr.	Nein/etwas vs. Völlig	10 (40,0%) 15 (60,0%)	23 (56,1%) 18 (43,9%)	p = .205
Selbstkontrollkompetenz	Keine vs. Mäßig/gut	10 (40,0%) 15 (60,0%)	23 (54,8%) 19 (45,2%)	p = .242
Soziale Probleme durch Dauer-KS	Keine/mäßige vs. Deutliche	7 (30,4%) 16 (69,0%)	11 (26,2%) 31 (73,8%)	p = .715
Berufliche Probleme durch Dauer-KS	Keine/mäßige vs. Deutliche	10 (43,5%) 13 (56,5%)	18 (46,2%) 21 (53,8%)	p = .838
Familiäre Probleme durch dauer-KS	Keine/mäßige vs. Deutliche	14 (63,6%) 8 (36,4%)	20 (50,0%) 20 (50,0%)	p = .302
Psychische Probleme durch Dauer-KS	Keine/mäßige vs. Deutliche	8 (32,0%) 17 (68,0%)	9 (21,4%) 33 (78,6%)	p = .336

Der Rückfallprädiktor, dass ein Patient sich von mehreren Ärzten Schmerzmittel besorgt, ist bei Eingrenzung der Auswertung auf die Gruppe der Migränepatienten nicht signifikant ($p = .576$ für 6-Monate-Follow-Up und $p = .999$ für 12-Monate-Follow-Up).

3.3.6 Relative Risiken für Rückfall nach erfolgreichem Entzug

Für einige signifikante Prädiktoren für den Abusus wurden odds-ratios berechnet. Durch sie wird das unterschiedliche relative Risiko des Rückfalls für ein Merkmal ausgedrückt, das in zwei sich ausschließende Ausprägungen/Klassen vorliegt.

Patienten, die sich vor dem stationären Entzug von verschiedenen Ärzten Schmerzmittel verordnen ließen (ohne dass die Ärzte voneinander wussten) sind in höherem Ausmaß rückfallgefährdet als Patienten, die dieses „Medikamentenbeschaffungsverhalten“ nicht zeigten ($p = .014$ für 6 Monate und $p = .058$ für 12 Monate). Das Risiko für einen Rückfall nach 6 Monaten ist 4,65-fach höher (bzw. 3,59-fach für 12 Monate).

Patienten mit Migräne als primärer Kopfschmerzdiagnose weisen eine deutlich geringere Abusus-Quote nach erfolgreichem Entzug auf als Patienten mit anderer Kopfschmerzdiagnose (Kombinations- oder Spannungskopfschmerz, Chi-Quadrat-Test $p < .001$). Das Risiko für einen Rückfall nach 6 Monaten ist für Nicht-Migränepatienten 7,58-fach höher als für Migränepatienten. Das entsprechende Quotenverhältnis ist nach 12 Monaten vergleichbar hoch (OR=7,29).

Für Migränepatienten, die zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme Triptane einnehmen ist die Wahrscheinlichkeit eines Abusus-Rückfalls nach 6 Monaten ($p = .029$) und nach 12 Monaten ($p = .050$) geringer als für solche, die andere Analgetika (Ergotamine wegen zu geringem N ausgenommen) einnehmen. Das relative Abusus-Risiko ist für Migränepatienten die keine Triptane einnehmen deutlich höher als für solche mit Triptan-Einnahme (OR=6,30 für 6 Monate und OR=3,83 für 12 Monate).

3.4 Diskussion

3.4.1 Klinische Muster des MKS

Von den 96 untersuchten Patienten litt die Mehrheit an einem täglichen KST oder Migräneschmerz. Die 11 Patienten, die keinen täglichen Kopfschmerz, aber dennoch eine Frequenzsteigerung der Migräne erlebten, verbesserten sich nach Entzug auf eine Frequenz, die sie vor dem Abusus aufwiesen. Aus diesem Grund sollte auch die Frequenzsteigerung als MKS-Muster gewertet werden.

Im Einklang mit anderen Studien suchten überwiegend Frauen (81%) und Patienten mit Migräne (71%) eine Entzugsbehandlung auf. Die Verteilung der Abusus-Medikamente unterscheidet sich von früheren Studien: 48% betrieben den Abusus mit Analgetika, 39% mit Triptanen und 13% mit Ergotaminen. Damit haben die Triptane in der Größenordnung die Ergotamine als Abusus-Medikament abgelöst. Alle derzeit verkäuflichen Triptanklassen waren in dem untersuchten Kollektiv vertreten, also kann davon ausgegangen werden, dass auch alle Triptane einen MKS provozieren können.

Die für einen MKS kritische Monatsdosis ist am niedrigsten für die Triptane, größer für die Ergotamine und am größten für die Analgetika. Die für einen MKS erforderliche Einnahmedauer ist wiederum für die Triptangruppe am kürzesten, für die Ergotamingruppe länger und am längsten für die Analgetikagruppe. Dies gilt sowohl für den Vergleich der drei Kopfschmerzgruppen untereinander als auch innerhalb der Migränepopulation. Demnach kommt es unter Triptan-Abusus schneller und mit geringeren Dosen zu einem MKS. Im klinischen Alltag ist bekannt, dass schon ab 8 Einnahmetagen pro Monat über einen Zeitraum von 9 Monaten ein MKS auftreten kann. Die Mehrheit der Triptan-Abuser entwickelt einen migräneartigen täglichen Kopfschmerz, ein Teil eine reine Zunahme der Attackenfrequenz ohne Dauerkopfschmerz. Diese MKS-Muster sind alleine dem Abusus von Triptanen vorbehalten, treten also bei anderen Medikamentenklassen in dieser Form nicht auf.

Die Pathophysiologie des MKS in Folge eines Analgetika- oder Ergotaminabusus ist bislang kaum verstanden. Ebenso wenig ist die MKS-Entstehung unter einem Triptan-Abusus erklärt. Denkbar wäre eine Erhöhung der Migränefrequenz bis hin zum täglichen Auftreten der Migräne durch die Fähigkeit der Triptane, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten und an zentralen Serotonin-Rezeptoren eine chronische Aktivierung mit der Folge einer Inhibition des antinozizeptiven Systems hervorzurufen. Diese Annahme wird durch die vorliegende Studie erhärtet. Hier konnte gezeigt werden, dass Triptane, für die eine ZNS-Gängigkeit angenommen wird (Zolmi-, Nara- und Rizatriptan), die besagten MKS-Muster häufiger

hervorrufen als Sumatriptan, für das eine ZNS-Gängigkeit nicht angenommen wird. Eine weitere Erklärung des Triptan-Abusus könnte in dem geringen Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente begründet sein, das die Patienten dazu verleiten könnte, Triptane zu häufig einzusetzen.

Bei der psychologischen Charakterisierung der Abusus-Patienten fällt auf, dass sich die Migräne-Patienten als stärker beeinträchtigt und weniger kompetent in der Schmerzbewältigung erleben als die beiden übrigen Kopfschmerzgruppen. Diese Beobachtung ist zunächst nicht erklärbar und wird in einem späteren Zusammenhang noch einmal aufgegriffen (vgl. Kap. 3.4.4). Hinsichtlich der Depressivität unterscheiden sich die Kopfschmerzgruppen jedoch nicht. KST-Patienten werden in der Literatur (Andrasik & Paschier 2000) aufgrund der zermürbenden Dauerhaftigkeit ihrer primären Kopfschmerzen eine höhere Depressivität zugeschrieben als Migräne-Patienten mit längeren kopfschmerzfremen Zeiten. Unter Abususbedingungen erleiden auch Migränepatienten einen Dauerkopfschmerz bzw. eine hochfrequente Migräne, so dass sich dadurch wahrscheinlich das Ausmaß an Depressivität in den Patientengruppen nivelliert.

Interessanterweise unterscheidet sich das Ausmaß der Depressivität in den einzelnen Medikamentengruppen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Depressivität wesentlich höher in der Gruppe ist, die Analgetika gebrauchen, als in den anderen Medikamentengruppen. Dieser Unterschied bleibt selbst dann erhalten, wenn sich die Auswertung nur auf die Migränepopulation bezieht. Da kaum anzunehmen ist, dass diese Präparate auf pharmakologischem Wege eine Depression hervorrufen, muss dieser Befund durch eine besondere Affinität von Personeneigenschaften und Präparateklasse gedeutet werden. Die Daten dieser Studie geben hierfür keinen weiteren Hinweis. Aus diesem Grunde sollten sich weitere Studien mit der Frage beschäftigen, welche Präparate-Klasse von welcher Patientengruppe mit welcher psychischen Ausstattung bevorzugt wird.

3.4.2 Rückfallquote

Viele Studien haben die Rückfallquote nach erfolgreicher Entzugsbehandlung mit unterschiedlichen Designs und Zeitfenstern bestimmt (Übersicht bei Diener & Dahlöf 2000). Die meisten Studien sind aus den 80er Jahren und berücksichtigen somit die Klasse der Triptane nicht. Sie sind methodisch oft fragwürdig (Suhr et al. 1999; Baumgartner et al. 1989; Schnider et al. 1996) und zudem retrospektiv angelegt. Die so erhobenen Quoten variieren sehr stark, zeigen aber dennoch, dass nach einem Jahr fast alle Rückfälle eingetreten sind. In der hier vorliegenden Studie wurden 30% der Entzugspatienten innerhalb von sechs Monaten rückfäl-

lig. Die Quote erhöht sich auf 39% innerhalb der nächsten sechs Monate. Nach diesem Zeitraum scheinen nicht mehr viel Rückfälle aufzutreten. Eine ähnlich hohe Quote (42%) wurde in der Studie A mit einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren gefunden. Damit sind sowohl die Quote (ca. 40%) als auch der Gefährdungszeitraum für einen Rückfall (ca. ein Jahr) bestätigt. Mit 23 Einnahmetagen pro Monat nach sechs und 21 Tagen nach 12 Monaten liegen die Abususpatienten dieser Studie weit oberhalb des 14-Tage-Kriteriums. Auch dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der Studie A, in der eine fast tägliche Einnahme beobachtet wurde. Trotz der erstmaligen Berücksichtigung der Medikamentenklasse der Triptane in einer prospektiven Rückfall-Studie ergeben sich in keinem der erhobenen Zielvariablen signifikante Verschiebungen in der Rückfallquote. Damit müssen diese Medikamente mit Ausnahme der durch sie erzeugten spezifischen MKS-Muster als genauso abususträchtig angesehen werden wie alle anderen Schmerz- und Migränemittel.

3.4.3 Klinische Rückfallprädiktoren

Migränepatienten haben ein deutlich geringeres Risiko, nach einer erfolgreichen Entzugsbehandlung wieder rückfällig zu werden, als Patienten mit KST oder Kombinationskopfschmerzen. Das relative Risiko (oddsratio) ist in den beiden letztgenannten Gruppen 7,8 mal höher nach 6 und 7,3 mal höher nach 12 Monaten.

Geht man von einer physiologischen Abususkomponente aus, so könnten die in den Kopfschmerzpopulationen unterschiedlich eingesetzten Medikamente eine Erklärung für das höhere Risiko enthalten: Tatsächlich haben in dieser Studie Abusus-Patienten unter Triptanen ein signifikant geringeres Rückfallrisiko als die Patienten, die Analgetika oder Ergotamine einsetzen. Da Kopfschmerzsyndrom und Medikamentenklasse konfundiert sind, wurde die prädiktive Potenz der Art der Medikamente syndromspezifisch für die Migränepopulation untersucht. Es ergab sich wie für die Gesamtpopulation auch für diese Subpopulation ein besserer outcome für die Triptane als für die Analgetika. Demnach besteht offensichtlich ein wichtiger Rückfallschutz in dem Medikament, das zur Schmerzbehandlung eingesetzt wird, und nicht in dem Syndrom. Untersucht man die prädiktive Eigenschaft des Medikamentengebrauchs nach dem Entzug für die Gesamt- und die Migränepopulation, so ist das Ergebnis konsistent mit dem Medikamentengebrauch vor dem Entzug. Triptan-Patienten haben ein geringeres Rückfallrisiko als alle anderen Patienten. Unter letzteren gibt es noch einen deutlichen Unterschied zu Ungunsten der Kombinationsanalgetika. Aufgrund dieser Mehrfachanalysen (Gesamtpopulation - Migränepopulation / Medikamente vor Entzug - Medikamente nach Entzug / Follow Up 6 Monate - Follow Up 12 Monate) mit immer dem gleichen Ergeb-

nisbild und der Übereinstimmung mit den Ergebnissen der retrospektiven Studie A, kann als gesichert gelten, dass ein Triptangebrauch nach Entzug vor einem Abusus-Rückfall schützt und ein Gebrauch von Kombinationsanalgetika das Risiko erhöht. Betrachtet man nur die Migränepopulation, so haben die Patienten mit Einsatz von Analgetika in dieser Studie nach 6 Monaten ein 6,3-fach höheres Rückfallrisiko (3,8-fach nach 12 Monaten) als die Patienten mit Einsatz von Triptanen.

Ein weiterer signifikanter Prädiktor für erneutes Abusus-Verhalten liegt im Gesundheitssystem begründet. Rückfall-Patienten haben sich vor dem Entzug in höherem Ausmaß von mehreren Ärzten Schmerzmittel besorgt, ohne dass diese voneinander wussten, als die „zukünftig“ erfolgreichen Patienten. Dies kann dazu führen, dass die Betroffenen die Kontrolle über das Ausmaß der Medikamenteneinnahme verlieren und sich zudem in Sicherheit wiegen, da die Medikamente vom Arzt verordnet wurden und somit legitimiert zu sein scheinen. Rückfall-Patienten führen außerdem im Alltag ständig Schmerzmittel mit sich, wodurch die „Griffnähe“ zum Medikament verkürzt wird.

Ähnlich wie in Studie A konnten auch in Studie B keine weiteren klinischen (z.B. alle Parameter, die die Schwere einer Kopfschmerzerkrankung abbilden) oder soziodemographischen (z.B. Alter, Geschlecht, Beruf) Prädiktoren für eine Abusus-Rückfall gefunden werden. Es sei noch einmal hervorgehoben, dass sowohl retrospektiv (Studie A) als auch prospektiv (Studie B) die Einnahme von Prophylaktika keinen Einfluss auf die Rückfallgefährdung hatte.

3.4.4 Psychologische Rückfallprädiktoren

Psychologisch unterscheiden sich Abususpatienten mit Migräne von den übrigen Abususpatienten zum Prä-Zeitpunkt in einer höheren Beeinträchtigung und einer geringeren Coping-Kompetenz. Sie erleiden aber signifikant weniger Rückfälle. Entgegen der Erwartung zeichnen sich auch die Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt keinen Rückfall erleiden, durch eine höhere Ausgangsbelastung bezüglich der Beeinträchtigung durch den Schmerz (PDI) und der Bewältigungskompetenz (FESV) aus. Demnach stellen ein geringeres Beeinträchtigungsempfinden und eine hohe Einschätzung der eigenen Bewältigungsmöglichkeiten zum Zeitpunkt vor dem Entzug ein Risiko für einen Abusus-Rückfall dar. Aufgrund der zu geringen Rückfälle unter den Migränepatienten war es nicht möglich, die psychometrischen Prädiktoren nur für diese Subpopulation zu untersuchen, um so die Konfundierung Abusus und Kopfschmerzsyndrom zu umgehen. Sollte das Ausmaß der Beeinträchtigung und der Bewältigungskompetenz einen tatsächlichen Prädiktor für einen Langzeit-Entzugserfolg darstellen, so müssten sich die von einem Entzug profitierenden Patienten vom Prä-Zeitpunkt zum Follow-

Up-Zeitpunkt in den betreffenden Maßen auch verbessern. Dies ist tatsächlich für alle Skalen der Fall. Patienten, die nicht wieder rückfällig geworden sind, erlebten sich vor dem Entzug hoch beeinträchtigt und wenig kompetent in der Bewältigung. Sie konnten aber die Beeinträchtigung bis zum Follow-up reduzieren und ihre Bewältigungskompetenz erhöhen. Rückfall-Patienten verändern sich jedoch in dieser Zeit nicht. Sie erleben keinerlei Varianz in der schmerzbezogenen Beeinträchtigung und in der wahrgenommenen Kontrollfähigkeit. Im Gegensatz dazu gibt die Nicht-Rückfallgruppe in allen Skalen zum Teil sogar signifikante Veränderungen an, die allesamt auf einen Rückgang der psychosozialen Folgeprobleme bzw. Zugewinn an Kontrollfähigkeit hinweisen. Möglicherweise hängt die Veränderung in diesen psychologischen Maßen mit dem langfristigen Erfolg der Entzugsbehandlung unmittelbar zusammen: Bei rückläufig erlebter Beeinträchtigung ist der Verzicht auf die frühere Medikation plausibler und leichter aufrechtzuerhalten als bei gleichbleibend erlebter Beeinträchtigung. Der Rückgang der psychischen Begleitsymptome verstärkt die reduzierte bzw. kontrollierte Medikamenteneinnahme, festigt somit das neue Medikamentenverhalten und verhindert so den Rückfall. Der wahrgenommenen Veränderung der Beschwerden käme möglicherweise dabei ein größerer Stellenwert zu als dem tatsächlichen Ausmaß der psychosozialen Beeinträchtigungen, welche in der vorliegenden Studie in der Rückfallgruppe sogar niedriger ausfielen als in der Nicht-Rückfallgruppe (vgl. Kap. 3.3.5.1).

3.4.5 Kritische Anmerkungen

Diese Studie beschreibt den Triptan-induzierten Kopfschmerz als eine neue MKS-Form mit bisher unbekanntem Symptommustern. Es konnte gezeigt werden, dass die Dauer des Triptan-Fehlgebrauchs, unter dem es zu einem MKS kommt, deutlich geringer ist als bei anderen Schmerz- oder Migränemitteln. Ebenso führt eine wesentlich geringere Einnahmehäufigkeit zum MKS. In einzelnen Fällen berichteten Patienten von einem MKS unter der Einnahme von 10-12 Einzeldosen pro Monat über einen Zeitraum von 6-9 Monaten.

Die Rückfallquote ist mit ca. 40% konsistent mit den Ergebnissen der Studie A und kann als gesichert angesehen werden.

Neben dem Typ des primären Kopfschmerzes hat sich die Medikamentenklasse als ein Rückfallprädiktor erwiesen. Auch dieses Ergebnis stimmt mit denen der Studie A überein. Der Missbrauch von Triptanen führt zwar schneller und mit weniger Dosen als andere Präparate zum MKS. Aber die Entzugsbehandlung ist nach Triptan-Missbrauch für den Patienten leichter (Katsarava et al. 2001) und die Rückfallgefährdung geringer.

Kritisch ist anzumerken, dass die Datenerhebung zum Teil postalisch erfolgen musste. Dadurch wird die Validität der Patientenangaben (z.B. über das für sie sensible Thema Medikamentenmissbrauch) eingeschränkt. Desweiteren wurden Angaben zu Zeiträumen, Einnahmehäufigkeiten und –mengen von Medikamenten nicht per Protokoll erhoben. Sie unterliegen somit der Erinnerungsverfälschung und sind nur als ungefähre Angaben anzusehen.

Völlig neue Erkenntnisse stellen die psychologischen Prädiktoren dar. Es stellt sich die Frage, wodurch die Unterschiede in den psychometrischen Ausgangswerten und somit der Rückfallzustände kommen. Denkbar wäre, dass eine gute Introspektionsfähigkeit hinsichtlich der Alltagsbelastung durch den Schmerz und eine realistische Einschätzung der nichtmedikamentösen Bewältigungsmöglichkeiten dazu führt, dass diese Patienten verstärkt Ressourcen aktivieren, die es ihnen ermöglichen, ohne Rückgriff auf die früheren Medikamentenmengen die Schmerzen zu bewältigen. Umgekehrt führt eine Bagatellisierung der psychosozialen Beeinträchtigung möglicherweise zu einer Unterschätzung der Gefahren, die mit einer erhöhten Einnahme von Medikamenten verbunden sind. Dieser Frage sollte in nachfolgenden Studien dringend nachgegangen werden.

4. Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick

Die retrospektive Studie A wurde durchgeführt, um mit einem vergleichbaren Design die Ergebnisse bisheriger Rückfallstudien zu replizieren. Es wurde jedoch auf eine veränderte Erhebungsmethode Wert gelegt. Durch den Einsatz von Interviews statt Fragebögen können die Ergebnisse der Studie A als valider angesehen werden, da bei einem alleinigen Einsatz von Fragebögen ein Selektionsbias durch eine höhere Verweigerungsquote zu vermuten ist. In den zitierten Studien werden keine Rücklaufquoten angegeben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass gerade Rückfallpatienten ihre Mitarbeit an Fragebögen eher verweigern als im Kontext von Interviews. Durch die unterschiedliche Erhebungsmethode erklärt sich möglicherweise die in Studie A gefundene höhere Rückfallquote. Ein weiterer Grund für die höhere Quote kann in dem grösseren Zeitfenster begründet sein, das mit diesem Design erfasst werden konnte.

Die prospektive Studie B ermöglichte über die Ergebnisse der Studie A hinaus die Berücksichtigung der mittlerweile weit verbreiteten Medikamentenklasse der Triptane, sowie eine reliable Datenerhebung, standardisierte Entzugsbedingungen und den Einsatz von psychometrischen Instrumenten. Ein Nachteil dieser Studie ist in den wenigen Messzeitpunkten begründet. Um Kenntnisse über die Dynamik des Rückfalls nach erfolgreichem Entzug zu bekommen, sollte in zukünftigen Untersuchungen direkt nach dem Entzug sowie zum 6-Monatszeitpunkt auch eine psychologische Erhebung erfolgen. Zudem wäre es ratsam, das Spektrum der psychometrischen Instrumente um zumindest einen Fragebogen zur Angstaussprägung zu erweitern, da die generelle und schmerzbezogene Ängstlichkeit vermutlich ein bedeutsamer Rückfallprädiktor darstellt. Demgegenüber musste in der vorliegenden Studie B festgestellt werden, dass das Konstrukt der Selbstwirksamkeitsüberzeugung keine prädiktive Varianzaufklärung bietet.

Ein interessantes Ergebnis bezieht sich auf das Missbrauchsgeschehen unter Triptanen. Der Fehlgebrauch von Triptanen führt schneller und unter einer geringeren Anzahl von Einzeldosen zum MKS als dies bei den anderen Medikamenten zu beobachten war. Dagegen verläuft der Triptan-Entzug für die Patienten unproblematischer und die Rückfallgefährdung ist deutlich geringer. Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich vermutlich im Vergleich zu den sog. 'alten' Schmerzmitteln mit einem andersartigen Umgang der Patienten mit diesem Präparat erklären. Triptanpatienten gehen zunächst nicht unbedingt davon aus, dass auch diese Medikamente einen MKS verursachen können. Diese Erkenntnis ist nicht nur für die Patienten selbst, sondern i.d.R. auch für die verschreibenden Ärzte neu, so dass ein Fehlgebrauch nicht

verwundern darf, zumal die geringe Dosenanzahl zunächst Patient wie auch Arzt in Sicherheit wiegt. Durch den sich dann einstellenden MKS und den anschließenden Entzug werden die Patienten auf diese Problematik aufmerksam und es kommt zur Aufhebung der vermeintlichen Unbedenklichkeit. Daraus folgt für die klinische Praxis, dass eine ausführliche Aufklärung über die mögliche Abususgefahren bei den Triptanen zukünftig unverzichtbar ist. Dies gilt sowohl für die Patienten wie auch die behandelnden Ärzte.

Aufgrund der Datenbasis der hier vorgestellten Studien A und B muss der Langzeiterfolg von Entzugsbehandlungen kritisch bewertet werden. Die Tatsache, dass fast 50% aller Abusus-Patienten wieder rückfällig werden, zwingt zur Etablierung eines strukturierten Nachsorgeprogramms. Jeder Entzugspatient sollte eine klare Empfehlung hinsichtlich der Akutmedikation und der Prophylaxe erhalten (64% der in Studie A untersuchten Population erhielt bei Entlassung keine Empfehlung). Abusus-Patienten sollten zudem schon während der Entzugsbehandlung in einem stationären Setting störungshomogen konzentriert werden, um frühzeitig mit einer interdisziplinären Rückfallprophylaxe beginnen zu können. Die Prophylaxe des MKS muss auch in der primären Versorgung etabliert werden. Praktische Ärzte sollten flächendeckend über die Mechanismen des MKS aufgeklärt werden, damit sie ihre Patienten über das hohe Risiko einer regelmäßigen Schmerzmitteleinnahme informieren und davor warnen können. Aufgrund der erhöhten Abususgefahr innerhalb des ersten Jahres (insbesondere in den ersten 6 Monaten), ist es ratsam in dieser Zeit Nachsorgetermine im Sinne von booster-sessions einzuplanen.

Angesichts des derzeit noch sehr geringen Kenntnisstandes sind weitere Studien zu Risikofaktoren eines Rückfalls dringend erforderlich. Bislang wurde zu wenig untersucht, ob und in welchem Ausmaß psychologische Komorbiditäten oder anhaltende psychosoziale Konflikte (z.B. daily hassles) das Einnahmeverhalten verstärken. Ebenfalls ist völlig ungeklärt, ob die Mechanismen, die einen erneuten Abusus herbei führen, vergleichbar sind mit denen, die den Abusus und den daraus resultierenden MKS erstmalig hervorgerufen haben.

Wissenschaftliche Befunde, wie sie sich in den beiden vorliegenden Studien aufzeigen lassen, können zu einer angemesseneren Versorgung der Patienten führen. Angesichts der hohen Rückfallquote und der damit verbundenen hohen Kosten können mit relativ wenig Aufwand den Kostenträgern und der Solidargemeinschaft immense Ausgaben erspart werden. Strategische Konsequenzen der beiden Studien sollten sein:

- Es gilt zu verhindern, dass es bei vielen Kopfschmerzpatienten erst gar nicht zu einem Schmerzmittel-Abusus kommt. Dies ließe sich schon zum großen Teil dadurch erreichen, dass die Verordnung von entsprechenden Präparaten insgesamt, besonders aber den „Risiko-medikamenten“, restriktiver gehandhabt wird.
- Es ist nicht verwunderlich, wenn Patienten Schmerzmitteln gegenüber sorglos sind, wenn es ein Großteil ihrer Behandler auch sind. Deshalb sollte das Problembewusstsein über den medikamenteninduzierten Kopfschmerz verstärkt und das Thema in der fachlichen und auch der allgemeinen Öffentlichkeit diskutiert werden.
- Die Unbedenklichkeit der Einnahme von Schmerzmitteln kann auch gelernt werden. Neben dem Umgang mit Medikamenten in der Herkunftsfamilie beeinflussen eine nachlässige Patientendokumentation durch den Behandler und die zum Teil aggressive Bewerbung von Schmerzmitteln in den Medien erheblich das Medikamenteneinnahmeverhalten. Abusus ist ein Thema von hoher gesundheitspolitischer Relevanz und volkswirtschaftlichem Interesse. Hier sind neben den Patienten und den Behandlern auch die Politiker gefordert, ohne die ein entsprechender Einfluss nicht zuletzt auf die Pharmaindustrie nicht realistisch erscheint.
- Das klinische und psychologische Risikoprofil des Medikamentenmissbrauchs muss noch weiter ausgearbeitet werden. Dennoch erfordern schon die bisherigen Ergebnisse einfache und praktische Maßnahmen: Als Risikopatient hat zu gelten, wer hochfrequente Kopfschmerzen hat und/oder Kombinationspräparate einsetzt und/oder bagatellisierend mit einem zunehmenden Kopfschmerzgeschehen umgeht. Diese Patienten sollten eine ausführliche Edukation über Abusus-Risiken erhalten.

5. Zusammenfassung

Schmerzmittelabusus stellt eine in der Häufigkeit und der körperlichen Gefährdung unterschätzte Folge von Kopfschmerzsyndromen dar. Nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft IHS kommt es unter einer regelmäßigen Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mindestens 15 Tagen pro Monat über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten in der erforderlichen Mindestdosis bei den Betroffenen zu einem sekundären medikamenten-induzierten Kopfschmerz (MKS). Die Entstehung eines MKS ist an das Vorhandensein eines primären Kopfschmerzes vom Spannungstyp (KST), eines Kombinationskopfschmerzes oder einer Migräne gebunden. Die Rückfallquote nach erfolgreicher Entzugsbehandlung wird im deutschsprachigen Raum mit 20-40% angegeben. Prädiktoren für einen Rückfall werden selten und inhomogen beschrieben.

Die vorliegende Arbeit besteht aus einer retrospektiven (A) und einer prospektiven Studie (B). Mit den unterschiedlichen Designs soll der bisherige unzureichende Kenntnisstand über die Langzeit-Prognose sowie über die Prädiktoren eines Abusus-Rückfalls verbessert werden.

In Studie A wurden 103 ehemalige Entzugspatienten 2-4 Jahre nach dem Entzug hinsichtlich des Therapieerfolges und des Medikamenten-Einnahmeverhaltens exploriert. 48,5% der Patienten erlitten in dem fraglichen Zeitraum einen Rückfall. Eine positive Prognose haben Patienten, die Monosubstanzen nach dem Entzug zur Kupierung einsetzen. Die bei einem Abusus am häufigsten eingenommenen Medikamente sind Kombinationsanalgetika (24%).

In Studie B wurden 98 Entzugspatienten einer neurologischen Klinik vom ersten Tag des stationären Aufenthalts bis ein Jahr nach Therapieende hinsichtlich des Therapieerfolges und des Medikamenten-Einnahmeverhaltens beobachtet. Studie B repliziert die prädiktive Potenz der Medikamentenklasse aus Studie A: Eine günstige Rückfall-Prognose haben Patienten, die nach dem Entzug Monopräparate einnehmen. Eine ungünstige Prognose ist unter Einnahme von Kombinationsanalgetika oder -ergotaminen gegeben. Zusätzlich erweist sich der Kopfschmerztyp als signifikanter Prädiktor für einen Abusus-Rückfall: Migräne-Patienten haben eine günstigere Prognose als KST-Patienten. Die generelle Rückfallquote liegt nach 6 Monaten bei 30,2% und nach 12 Monaten bei 38,8%.

Beide Studien zeigen eine größere Rückfallrate, als bisher angenommen. Das Prädiktoren-Spektrum ist plausibel, scheint verlässlich und hat unmittelbare therapeutische Konsequenzen. Durch den Einbezug der Medikamentenklasse der Triptane ist es erstmals möglich, deren Bedeutung für einen Abusus-Rückfall zu erfassen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abt, K. (1987): Descriptive data analysis: A concept between confirmatory and exploratory data analysis. *Methods. Inf. Med.* 26, 77-88.
2. Andrasik, F., Passchier, P. (2000): Psychological Mechanisms of Tension-Type Headache. *In: Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A. (Eds.): The Headaches. 2 Ed. S.871-878. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins*
3. Baumgartner, C., Wessely, P., Bingöl, C., Maly, J., Holzner, F. (1989): Longterm prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache* 29, 510-514.
4. Castillo, J., Munos, P., Guitera, V., Pascual, J. (1999): Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 39, 190-196.
5. Dahlöf, C. (1993): Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 13, 166-171.
6. Diamond, S. (1999): Caffeine as an analgesic adjuvant in the treatment of headache. *Headache* 44, 4778-4779.
7. Dichgans, J., Diener, H.C. (1988): Clinical manifestations of excessive use of analgesic medication. *In: Diener, H.C., Wilkinson, M. (Eds.): Drug Induced Headache. S. 8-15. Berlin, Heidelberg, New York: Springer*
8. Dichgans, J., Diener, H.C., Gerber, W.D., Verspohl, E.J., Kukiolka, H., Kluck, M. (1984): Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. *Dtsch. Med. Wschr.* 109, 369-373.
9. Diener, H.C. (1993): A personal view of the classification and definition of drug dependence headache. *Cephalalgia* 13(12), 68-71.
10. Diener, H.C. (1994): Medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz. *In: Ensink, F.B.M., Soyka, D. (Eds.): Migräne: Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens. S.463-475. Berlin, Heidelberg, New York: Springer*
11. Diener, H.C. (1997): Kopf- und Gesichtsschmerzen. Stuttgart: Thieme.
12. Diener, H.C., Brune, K., Gerber, W.D., Pfaffenrath, V., Straube, A. (2000): Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 19, 345-353.
13. Diener, H.C., Dahlöf, C. (2000): Headache associated with chronic use of substances. *In: Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A. (Eds.): The Headaches. 2 Ed. S.871-878. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins*
14. Diener, H.C., Dichgans, J., Scholz, E., Geiselhart, S., Gerber, W.D., Bille, A. (1989): Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *Neurol.* 236, 9-14.
15. Diener, H.C., Haab, J., Peters, C., Ried, S., Dichgans, J., Pilgrim, A. (1990): Subcutaneous sumatriptan in the treatment of headache during withdrawal from MOH. *Headache* 31, 205-209.
16. Diener, H.C., Pfaffenrath, V., Soyka, D., Gerber, W.D. (1992): Therapie des medikamenten-induzierten Kopfschmerzes. *Münch. Med. Wschr.* 134, 159-162.

17. Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H., Schulte-Markwort, E. (1994): Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Forschungskriterien. Bern, Göttingen, Toronto (usw): Huber.
18. Dillmann, U., Nilges, P., Saile, H., Gerbershagen, H.U. (1994): Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Schmerz* 8, 100-110.
19. Edmeads, J., Findlay, H., Tugwell, P., Pryse-Philips, W., Nelson, R.F., Murray, T.J. (1993): Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour and medication use: A canadian population survey. *Can. J. Neurol. Sci.* 20, 131-137.
20. Evers, S., Bauer, B., Suhr, B., Wieser, T., Husstedt, I. (1997): The epidemiology of sumatriptan abuse. *In*: Olesen, J., Tfelt-Hansen, P. (Eds.): *Headache Treatment: Trial Methodology and New Drugs*. S. 149-152. Philadelphia: Lippincott-Raven
21. Evers, S., Suhr, B., Bauer, B., Grotemeyer, K.H., Husstedt, I.W. (1999): A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *J. Neurol.* 246, 802-809.
22. Feinstein, A.R., Heinemann, L.A., Dalessio, D., Fox, J.M., Goldstein, J., Haag, G., Ladewig, D., O'Brien, C.P. (2000): Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68, 457-467.
23. Fisher, M.A., Glass, S., Butorphanol (Stadol) (1997): A study in problems of current drug information and control. *Neurol.* 48, 1156-1160.
24. Fritsche, G. (1999): Medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz: Eine psychologische Rückfallprophylaxe. *In*: Kröner-Herwig, B., Franz, C., Geissner, E. (Eds.): *Psychologische Behandlung chronischer Schmerzsyndrome*. S. 37-51. Stuttgart, New York: Thieme
25. Fritsche, G., Eberl, A., Katsarava, Z., Limmroth, V., Diener, H.C. (2001): Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur. Neurol.* 45, 229-235.
26. Fritsche, G., Nitsch, C., Pietrowski, R., Diener, H.C. (2000): Psychologische Deskriptoren des Schmerzmittel-Abusus. *Schmerz* 14, 217-225.
27. Gaist, D. (1999): Use and overuse of sumatriptan. *Pharmacoepidemiological studies based on prescription register and interview data. Cephalalgia* 19, 735-761.
28. Geissner, E. (1998): Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung. Göttingen: Hogrefe.
29. Göbel, H. (1997): *Die Kopfschmerzen: Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer
30. Göbel, H., Petersen-Braun, M., Soyka, D. (1994): The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 14, 97-106.
31. Granella, F., Farina, S., Malferrari, G., Manzoni, G.C. (1987): Drug abuse in chronic headache: a clinico-epidemiologic study. *Cephalalgia* 7, 15-19.
32. Guillem, E., Pelissolo, A., Lepine, J.P. (1999): Mental disorders and migraine: epidemiologic studies. *Encephale*. 25(5), 436-442.
33. Gutzwiller, F., Zemp, E. (1986): Der Analgetikakonsum in der Bevölkerung und sozioökonomische Aspekte des Analgetikaabusus. *In*: Mihatsch, M.J. (Ed.): *Das Analgetikasyndrom*. S. 197-205. Stuttgart: Thieme

34. Hautzinger, M., Bailer, M. (1991): Allgemeine Depressionsskala (ADS). Die deutsche Version des CES-D. Weinheim: Beltz
35. Headache Classification Committee of the International Headache Society (1988): Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8(7), 1-93.
36. Heinz, A., Denke, C., Ernst, G. (1999): Medikamenteninduzierter Kopfschmerz - Mögliche Mechanismen der Abhängigkeitsentwicklung. *Schmerz* 13, 304-314.
37. Holroyd, K.A., Penzien, D.B., Cordingley, G.E. (1991): Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 31, 333-340.
38. Holroyd, K.A., Penzien, D.B., Rokicki, L.A., Cordingley, G.E. (1992): Flunarizine vs propranolol: a meta-analysis of clinical trials. *Headache* 32, 256.
39. Kangasniemi, P., Hedman, C. (1984): Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 4, 91-96.
40. Katsarava, Z., Fritsche, G., Diener, H.C., Limmroth, V. (2000): MOH (DIH) following the use of different triptans. *Cephalalgia* 20, 293.
41. Katsarava, Z., Fritsche, G., Mueßig, M., Diener, H.C., Limmroth, V. (2001): Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans in comparison to other anti-headache drugs. *Neurol.* 57(9), 1694-1698.
42. Katsarava, Z., Limmroth, V., Finke, M., Diener, H.C., Fritsche, G. (in Vorbereitung): Medication overuse headache: Long-term success of withdrawal following overuse of triptans and other headache drugs.
43. Kaube, H., May, A., Diener, H.C., Pfaffenrath, V. (1994): Sumatriptan misuse in daily chronic headache. *Br. Med. J.* 308, 1573.
44. Klauer, T., Filipp, S.H. (1989): Selbstwirksamkeitsskala (SWS): Konstruktionsgrundlagen und Untersuchungen zu Reliabilität und Validität. Trier: Forschungsberichte aus dem Projekt `Psychologie und Krankheitsbewältigung`.
45. Kröner-Herwig, B., Denecke, H., Glier, B., Klinger, R., Nilges, P., Redegeld, M., Weiß, L. (1996): Qualitätssicherung in der Therapie chronischen Schmerzes. *Schmerz* 10, 47-52.
46. Krymchantowski, A.V., Barbosa, J.S. (2000): Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 20, 107-113.
47. Limmroth, V., Diener, H.C. (1994): Der medikamenteninduzierte Kopfschmerz. *Psycho* 20, 602-608.
48. Limmroth, V., Katsarava, S., Fritsche, G., Diener, H.C. (1999): Headache after frequent use of new 5-HT agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 353, 378.
49. Limmroth, V., Katsarava, Z., Fritsche, G., Przywara, S., Diener, H.C. (2002): Clinical features of medication overuse headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurol.* (Im Druck)
50. Linton-Dahlöf, P., Linde, M., Dahlöf, C. (2000): Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia* 20, 658-662.

51. Mathew, N.T. (1987): Amelioration of ergotamine withdrawal with naproxen. *Headache* 27, 130-133.
52. Mathew, N.T., Ali, S. (1991): Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open labeled study. *Headache* 31, 71-74.
53. Mathew, N.T., Kurman, R., Perez, F. (1990): Drug induced refractory headache-clinical features and management. *Headache* 30, 634-638.
54. Merikangas, K.R., Rasmussen, B.K. (2000): Migraine Comorbidity. *In*: Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A. (Eds.): *The Headaches, Second Edition*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins
55. Merikangas, K.R., Whitaker, A.E., Isler, H., Angst, J. (1994): The Zürich study: XXIII. Epidemiology of headache syndromes in the Zürich cohort study of young adults. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 244, 145-152.
56. Micieli, G., Manzoni, G.C., Granella, F., Martignoni, E., Malferrari, G., Nappi, G. (1988): Clinical and epidemiological observations on drug abuse in headache patients. *In*: Diener, H.C., Wilkinson, M. (Eds.): *MOH. S. 20-28*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer
57. Migliardi, J.R., Armellino, J.J., Friedmann, M., Gillings, D.B., Beaver, W.T. (1994): Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin. Pharmacol. Ther.* 56, 576-586.
58. Mutschler, E. (1996): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
59. Nilges, P., Kröner-Herwig, B., Denecke, H., Glier, B., Klinger, R., Redegeld, M., Weiß, L. (1995): Qualitätssicherung in der Therapie chronischen Schmerzes. *Schmerz* 9, 242-247.
60. Pfaffenrath, V. (1996): Epidemiologie und Kopfschmerz – zum kritischen Umgang mit Daten. *Schmerz* 10, 113.
61. Pfaffenrath, V., Brune, K., Diener, H.C., Gerber, W.D., Göbel, H. (1998): Die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 17, 91-100.
62. Pini, L.A., Bigarelli, M., Vitale, G., Sternieri, E. (1996): Headaches associated with chronic use of analgesics: a therapeutic approach. *Headache* 36, 433-439.
63. Pryse-Philips, W., Findlay, H., Tugwell, P., Edmeads, J., Murray, T.J., Nelson, R.F. (1992): A Canadian population survey on the clinical, epidemiological and social impact of migraine and tension-type headache. *Can. J. Neurol. Sci.* 19, 333-339.
64. Rasmussen, B.K. (1995): Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 15, 45-68.
65. Rasmussen, B.K., Jensen, R., Olesen, J. (1991a): A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 11, 129-134.
66. Rasmussen, B.K., Jensen, R., Olesen, J. (1992): Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services. A Danish population study. *J. Epidemiol. Community. Health.* 46, 443-446.
67. Rasmussen, B.K., Jensen, R., Schroll, M., Olesen, J. (1991b): Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. *J. Clin. Epidemiol.*, 44, 1147-1157.
68. Robinson, R.G. (1993): Pain relief for headaches. *Cam. Fam. Physician.* 39, 867.

69. Rosemeier, H.P., Saupe, R., Sieverding, M., Adler, M., Potthoff, P. (1987): Medizinische Psychologie. Stuttgart: Ferdinand Enke
70. Schmitz, U., Nilges, P., Saile, H. (1992): Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. Unveröffentlichtes Manuskript
71. Schnider, P., Aull, S., Baumgartner, C., Marterer, A., Wöber, C., Zeiler, K., Wessely, P. (1996): Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia* 16, 481-485.
72. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Solomon, S., Mathew, N.T. (1994): Classification of daily and near-daily headaches: proposed revision to the IHS criteria. *Headache* 34, 1-7.
73. Srikiatkachorn, A., Govitrapong, P., Limthavon, C. (1994): Up-regulation of 5-HT₂ serotonin receptor: A possible mechanism of transformed migraine. *Headache* 34, 8-11.
74. Suhr, B., Evers, S., Bauer, B., Gralow, I., Grottemeyer, K.H., Husstedt, I.W. (1999): Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 19, 44-49.
75. Tfelt-Hansen, P., Krabbe, A. (1981): Ergotamine abuse. Do patients benefit from withdrawal? *Cephalalgia* 1, 29-32.
76. Tfelt-Hansen, P., Saxena, P.R., Dahlöf, C., Pascual, J., Lainez, M., Henry, P. (2000): Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain* 123, 9-18.
77. Tribl, G.G., Schnider, P., Wöber, C., Aull, S., Auterith, A., Zeiler, K., Wessely, P. (2001): Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? *Cephalalgia* 21, 691-696.
78. von Korff, M., Galer, B.S., Stang, P. (1995): Chronic use of symptomatic headache medications. *Pain* 62, 179-186.
79. Wallasch, T.M. (1992): Medikamentös induzierter Kopfschmerz. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 60, 114-118.
80. Wang, S.J., Fuh, J.L., Lu, S.R., Liu, C.Y., Hsu, L.C., Wang, P.N., Liu, H.C. (2000): Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors and biannual follow-up. *Neurol.* 54, 314-319.
81. Westhoff, G. (1993): Handbuch psychosozialer Meßinstrumente: Ein Kompendium für epidemiologische und klinische Forschung zu chronischer Krankheit. Göttingen: Hogrefe.
82. Ziegler, D.K. (1994): Opiate und opioid use in patients with refractory headache. *Cephalalgia* 14, 5-10.

A1: Leitfaden und Ratingbogen für das Telefoninterview der Studie A

A2: Leitfaden und Ratingbogen für das Interview der Studie B

A3: Postalische Befragung zum 6- und 12-Monate-Follow-Up der Studie B

B: Lebenslauf**Persönliche Daten:**

Name	Günther Fritsche
Geburtsdatum	20.12.1950
Geburtsort	Dinslaken
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	evangelisch
Familienstand	ledig

Schulbildung:

1957	Besuch der Volksschule-Dinslaken
1962 - 1972	Besuch des Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlichen Gymnasiums Duisburg-Neudorf Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:

März 1976 - Sept. 1977	Ausbildung zum Maschinenschlosser Abschluß: Gesellenbrief
------------------------	--

Studium:

Okt. 1972 - Okt. 1975	Immatrikulation an der FU Berlin im Fach Politologie
Okt. 1982 - Aug. 1990	Immatrikulation an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Fach Psychologie Abschluß: Diplom

Studienschwerpunkte:

- * Klinische Psychologie
- * Physiologische Psychologie

Nebenfach: Hirnforschung**Thema der empirischen Diplomarbeit:**

Autonome, muskuläre und subjektive Streßreaktivität bei Migränikern

Berufstätigkeit:

Juli 1991 - Nov. 1993	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Klinische Psychologie bei Frau Prof. Dr. Birgit Kröner-Herwig an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Nov. 1993 - Dez. 1996	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Forschungslabor für Medizinische Akustik und Audiologie bei Prof. Dr. Günter Esser am Klinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
seit Jan. 1997	Wissenschaftlicher Angestellter am Universitätsklinikum Essen, Neurologische Klinik, Leitung: Prof. Dr. med H.Ch. Diener