



Kopfschmerzen sind häufig. In der Praxis niedergelassener Allgemeinmediziner spielen Kopfschmerzen nach Erkältungskrankheiten und Rückenschmerzen die dritt wichtigste Rolle. Daher hat sich vor zehn Jahren eine Forschungsgruppe an der Neurologischen Universitätsklinik in Essen etabliert, die die Ursachen, die Ausprägung und die Behandlung verschiedener Formen des Kopfschmerzes untersucht.

Oh, Schmerz lass nach?

Kopfschmerzforschung in Essen

Von Hans-Christoph Diener, Astrid Eikermann,

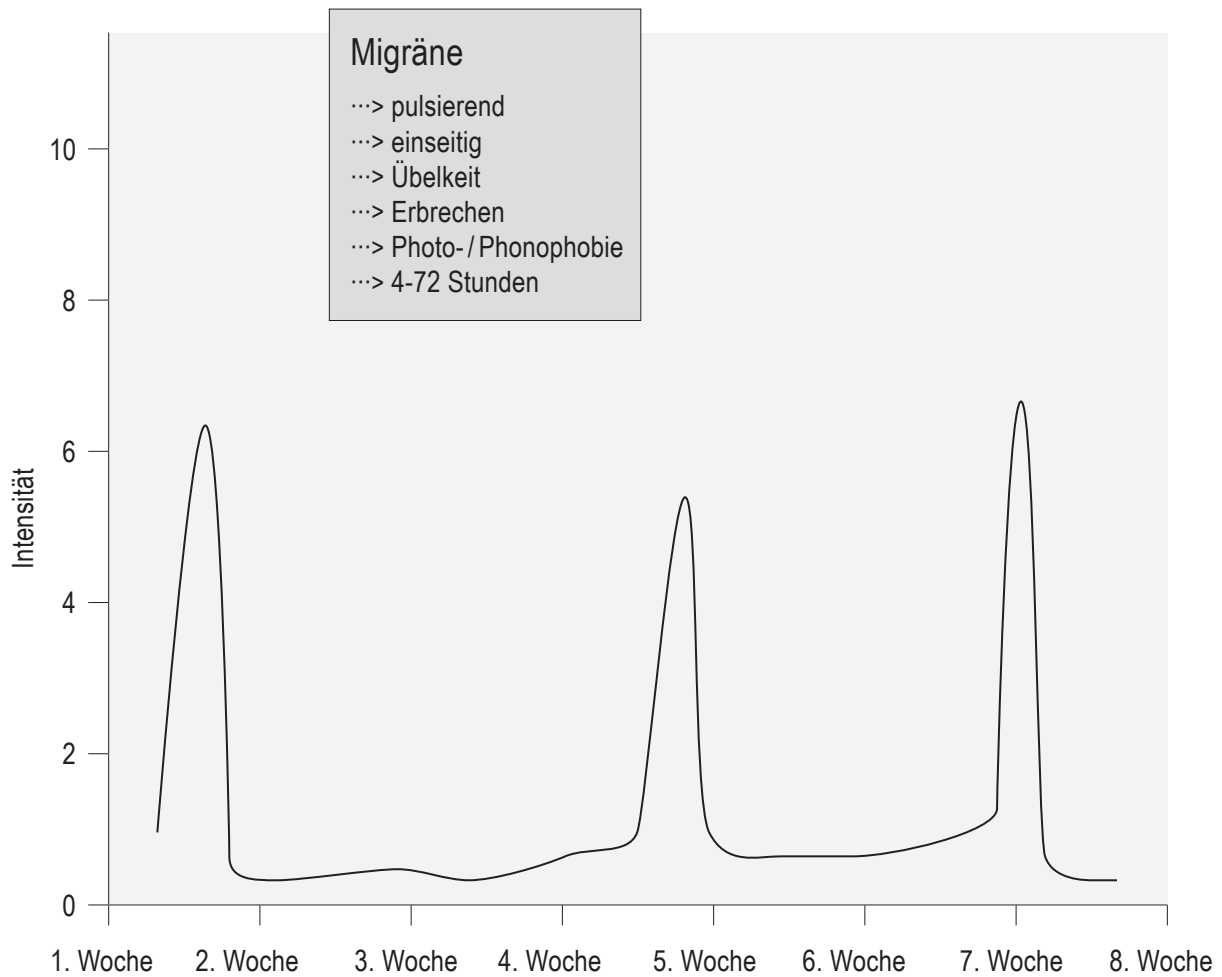
Volker Limmroth, Zaza Katsarava

Die experimentelle Arbeitsgruppe zur Kopfschmerzforschung beschäftigt sich unter anderem mit Tier-Modellen zur Pathophysiologie der Migräne und neuen Strategien der Migräne-Therapie. Entscheidend für die Entstehung des Migränekopfschmerzes ist das trigemino-vaskuläre System. Anatomisch ist eindeutig, dass nur wenige Strukturen des Gehirns tatsächlich schmerzhaft sind: die Dura (Hirnhaut), meningeale Gefäße (Blutgefäße in der Hirnhaut) und die großen Blutleiter, während das Gehirn selber keine schmerzhaften Impulse generieren kann. Die Schmerzleitung erfolgt durch den Nervus trigeminus als dem einzigen schmerzübertragenden Hirnnerven zum Hirnstamm und von da aus zum Thalamus und zur Hirnrinde. Anfang der achtziger

Jahre gelang der Nachweis nicht-myelinisierter Schmerzfasern (C-Faser), die zwischen dem Ganglion Trigemini und meningealen Gefäßen verlaufen und in denen verschiedene vaso(gefäß-)aktive Peptide (calcitonin-gene-related-peptide, CGRP; Substanz P, SP; und vaso-intestinales Peptid, VIP) gespeichert sind. Der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Migräneattacken und einer Neuropeptid-Freisetzung beim Menschen als möglichem Mechanismus der Schmerzentstehung kam Anfang der neunziger Jahre, als es Goadsby und Edvinsson gelang, bei Migräne-Patienten im Anfall eine deutliche Erhöhung von Plasma-CGRP nachzuweisen, das nach der Gabe von spezifischen Migränemitteln (Sumatriptan) parallel zur Schmerzreduktion wieder abfiel.

Dies begründete die heute allgemein anerkannte „Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems“ als Entstehungsmechanismus für den eigentlichen Migräne-Kopfschmerz.

In verschiedenen Tiermodellen ist bisher versucht worden, den Ablauf der einseitigen Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems in der Migräne zu reproduzieren. Einer amerikanischen Arbeitsgruppe um Mike Moskowitz gelang es dabei ein Rattenmodell zu entwickeln, in dem als Folge der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems die „neurogene Entzündung“ ausgelöst werden konnte². Der Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass das Modell zum einen nicht zwischen der prä- und postsynaptischen Wirkung der Substanzen unterscheiden kann, und andererseits die Entzündungsreak-



(1) Migräneintensität in Relation zur Zeit.

tion Folge der Freisetzung mehrerer unterschiedlicher (nicht klar trennbarer) Peptide ist. So ist das spezifische Migränemittel Sumatriptan mit dem präsynaptischen Wirkmechanismus (Hemmung der Freisetzung von CGRP) in diesem Modell genau so wirksam wie Acetylsalicylsäure mit einem wahrscheinlich postsynaptischen Ansatzpunkt (Hemmung der entzündlichen Kaskade durch die Inhibition der Cyclooxygenase).

Aufgrund dessen bevorzugte eine englische Arbeitsgruppe von Peter Goadsby die Stimulation des Sinus sagittalis superior – einer Struktur, die ausschließlich mit nozizeptiven C-Fasern versorgt ist³. Nach der Stimulation des Sinus sagittalis superior zeigte sich jedoch neben dem Anstieg der Konzentration von CGRP auch die Zunahme der Konzentration von VIP, dessen Freisetzung beim Menschen während

der akuten Clusterattacke, aber nicht während der Migräneattacke nachgewiesen werden konnte. Ein weiterer Nachteil dieses Modells bleibt, dass der Sinus sagittalis superior eine mediane Struktur ist und dessen Stimulation zur beidseitigen Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems führt und somit nicht den einseitigen Charakter der Migräneattacke widerspiegelt.

Unserer Essener Arbeitsgruppe ist es gelungen ein neues Rattenmodell zu etablieren, das es ermöglicht, die Neuropeptidfreisetzung in der Vena jugularis (dem venösen Hauptabfluss der meningealen Blutversorgung) nach der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems zu untersuchen. In diesem Modell wird einseitig das trigemino-vaskuläre System aktiviert und ipsilateral die Freisetzung von CGRP oder eines anderen Hormons in der

Vena jugularis radioimmunologisch bestimmt – somit reflektiert das neue Modell den unilateralen Charakter der Migräneattacke. Darüber hinaus ist es möglich, nicht nur die Wirkung verschiedener potenziell wirksamer Substanzen in Hinblick auf die Hemmung der Freisetzung der Neuropeptide zu untersuchen, sondern auch zwischen der prä- und postsynaptischen Wirkung dieser Substanzen zu unterscheiden.

In den initialen Versuchen wurde im neuen Modell die Freisetzung von CGRP in der Vena jugularis untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Nach der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems kam es zum zwei- bis dreifachen Anstieg (vom Baseline-level) der CGRP-Konzentration in der Vena jugularis (in der Kontrollgruppe konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden).

Dieser Anstieg konnte durch die Gabe vom Sumatriptan (dem potenten Migränemittel mit der bekannten Wirkung über die Hemmung der CGRP-Freisetzung) komplett blockiert werden. Inzwischen ist in diesem Modell ein weiteres potenzielles Migränemittel aus der Gruppe der 5-HT_{1B/D}-Agonisten (Donitriptan) untersucht worden. Auch nach der Gabe von Donitriptan konnte eine Hemmung der CGRP-Freisetzung gezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Studien sind inzwischen in verschiedenen Fachzeitschriften publiziert worden^{4,5,6}. Das ‚Essener Modell‘ wird nun weiterentwickelt und gestattet auch Einblicke in die Effekte, die die Neuropeptide in der Dura verursachen. Ziel soll sein, mittelfristig ein Modell zur Verfügung zu haben, das der menschlichen Situation so nah wie möglich kommt und die Entwicklung hochspezifischer möglichst nebenwirkungsfreier Substanzen ermöglicht.

Klinische Studien in der Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Klinik

In der Bundesrepublik leiden ca. acht Millionen Menschen an Migräne, die Zahl der betroffenen Mitarbeiter im Klinikum ist nicht bekannt, Mitarbeiter der neurologischen Klinik leiden überproportional häufig an ihr. Dies ist leider nicht nur ein Syndrom, das aus Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Licht und Lärmempfindlichkeit besteht. Darüber hinaus führt diese Erkrankung häufig zu Zeitverlust am Arbeitsplatz, Ausfallszeiten in der Familie – viele Freizeitaktivitäten fallen ebenso einem Migräneanfall zum Opfer. Zudem sehen sich Menschen, die an Migräne leiden, häufig Vorurteilen gegenüber, Migräne sei doch nur eine „erfundene Erkrankung“. Dies liegt nicht zu einem geringen Teil daran, dass Migränepatienten außerhalb der Attacken meist sehr gewissenhaft und perfekt funktionieren und die Umwelt solche häufig plötzlichen

Ausfälle nur schwer nachvollziehen kann. Für eine spezielle Unterform der Migräne, der so genannten hemiplegischen Migräne, konnte bereits ein Gendefekt nachgewiesen werden. Die These, dass Migräne eine organische Erkrankung ist, wird vor allem durch Erkenntnisse gestützt, die bei der Entwicklung moderner Migräneakutmedikamente gewonnen worden sind. Man nimmt an, dass Migränekopfschmerzen und Begleitsymptome durch eine Irritation des Nervus trigeminus entstehen, die zu Veränderungen an Blutgefäßen im Gehirn und Freisetzung von Schmerzboten führt. Menschen, die an häufig wiederkehrenden Migräneattacken leiden, bedürfen einer prophylaktischen Therapie. Die Substanzen, die hier zur Verfügung stehen, sind limitiert – durch Nebenwirkungen, Zulassungsbeschränkungen und die Tatsache, dass der Mechanismus der Wirksamkeit dieser Substanzen noch unklar ist. Gerade für diese Gruppe von Patienten besteht ein enormer medizinischer Verbesserungsbedarf.

In klinischen Studien werden in der Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Abteilung Medikamente auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Hier gelangen Medikamente in die Prüfung, die bereits international auf Sicherheit und eventuelle Nebenwirkungen untersucht worden sind. Durch den Forschungsschwerpunkt Kopfschmerz der Neurologischen Klinik sind wir in der Lage, aktuelle Forschungstrends in der Behandlung akuter Migräneattacken und deren Vorbeugung aufzunehmen und zum frühestmöglichen Zeitpunkt diese Substanzen zur Verfügung zu haben. Die Ergebnisse dieser Studien gehen dann in die Therapieempfehlungen zur Behandlung von Migräne ein⁷. Aktuell untersuchen wir die Wirksamkeit neuer Migräneattackenmedikation mit verschiedenen pharmakologischen Ansätzen^{8,9}. Sowohl Substanzen deren Wirkmechanismus gut untersucht ist, die nämlich die Ausschüttung der schmerzübertragenden Botenstoffe hemmen, wie

auch die Wirksamkeit naturheilkundlicher Substanzen, wie zum Beispiel Pestwurz, werden überprüft. Spannend sind Untersuchungen, die die Wirksamkeit der Medikamente zur Attackenbehandlung direkt in der Klinik unter engmaschiger Kontrolle untersuchen. Auch neue vielversprechende Medikamente zur Migräneprevention werden auf ihre Wirksamkeit hin überprüft^{10,11}. Die Ergebnisse klinischer Forschung außerhalb der pharmazeutischen Industrie sind wichtig, hängen aber zu einem nicht unerheblichen Teil von der Auswahl und Mitarbeit der Patienten ab, die an diesen klinischen Studien teilnehmen.

Das Deutsche Kopfschmerz-Konsortium

Kopfschmerz ist eine der häufigsten Manifestationen des Schmerzes beim Menschen. Deutschland hat bereits eine hohe internationale Reputation sowohl in der Grundlagenforschung wie in der klinischen Kopfschmerzforschung. Das Deutsche Kopfschmerz-Konsortium wurde gegründet, um in erster Linie die Mechanismen und Konsequenzen der Chronifizierung von Kopfschmerzen zu untersuchen. Das Konsortium wird seit Oktober 2002 vom BMBF finanziert und ist an der Neurologischen Universitätsklinik in Essen angesiedelt.

Im Bereich Grundlagenforschung wird in Tierexperimenten untersucht, welche funktionellen und biochemischen Veränderungen sich im Gehirn vollziehen, wenn der Übergang vom akuten zum chronischen Schmerzreiz erfolgt. Üblicherweise werden in der Schmerzforschung akute Schmerzimpulse untersucht. In den Experimenten, die hier durchgeführt werden, werden jetzt repetitive und chronische Schmerzreize verwendet.

Die Migräne ist die zweithäufigste Kopfschmerzentität. Nach epidemiologischen Daten kann man davon ausgehen, dass etwa acht Millionen Menschen in Deutsch-

land unter einer Migräne leiden. Ein Viertel von ihnen hat sehr häufige Migräneattacken, nämlich mehr als vier im Monat und sind daher auf eine vorbeugende Behandlung angewiesen. In dem hier vorliegenden Forschungsprojekt werden Patienten mit sehr häufigen Migräneattacken untersucht und mit denen verglichen, die beispielsweise nur einmal im Monat eine Migräneattacke haben. Untersucht wird, ob die beiden Patienten-Gruppen sich genetisch unterscheiden, wobei der Schwerpunkt auf Polymorphismen (genetischen Varianten) im serotoninergen und adrenergen System liegen. Ferner wird untersucht, ob sich die Hirnstruktur, gemessen mit einer so genannten Voxel-basierten Morphometrie in der Kernspintomographie, unterscheidet und welche nicht-medikamentösen Interventionsstrategien eingesetzt werden können, um den Übergang von häufigen Migräneattacken auf chronische Kopfschmerzen zu vermeiden.

Der dritte Arbeitsbereich untersucht Patienten mit medikamenteninduziertem Dauerkopfschmerz. Unsere eigenen Studien in der Vergangenheit haben gezeigt, dass Menschen, die unter einer Migräne oder chronischen Spannungskopfschmerzen leiden, wenn sie sehr häufig oder täglich Schmerz- oder Migränemittel einnehmen, eine Zunahme ihrer Kopfschmerzen erfahren^{12,13,14}. Werden die entsprechenden Medikamente dann entzogen, bessern sich die Kopfschmerzen wieder. In diesem Projekt soll zunächst in einer epidemiologischen Studie in einer Großstadt, einer mittelgroßen Stadt sowie in einem ländlichen Bereich untersucht werden, wie viele Patienten unter chronischen Kopfschmerzen in der Bevölkerung leiden und welcher Prozentsatz von ihnen einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz hat. In einem zweiten Teil der Studie wird untersucht, wie die Entzugserscheinungen während der Entzugsphase am besten behandelt werden können. In einem verhaltenspsychologisch orientier-

ten Projekt wird dann untersucht, inwieweit Rückfälle bei medikamenteninduziertem Dauerkopfschmerz vermieden werden können. Die entsprechenden Prädiktoren sind aus bisherigen Studien bekannt.

Der vierte Projektabschnitt beschäftigt sich mit Patienten, die unter chronischen Spannungskopfschmerzen leiden. Hier sollen insbesondere die Mechanismen, die beim Übergang vom episodischen zum chronischen Spannungskopfschmerz eine Rolle spielen, untersucht werden. Im Vordergrund stehen Projekte, die die mögliche Rolle von Stickstoffmonoxid und Entzündungsmediatoren sowie deren Behandlung untersuchen. Auch in diesem Projekt werden morphometrisch Gehirne von Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen mit Patienten verglichen, die unter intermittierenden Kopfschmerzen leiden.

Der fünfte Bereich des Verbundes beschäftigt sich mit kindlichen Kopfschmerzen. In einer epidemiologischen Studie soll zunächst die Prävalenz von Kopfschmerzen bei Schulkindern im Alter zwischen acht und 14 Jahren erfasst werden. Dann sollen psychosoziale Risikofaktoren identifiziert werden, die dazu beitragen, dass Kopfschmerzen bei Kindern zunehmen, chronifizieren, oder die Kopfschmerzen an Intensität zunehmen. Weiterhin soll untersucht werden, bei wie viel Prozent der Kinder in einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren die Kopfschmerzen besser werden und insbesondere Prädiktoren für die Besserung identifiziert werden, die später therapeutisch eingesetzt werden können.

Zusammengefasst werden im Deutschen Kopfschmerz-Konsortium in 18 Einzelprojekten umfangreiche Aspekte der Entstehung und Chronifizierung chronischer Kopfschmerzen untersucht. Das Koordinationszentrum ist an der Neurologischen Universitätsklinik Essen angesiedelt. Beteiligt sind die Universität Erlangen (Abteilung

für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie), die Charité in Berlin (Neurologische Universitätsklinik), die Neurologische Universitätsklinik in Ulm, die Abteilung für Medizinische Psychologie in Kiel, die Neurologische Universitätsklinik in Regensburg, die Neurologische Universitätsklinik in München, die Schmerzlinik Kiel, die Neurologische Universitätsklinik in Göttingen und die Abteilung für Psychologie an der Universität Göttingen. Daneben werden von einer ganzen Reihe anderer Standorte wie beispielsweise Münster, Oberhausen, Jena, Hamburg und Elzach Patienten in die einzelnen Studien eingebracht.

Medikamenten-induzierte Kopfschmerzen

Der medikamenten-induzierte Kopfschmerz infolge regelmäßiger Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln (Analgetika oder Ergotamine) ist ein weit verbreitetes Kopfschmerzsyndrom und ein allgemein bekanntes neurologisches Problem. Große epidemiologische Studien zeigen, dass etwa ein bis zwei Prozent der Gesamtbevölkerung und etwa zehn Prozent aller Kopfschmerzpatienten zusätzlich zum primären Kopfschmerz (Migräne oder Spannungskopfschmerz) an einem medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerz leiden. Auch in der Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft von 1988¹⁵ wurde der medikamenten-induzierte Kopfschmerz als eigene Entität aufgeführt.

Seit 1994, nach der Einführung des ersten 5-HT_{1B/D} Rezeptor-Agonisten, Sumatriptan, werden die ‚Triptane‘ immer häufiger zur Behandlung akuter Migräneattacken eingesetzt. Gleichzeitig aber, und das beweisen die epidemiologischen sowie klinischen Untersuchungen aus verschiedenen Ländern, wächst auch der Triptan-Missbrauch drastisch und nachfolgend die Zahl der Patienten, die an einem Triptan-induzierten Kopfschmerz erkranken.

ken. Bereits 1995 – ein Jahr nach der Zulassung des Sumatriptans – wurden die ersten Fälle des Sumatriptan-induzierten Kopfschmerzes von unserer Klinik beschrieben¹⁶.

Seit 1997 wurde in unserer Klinik eine prospektive Kohortenstudie zur Untersuchung der Entwicklung und der klinischen Merkmale des Triptan-induzierten Kopfschmerzes sowie des Langzeiterfolges der Entzugstherapie durchgeführt. An einer Population der 100 Patienten mit medikamenten-induziertem Kopfschmerz infolge des Missbrauchs verschiedener Substanzen wie Schmerzmitteln, Mutterkornalkaloiden sowie aller zugelassenen Triptane untersuchten wir die klinischen Symptome des medikamenten-induzierten Kopfschmerzes sowie kritische Einnahmefrequenz und -dauer jeder Substanzklasse. Interessanterweise konnten wir feststellen, dass im Unterschied zu Patienten mit einem Analgetika-Missbrauch, Migräne-Patienten als Frühsymptom zunächst eine Zunahme der Migräneattackenfrequenz entwickeln, die sich danach in einen täglichen migräneartigen Dauerschmerz weiterentwickelt. Der Dauerkopfschmerz entwickelt sich unter der regelmäßigen Triptan-Einnahme schneller als unter Ergotaminen – oder Analgetika-Einnahme. Die kritische Einnahme-Dosis und -Frequenz (Einnahmeschwelle) liegt bei Triptanen ebenfalls deutlich niedriger als bei Ergotaminen oder Analgetika. Diese Erkenntnisse brachten die pharmakologischen Aspekte hinsichtlich der Pathogenese des medikamenten-induzierten Kopfschmerzes in den Vordergrund – die pharmakologische Klasse der regelmäßig eingenommenen Substanz ist entscheidend für die klinische Ausprägung des medikamenten-induzierten Kopfschmerzes^{17,18}.

In einer weiteren prospektiven Studie untersuchten wir die Dauer und Intensität der klinischen Entzugssymptome bei Patienten mit medikamenten-induziertem Kopf-

schmerz infolge der regelmäßigen Einnahme der Triptane im Vergleich zu Analgetika und Ergotaminen. Auch hier konnte festgestellt werden, dass die Substanzklasse der regelmäßig eingenommenen Substanz der einzige Prädiktor für Dauer und Intensität des Entzuges ist. Der Entzug ist signifikant kürzer und leichter im Falle eines Triptan-induzierten Kopfschmerzes als der Entzug von Ergotaminen oder Analgetika¹⁹.

Zur Untersuchung der Prädiktoren für einen erneuten Rückfall nach einem initial erfolgreichen Medikamentenentzug führten wir zunächst eine retrospektive Studie durch. In dieser retrospektiven Analyse an 103 Patienten konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit Sumatriptan-induziertem Kopfschmerz (die Studie analysierte die Patientenakten im Zeitraum von 1994 bis 1998, noch vor der Einführung der neuen Triptane wie Zolmitriptan, Naratriptan und Rizatriptan) signifikant geringere Rückfallquoten aufwiesen im Vergleich zu Analgetika oder Ergotaminen²⁰.

In der aktuellen prospektiven Untersuchung (diesmal auch mit der Berücksichtigung aller vorhandenen Triptane), zeigte sich die pharmakologische Gruppe der eingenommenen Substanz erneut als der einzige Prädiktor für den Rückfall zum erneuten Medikamentenmissbrauch nach dem initial erfolgreichen Entzug. Die Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Triptanen, sowohl von Sumatriptan als auch von Zolmitriptan, Naratriptan und Rizatriptan, hatten signifikant geringere Rückfallquoten als Patienten unter Missbrauch von Ergotaminen und Analgetika.

Die genauen pathogenetischen Mechanismen der Entwicklung des medikamenten-induzierten Kopfschmerzes bleiben nach wie vor unklar. Jedoch tragen die genaue Charakterisierung des neuen Kopfschmerzsyndroms sowie die genauen pharmakologischen Daten (z. B. kritische monatliche Dosen) zum

besseren Verständnis der gesamten Entität bei. Ein noch wichtigerer Aspekt dieser neuen Erkenntnisse ist auch, die genauen Schwellen der kritischen Medikamenteneinnahme (Frequenz und Dauer) sowie die ersten Warnsymptome festzustellen, um viele Patienten bereits präventiv vor der Entwicklung des medikamenten-induzierten Kopfschmerzes zu schützen.

Summary

Headache is very common. About 12–14% of women and about 8% of men suffer from migraine. Moreover, 60–70% of the entire population suffer from episodic tension-type headache. In the GPs' surgery, patients suffering from headache are the third largest group, after patients with colds and back pain. Despite this obvious clinical relevance, research in the field of headache has long been neglected. To redress this imbalance, a research group covering all different forms of primary headaches was established about ten years ago at the Department of Neurology in Essen, Germany. The different areas of research and special interest will be discussed in detail above.

Anmerkungen

- 1) Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R.: Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache, in: *Ann Neurol* 28/1990, 183-187
- 2) Moskowitz, M.A., Macfarlane, R.: Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches, in: *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 5 /1993, 159-177
- 3) Kaube, H., Hoskin, K.L., Goadsby, P.J.: Activation of the trigeminovascular system by mechanical distension of the superior sagittal sinus in the cat, in: *Cephalalgia* 12/1992, 133-136
- 4) Limmroth, V., Wermelskirchen, D., Tegtmeyer, F., Diener, H.C.: R91274 (almiditan) blocks neurogenic inflammation in the rat meninges more effectively than sumatriptan by activation of 5HT_{1D}-receptors, in: *Neurology* 48/1997; A693
- 5) Limmroth, V., Bischoff, A., Fetscher, C., Wermelskirchen, D., Diener, H., Michel,

- M.C.: Effects of alniditan on neurogenic oedema in the rat dura mater and on contraction of rat basilar artery, in: *Eur J Pharmacol* 382(2)/1999, 103-9
- 6) Limmroth, V., Katsarava, Z., Liedert, B., et al.: An in vivo rat model to study calcitonin gene related peptide release following activation of the trigeminal vascular system, in: *Pain* 92/2001, 101-106
- 7) Diener, H.C., Limmroth, V., Fritsche, G., Brune, K., Pfaffenrath, V.: Migräne, in: Diener, H.C., Hacke, W., für die Kommission Leitlinien der DGN (eds.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart 2002, 141-147
- 8) Diener, H.C., Reches, A., Pascual, J., et al.: Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison, in: *Europ Neurol* 47/2002, 99-107
- 9) Diener, H.C., for the ASASUMAMIG Study Group: Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study, in: *Cephalalgia* 19/1999, 581-588
- 10) Diener, H.C.: Efficacy and tolerability of flunarizine and propranolol in the prophylactic treatment of migraine, in: *Cephalalgia* 19(4)/1999, 374
- 11) Diener, H., Krupp, P., Schmitt, T., et al.: Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a placebo-controlled study, in: *Cephalalgia* 21/2001, 66-70
- 12) Katsarava, Z., Fritsche, G., Muessig, M., Diener, H.C., Limmroth, V.: Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs, in: *Neurology* 57/2001, 1694-1698
- 13) Diener, H.C., Katsarava, Z.: Medication overuse headache, in: *Curr Med Res Opin* 17/2002, 17-21
- 14) Limmroth, V., Katsarava, Z., Fritsche, G., Przywara, S., Diener, H.: Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs, in: *Neurology* 59/2002, 1011-1014
- 15) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain, in: *Cephalalgia* 8(Suppl.7)/1988, 1-93
- 16) Kaube, H., May, A., Diener, H.C., Pfaffenrath, V.: Sumatriptan misuse in daily chronic headache, in: *BMJ* 308/1994, 1573
- 17) Limmroth, V., Katsarava, Z., Fritsche, G., Przywara, S., Diener, H.: Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs, in: *Neurology* 59/2002, 1011-1014
- 18) Limmroth, V., Kazawara, Z., Fritsche, G., Diener, H.-C.: Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan, in: *Lancet* 353/1999, 378
- 19) Katsarava, Z., Fritsche, G., Muessig, M., Diener, H.C., Limmroth, V.: Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans in comparison to other antimigraine

drugs, in: *Neurology*, 56 (Suppl 3)/2001, A220-20) Fritsche, G., Eberl, A., Katsarava, Z., Limmroth, V., Diener, H.C.: Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse, in: *Eur Neurol* 45/2001, 229-235

Literatur

Bücher in deutscher Sprache

- Diener, H.C.: Kopf- und Gesichtsschmerzen, Diagnose und Behandlung in der Praxis, 2. Aufl., Stuttgart, 2002
- Diener, H.C.: Migräne, Taschenatlas spezial, Stuttgart, 2002
- Diener, H.C.: Migräne: 100 Fragen und 100 Antworten, 3. Aufl., Stuttgart, 2002

Bücher in englischer Sprache

- Diener, H.C. (ed.): Drug Treatment of Migraine and Other Headaches. Karger, Basel 2000.
- Brandt, T., Caplan, L.R., Dichgans, J., Diener, H.C., Kennard, C. (eds.): Neurological Disorders: Course and Treatment, San Diego 2003
- Göbel, H.: Die Kopfschmerzen. Berlin, Heidelberg, New York 1997
- Lance, J.W.: Mechanism and management of headache. Butterworth, Heinemann, Oxford 1993
- Olesen, J.P., Tfelt-Hansen, K., Welch, M.A.: The Headaches. 2nd ed., Philadelphia 2000

Patientenratgeber

- Diener, H.C.: Hilfe bei Migräne. Trias, Stuttgart 1999
- Gendolla [Eikermann], A., Pross, J.: Kopfschmerzen. So bekommen Sie Ihre Krankheit in den Griff, Niedernhausen 2000
- Gerber, W.-D.: Kopfschmerz und Migräne, München 1998
- Göbel, H.: Kopfschmerzen und Migräne. Leiden, die man nicht hinnehmen muß. 3. Aufl., Berlin 2002
- Peikert, A.: Migräne und Kopfschmerzen, Stuttgart 2001

Die Autoren

Hans-Christoph Diener ist seit 1989 Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Essen. Seine Forschungsschwerpunkte sind Kopfschmerzen, Schlaganfall und Motorik. Er ist Herausgeber oder Mit-Herausgeber folgender Zeitschriften: Aktuelle Neurologie, Arzneimitteltherapie, The International Journal of Clinical Practice, Cephalalgia, European Neurology, and Reviews in Contemporary Pharmacotherapy. Er hat 260 Originalarbeiten und 169 Buchkapitel publiziert. Er ist Herausgeber oder Autor von 37 Büchern.

Astrid Eikermann ist Oberärztin und leitet die Kopfschmerzambulanz der Universitätsklinik für Neurologie in Essen. Sie hat umfangreiche Erfahrung in der Diagnose und Therapie von Kopfschmerzerkrankungen und hat an zahl-

reichen klinischen Studien teilgenommen bzw. diese initiiert.

Volker Limmroth ist leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Neurologie. Seine Forschungsschwerpunkte sind Kopfschmerzen, Multiple Sklerose und genetische Aspekte der Neuropharmakologie. Neben 35 Originalarbeiten, ca. 80 Übersichtsarbeiten und Buchkapiteln ist er Herausgeber von drei Büchern.

Zaza Katsarava ist seit 1997 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Essen. Seine Forschungsschwerpunkte sind experimentelle Modelle sowie klinische Aspekte unterschiedlicher Kopfschmerzsyndrome. Er ist Autor bzw. Koautor von 15 Publikationen und mehreren Buchkapiteln.



Hans-Christoph Diener. Foto: Timo Robert

Oh, Schmerz lass nach?

Diener, Hans-Christoph; Eikermann, Astrid; Limmroth, Volker; Katsarava, Zaza

In: UNIKATE: Berichte aus Forschung und Lehre / Heft 22 (2003)

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt.

Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

URN: [urn:nbn:de:hbz:464-20190225-105925-5](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:464-20190225-105925-5)

Link: <https://duepublico.uni-duisburg-essen.de:443/servlets/DocumentServlet?id=48246>

Lizenz:

Sofern nicht im Inhalt ausdrücklich anders gekennzeichnet, liegen alle Nutzungsrechte bei den Urhebern bzw. Herausgebern. Nutzung - ausgenommen anwendbare Schrankenregelungen des Urheberrechts - nur mit deren Genehmigung.

Quelle: Druckausg. erschienen bei ESSENER UNIKATE 22, 2003, ISBN 3-934359-22-1