

Aus der Neurologischen Klinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-P. Hartung

Auswirkungen der Langzeitbehandlung therapieresistenter
Kopfschmerzen durch eine
individualisierte Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Julia Katharina Terlinde

(2010)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Spannungskopfschmerz.....	1
1.1.1	Klinik	1
1.1.2	Klassifikation	1
1.1.3	Epidemiologie.....	2
1.1.4	Pathophysiologie.....	2
1.1.5	Therapie.....	3
1.1.5.1	Anfallsbehandlung	3
1.1.5.2	Prophylaxe.....	3
1.2	Migräne.....	3
1.2.1	Klinik	3
1.2.2	Klassifikation	4
1.2.3	Epidemiologie.....	4
1.2.4	Pathophysiologie.....	4
1.2.5	Therapie.....	5
1.2.5.1	Anfallsbehandlung	5
1.2.5.2	Prophylaxe.....	6
1.3	Chronic daily headache	6

1.4 Botulinumtoxin-Therapie	7
1.4.1 Grundlagen der Botulinumtoxin-Therapie	7
1.4.2 Wirkungsweise von Botulinumtoxin.....	7
1.4.3 Pathophysiologische Überlegungen.....	8
1.4.4 Klinische Anwendung von Botulinumtoxin.....	10
1.4.5 Zur Verfügung stehende Medikamente	11
1.5 Studien über die Anwendung von Botulinumtoxin bei Spannungskopfschmerzen und deren Bewertung	12
1.6 Studien zur Anwendung von Botulinumtoxin bei Migräne und deren Bewertung	14
1.7 Studien zur Anwendung von Botulinumtoxin bei chronic daily headache und deren Bewertung	16
1.8 Allgemeine Anmerkungen zu den Studien.....	17
1.9 Fragestellung und Ziele	18
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Patienten	22
2.1.1 Einschlusskriterien	23
2.1.2 Ausschlusskriterien	23
2.2 Durchführung einer Einzelinjektion	23
2.2.1 Verwandte Präparate	23
2.2.2 Dysport®.....	24
2.2.3 Botox®	24
2.2.4 Dosisfindung	24
2.2.5 Spritzen.....	25
2.2.6 Injektionsschema	25
2.3 Durchführung von Folgeinjektionen.....	28
2.3.1 Behandlungszyklus und Gesamtbehandlungsdauer	28
2.4 Dokumentation	28
2.4.1 Tagebuch.....	29
2.4.2 Fragebogen.....	29

2.5	Statistische Auswertung.....	30
2.5.1	Ablauf der statistischen Auswertung	31
2.5.2	Definition der Auswertungsparameter	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Wirkung der Botulinumtoxininjektionen auf das gesamte Patientenkollektiv	34
3.1.1	Die Entwicklung der Schmerzstärke im Tagebuch	35
3.1.1.1	Inhomogenität des Ansprechverhaltens der Patienten auf Botulinumtoxininjektionen	35
3.1.2	Responder und Non-Responder	37
3.1.2.1	Allgemeine Definition von „Responder“ und „Non- Responder“	39
3.1.2.2	Verteilung der Korrelationskoeffizienten	39
3.1.2.3	Ergebnisse der Klassifikation in Responder und Non- Responder nach dem Kopfschmerzverlauf	42
3.1.3	Der charakteristische Schmerzverlauf innerhalb der Zyklen .	45
3.1.4	Die Entwicklung der Medikamenteneinnahme im Tagebuch.	46
3.1.5	Verlauf der Medikamenteneinnahme bei Tagebuch- Respondern und Non-Respondern	48
3.1.6	Einteilung in Responder bzw. Non-Responder anhand der Medikamenteneinnahme	51
3.1.7	Korrelation der Kopfschmerzstärke und der Medikamenteneinnahme	53
3.1.8	Zusammenhänge zwischen der Tagebuch-Responder-Non- Responder-Einteilung und anderen Parametern	55
3.1.8.1	Zusammenhang von Tagebuch-Responder und Hauptdiagnose.....	55
3.1.8.2	Sind Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahme pro Tag, Behandlungsdauer und Korrelation Schmerzintensität/ Medikamenteneinnahme prädiktive Faktoren für Response?.....	56
3.1.9	Einteilung in Responder bzw. Non-Responder anhand des Fragebogens	56

3.1.9.1	Zusammenhang der Fragebogen-Responder/Non-Responder-Klassifikation und Hauptdiagnose bzw. Geschlecht.....	56
3.1.10	Zusammenhang der Klassifikation als Responder/Non-Responder nach dem Kopfschmerzverlauf und der Klassifikation nach dem Fragebogen	57
3.2	Wirkung der Botulinumtoxininjektionen im Einzelfall und bei bestimmten Gruppen	57
3.2.1	Ergebnisse für den Zusammenhang der untersuchten Parameter	58
3.2.1.1	Zusammenhang von Fragebogenscore (Maß für Erfolg der Injektionen innerhalb des letzten Jahres) und Medikamentenveränderung	58
3.2.1.2	Zusammenhang von Fragebogenscore (Maß für Erfolg der Injektionen innerhalb des letzten Jahres) und der Korrelation Schmerzen/Medikamente (Maß für die Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme und Schmerzen)	58
3.2.1.3	Zusammenhang von Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie) und Fragebogenscore (Maß für Erfolg der Injektionen innerhalb des letzten Jahres).....	58
3.2.1.4	Zusammenhang von Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie, nach bis zu vier Zyklen) und Tagebuchscore nach dem ersten Zyklus	59
3.2.1.5	Zusammenhang von Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie) und Medikamentenveränderung	59
3.2.1.6	Zusammenhang von Alter und Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie).....	60

3.2.1.7	Zusammenhang von Hauptdiagnose und Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie)	60
3.2.1.8	Zusammenhang von Hauptdiagnose und den eingenommenen Medikamenten pro Tag	60
3.2.1.9	Zusammenhang von Hauptdiagnose und Fragebogenscore.....	61
3.2.1.10	Zusammenhang von Geschlecht und Hauptdiagnose mit dem Fragebogenscore.....	61
4	Diskussion	62
4.1	Allgemeiner Teil.....	62
4.2	Anmerkungen zur Zielsetzung der Arbeit	63
4.2.1	Hypothese „Vergleich des Responseverhaltens von Botulinumtoxininjektionen bei Kopfschmerzen und zervikaler Dystonie“	63
4.3	Anmerkungen zum ersten Hauptergebnis	66
4.3.1	Die Entwicklung der Schmerzstärke im Tagebuch	66
4.4	Anmerkungen zum zweiten Hauptergebnis	69
4.5	Anmerkungen zum dritten Hauptergebnis	71
4.6	Anmerkungen zur Methode	72
4.6.1	Die Injektionen	72
4.6.2	Die Dokumentation in Form des Tagebuches	73
4.7	Ausblick	73
5	Zusammenfassung	75
6	Danksagung	77
7	Quellenverzeichnis	78
8	Abkürzungen.....	86
9	Anhänge	87

1 Einleitung

1.1 Spannungskopfschmerz

1.1.1 Klinik

Spannungskopfschmerzen (SK) sind typischerweise holokraniellfrontale oder okzipitale Schmerzen von drückend-dumpfer Qualität, die häufig von Patienten als ein um den Schädel fest anliegendes und drückendes Band beschrieben werden. Viele Patienten schildern auch einen Schmerz, der vom Nacken aus über den Kopf hinter die Augen zieht. Eine vegetative Begleitsymptomatik besteht meist nicht oder ist nur sehr schwach ausgeprägt. Die Arbeitsfähigkeit ist bei einem Großteil der Patienten nicht stark eingeschränkt.

1.1.2 Klassifikation

Die „International Headache Classification 2nd Edition“ von 2004 (Headache Classification 2004) (siehe Anhang 4) unterscheidet vier verschiedene Kategorien von SK, von denen zwei bei den Patienten der Studie vorkommen:

Der frequente episodische SK (Anhang 4, Punkt 2.2) tritt in einer Häufigkeit von mindestens 10 Episoden an mehr als einem und weniger als 15 Tagen eines Monats in einem Zeitraum von mindestens drei Monaten auf.

Der chronische SK (Anhang 4, Punkt 2.3) hingegen ist durch eine Häufigkeit von mehr als 15 Episoden innerhalb eines Monats über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten gekennzeichnet.

Sowohl der frequente episodische als auch der chronische SK werden zusätzlich in zwei Kategorien unterteilt: mit und ohne perikranielle Empfindlichkeit bei Palpation (Hopf et al. 1999).

1.1.3 Epidemiologie

Studien zufolge liegt die Prävalenz des episodischen Spannungskopfschmerzes in der Bevölkerung zwischen 40% und 74%, während die Prävalenz des chronischen Spannungskopfschmerzes mit 2-3% angegeben wird. Im Gegensatz zum Migränekopfschmerz ist die Prävalenz zwischen den Geschlechtern ausgeglichen (Göbel et al. 1994, Schwartz et al. 1998,).

Die Erstmanifestation liegt durchschnittlich zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr (Hopf et al. 1999).

1.1.4 Pathophysiologie

Es ist davon auszugehen, dass die Genese des Spannungskopfschmerzes auf einer Kombination von peripheren und zentralen Mechanismen beruht.

Für eine zentrale Beteiligung spricht eine Erniedrigung der Schmerzschwelle bei fast 90% der chronischen Patienten.

Peripher bestehen bei vielen Patienten myofasziale Schmerzen. Vermutlich kommt es durch den ständigen Schmerz-„Input“ aus myofasziellen Mikroläsionen zunächst zu einer Sensibilisierung auf Ebene des Gehirns und Rückenmarks, später dann zu einer Chronifizierung des Schmerzgeschehens (Jost et al. 2003). Viele pathophysiologische Teilaspekte, im Besonderen der initiale Mechanismus der Schmerzentstehung oder auch der Einfluss psychischer Faktoren bei der Genese und Verlauf, sind noch nicht hinreichend geklärt. Schließlich ist auch von einem Einfluss genetischer Komponenten bei der Entstehung des chronischen Spannungskopf-

schmerzes auszugehen (Hopf et al. 1999, Olesen 1991, Jensen und Olesen 1996, Jensen 1999).

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Anfallsbehandlung

Der episodische Spannungskopfschmerz wird traditionell mit einfachen Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen, Ketoprofen, Acetylsalicylsäure oder Paracetamol behandelt. So genannte Kombinationspräparate, in denen Zusatzstoffe wie beispielsweise Antihistaminika, Koffein oder Benzodiazepine enthalten sind, werden nicht empfohlen, da die Gefahr der Entwicklung eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes oder einer Abhängigkeit im Vergleich zu Monopräparaten signifikant erhöht ist.

Auch bei chronischem Spannungskopfschmerz soll von einer Dauereinnahme von Analgetika abgesehen werden, weil auch hier die Gefahr einer Verschlechterung der Kopfschmerzen und der Entwicklung eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes besteht. Erfolgreich werden auch trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin oder Imipramin sowie Valproinsäure in der Therapie des chronischen Spannungskopfschmerzes eingesetzt.

1.1.5.2 Prophylaxe

Im Bereich der prophylaktischen nicht-medikamentösen Therapie erzielten Ausdauersportprogramme und die progressive Muskelentspannung nach Jacobsen einen sehr guten Erfolg (Hopf et al. 1999).

1.2 Migräne

1.2.1 Klinik

Migräne ist „eine Erkrankung mit periodisch auftretenden Attacken von Kopfschmerzen [...], die typischerweise mit autonomen Begleitsymptomen einhergehen.“(Hopf et al. 1999). Die häufigsten Formen der Migräne sind die Migräne mit und die Migräne ohne Aura. Bei beiden Formen kommt es zu einem überwiegend einseitig auftretenden, pulsierenden Schmerz von

mittlerer bis starker Intensität, der häufig von autonomen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, Licht-, Lärm- oder Geruchsempfindlichkeit begleitet wird und meist über 4-72 Stunden andauert. Die Migräne mit Aura ist zusätzlich durch neurologische Reiz- und Ausfallerscheinungen wie Sehstörungen, Parästhesien oder Schwindel gekennzeichnet, welche überwiegend in engem zeitlichen Zusammenhang zur Kopfschmerzsymptomatik auftreten. In einigen Fällen kann die Aurasymptomatik jedoch auch ohne diese Erscheinungen auftreten (Hopf et al. 1999).

1.2.2 Klassifikation

Die „International Headache Classification 2nd Edition“ von 2004 (Headache Classification, 2004) beschreibt sechs unterschiedliche Formen der Migräne, von denen sich diese Studie mit den beiden Hauptformen, nämlich Migräne ohne und mit Aura befasst (siehe Anhang 4, Punkt 1.1 bzw. 1.2).

1.2.3 Epidemiologie

Die Prävalenz der Erkrankung Migräne in der Gesamtpopulation beträgt circa 12-14% bei Frauen und 7-8% bei Männern (Hopf et al 1999).

1.2.4 Pathophysiologie

Auch wenn die Pathophysiologie der Migräne noch nicht sicher geklärt ist, so gibt es dazu doch einige grundlegende Erkenntnisse und Modelle.

Nozizeptive Impulse können nur in größeren zerebralen oder pialen Gefäßen, in der Dura und in den größeren venösen Sinus entstehen. Zwar sprechen tierexperimentelle Studien zur Erforschung von Schmerzmechanismen für die Theorie einer „neurogenen Entzündung“ mit Komponenten einer aseptischen Entzündungsreaktion, gegen die Botulinumtoxin eine antinozizeptive Wirkung entfalten kann (Aoki 2001), der Nachweis dieser Theorie beim Menschen steht jedoch noch aus. Es wird vermutet, dass es bei Migräneattacken zu einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems kommt, welches nach Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden eine meningeale Reaktion hervorruft. Nicht geklärt ist, welche Mechanismen zu der Aktivierung des Systems führen. Nach Reizungen des Sinus

sagittalis superior und des N.occipitalis konnte eine verstärkte zelluläre Aktivierung in den trigeminalen Kernen und im Dorsalhorn auf der Höhe von C1 und C2 nachgewiesen werden. Weiterhin kommt es bei Migränpatienten zu einer Aktivierung des kontralateralen Thalamus. Aufgrund von tierexperimentellen Studien vermutet man, dass der zerebrale Blutfluss durch eine deutliche Aktivierung von einzelnen Hirnstammbereichen nachhaltig modifiziert wird. Vor einer Kopfschmerzattacke und der damit verbundenen Aura kommt es zu einer Veränderung des kortikalen Blutflusses und der elektrischen Aktivität der Hirnrinde, was im MRT (Magnetresonanztomograph) und im ENG als Phänomen der „cortical spreading depression“ beobachtet werden kann. Es kommt zu einer Hypoperfusion der entsprechenden Areale bis zu 50%. Meningeale Schmerzfasern können aktiviert werden und die Freisetzung vasoaktiver Neuropeptiden verursacht werden. Ausgehend vom extrastriatalen Kortex wandern die Veränderungen langsam über den okzipitalen Kortex. Man vermutet, dass bei betroffenen Patienten eine genetisch bedingte Disposition zur Entwicklung einer Aura vorliegt (Hopf et al. 1999, Olesen 1991).

Es gibt Theorien die vermuten, dass der Übergang von episodischer zu chronischer Migräne die Konsequenz einer neuronalen Sensibilisierung, behinderter absteigender inhibitorischer Kontrolle des dorsalen Horns der Medulla (trigeminal caudalis), oder beidem ist, die zu einer Erleichterung von aufsteigenden nozizeptiven trigeminalen Bahnen führt. Sich wiederholende Migräneattacken könnten in diesem Fall zu dynamischen physiologischen und biochemischen Veränderungen führen, die durch Botulinumtoxin durch eine Verringerung der peripheren Sensibilisierung verringert werden könnten (Erros et al. 2005).

1.2.5 Therapie

1.2.5.1 Anfallsbehandlung

In Übereinstimmung mit der Theorie einer Entzündungskomponente werden entzündlich wirkende Substanzen sowie nicht-migränespezifische Medikamente wie Analgetika, NSAR und Antiemetika eingesetzt. Als migränespezifische Medikamente gelten die früher häufig eingesetzten Er-

gotamine und vor allem Triptane. Letztere sollen gemäß einem Konsens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als Substanzen der ersten Wahl eingesetzt werden. Triptane bewirken bei 80-90% der Migränekranke eine Linderung des Kopfschmerzes bis zur völligen Kopfschmerzfreiheit. Zudem wirken sie auch gegen Photophobie, Übelkeit und Erbrechen, sind jedoch auch mit dem Problem der möglichen Entstehung des so genannten Wiederkehrkopfschmerzes und des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes behaftet. Ergotamine führen aufgrund ihres unspezifischeren Rezeptorprofils häufiger zu Nebenwirkungen als Triptane und bei jahrelanger Anwendung zu Gefäßveränderungen, die unbedingt zu vermeiden sind. Unter den Analgetika erreicht Acetylsalicylsäure (ASS) nur in Verbindung mit Metoclopramid die Wirksamkeit von Sumatriptan (Hopf et al. 1999, Ashkenazi und Silberstein 2003).

1.2.5.2 Prophylaxe

Medikamentöse Prophylaxe ist bei der Therapie der Migräne von entscheidender Bedeutung, da durch sie eine Reduktion der Attackenfrequenz um 50% erreicht werden kann. Als Mittel der ersten Wahl gelten zur Zeit Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, Kalzium-Kanalblocker und Antikonvulsiva wie Valproinsäure und Topamax®. Acetylsalicylsäure, NSAR, Serotonin-Antagonisten und Ergotamin-Derivate sind Mittel der zweiten Wahl. Antidepressiva sind nicht klassifiziert. Leider sind die bisher empfohlenen Medikationen meist mit relativ starken Nebenwirkungen behaftet (Hopf et al. 1999).

1.3 Chronic daily headache

Als dritte Kopfschmerzform ist der chronische tägliche Kopfschmerz "chronic daily headache" (CDH) zu nennen. „Chronic daily headache ist eine heterogene Gruppe von Störungen, die Kopfschmerzen umfasst, welche nicht mit einer strukturellen Erkrankung in Zusammenhang stehen und mehr als 15-mal im Monat auftreten. CDH ist häufig assoziiert mit einer beträchtlichen Einschränkung.“ (Silberstein und Lipton 2000). Der CDH schließt Patienten mit den Diagnosen chronische Migräne, chronischer Spannungskopfschmerz, neuer und täglich bleibender und/oder

hemicrania continua ein. Chronische Migräne scheint hierbei die häufigste Prävalenz zu haben.

Über 70% der Patienten mit chronic daily headache hatten zuvor eine intermittierende Migräne, die weniger als 15 Tage pro Monat auftrat, welche sich dann aber zu einer chronischen Form entwickelte, i.e. transformierte Migräne. An dieser Entwicklung könnte eine zunehmende Veränderung des zentralen nozizeptiven Systems beteiligt sein (Mathew et al. 2005, Silberstein et al. 2005) .

1.4 Botulinumtoxin-Therapie

Prophylaktische Behandlungsmethoden haben sich bei chronischem Kopfschmerz als besonders effektiv erwiesen (Göbel und Jost 2003, Botulinum toxin in the treatment of migraine), führen aber in vielen Fällen leider zu beeinträchtigenden Nebenwirkungen. Hier könnte die nebenwirkungsarme Botulinumtoxin-Therapie eine neue Erfolg versprechende Behandlungsmethode werden.

1.4.1 Grundlagen der Botulinumtoxin-Therapie

Die Botulinumtoxine werden in Form der Subtypen A, B, C, D, E, F und G von Bakterien der Gattung der Clostridien produziert, deren wohl bekanntester Vertreter Clostridium tetani ist. Botulinumtoxine sind hochmolekulare bakterielle Proteine, welche bezogen auf ihr Molekulargewicht die giftigste bekannte Substanzgruppe bilden (Laskawi und Roggenkämper 2004). Leider sind die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit widersprüchlich (siehe Abschnitt über Studien). Zunächst wird im Folgenden der allgemeine Wirkmechanismus von Botulinumtoxinen erläutert, bevor darauf eingegangen wird, warum BTX bei Kopfschmerzen effektiv sein könnte (s. Abschnitt zur Zielsetzung der Arbeit).

1.4.2 Wirkungsweise von Botulinumtoxin

Clostridien (mit Ausnahme des Typs E) produzieren Botulinumtoxin in Form eines einkettigen Proteins, welches nicht toxisch und mit einem Hämagglutinin assoziiert ist. Erst nach Hydrolyse des Komplexes entsteht die

biologisch aktive Form des Toxins (Molekulargewicht 150.000 D); ein Molekül mit einer leichten und einer schweren Kette, welche durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. Die leichte Kette ist für die toxische Wirkung verantwortlich, die schwere Kette für die Bindung, Aufnahme und intrazelluläre Verarbeitung des Toxins.

Ihre toxische Wirkung entfaltet die leichte Kette, indem sie vom „SNARE-Komplex“, bestehend aus SNAP-25 (synaptosome associated protein 25-kDa), Syntaxin und V.A.M.P. kleine Teile (je nach Subtyp) abspaltet und es auf diese Weise deaktiviert. Da der SNARE-Komplex zur Verschmelzung der Acetylcholinvesikel mit der Plasmamembran benötigt wird, kann dieser Vorgang nun nicht mehr stattfinden und es kommt letztlich zu einer Verhinderung der Erregungsübertragung an der muskulären Endplatte. Dies hat eine schlaffe Lähmung der betroffenen Muskulatur zur Folge (Montecucco 1995, Gruener und Walter Jay 2003).

Das Maß für die biologische Aktivität des Toxins ist die „mouse unit“ (MU). Eine MU entspricht der Menge an Toxin nach deren parenteraler Applikation 50% der Mäuse einer bestimmten Population sterben (LD 50) (Schantz und Johnson 1992).

Eine Intoxikation mit Botulinumtoxin äußert sich in Form von generalisierten schlaffen Lähmungen und stellt ein sehr schweres Krankheitsbild (Botulismus) dar, dessen Letalität bis zur Einführung eines Antitoxins bei 90% lag (Quelle: www.medicine-worldwide.de).

1.4.3 Pathophysiologische Überlegungen

Es gibt mehrere unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen, durch die sich eine therapeutische Wirkung von Botulinumtoxin bei Kopfschmerzen erklären lassen.

Ein direkter myotonolytischer Effekt kommt als grundlegender Mechanismus für eine potentielle Schmerzverbesserung in Frage. Allerdings reicht dies als alleinige Erklärung der Wirkung nicht aus, weil bis jetzt noch nicht bewiesen ist, dass ein pathologisch gesteigerter Muskeltonus der einzige bzw. Hauptgrund für primäre Kopfschmerzen ist.

Das Konzept einer möglichen peripheren Wirkungsweise wird unterstützt durch die Beobachtung des Effektes von Botulinumtoxin auf Muskelspindeln im Tierexperiment. Hier zeigt sich eine direkte Wirkung auf intra- und extrafusale γ -Fasern, die zu einer reduzierten Aktivität von α -Motoneuronen und einem reduzierten Muskeltonus führt.

In Zell- oder Tiermodellen führt eine Aufnahme in nozizeptive Neuronen zu einer verringerten Ausschüttung von Neuropeptiden (z.B. Substanz P) und zur Blockade der Glutamat-Ausschüttung. Eine Abschwächung der peripheren Neuropeptidausschüttung wurde auch in In-vivo-Studien nachgewiesen, allerdings war dies ohne analgetischen Effekt. In anderen Studien hingegen war die kutane Nozizeption beim Menschen nicht durch Botulinumtoxin beeinflussbar, was darauf schließen lässt, dass der mögliche schmerzreduzierende Effekt durch Botulinumtoxin nicht von einem direkten antinozizeptiven Mechanismus herrührt (Ciu et al. 2000, Evers 2006).

Durch eine Wirkung auf die intrafusale Fasern moduliert Botulinumtoxin die sensorische Feedbackschleife des Zentralen Nervensystems (ZNS). Hieraus resultiert eine reduzierte Aktivierbarkeit von Muskelspindeln und des sensorischen afferenten Systems der 1a-Fasern. Im In-vitro-Experiment inhibiert Botulinumtoxin die Ausschüttung von Glutamat und CGRP von primären nozizeptiven afferenten Fasern. Außerdem verringert es die Aktivität von speziellen Neuronen im dorsalen Horn des Rückenmarks (wide dynamic range neurons) und die Aktivität von zentralen nozizeptiven Neuronen.

All diese Veränderungen auf neuraler Ebene führen zu einer Reduktion der afferenten sensorischen Aktivität, die aus dem Bereich der perikraniellen und zervikalen Muskulatur kommt. Eine solche Inhibition der peripheren und zentralen Sensibilisierung des Trigeminus-Nerven ist ein Mechanismus, über den Botulinumtoxin potentiell einen therapeutischen Effekt auf Migräne und andere primäre Kopfschmerzerkrankungen haben könnte (Göbel et al. 2001, Mense 2004, Silberstein 2004, Eross et al. 2005, Dodick et al. 2005).

1.4.4 Klinische Anwendung von Botulinumtoxin

Im Jahre 1817 publizierte der schwäbische Arzt und Dichter Justinus Kerner die erste systematische klinische Beschreibung des Botulismus, einer Lebensmittelvergiftung mit neurologischer Symptomatik (Pschyrembel 258. Auflage, 1998; Laskawi und Roggenkämper 2004).

1896 gelang es Emile Pierre Marie van Ermengem, den streng anaeroben und sporenbildenden Erreger *Clostridium Botulinum* zu isolieren. Zutreffenderweise nahm er an, das Krankheitsbild des Botulismus stehe in Verbindung mit einem von *Clostridium botulinum* produzierten Toxin. Der Nachweis, dass Botulinumtoxin die neuromuskuläre Übertragung blockiert, wurde schließlich 1949 von Ambache erbracht.

Seit Anfang der siebziger Jahre werden Botulinumtoxine klinisch angewandt und in verschiedenen Gebieten der Medizin therapeutisch eingesetzt. Der Toxintyp A kommt bisher in der klinischen Anwendung am häufigsten zum Einsatz.

Im Jahr 1973 wurde Botulinumtoxin in Form von Injektionen erstmals von dem Ophthalmologen Dr. Alan B. Scott als Alternative zu einer Schieloperation angewendet (Laskawi und Roggenkämper 2004, Jankovic und Brin 1997). 1989 ließ die US Food and Drug Administration Botulinumtoxin Typ A offiziell für die Behandlung von Strabismus, Blepharospasmus und hemifazialem Spasmus zu. Seither nahm die Anzahl von Indikationen für den therapeutischen Einsatz von Botulinumtoxin beständig zu. Zu den mittlerweile anerkannten Indikationen zählen die Behandlung von Blepharospasmus, hemifazialem Spasmus, Hemi- und Diplegie bei infantiler Zerebralparese, zervikaler Dystonie, fokaler Spastizität, primärer Hyperhidrosis axillaris und die kosmetische Behandlung von Hautfalten (Scott et al. 1985; Snow et al. 1990; Jankovic und Schwartz 1990).

Bei Dystonien der Halsmuskulatur (zervikale Dystonien), der oromandibulären Muskulatur (Meige-Syndrom) und der Lidmuskulatur (Blepharospasmus) war das Ansprechen auf die Therapie so gut, dass Botulinumtoxin A heute als Therapie der Wahl für diese Erkrankungen gilt.

Botulinumtoxin wurde bereits bei Detrusor-Sphincter Dyssynergie (Schurch et al. 1996), laryngealer Dystonie, Tremor, Tics sowie bei vielen

weiteren Krankheitsbildern erfolgreich eingesetzt (Jankovic und Brin 1997).

Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die Studien zum Einsatz von Botulinumtoxin in der Schmerztherapie (Aquadro und Borodic 1994, Cheshire et al. 1993).

Erkrankungen mit muskulärer Übererregbarkeit wie die Dystonien und spastischen Bewegungsstörungen (Jankovic und Schwartz 1990) lassen sich effektiv mit Botulinumtoxin A behandeln. In der Dermatologie wird Botulinumtoxin zur Hyperhydrosisbehandlung, in der Urologie zur Behandlung spastischer Blasenstörungen und in der Inneren Medizin zur Reduktion der Überaktivität verschiedener Sphinkteren eingesetzt.

Seinen Bekanntheitsgrad in der Bevölkerung verdankt Botulinumtoxin aber der Anwendung in der ästhetischen Chirurgie. Diese liefert dann auch erste Hinweise auf einen analgetischen Effekt der Botulinumtoxine. Bemerkenswerterweise stellten Hals-Nasen-Ohrenärzte bei der Behandlung von Gesichtsfalten fest, dass auch der bei einigen Patienten zusätzlich bestehende Schmerz sehr gut auf Botulinumtoxin ansprach (Blitzer et al. 1993).

Von gelegentlichen Bemerkungen abgesehen, dass Patienten mit einer zervikalen Dystonie eine deutliche Reduktion der assoziierten Kopfschmerzen aufweisen (Gelb, Kelm et al. 2001), gab es über Jahre keine systematische Untersuchung der Wirkung von Botulinumtoxin auf verschiedene Schmerzsyndrome. Die erste systematische Behandlung von 10 Patienten mit Spannungskopfschmerz wurde von Relja 1997 durchgeführt. Das Interesse am Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei Kopfschmerzen nahm weiter zu und inzwischen liegen viele Studien zur Wirksamkeit von Botulinumtoxininjektionen sowohl bei Spannungskopfschmerz als auch bei Migräne vor (siehe Anhänge 1, 2 und 3, Argoff 2003, Ashkenazi und Silberstein 2003).

1.4.5 Zur Verfügung stehende Medikamente

In der Therapie von Kopfschmerzen wird überwiegend Botulinumtoxin A eingesetzt, welches in Deutschland von drei verschiedenen Herstellern

angeboten wird: Botox® von Allergan, Dysport® von Ipsen-Pharma und Xeomin® von Merz-Pharma.

1.5 Studien über die Anwendung von Botulinumtoxin bei Spannungskopfschmerzen und deren Bewertung

Zum Thema Behandlung von Spannungskopfschmerzen mit Botulinumtoxin sind bis heute eine Vielzahl von Studien veröffentlicht worden (s. ausführliche Auflistung der einzelnen Studien in Tabellenform im Anhang). Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Arbeiten spiegeln eindrucksvoll die kontroverse Diskussion hinsichtlich der Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei der Therapie von Kopfschmerzen wider.

Unter den aktuellen randomisierten, placebo-kontrollierten Studien berichteten Silberstein et al. (2006) über ein negatives Ergebnis in Bezug auf das primäre Zielkriterium (Steigerung der Anzahl der kopfschmerzfreien Tage), während sekundäre Zielkriterien teilweise signifikante Resultate aufweisen.

Auch die Studien von Schulte-Mattler et al. (2004), Padberg et al. (2004), Schmitt et al. (2001) und Zwart et al. (1994) konnten keine bzw. nur geringe Verbesserungen der primären Zielkriterien (geringere Kopfschmerzintensität, Steigerung der Anzahl der kopfschmerzfreien Tage etc.) nachweisen.

De Bruijn et al. (2003) wiesen in ihrer Arbeit positive Ergebnisse bezüglich des primären Zielkriteriums (mittlere Kopfschmerzintensität) nach, jedoch fehlt ein positiver Nachweis hinsichtlich der sekundären Kriterien (u.a. Anzahl der Kopfschmerztag).

Positive Ergebnisse von Botulinumtoxininjektionen zeigte eine randomisierte, einfach-blinde, komparative Studie von Porta (2000), die eine statistisch hochsignifikante Verringerung der Schmerzstärke nachweisen konnte.

Unter den prospektiven Open-Label-Studien finden sich zahlreiche, deren Ergebnisse für eine statistisch signifikante Besserung von Kopfschmerzen durch die Botulinumtoxin-Therapie sprechen. In ihren Arbeiten berichten

Relja et al. (Relja 1997, Relja 2000, Relja und Klepac 2001), dass eine signifikante Verbesserung des Spannungskopfschmerzes unter Botulinumtoxin-Therapie auftrat. Ein ebenfalls positives Ergebnis, die Wirksamkeit von Botulinumtoxininjektionen betreffend, lieferte die Arbeit von Schulte-Mattler et al. (1999).

Wenn man alle genannten Studien analysiert und vergleicht, ist auffällig, dass diejenigen mit einem offenen Design fast ausschließlich zu einer positiven Bewertung der Therapie mit Botulinumtoxin gelangen, während randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studien häufiger kontroverse Ergebnisse aufweisen.

Bei der Suche nach Ursachen für die unterschiedlichen Resultate ist anzumerken, dass in der überwiegenden Anzahl der vorliegenden randomisierten Studien die Beobachtungsdauer nur zwischen vier und zwölf Wochen nach lediglich einer Injektion beträgt (Silberstein et al. 2006, Schulte-Mattler et al. 2004, Schmitt et al. 2001, Padberg et al. 2004, de Bruijn et al. 2003), wohingegen offene Studien, wie die von Relja (Relja 2000, Relja und Klepac 2001) einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten mit repetitiven Injektionen umfassen. Relja et al. konnten sogar eine stetige Verbesserung der Symptomatik mit repetitiven Injektionen in Form eines „staircase-effects“ (Treppeneffekt) feststellen.

Ein solcher Effekt ist durch die Behandlung von Dystonien bereits gut bekannt. Die kontinuierliche, „stufenförmige“ Verbesserung der Beschwerden nach repetitiven Injektionen ist auch die Basis für das Design der vorliegenden Anwendungsbeobachtung.

Die meisten placebo-kontrollierten Studien weisen ein starres, die offenen hingegen ein individualisiertes Injektionsschema auf. Es scheint jedoch nach eigenen klinischen Erfahrungen wichtig für eine erfolgreiche Therapie zu sein, dass nach den Bedürfnissen des Patienten, also individuell angepasst gespritzt wird (Blumenfeld 2003; Göbel und Jost 2003, Botulinum Toxin in Tension-type headache; Probst et al. 2002). Dies gilt für viele Krankheitsbilder, bei deren Behandlung Botulinumtoxin eingesetzt wird.

Schließlich unterscheiden sich fast alle genannten Studien in der Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs, beispielsweise bezüglich der Diag-

nose bzw. der klinischen Ausprägung der Erkrankung (Dodick 2003, Dodick et al. 2004).

So schließen etwa Schulte-Mattler et al. (2004) explizit Patienten von ihrer Studie aus, die unter einer begleitenden Migräne leiden oder an mehr als zehn Tagen pro Monat Gebrauch von Analgetika machen. Porta (2000) hat dies sogar bereits bei einem Analgetikagebrauch von mehr als dreimal im Monat getan. Bei der Studie von Silberstein et al. (2006) wurden therapierefraktäre Patienten (medikamentös), Teilnehmer mit mehr als einem Migräneanfall im Monat oder diejenigen mit „symptomatic-medication-overuse“ (symptomatischer Arzneimittel-Übergebrauch) von der Studie ausgeschlossen.

Diese Differenzen sollen nur exemplarisch für die vielen anderen, zum Teil beträchtlichen Unterschiede im Design zwischen den einzelnen Studien stehen. Sie sind vermutlich die Hauptursache für die negativen Ergebnisse der placebo-kontrollierten Studien. In der Diskussion und besonders in den Anhängen 1 und 3 werden diese Gesichtspunkt erneut aufgegriffen werden.

1.6 Studien zur Anwendung von Botulinumtoxin bei Migräne und deren Bewertung

Zur Therapie von Migräne mit Botulinumtoxininjektionen liegen ebenfalls zahlreiche Studien mit einem breiten Ergebnisspektrum vor.

Während unter den doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien eine von Evers et al. (2004) veröffentlichte Arbeit im primären Endpunkt negativ ausfällt (Reduktion der Frequenz der Migräneanfälle), können Silberstein et al. (2000) eine signifikante Reduktion der Anzahl, Intensität und Frequenz von Migräneanfällen sowie eine Verringerung der akuten Medikation und des Erbrechens aufzeigen. Auch in der Studie von Brin et al. (2000) ergibt sich eine signifikant reduzierte Schmerzstärke in der Verumgruppe. Schließlich können Relja und Klepac (2003) in ihrer sechsmonatigen Studie eine hochsignifikante Verbesserung der Schmerzqualität und eine ebenfalls hochsignifikante Reduktion der Zusatzmedikation sowie der

Einnahme von Triptanen nachweisen. Die Studie von Anand et al. (2006) zeigt sowohl hinsichtlich der primären, als auch der sekundären Effizienzparameter (Attackenfrequenz und -schwere) signifikant positive Ergebnisse, fällt jedoch mit 32 Patienten recht klein aus.

Unter den publizierten offenen Studien überwiegen deutlich diejenigen mit einem positiven Ergebnis.

Eine Arbeit von Smuts und Barnard (2000) sowie zwei von Mauskop bzw. veröffentlichte Studien (Mauskop und Basdeo 2000, Mauskop 2002), die alle drei ein an den Bedürfnissen des Patienten orientiertes Injektionschema aufwiesen, zeigen eine positive Verbesserung des klinischen Bildes der Patienten auf. Binder et al. (2000) erzielen mit einem zwar teilweise standardisierten, jedoch ergänzend individuell variierten Injektionsschema ebenfalls gute Ergebnisse.

Lediglich Behmand et al. (2003) legen ihrer Arbeit ein fixes Injektionschema zugrunde und können auch mit diesem eine signifikante Verbesserung verzeichnen.

Interessanterweise können Bhertha und Chang (2003) auch mit der Injektion in Akupunkturpunkte eine signifikante Verbesserung der klinischen Beschwerden erzielen.

In Analogie zur Betrachtung der Studien zur Behandlung von Spannungskopfschmerz lässt sich feststellen, dass die placebo-kontrollierten Studien auch in der Migränetherapie kontroverse Ergebnisse liefern, während die offenen Studien praktisch durchweg positiv ausfallen.

Weitere Parallelen zu den Spannungskopfschmerzstudien finden sich in der Diskrepanz hinsichtlich der Dauer der placebo-kontrollierten Studien, die im Vergleich zu jener der offenen Studien kaum mehr als drei Monate betrug (Anand et al. 2006, Brin et al. 2000, Evers et al. 2004, Silberstein et al. 2000) und der Auswahl des Patientenkollektivs der einzelnen Arbeiten. Zum Beispiel fokussieren Evers et al. (2004) in ihrer Studie bewusst nicht auf Patienten, die gegenüber prophylaktischer Therapie resistent sind, während bei Bhertha und Chang (2003) auch solche Patienten eingeschlossen wurden.

Auf diese und auf weitere mögliche Gründe für das Dilemma sich widersprechender Studienergebnisse wie zum Beispiel starre Injektionsschemata, variierende und zu niedrige Dosierungen oder die Auswahl von nicht ausreichend sensitiven Zielkriterien (z.B. Schulte-Mattler et al. 2004) soll in der Diskussion näher eingegangen werden (Evers 2004).

1.7 Studien zur Anwendung von Botulinumtoxin bei chronic daily headache und deren Bewertung

Im Vergleich zu den bislang publizierten Studien auf den Gebieten Migräne oder Spannungskopfschmerz fällt die Anzahl der Studien zum Thema chronic daily headache bislang eher gering aus. Es sollen vier Studien kurz vorgestellt werden.

In einer groß angelegten, randomisierten und doppelblinden Studie von Mathew et al. (2005) mit einem starren Injektionsschema (individuell angepasste Dosis) und drei Injektionszyklen kam es hinsichtlich der ersten Effektivitätsvariablen zu keinem signifikanten Unterschied zwischen BTX-A und Placebo. Bei mehreren sekundären Effektivitätsvariablen erreichte die Studiengruppe jedoch ein signifikantes Ergebnis.

Dodick et al. (2005) analysierten die Daten der Studie von Mathew et al. (2005) im Hinblick auf den Therapieerfolg bei einer Untergruppe der Patienten, nämlich derjenigen ohne prophylaktische Medikation. Bei dieser Patientengruppe zeigte sich ein signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo sowohl bezüglich der primären als auch der sekundären Effektivitätsvariablen.

In einer retrospektiven Studie von Blumenfeld (2003) werden überwiegend Patienten mit chronic daily headache mit Botulinumtoxin-Injektionen behandelt, jedoch zusätzlich auch solche mit „Kopfschmerzmischformen“ eingeschlossen. Nach einem mittleren Behandlungszeitraum von knapp 9 Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztag pro Monat sowie auch eine Verbesserung der Kopfschmerzintensität und –frequenz. Dieses Studiendesign und auch -ergebnis ist ähnlich dem einer weiteren retrospektiven Studie (Tepper et al. 2003).

Silberstein et al. (2005) werteten die Daten ihrer Studie zunächst getrennt nach Responder und Non-Responder aus. Hierbei ließ sich in keiner der Botulinumtoxin-Gruppen ein signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo nachweisen. Bei der Analyse beider Gruppen zusammen fanden sich jedoch mehrere signifikante Ergebnisse, die für eine Wirksamkeit der Botulinumtoxin-Therapie sprachen. Die Mehrheit der Patienten in der Studie litt unter moderater bis starker transformierter Migräne und eines der Ausschlusskriterien für die Studie war der Missbrauch von symptomatischer Medikation.

Eine ausführliche tabellarische Auflistung findet sich im Anhang.

1.8 Allgemeine Anmerkungen zu den Studien

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Anwender von Botulinumtoxin bezüglich des Einsatzes von Botulinumtoxin bei Kopfschmerzen in zwei Lager gespalten sind. Ein Tatbestand, der sich in den Artikeln von Blumenfeld und Welch widerspiegelt. Blumenfeld schreibt 2004, dass die Beweise zur Zeit ausreichen, um Botulinumtoxin A als eine effektive, hochverträgliche Langzeit-Präventiv-Behandlung ernsthaft in Erwägung zu ziehen, besonders im Vergleich zu den zur Zeit verfügbaren oralen Präparaten.

Dem gegenüber ist Welch (2004) der Meinung, dass es bislang unbelegt sei, ob Botulinumtoxininjektionen irgendeinen positiven Effekt auf Kopfschmerzen hätten.

In einem Editorial äußert sich Evers (2006, Cephalalgia) dahingehend, dass Botulinumtoxin seiner Meinung nach nicht generell für eine Therapie idiopathischer Kopfschmerzserkrankungen einsetzbar sei. Es sei jedoch möglich, dass Untergruppen von Patienten mit chronic daily headache von einer Langzeitbehandlung mit Botulinumtoxin profitieren könnten.

Als Fazit ist anzumerken, dass eine Beurteilung hinsichtlich des möglichen Einsatzes eines Therapeutikums bzw. einer therapeutischen Methode selten so unterschiedlich ausfällt.

1.9 Fragestellung und Ziele

Für die oben genannten Studien wurden Patienten selektioniert, die nach einem vorgegebenen Injektionsschema behandelt wurden. Dies geschah mit den erwähnten problematischen Konsequenzen.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb ein anderes Design gewählt. Patienten, die hinsichtlich üblicher Behandlungsmethoden bislang keine ausreichende Besserung ihrer Beschwerden erfahren haben und sich zur Kopfschmerztherapie mit Botulinumtoxininjektionen als Ultima-Ratio-Therapie in der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf vorstellen, werden konsekutiv rekrutiert, unabhängig davon, ob als Diagnose ein reiner Spannungskopfschmerz, Migräne oder eine Kombination aus beidem vorliegt.

In bisherigen Studien werden zumeist nur Patienten behandelt, welche an einer, nicht aber an verschiedenen Kopfschmerzformen leiden. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass Patienten mit einer Migräne häufig im Laufe der Jahre zusätzlich einen Spannungskopfschmerz.

Diese Beobachtung führte zur Bildung des Begriffs chronic daily headache, der das Nebeneinander von unterschiedlichen Kopfschmerzformen beschreibt, welches auch in dieser Studie bei einigen (34 von 67) Patienten vorliegt. Allerdings ist anzumerken, dass viele Patienten in dieser Studie nicht unter einer chronischen, sondern einer episodischen Form eines solchen Kopfschmerzmischbildes leiden.

Hinzu kommt, dass für die Mehrzahl der Studien lediglich Patienten rekrutiert wurden, bei denen eine prophylaktische Therapie wirksam war. Eine solche Art der „Patientenselektion“ schließt jedoch die Gruppe der gegenüber prophylaktischer Therapie refraktären Patienten aus (Silberstein 2006). Besonders diese Gruppe hätte jedoch vermutlich, in Ermangelung einer anderen wirksamen Therapie, von der Behandlung mit Botulinumtoxin profitieren können. In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung werden deswegen gerade solche Patienten eingeschlossen.

Auch Patienten mit einem übermäßigen Analgetikagebrauch (Analgetics-overuse) (Mathew 2005, Silberstein 2005) werden in die Studie einge-

schlossen, während diese Patientengruppe bei vielen anderen Studien außen vor blieb. Ein übermäßiger Analgetikagebrauch besteht, wenn ein Patient mehr als fünfzehnmal im Monat und zweimal in der Woche über drei Monate einfache Analgetika oder über zehnmal im Monat Kombinationsanalgetika, Triptane oder Ergotamine einnimmt (Headache Classification 2004).

Vorgesehen war eine Injektionsbehandlung über ein Jahr. Ziel der Untersuchung war es nicht, die Wirksamkeit der einzelnen Injektionen nachzuweisen, sondern zu zeigen, dass sich die Kopfschmerzintensität im Mittel systematisch bessert. Eine solche Verbesserung der Symptomatik in Form eines systematischen Trends wurde bisher abgesehen von wenigen Studien kaum untersucht, obwohl zwei Studien einen systematischen Trend in Form eines „staircase-effect“ (der Schmerz geht treppenstufenartig zurück) bestätigen konnten (Relja 2000, Relja und Klepac 2001).

Da sich die Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik aber nicht nur in der Verbesserung der Kopfschmerzintensität widerspiegelt, sondern vermutlich auch im Konsum zusätzlich eingenommener Schmerzmedikation, wurde die Anzahl der pro Woche eingenommenen Medikamente im Tagebuch miterfasst und aufgeführt.

Die zu testende Hypothese ist, dass sich die Kopfschmerzintensität im beobachteten Patientenkollektiv über ein Jahr ähnlich gut bessert wie die Kopfposition bei zervikaler Dystonie unter konsequenter Botulinumtoxininjektionstherapie.

Hierbei ist anzumerken, dass Botulinumtoxin bekanntermaßen Mittel der Wahl für die Behandlung der zervikalen Dystonie ist.

Um die Vergleichbarkeit der Schmerzsymptomatik einerseits (im Falle der Kopfschmerzen) und der motorischen Beweglichkeit andererseits (im Falle der Dystonie) zu ermöglichen, ist die prozentuale Verbesserung im Vergleich zum Ausgangsniveau (zu Beginn der Behandlung) der entscheidende Parameter. Zum Vergleich werden Ergebnisse einer vorausgegangenen Doktorarbeit über zervikale Dystonien herangezogen (Spiess 2005).

Bei der Therapie der zervikalen Dystonie durch Botulinumtoxininjektionen erreicht man durch die Behandlung eine Verbesserung des TSUI-Scores (Score zur Erfassung des Schweregrads einer Dystonie) von 100% auf circa 60% (je nach Injektionsstrategie) nach ungefähr 9 Monaten (siehe Abbildung 1).

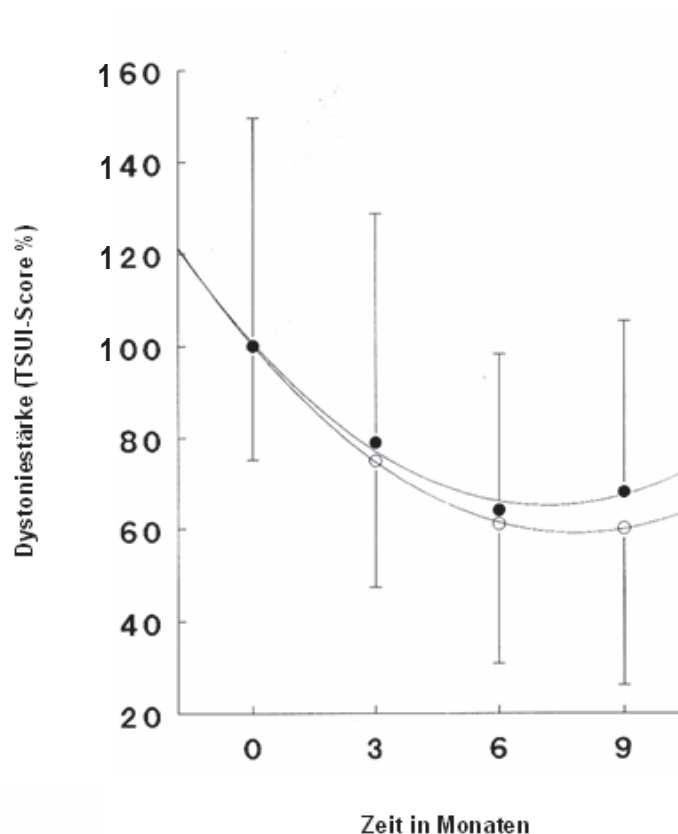


Abbildung1: Entwicklung der Dystoniestärke mit der Zeit bei Therapie mit Botulinumtoxininjektionen

Wenn die Reduktion der Kopfschmerzen in unserem Patientenkollektiv ähnlich der Reduktion des TSUI-Scores ausfiele, wäre dies ein Ergebnis, welches eine vergleichbare Wirksamkeit von Botulinumtoxininjektionen bei zervikaler Dystonie und bei Kopfschmerzen belegt.

Ein zusätzliches zentrales Anliegen dieser Arbeit ist die Suche nach Parametern, die bereits vor Therapiebeginn eine Aussage über einen künftigen Therapieerfolg ermöglichen könnten (so genannte „Prädiktoren“).

Letztendlich soll mit dieser Arbeit ein Beitrag zum besseren Verständnis der Situation geleistet werden, warum die bisherigen Studien zur Schmerztherapie bei Patienten mit Spannungskopfschmerz und Migräne so diskrepant ausfallen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die vorliegende Arbeit ist eine Anwendungsbeobachtung eines Kollektivs von 67 „ausbehandelten“ Patienten, die eine mindestens zweijährige Kopfschmerzanamnese aufwiesen und bei denen nach multiplen Therapie- und Heilversuchen sonst üblicher Art (Medikamentöse Akuttherapie und Prophylaxe, Analgetika, Physiotherapie, Infiltration, Muskelrelaxation, bis hin zu alternativmedizinischen Ansätzen) kein befriedigender Heilerfolg erzielt werden konnte (Blumenfeld 2003). Die Patienten wurden konsekutiv rekrutiert.

An der Studie nahmen 67 Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren teil (MW 47 Jahre), davon 45 Frauen (67,2%) und 22 Männer (32,8%).

Von 67 Patienten wurden 24 (35,8%) als reine Spannungskopfschmerzpatienten definiert, 6 (9%) Patienten als reine Migränepatienten und 34 (50,7%) als Patienten, bei denen ein Mischbild dieser beiden Diagnosen vorliegt. Drei Patienten (4,5%) konnten keiner eindeutigen Diagnose zugeschrieben werden.

Patienten, die sowohl unter Migräne als auch unter Spannungskopfschmerz leiden, wurden anhand einer „Hauptdiagnose“ weiter unterteilt. Diese Einteilung richtete sich nach der Diagnose, in der die Beschwerden überwiegen. Nach dieser Aufteilung ergibt sich eine Spannungskopf-

schmerzuntergruppe (58,2%, n=39) und eine Migräneuntergruppe (37,3%, n=25).

2.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Untersuchung war lediglich, dass bei den Patienten eine Migräne mit oder ohne Aura und/oder ein frequenter episodischer Spannungskopfschmerz oder chronischer Spannungskopfschmerz, klassifiziert gemäß der zweiten Edition der International Classification of Headache Disorders von 2004 (siehe Anhang 4) vorlag. Weiterhin sollten der Patient voll geschäftsfähig, compliant und in der Lage sein, ein Kopfschmerztagebuch führen zu können.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien bildeten das Vorliegen anderer Kopfschmerzformen, Schwangerschaft und Stillzeit, schwerwiegende psychische Erkrankungen, Minderjährigkeit und ein Alter von mehr als 80 Jahren sowie eine Vorbehandlung mit Botulinumtoxin. Des Weiteren wurden Patienten mit den für eine Behandlung mit Botulinumtoxin üblichen Kontraindikationen (Vorliegen von Myasthenia gravis, Lambert-Eaton Syndrom oder anderen neuromuskulären Erkrankungen) ausgeschlossen.

Nach einer ausführlichen Aufklärung der Patienten über die Therapie und Ablauf der Anwendungsbeobachtung gaben die Probanden anschließend ihr schriftliches Einverständnis.

2.2 Durchführung einer Einzelinjektion

2.2.1 Verwandte Präparate

Bei den Injektionen wurde sowohl das Präparat Botox® als auch das Präparat Dysport® eingesetzt. Die meisten Patienten erhielten nur Injektionen eines der Präparate, bei wenigen wurden beide eingesetzt, jedoch nie gleichzeitig in einer Sitzung. Die Anwendung erfolgte als Ultima ratio-Therapie und „Off-Label-Use“, da die Behandlung mit Botulinumtoxin bei Kopfschmerzen trotz zahlreicher Studien bisher vom BFAM nicht als für die regelkostenpflichtige Behandlung zugelassen wurde (Loder 2004).

Die Patienten müssen die zusätzlich zur Injektion oral eingenommenen Medikamente sorgfältig im Schmerztagebuch dokumentieren. Es wurde die systematische Medikamentenreduktion untersucht, was trotz eines fehlenden Vorlaufs möglich war.

2.2.2 Dysport®

Dysport® lag in Violen à 500 MU vor. Eine Viole wurde in 1,25 ml 0,9%iger steriler Kochsalzlösung aufgezogen. Die Injektion erfolgte mit 1 ml Insulinspritzen, da diese eine gut lesbare Graduierung mit 40 Teilstrichen besitzen. Die Verdünnung mit der Kochsalzlösung war so gewählt, dass das zu einem Teilstrich gehörende Volumen der Injektionslösung 10 MU Dysport® enthielt.

Injiziert wurden üblicherweise pro Injektionsstelle 10 MU. In „Tender-“, oder „Triggerpunkte“ wurden 2 Teilstriche, entsprechend 20 MU, appliziert. Tender- oder Triggerpunkte sind Stellen in der Muskulatur oder im Bereich der Sehnenansätze, deren Berührung schmerzhaft ist und denen bei der Kopfschmerzentstehung eine wichtige Rolle zugeschrieben wird (siehe Anhang 4, Punkt 2.2.6.). Pro Viole konnten also maximal 50 Punkte injiziert werden.

2.2.3 Botox®

Botox® lag in Violen à 100 MU vor. Eine Viole wurde in 1 ml 0,9%iger steriler Kochsalzlösung aufgezogen. Bei Verwendung der oben angegebenen Spritzen entsprach das einem Teilstrich entsprechende Volumen 2,5 MU Botox®. Injiziert wurden üblicherweise 2,5 MU Botox® pro Injektionsstelle und in Tender- oder Triggerpunkte 5 MU. Pro Viole konnten somit maximal 40 Punkte mit 1 Phiole Botox® injiziert werden.

2.2.4 Dosisfindung

Die Gesamtdosis sowie auch die pro Triggerpunkt applizierte Toxindosis wurden vor jeder Injektion individuell neu festgelegt. Pro Einzelinjektion variierte die Gesamtdosis zwischen 25 MU und 200 MU für Botox und 125 MU und 1000 MU für Dysport.

Bei der Dosisfindung wird berücksichtigt, dass die Menge des injizierten Toxins nicht zu groß sein darf. Dies ist wichtig, um Nebenwirkungen wie Kopfhalteschwäche oder Ptosen vorzubeugen, wenn im Nacken- respektive Augenbereich injiziert wurde. Diese treten bei hohen Dosen vermehrt auf und um zu verhindern, dass sich Antikörper gegen das Toxin bilden, die zu einer Resistenz gegenüber dem Toxin führen würden.

2.2.5 Spritzen

Um möglichst atraumatisch zu injizieren, werden 30G-Kanülen verwendet. Wenn möglich erfolgt die Injektion in die Muskulatur des Kopfbereichs, da sich das Toxin dort deutlich besser verteilt und schmerzfreier zu applizieren ist als in der harten Kopfhaut. Selbst die Injektion von 0.025 ml (entspricht einem Teilstrich der 30G-Spritze) führt bereits zu einer deutlichen Vorbuckelung der Kopfhaut und kann bei der Empfindlichkeit der Kopfhaut von Kopfschmerzpatienten eine Kopfschmerzattacke auslösen.

2.2.6 Injektionsschema

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach einem Grundschemata in Verbindung mit dem „follow-the-pain-approach“, bei welchem die Dosierungen und Injektionsorte bei jeder Sitzung neu und nach individuellen Bedürfnissen variiert werden (Blumenfeld 2003). Dies unterscheidet die vorliegende Untersuchung von zahlreichen Studien, bei denen ein fixes Standardinjektionsschema angewendet wurde.

In-vivo-Studien (im Rahmen von Tierexperimenten) wie die von Simons und Mense (2003) legen nahe, dass es im Skelettmuskel so genannte myofasziale Triggerpunkte gibt. Diese sind extrem leicht zu irritierende „Tender points“ und setzen z.B. bei Manipulation exzessiv Acetylcholin frei, was zu einer vermehrten Kontraktur der Muskelfasern und Segmentverkürzung von Sarkomeren führt (Mense und Simons 2001, Mense 2004, Simons und Mense 2003, Behmand et al. 2003). Die Injektionen erfolgten in diese Triggerpunkte in der Annahme, an einem möglichen „Ursprungsort“ der vermehrten Kontraktion anzusetzen und die Therapie hierdurch zu optimieren.

Um das Injektionsschema anzupassen, wurde zunächst bei jedem Patienten eine detaillierte Schmerzanamnese erhoben und die Tender- oder Triggerpunkte des Patienten durch Befragung und Palpation aufgesucht, in welche anschließend das Toxin injiziert wurde. Solche Triggerpunkte lagen von Patient zu Patient variierend in den Muskeln M.trapezius, M.splenius capitis, M.semispinalis capitis, M.occipitalis, M.sternocleidomastoideus, M.temporalis, M.frontalis, M. corrugator superciliae, M.rectus capitis, M. levator scapulae sowie Mm. scalenus anterior, medius und posterior.

Die Abbildungen 2a und b zeigen, wo die Prädilektionsstellen des Grundschemas für eine Injektion im Kopfbereich liegen. In Abbildung 4 werden die bevorzugten Stellen bei Injektionen im Nackenbereich aufgezeigt. Es sei aber noch einmal betont, dass dieses Grundschema nach den Bedürfnissen der Patienten variiert wurde. Diese im Grundschema bevorzugten Stellen liegen dicht an einer der Hauptschmerzstraßen, die Simpson mit seinen Tafeln charakterisiert hat (Mense und Simons 2001; siehe auch Abbildung 3).

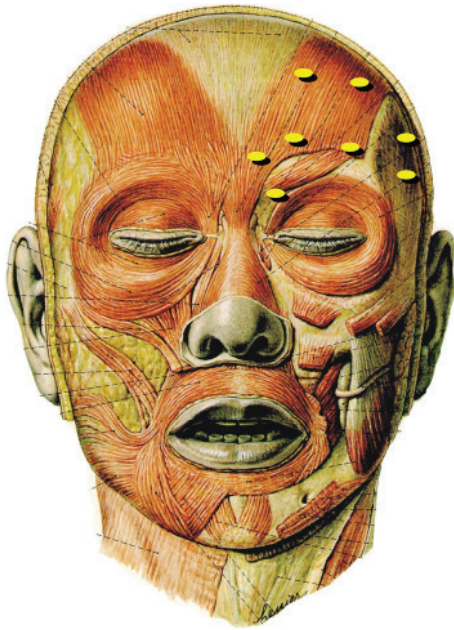


Abbildung 2 a): Grundschemata für die Injektionsbehandlung im Kopfbereich, a): frontale Ansicht (Abbildungen modifiziert nach Putz, Pabst 1993 Sobotta)

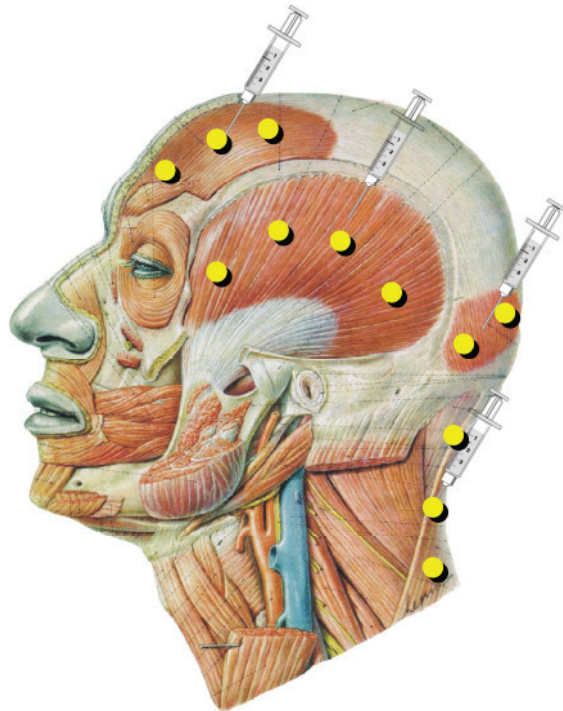


Abbildung 2 b): Grundschemata für die Injektionsbehandlung im Kopfbereich, b): seitliche Ansicht (Abbildungen modifiziert nach Putz, Pabst 1993 Sobotta)

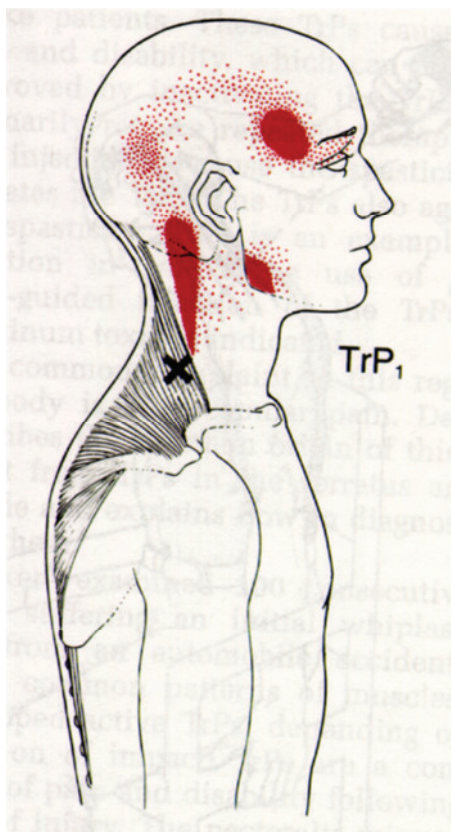


Abbildung 3: Eine der Hauptschmerzstraßen im Nacken-Kopfbereich laut Simpsonsche Tafeln markiert Sehnenansätze des M. frontalis, temporalis, sternocleidomastoideus und masseter (aus Muscle Pain von Mense und Simons 2001)

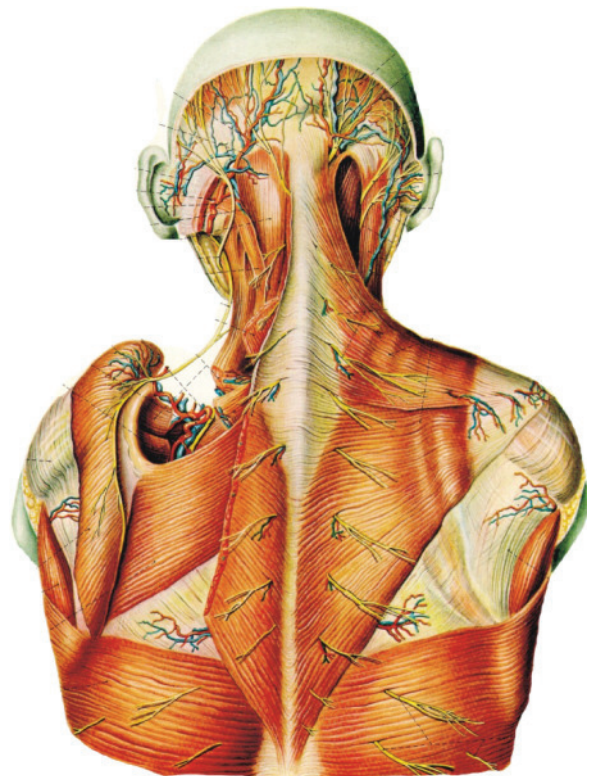


Abbildung 4: Die bevorzugten Stellen bei Injektionen im Nackenbereich (Abbildung modifiziert nach Putz, Pabst 1993 Sobotta)

Die Injektionen erfolgen in die Muskulatur, damit eine Entspannung derselben erzielt wird. Um eine gute Verteilung des Toxins zu gewährleisten, wird überwiegend in den Muskelbauch injiziert. Man geht davon aus, dass Botulinumtoxin wegen seiner Größe nur eine geringe Diffusionsstrecke, die auf 1,5 cm geschätzt wird, zurücklegt (Spiess 2005).

2.3 Durchführung von Folgeinjektionen

Bei allen Folgeinjektionen wird die Dosis individuell angepasst. Sie richtet sich nach den Angaben der Patienten bezüglich der Besserung der Beschwerden, eventuell entstandener Atrophien und Nebenwirkungen.

2.3.1 Behandlungszyklus und Gesamtbehandlungsdauer

Ein Behandlungszyklus wird bemessen vom Tag der Injektion des Toxins bis zum Tag vor der nächsten Injektion und hat in der vorliegenden Arbeit eine durchschnittliche Länge von 91, 72 Tagen (Minimum 30 und Maximum 121,5 Tage). Bei der Wahl der Zykluslänge wird ein Intervall von circa 3 Monaten angestrebt. Das Intervall soll lang genug sein, um die Wirkdauer des Botulinumtoxins optimal auszunutzen, den Patienten keine unnötigen Injektionen zuzumuten und den Medikamentenverbrauch gering zu halten. Außerdem ist die Wahl eines relativ langen Intervalls nötig, um dem Risiko einer Immunitätsentwicklung vorzubeugen, welches bei sehr kurzen Injektionsintervallen vergrößert ist (Spiess 2005).

Ziel der Arbeit war es, einen Therapieverlauf über vier Zyklen zu dokumentieren. Da einige Patienten die Therapie schon vor dem vierten Zyklus abbrechen oder nicht mehr an der Dokumentation teilnahmen, betrug die durchschnittliche Länge der dokumentierten Behandlungsdauer 288 Tage (Minimum 30 und Maximum 437 Tage).

2.4 Dokumentation

Die Daten der Studie rekrutieren sich aus den Angaben der Patienten in Form eines Schmerztagebuches und eines Fragebogens sowie aus der ärztlichen Dokumentation in Form von Patientenakten. Alle drei Quellen zusammen bilden die Grundlage für die Auswertung der Entwicklung der

Kopfschmerzintensität, des Medikamentenverbrauchs sowie aller weiteren untersuchten Punkte.

Die Patientenakten werden vom behandelnden Arzt geführt und dokumentieren jeden Besuch der Patienten. Erfasst werden hierin neben der Erstanamnese die Injektionsschemata der einzelnen Zyklen, Veränderung in der Zusatzmedikation, Verbesserungen und Verschlechterung der Schmerzen und aufgetretene Nebenwirkungen wie beispielsweise Atrophien.

2.4.1 Tagebuch

Während des gesamten Zeitraums der Studie dokumentieren die Patienten täglich ihre Schmerzen anhand eines bereits bei der zervikalen Dystonie eingesetzten und erprobten Schmerztagebuches. Von 67 Patienten füllten insgesamt 51 Patienten regelmäßig das Tagebuch aus. Dies entspricht einem Prozentsatz von 76,2%.

Die Patienten trugen jeden Tag eine (für den Tag) repräsentative Schmerzstärke in ihr Tagebuch ein, in dem sich eine Skala mit 5%-Schritten und einer maximalen Schmerzstärke von 100% findet. Neben der Schmerzstärke dokumentierten die Patienten auch die täglich zusätzlich eingenommene Schmerzmedikation.

Ein Beispiel für das Tagebuch findet sich im Anhang 5.

2.4.2 Fragebogen

Der Fragebogen wurde eigens für spezifische Fragestellungen in dieser Anwendungsbeobachtung entworfen.

In ihm sollten die Patienten vor allem den Therapieerfolg anhand unterschiedlicher Fragen bewerten. Weiterhin sollten Patienten ihre Empfindungen bezüglich der Injektionen, die Reduktion ihrer Medikamente, ihre Nebenwirkungen, ihren Schmerzmittelkonsum und dessen Veränderung unter der Therapie sowie die unterschiedliche Wirkung auf ihren Spannungskopfschmerz oder Migräne beurteilen. Ein Beispiel für einen Fragebogen findet sich im Anhang 6.

Von 67 Patienten füllten insgesamt 52 Patienten den Fragebogen aus. Dies entspricht einem Prozentsatz von 77,6%.

Mit Hilfe der Schmerztagebücher wurde eine kurzfristige und kontinuierliche Abfrage des Behandlungserfolges vorgenommen, mit Hilfe des Fragebogens einmal gegen Ende der gesamten Injektionsbehandlung.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Zielsetzung, die Hypothese zu testen, dass sich die Kopfschmerzintensität unter konsequenter Botulinumtoxin-Therapie über ein Jahr ähnlich gut bessert wie die Kopfposition bei zervikaler Dystonie. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich die Verbesserung der Symptome im Schmerztagebuch beim individuellen Verlauf mit den subjektiven Angaben aus den Fragebögen deckt.

Um die Wirkung der Botulinumtoxininjektionen auf die Patienten beurteilen zu können, wurden in dieser Anwendungsbeobachtung zwei unterschiedliche Messinstrumente verwendet, die sich gegenseitig in ihrer Aussage ergänzen und unterstützen sollten. Zum einen war dies das Tagebuch, zum anderen der eigens entworfene Fragebogen. Während sowohl der Eintrag der Kopfschmerzstärke in das Tagebuch als auch die Beurteilung der Therapie anhand des Fragebogens eine eher subjektive Beurteilung der Therapie waren, so war der Medikamentenkonsum als ein tendenziell leichter objektivierbares Kriterium der Schmerzentwicklung anzusehen.

Die meisten Patienten hatten die ersten vier Behandlungszyklen bzw. ihre gesamte Behandlung bereits abgeschlossen, als sie den Fragebogen ausfüllten.

In unserer Auswertung wählten wir die Regressionsgerade bzw. der Regressionskoeffizient als Maß für die Abnahme der Kopfschmerzen. Diese Wahl erscheint gerechtfertigt, da sie einerseits eine individuelle Entwicklung des Schmerzempfindens wiedergibt, andererseits durch die Angabe in Prozent eine relative Vergleichbarkeit der Resultate liefert.

Eine wichtige Überlegung zum Vorgehen bei der statistischen Auswertung der Daten dieser Anwendungsbeobachtung war die kritische Auseinandersetzung mit den bisher durchgeführten Studien, deren Methoden und

Ergebnissen. Hierbei galt es zu hinterfragen, warum viele der bis dato veröffentlichten Studien negative Ergebnisse aufweisen. Neben anderen möglichen Einflussfaktoren konnten Probleme in der statistischen Auswertung bzw. bei der Wahl der Auswertungsmethoden und der „Aufbereitung“ des auszuwertenden Datenmaterials zu negativen Ergebnissen geführt haben (siehe Kapitel 4, „Diskussion“).

Bei einer Vorauswertung der Daten dieser Anwendungsbeobachtung machten wir die Beobachtung, dass die Kopfschmerzen in jedem Zyklus in einer gleichartigen Form verlaufen, welche jedoch durch die Variabilität der Zykluslängen der Patienten „verwischt“ wird. Um diesen Störfaktor am Anfang oder Ende der Zyklen zu reduzieren und eine Verzerrung des Therapieverlaufs zu verringern, wurden die Tagebuchdaten daher bei jedem Behandlungszyklus nach 84 Tagen „abgeschnitten“, wobei die Werte der letzten 6 Tage des Zyklus aufgrund der Mittelung rechnerisch wegfallen. Die Auswahl des Zeitraums von 84 Tagen basierte auf therapeutischen Erfahrungen bezüglich der Wirkdauer von Botulinumtoxin. Anschließend wurden die Zyklen aneinandergereiht.

Die „Beschneidung“ der Tagebuchdaten erfolgte mit dem Ziel, sich bei der Auswertung auf den Teil der Daten zu konzentrieren, die gewissermaßen den „Kern“ der Behandlung widerspiegeln.

2.5.1 Ablauf der statistischen Auswertung

Zunächst erfolgt ein Test nach Spearman-Rho auf nichtparametrische Korrelation für das gesamte Patientenkollektiv. Dann wird die gleiche Testung für Patienten mit drei oder vier Zyklen vorgenommen.

Hiernach werden mehrere Parameter mit einer univariaten „Oneway Anova“-Analyse auf ihren Zusammenhang hin untersucht. Dieses Verfahren ist ein erster Schritt in der genaueren Eingrenzung auf eine Gruppe von Patienten, die von der Therapie profitieren könnte.

Im Anschluss wird ein Rangkorrelation-Test nach Kendall-Tau-b durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen den Merkmalen zu quantifizieren. Der Test wird sowohl mit den Daten des Gesamtkollektivs als auch mit den Daten von Patienten mit drei oder vier Zyklen ausgeführt.

Abschließend werden die Daten in Chi-Quadrat-Tests auf den Zusammenhang von mehreren Parametern hin analysiert.

Die Definitionen der einzelnen Parameter der Auswertung sollen im Folgenden besprochen werden.

2.5.2 Definition der Auswertungsparameter

Die Auswertung der Daten erfolgt nach mehreren Parametern, die im Folgenden näher erläutert werden sollen und zur besseren Übersicht in alphabetischer Reihenfolge dargestellt sind (siehe auch beispielhafter Fragebogen im Anhang). Neben den nachfolgend genannten Gesichtspunkten umfassen diese auch Alter, Geschlecht und Behandlungsdauer der Patienten.

Als „Behandlungsdauer“ ist die Anzahl der Tage definiert, an denen ein Tagebuch ausgefüllt wurde.

Der „Fragebogen-Score“ ist definiert als ein Maß für die Antwort auf Frage 5. des Fragebogens, in der die Patienten den Erfolg der Injektionen innerhalb des letzten Jahres in Worten beurteilen sollten. Bei einer positiven Bewertung fällt er größer, bei einer negativen kleiner aus.

Patienten werden als „Fragebogen-Responder“ definiert, wenn sie die erste Frage des Fragebogens mit „ja“ beantworten und bei der zweiten Frage einen Therapieerfolg von mehr als 20% angeben, andernfalls sind die „Fragebogen-Non-Responder“.

Zur Verbesserung der Anschaulichkeit wird die Diagnose in vereinfachter Form in die Berechnung einbezogen. Die einzelnen Untergruppen (s. International Headache Classification im Anhang) werden in zwei „Hauptdiagnosen“ unterteilt: Migräne und Spannungskopfschmerz. Wenn ein Patient unter einem Mischbild der beiden Diagnosen leidet, wird er der Diagnose zugeordnet, in der seine Beschwerden überwiegen (s. Methoden).

Die „Korrelation Schmerzen-Medikamente“ ist ein Maß für die Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme und Schmerzen. Sie ergibt sich durch Korrelation des Tagebuchverlaufs (gemittelter Schmerz über eine Woche mit floating average) mit dem Verlauf der Medikamenteneinnahme (je ein

gemittelter Wert pro Woche). Ist die Korrelation hoch, spricht dies für eine enge Koppelung von Schmerzen und Medikamenten. In einem solchen Fall nehmen die Patienten ihre Medikation überwiegend bei Schmerzen ein und reduzieren diese wieder, wenn die Schmerzen nachlassen. Eine geringe Korrelation spricht hingegen eher für eine „Entkoppelung“ der Medikamenteneinnahme von den Schmerzen.

Der Begriff „Medikamente pro Tag“ steht für die von den Patienten durchschnittlich eingenommenen Medikamente pro Tag in Prozent der in dem gesamten Therapieverlauf eingenommenen Maximaldosis.

Entscheidungskriterium für die Klassifikation als „Tagebuch-Responder“ ist die Korrelation des Tagebuchverlaufs mit der Zeit. Ist diese negativ, gilt der Patient als „Tagebuch-Responder“, wenn sie positiv ist als „Tagebuch-Non-Responder“.

Der Begriff „Tagebuchscore“ gibt den Regressionskoeffizienten des individuellen Tagebuchverlaufs wieder und ist somit ein Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie. Er kann sich, je nach Länge der dokumentierten Behandlung, auf bis zu vier Zyklen beziehen.

Unter dem Namen „Tagebuchscore nach dem ersten Zyklus“ wurde der Regressionskoeffizient des Kopfschmerzverlaufs während des ersten Zyklus als weiterer eigenständiger Parameter definiert.

Analog zum Tagebuchscore ist die „Veränderung der Medikamenteneinnahme“ definiert als der Regressionskoeffizient der Medikamenteneinnahme im Verlauf und ist somit ein Maß für die Entwicklung der Medikamenteneinnahme unter der Therapie.

Als „Veränderung der Medikamenteneinnahme nach dem ersten Zyklus“ wurde der Regressionskoeffizient des Verlaufs der Medikamenteneinnahme während des ersten Zyklus als eigenständiger Parameter definiert.

3 Ergebnisse

Um die Wirkung der Injektionstherapie auf das gesamte Patientenkollektiv beurteilen zu können, erscheint es sinnvoll, zunächst die Entwicklung von Kopfschmerzintensität und Medikamenteneinnahme unter der Therapie genauer zu untersuchen, da diese wichtige Größen zur Beurteilung des Therapieerfolgs sind. Anschließend werden auch die Angaben aus dem Fragebogen zur Bewertung des Therapieverlaufs analysiert.

Danach erfolgte eine weitere Analyse der Daten nach Aufspaltung der Patienten in Responder und Non-Responder und schließlich eine Untersuchung auf mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen untersuchten Parametern im Einzelfall und bei bestimmten Gruppen.

3.1 Wirkung der Botulinumtoxininjektionen auf das gesamte Patientenkollektiv

Primäres Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es nachzuweisen, ob Botulinumtoxininjektionen die Kopfschmerzen im Gesamtkollektiv reduzieren und ob diese Wirkung trotz der Unterschiede der Diagnosen der Patienten belegbar ist.

3.1.1 Die Entwicklung der Schmerzstärke im Tagebuch

3.1.1.1 Inhomogenität des Ansprechverhaltens der Patienten auf Botulinumtoxininjektionen

Zunächst werden die Daten aller Patienten ausgewertet, die während der Behandlung ein Kopfschmerztagebuch geführt haben. Dies ist bei 51 Patienten der Fall. Auch Daten von Patienten, die ihre Behandlung nur zum Teil dokumentiert hatten, die den Fragebogen nicht ausgefüllt hatten oder bei denen mehrere Diagnosen vorlagen, werden bei der Auswertung eingeschlossen, um eine „Wirkung“ auf das Gesamtkollektiv nachzuweisen.

In einer ersten Auswertung werden alle verfügbaren Daten der Patienten (ohne irgendeine Datenmanipulation) analysiert. Es zeigt sich, dass eine signifikante Korrelation nach Pearson ($p < 0,01$, 2-seitig) der Kopfschmerzrohdaten mit der Zeit besteht. Die Korrelationen sind auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. Bei einer Darstellung mit einer Skala von 0-45% stellt sich die Entwicklung der Schmerzen noch sehr viel anschaulicher dar. Das Kopfschmerzniveau sinkt innerhalb von 365 Tagen von circa 34% auf circa 25% (siehe Abbildung 5).

In einem nächsten Schritt werden die Regressionsgeraden zwischen Kopfschmerzintensität und Zeit der Behandlung für jeden Patienten berechnet, der ein Schmerztagebuch geführt hat.

In einer zweiten Darstellung dieser Daten wird die Kopfschmerzstärke gemittelt über alle Patienten für jeden einzelnen Tag berechnet (siehe Abbildung 6). Hierzu werden die einzelnen Einträge jeweils durch die Anzahl der Patienten geteilt, die an diesem Tag eine Eintragung gemacht hatte. Auf diese Weise ergibt sich ein Mittelwert pro Tag über alle Patienten. Eine solche Auswertung wird für 365 aufeinander folgende Tage fortgeführt und anschließend die Regressionsgerade berechnet.

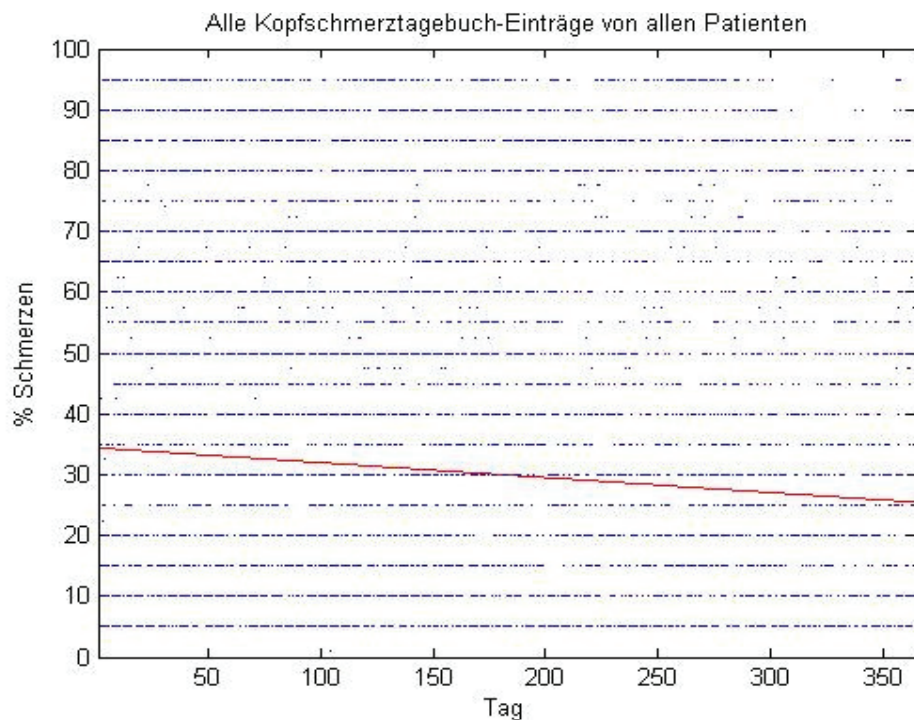


Abbildung 5: Die signifikante Korrelation der Rohdaten mit der Zeit lässt sich an der Regressionsgeraden ablesen und ist an dem Ausdünnen der Daten in der rechten oberen Ecke zu erkennen

Um zu überprüfen, ob sich die Kopfschmerzstärke aller Patienten insgesamt verbessert, wird der Zusammenhang vom Verlauf der Kopfschmerzrohdaten und der Zeit überprüft.

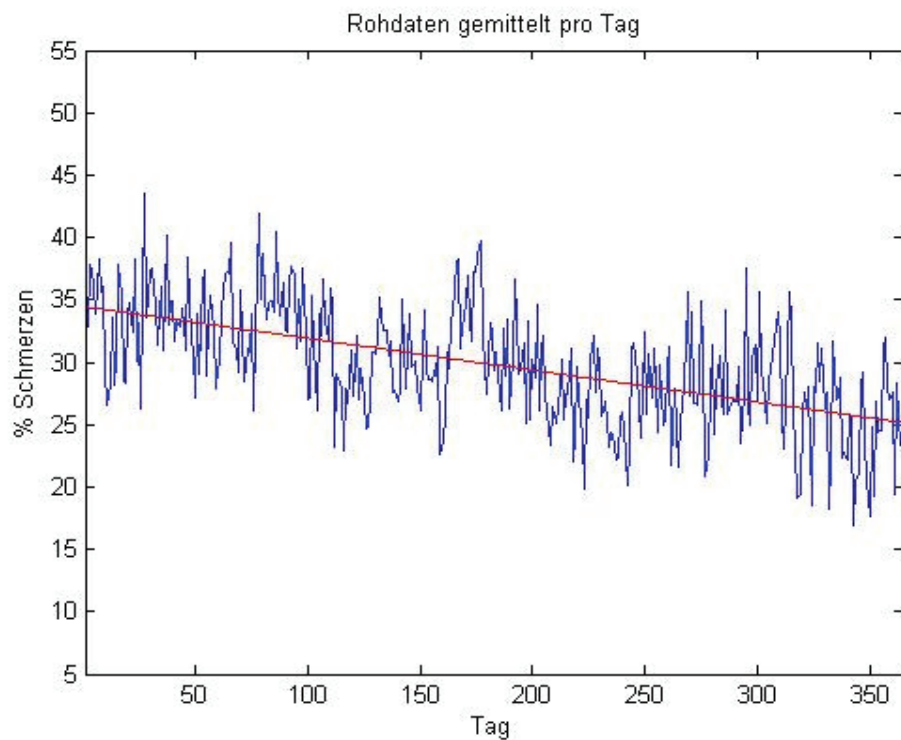


Abbildung 6: Signifikanter Abfall der Kopfschmerzmittelwerte pro des Gesamtkollektivs über den Gesamtbehandlungszeitraum von 1 Jahr

Ein T-Test ergibt, dass die Mittelwerte der individuellen Regressionsgeraden des Kopfschmerzverlaufes nicht signifikant von null abweichen. Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Gruppe der Patienten, die mindestens drei oder vier Zyklen lang behandelt wurden (0,899 bzw. 0,24). Diese Analyse zeigt folglich weder im Gesamtkollektiv noch in der Gruppe der Patienten mit drei oder vier Zyklen eine signifikante Veränderung der Kopfschmerzen, aber die Tendenz zu einer Signifikanz mit der Zeit ist offensichtlich.

Für die Gruppe der „Fragebogen-Responder“ (Definition s. 2.5.2) gilt: Auch hier weichen die Mittelwerte der Regressionsgeraden nicht signifikant von null ab (0,956). Für die Gruppe der „Tagebuch-Responder“ (Definition s. 2.5.2) besteht jedoch ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$). Dies ist angesichts unserer Definition eines Responders zu erwarten.

Angesichts dieser Diskrepanzen stellt sich die Frage, ob überhaupt die statistischen Voraussetzungen für die Anwendung des „simplen“ T-Tests gegeben waren. Tatsächlich zeigt sich im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zu den Steigungen der Regressionsgeraden, dass eine signifikant von der Normalverteilung abweichende Verteilung der Steigungen der Regressionsgeraden aller Patienten (einseitige Signifikanz: 0,036) vorliegt. Dies weist darauf hin, dass das Gesamtkollektiv nicht homogen auf die Botulinumtoxininjektionen reagiert, sondern dass deutliche Unterschiede bestehen, die zweite detaillierte Analyse dient dazu, diese Inhomogenität im Ansprechen auf BTX zu erklären.

3.1.2 Responder und Non-Responder

Die klinische Erfahrung zeigt, dass sich die Kopfschmerzen bei vielen Patienten durch die Botulinumtoxininjektionen stark bessern und dass es in einigen Fällen sogar zu einer kompletten Beschwerdefreiheit kommt. Bei einer Vorauswertung der Daten fällt bei Betrachtung der individuellen Verläufe der Kopfschmerzstärke auf, dass die Ansprache der Patienten auf die Therapie häufig entweder sehr gut oder überhaupt nicht vorhanden ist. Abbildung 7 ist das Beispiel eines Responders mit einer kontinuierlichen

Abnahme der Schmerzintensität bis auf eine geringfügige Restsymptomatik.

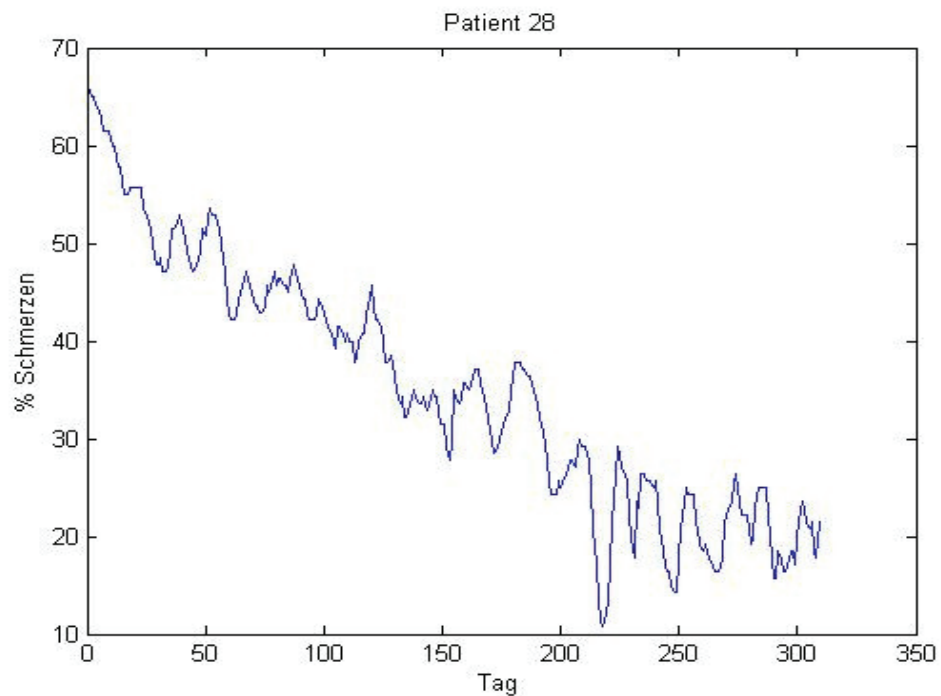


Abbildung 7: Beispiel für einen Responder

Abbildung 8 zeigt ein Beispiel für einen Non-Responder, der nach einem initial ausgeprägten Placebo-Effekt keine deutliche Veränderung der Kopfschmerzintensität verspürt.

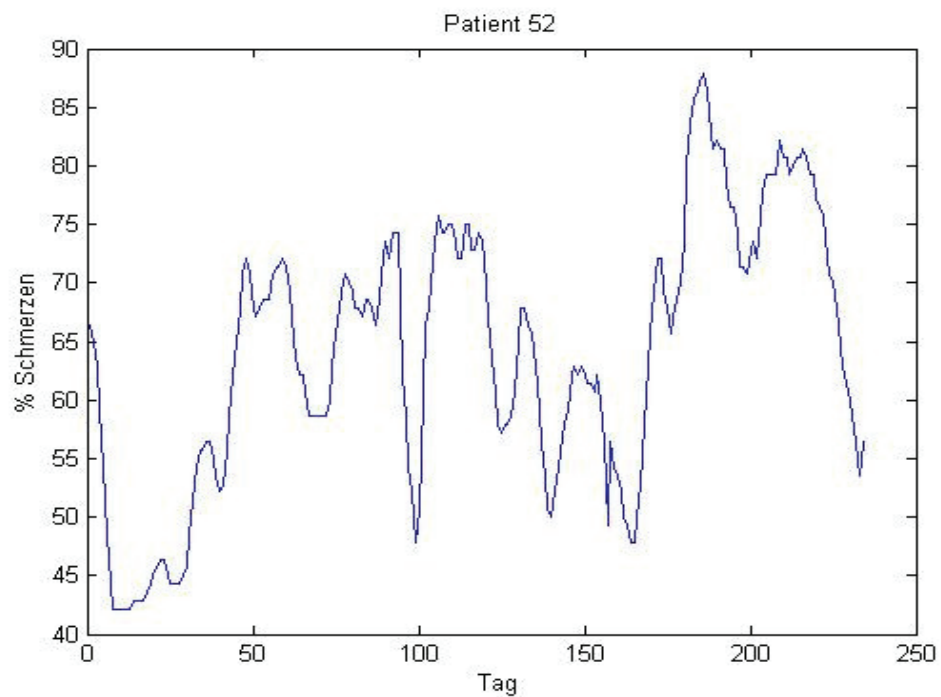


Abbildung 8: Beispiel für einen Non-Responder

Eine mögliche Erklärung für die starke Diskrepanz im individuellen Ansprechen auf die Therapie wäre, dass es bei der Therapie mit Botulinumtoxininjektionen „Responder“ und „Non-Responder“ gibt, also Individuen, bei denen nach Aufnahme des Toxins eine entsprechende pharmakologische Wirkung erfolgt (Responder) oder eben nicht (Non-Responder). Dieses Konzept ist schon in vielen anderen Studien zum Thema aufgegriffen worden (z.B. Eross et al. 2005).

Wenn man von einem Responder/Non-Responder-Konzept reden möchte, stellt sich die Frage, welche Kriterien zur Beurteilung einer pharmakologischen Wirkung, im Sinne einer Differenzierung zwischen Responder und Non-Responder, herangezogen werden sollen.

3.1.2.1 Allgemeine Definition von „Responder“ und „Non-Responder“

Prinzipiell kann ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne eines Responder-Non-Responder-Konzeptes an sehr vielen unterschiedlichen Parametern festgemacht werden. Als sinnvollstes Maß für ein Ansprechen auf die Therapie erscheint die Entwicklung der Kopfschmerzintensität unter der Therapie im Tagebuch, weil die Eintragungen täglich erfolgen und somit eine kontinuierliche Aussage über den Therapieverlauf erlauben. Aus diesem Grund wurde für die Definition der Begriffe „Responder“ bzw. „Non-Responder“ die Kopfschmerzintensitätsentwicklung als Entscheidungskriterium herangezogen, insbesondere der Regressionskoeffizienten der individuellen Korrelation des Kopfschmerzverlaufes mit der Zeit. Der Regressionskoeffizient ist also in unserer statistischen Auswertung das Entscheidungskriterium für die Responder-Non-Responder-Einteilung. Wenn die Korrelation des Kopfschmerzverlaufs mit der Zeit negativ ausfällt, wird der Patient als „Tagebuch-Responder“ klassifiziert, wenn sie positiv oder gleich null ist als „Tagebuch-Non-Responder“ (s. o.).

3.1.2.2 Verteilung der Korrelationskoeffizienten

In einem Histogramm der Korrelationskoeffizienten findet sich ein Hinweis für eine Aufspaltung in eine Responder- und eine Non-Responder-Gruppe (siehe Abbildungen 9 und 10). Die Verteilung, die bereits oben als nicht normalverteilt getestet wurde ähnelt in ihrer Erscheinungsform einer bimo-

dalen Verteilung mit zwei Gruppen, wobei die eine über null (Non-Responder) und die anderen unter null (Responder) liegt. Der sichere statistische Nachweis einer bimodalen Verteilung ist schwierig und aufgrund der Größe des Patientenkollektivs kaum möglich.

Im Folgenden haben wir nicht den Pearson Korrelationskoeffizienten untersucht, sondern den Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten.

Im Test auf Normalverteilung der Spearman-Korrelations-Koeffizienten zeigt sich, dass die Korrelationskoeffizienten bestimmter Untergruppen nicht normalverteilt sind. Für die Patientengruppe mit 3 Therapiezyklen ergibt sich im Kolmogorov-Smirnov-Test („Goodness-of-Fit“-Test für eine Normalverteilung) ein statistisch signifikanter Wert als Zeichen für eine Abweichung von der Normalverteilung (0,032; einseitig signifikant). Bei Anwendung des gleichen Tests auf alle Patienten ergibt sich soeben kein signifikanter Wert (0,081). Nach der Auswertung finden sich in der Patientengruppe mit bis zu 3 Zyklen 57,8% Responder und 42,2% Non-Responder, in der Patientengruppe mit bis zu vier Zyklen 48,9% Responder und 51,1% Non-Responder.

Interessant ist aber, dass sich beim Vergleich der Verteilung der Daten von Patienten mit drei Zyklen (siehe Abbildung 9) mit denen von Patienten mit bis zu vier Zyklen (siehe Abbildung 10) eine Responder- und Non-Responder-Gruppe immer mehr im Sinne einer bimodalen Verteilung „herauszubilden“ scheinen, je länger die Behandlung fortgesetzt wird.

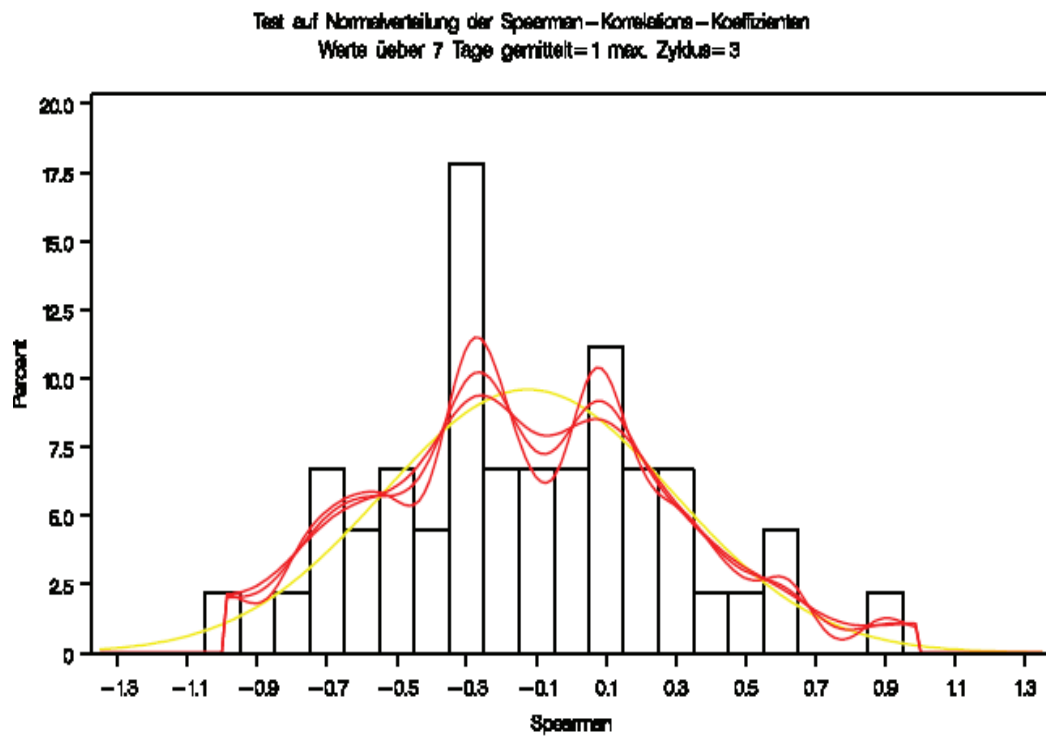


Abbildung 9: Die Verteilung der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten ist nicht normal verteilt (Patienten mit 3 Zyklen)

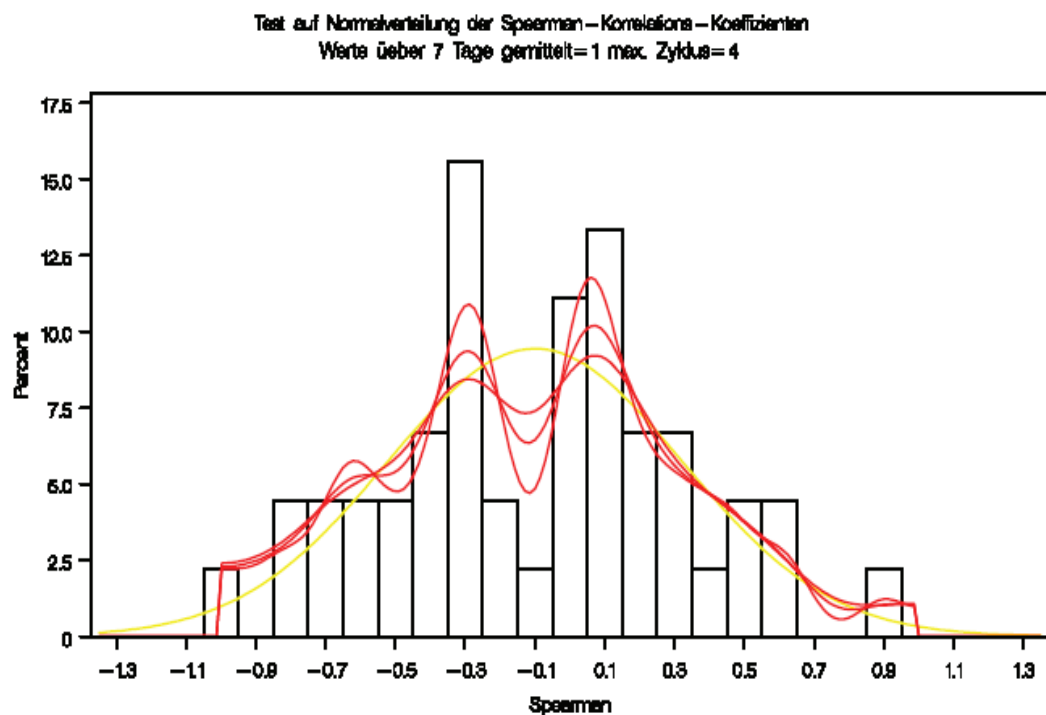


Abbildung 10: Die Verteilung der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten aller Patienten

Wenn alle Patienten und die Verläufe bis zu einem Jahr berücksichtigt werden, wird die Verteilung immer „bimodaler“, auch wenn sich das in der formellen Testung nicht widerspiegelt.

Auch diese Auswertung zeigt, wie hochproblematisch Datenanalysen sein können.

Da nach dem „Goodness of fit“-Test die Rang-Korrelations-Koeffizienten normalverteilt sind, sind die Voraussetzungen des T-Test gegeben.

Bei einem Student-T-Test hinsichtlich der Verteilung der Spearman Rangkorrelationskoeffizienten des Kopfschmerzverlaufs liegt in der Gruppe der Patienten mit vier Zyklen eine einseitige Signifikanz (0,0334) vor.

Dies ist in guter Übereinstimmung damit, dass die Rohdaten eine signifikante Abnahme gezeigt haben.

3.1.2.3 Ergebnisse der Klassifikation in Responder und Non-Responder nach dem Kopfschmerzverlauf

Bei der Einteilung in Responder und Non-Responder nach dem Verlauf der Kopfschmerzstärke im Tagebuch ergibt sich für unser Patientenkollektiv ein prozentualer Anteil von 54,9% (n=28) Respondern und 45,1% (n=23) Non-Respondern. Dies entspricht einer „1:1“-Verteilung, da im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Abweichung feststellbar ist.

Wenn man nun den Verlauf der Rohdaten getrennt für Responder und Non-Responder analysiert, findet man eine Reduktion der Kopfschmerzintensität von circa 37% auf circa 17% nach 365 Tagen (siehe Abbildung 11 und 12).

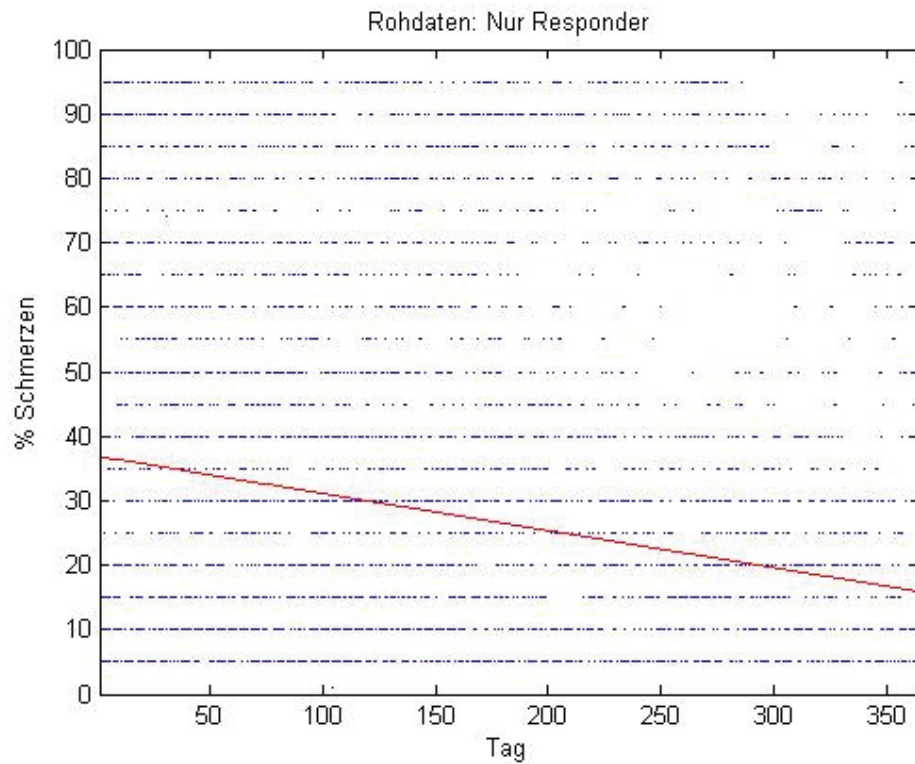


Abbildung 11: Hochsignifikante Reduktion der Kopfschmerzintensität über die Zeit in der Respondergruppe

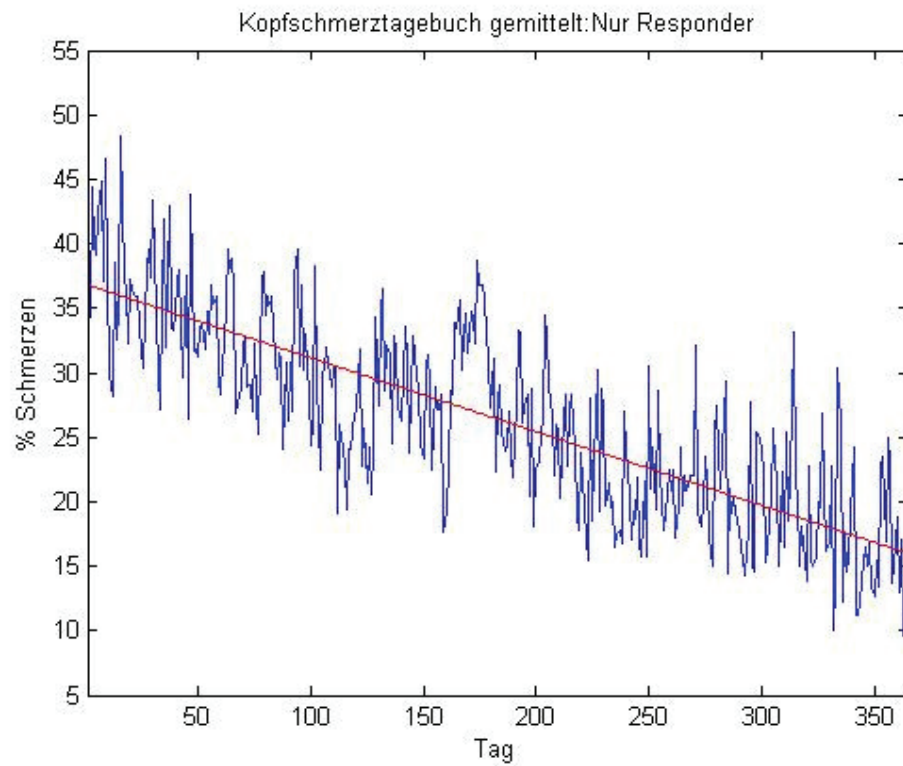


Abbildung 12: Hochsignifikante Reduktion der mittleren Kopfschmerzintensität pro Tag in der Respondergruppe

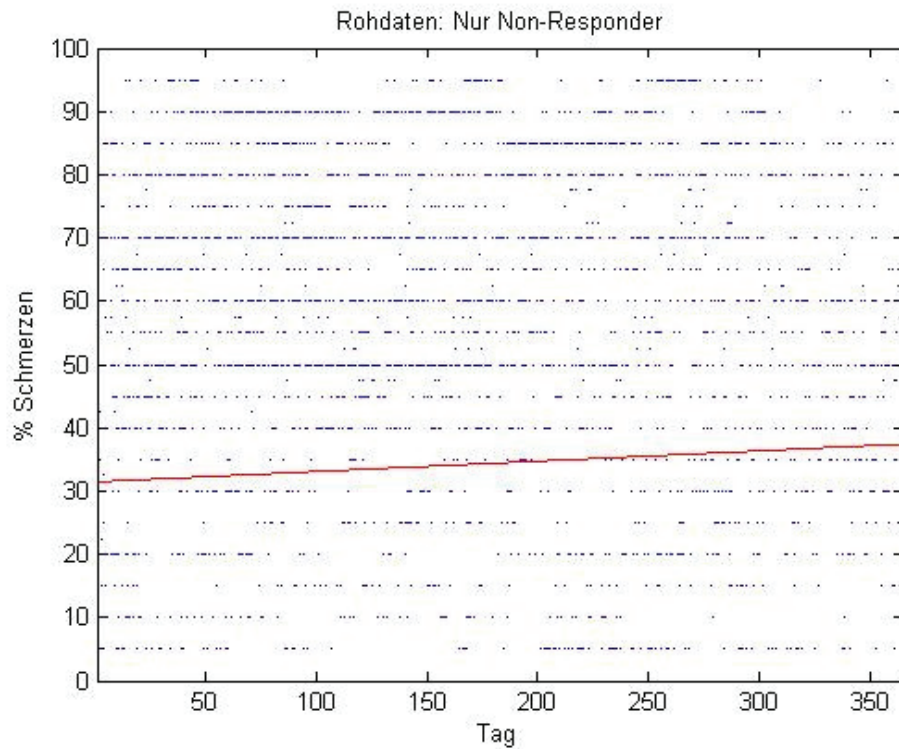


Abbildung 13: Diskrete (nicht signifikante) Zunahme der Kopfschmerzintensität in der Non-Responder-Gruppe

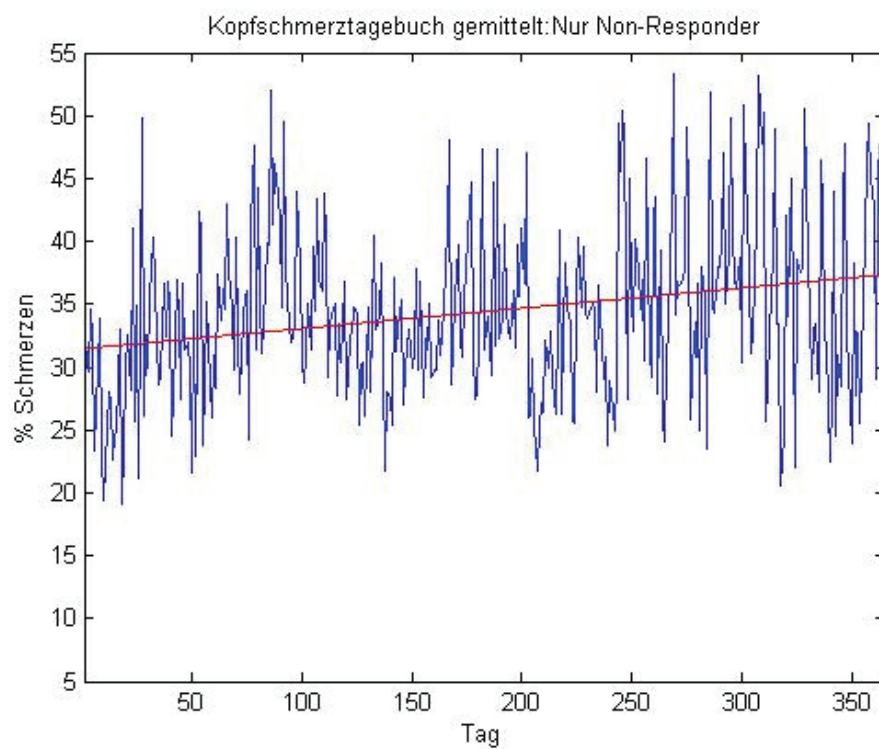


Abbildung 14: Diskrete (nicht signifikante) Zunahme der mittleren Kopfschmerzintensität pro Tag in der Non-Responder-Gruppe

Im Rohdatenverlauf der Non-Responder zeigt sich hingegen ein Anstieg der Schmerzen, der sich auf circa 5% (von 32% auf 37%, gemittelte Rohdaten) beläuft.

Ein T-Test ergibt, dass die Mittelwerte der Regressionsgeraden der Responder hochsignifikant (0,0) von null abweichen. Dieses Ergebnis ist zu erwarten, weil in unserer Einteilung die Regressionsgeraden negativ sein sollen.

3.1.3 Der charakteristische Schmerzverlauf innerhalb der Zyklen

Nachdem wir festgestellt haben, dass das Ansprechverhalten der Kopfschmerzpatienten auf die Botulinumtoxin-Therapie sehr unterschiedlich ist und das sich das Kollektiv ungefähr zur Hälfte aus Respondern und zur anderen Hälfte aus Non-Respondern zusammensetzt, wollen wir auf einen weiteren Faktor eingehen, der die statistische Analyse kompliziert macht. Das ist der Einfluss des Wirkungsablaufs einer Injektion.

Bereits bei einer Inspektion der individuellen Rohdaten fällt ein zyklusartiger Verlauf der Kopfschmerzstärke während der Behandlung auf. Um diesen weiter zu untersuchen, werden nur die Daten von Patienten ausgewertet, die über 3 oder 4 Behandlungszyklen therapiert wurden, um eine zeitliche Kontinuität der Daten zu gewährleisten. Wie bereits in den Methoden erläutert, werden die Zyklen auf eine Standardlänge gebracht und dann aneinandergereiht.

Dann werden die Daten gemittelt. Anschließend werden zyklusweise Regressionspolynome 2. Grades sowie ein quadratisches Polynom über alle Zyklen angepasst.

Tatsächlich sinkt die Kopfschmerzstärke bei dieser Auswertung im Sinne eines „staircase-effects“ (Relja 2000, Relja und Klepac 2001) stufenförmig von einem Zyklus zum anderen ab (siehe Abbildung 15).

Es ist klar zu erkennen, dass in einem neuen Behandlungszyklus die Kopfschmerzintensität über 3-6 Wochen abnimmt und dann wieder zunimmt. Dieser Ablauf der Wirkung von Botulinumtoxin ist so stark, dass er auch im Kollektiv nachweisbar ist. Dies ist aber, wie der Vergleich mit den Rohdaten zeigt, nur dann sichtbar, wenn die Daten aller Patienten zu Be-

ginn eines neuen Zyklus wieder synchronisiert werden. Wenn die Daten nicht zu Beginn eines neuen Zyklus synchronisiert werden, „verschmiert“ die unterschiedliche Zykluslänge den Einfluss der Injektionen. Da es unmittelbar nach einer Injektion zu einer Schmerzverstärkung kommen kann (wir haben dies bereits in den Methoden erwähnt, als besprochen wurde, dass das Volumen der Injektion möglichst klein gehalten werden sollte) ist die unterschiedliche Zykluslänge bei der Analyse über einen langen Zeitraum ein wichtiger Faktor, der die Variabilität der Daten wesentlich erhöht. Dies beweist, dass der Verlauf in der Datenanalyse berücksichtigt werden muss.

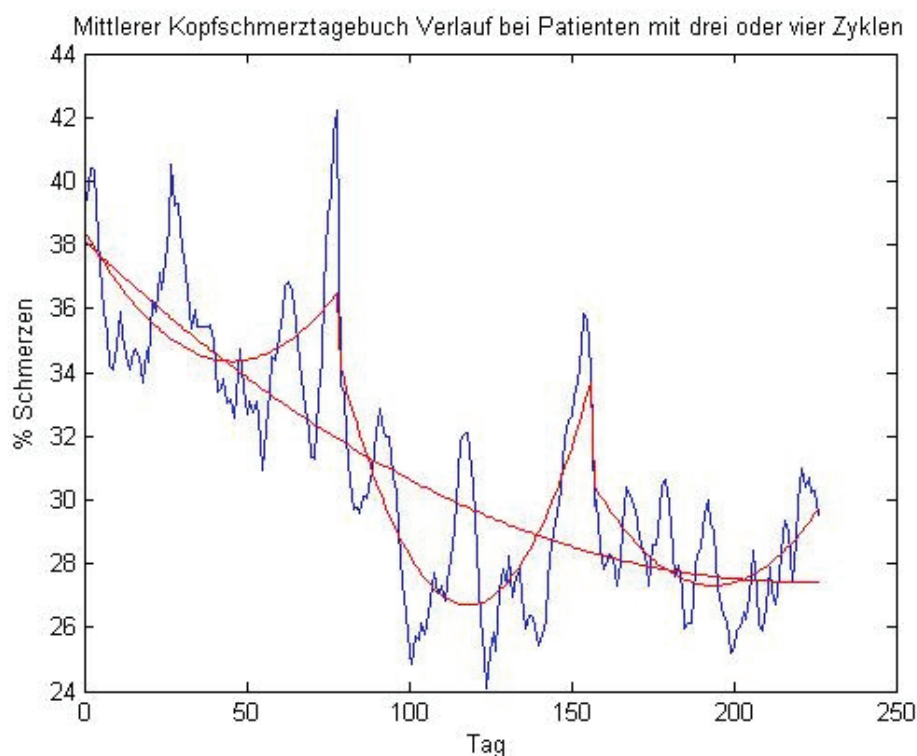


Abbildung 15: Signifikante Reduktion der mittleren Kopfschmerzintensität über 3 Zyklen mit der Zeit bei Patienten mit 3 oder 4 Behandlungszyklen.

3.1.4 Die Entwicklung der Medikamenteneinnahme im Tagebuch

Ausgehend von der Überlegung, dass eine verminderte Kopfschmerzintensität auch eine verminderte Einnahme von Schmerzmedikamenten nach sich ziehen sollte, bildet die Entwicklung der Medikamenteneinnahme unter der Therapie eine zweite wichtige Größe zur Beurteilung des Therapieerfolgs.

Zur Erleichterung der Auswertung werden die Daten zuerst in Form von Substanzklassen und anschließend in wöchentlichen Mittelwerten zusammengefasst. Die mittlere Medikamenteneinnahme aller Patienten pro Woche wird dann durch die Anzahl der Patienten geteilt, die eine Eintragung gemacht haben. Diese Auswertung wird für 52 aufeinander folgende Wochen fortgeführt.

Bei der Auftragung der Medikamentendosis in Prozent gegen die Zeit zeigt sich eine Reduktion der Medikamentendosis von circa 8,8% auf circa 5,5% innerhalb von 52 Wochen sichtbar (s. Abbildung 16).

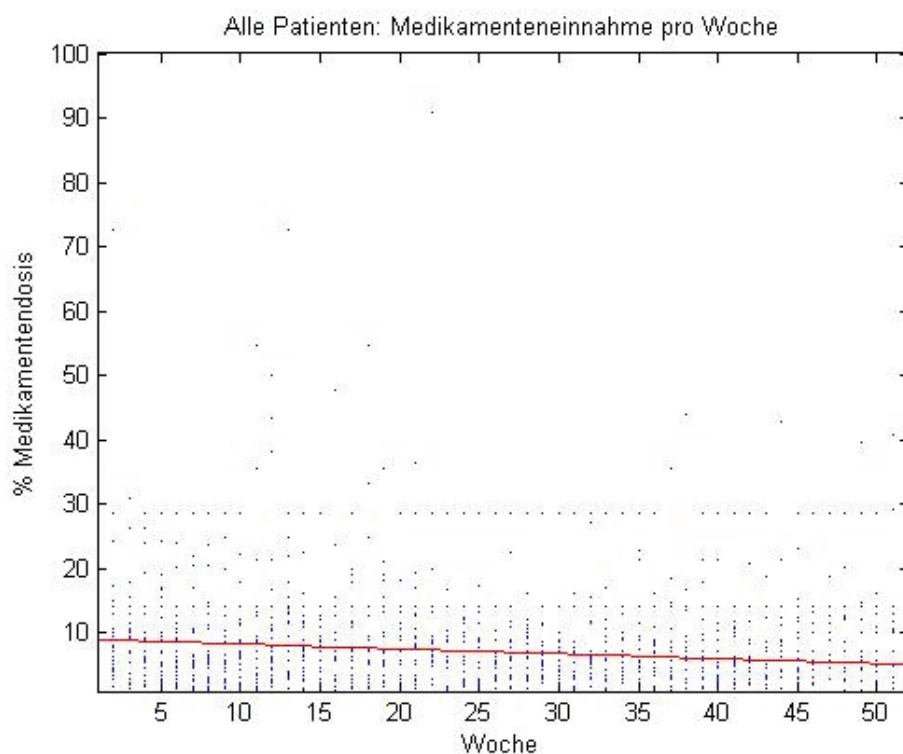


Abbildung 16: Rohdaten der gemittelten Medikamentendosis pro Woche in Prozent der maximalen Wochendosis im Behandlungszeitraum

Die mittlere Medikamentendosis des Kollektivs zeigt einen nicht linearen Trend. Nach einer systematischen Abnahme über 3 Zyklen kommt es wieder zu einer vermehrten Einnahme der Medikamente (siehe Abbildung 17)

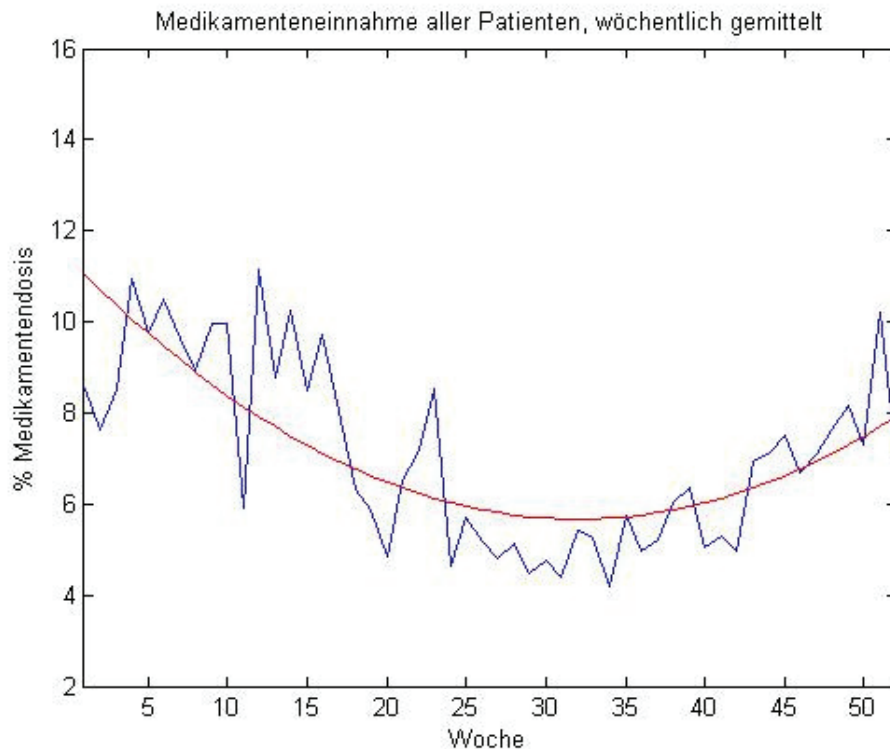


Abbildung 17: Mittlere Medikamenteneinnahme pro Woche über einen Zeitraum von einem Jahr. Nach einer Abnahme erfolgt nach 3 Zyklen eine deutliche Zunahme der Medikamente.

3.1.5 Verlauf der Medikamenteneinnahme bei Tagebuch-Respondern und Non-Respondern

In Analogie zum Kopfschmerzintensitätsverlauf wird auch der Verlauf der Medikamenteneinnahme pro Woche getrennt für Tagebuch-Responder und -Non-Responder ausgewertet.

Die Medikamenteneinnahme der Responder lässt eine klare Reduktion erkennen. Diese Reduktion ist beachtlich, da die Regressionsgerade von 16% auf 2% fällt (siehe Abbildung 18). Aber es stellt sich natürlich auch für die Untergruppe der Responder die Frage, ob tatsächlich ein linearer Trend vorhanden ist, oder ob eine nichtlineare vorliegt. Deshalb wird wie für Abbildung 17 die Medikamenteneinnahme pro Woche für jede Woche in der Untergruppe gemittelt (siehe Abbildung 19)

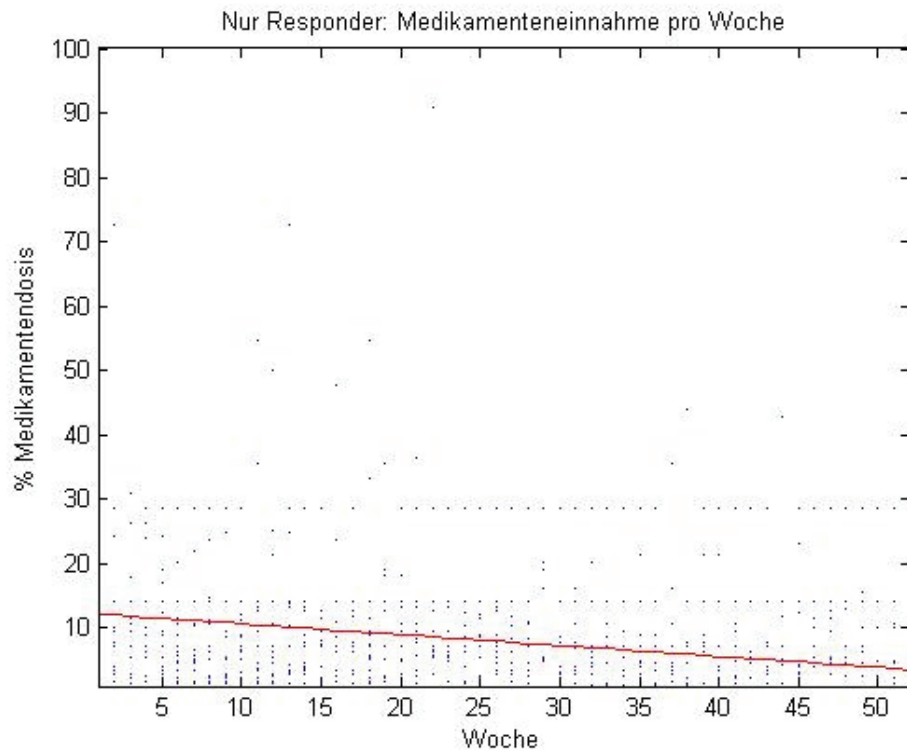


Abbildung 18: Signifikante Reduktion der Medikamenteneinnahme pro Woche in der Untergruppe der Tagebuch-Responder

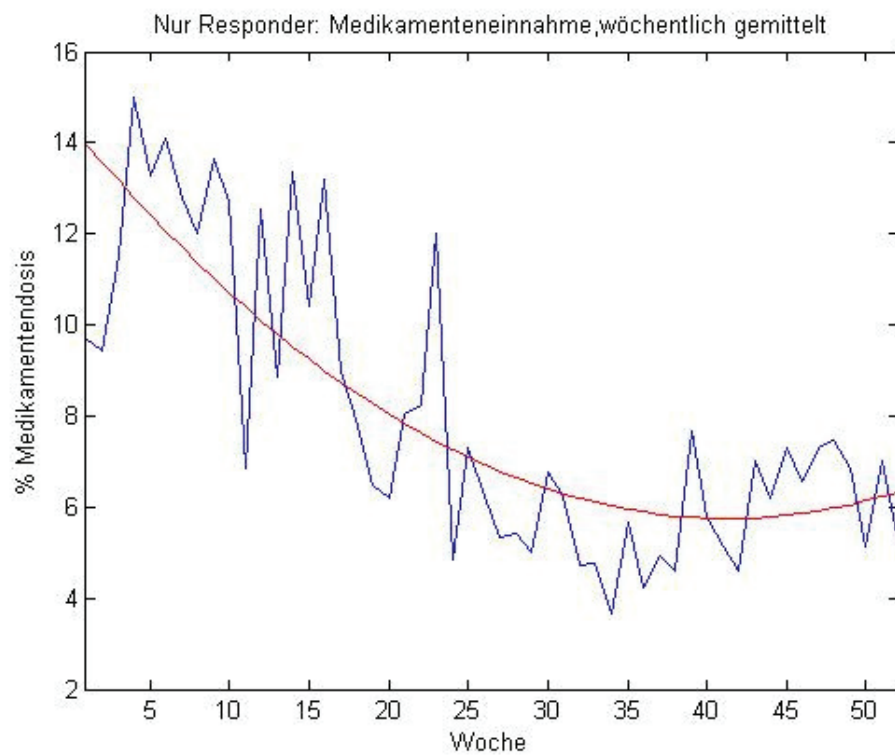


Abbildung 19: Nach einer systematischen Medikamentenreduktion über 3 Zyklen besteht eine Tendenz, wieder mehr Medikamente einzunehmen

In der Reduktion der Medikamenteneinnahme der Respondergruppe zeigt sich ein „Sättigungsverhalten“. Die mittlere Dosis wird auf ein Drittel reduziert und im vierten Zyklus nicht weiter reduziert (siehe Abbildung 19).

Bei den Non-Responder zeigt sich ein leichter Anstieg. Übersichtsgrafik ein leichter Anstieg der Medikamenteneinnahme. Die Regressionsgerade steigt von circa 7% auf 10% in der 52. Woche an (siehe Abbildung 20).

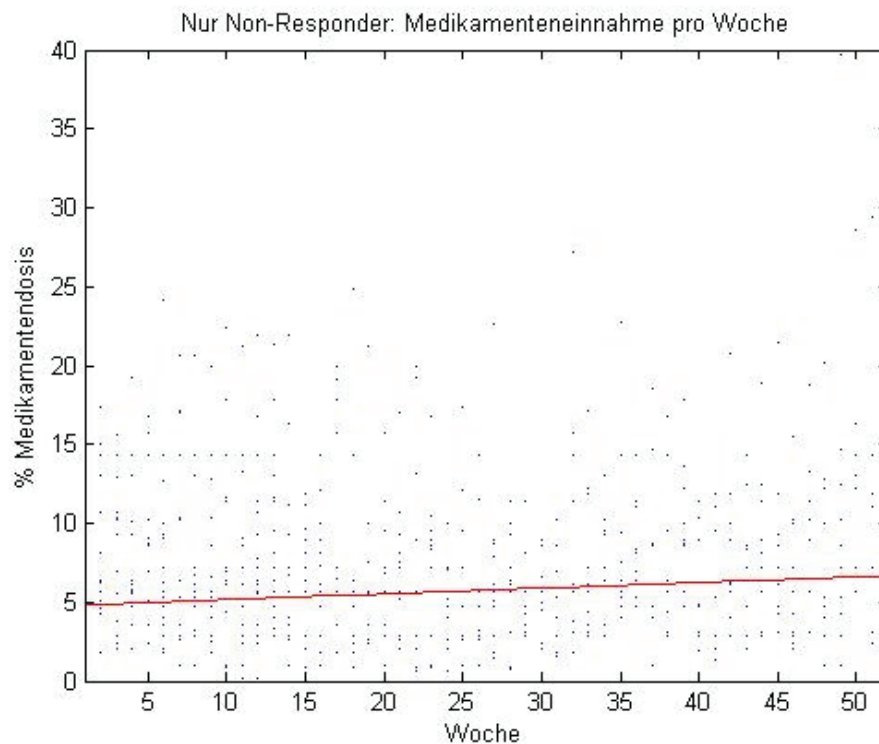


Abbildung 20: Diskrete Zunahme der Medikamenteneinnahme pro Woche in der Non-Responder-Gruppe

Auch bei den Non-Respondern ist zu fragen, ob ein nicht linearer Trend in den Medikamenteneinnahmedaten vorhanden ist. Dazu werden die Daten wieder gemittelt (siehe Abbildung 21).

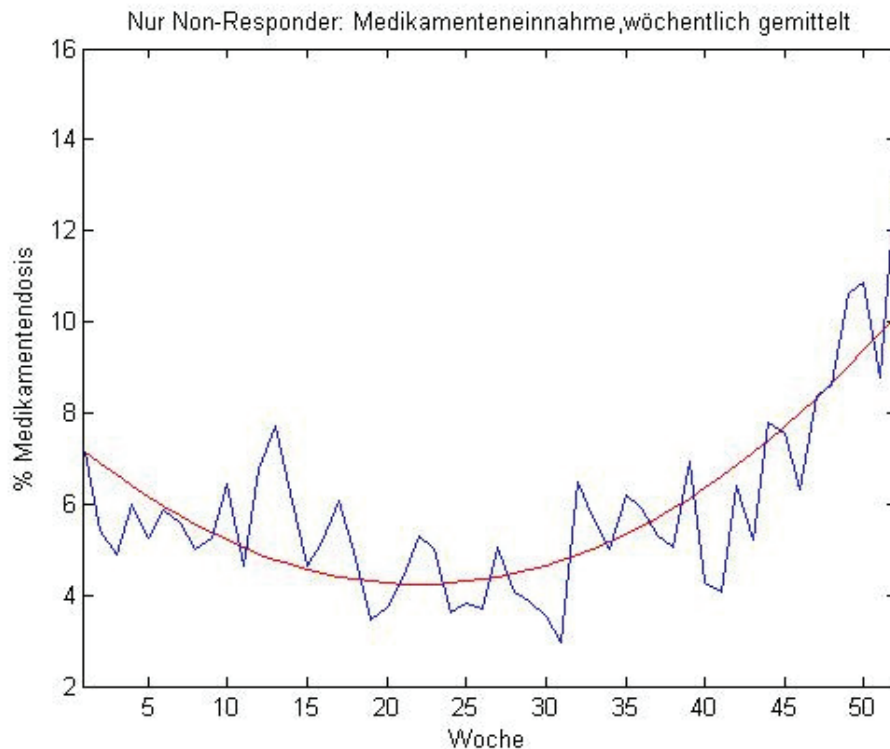


Abbildung 21: Nach einer leichten Reduktion in den beiden ersten Zyklen kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Medikamenteneinnahme im 3. und 4. Zyklus über das Ausgangsniveau hinaus

3.1.6 Einteilung in Responder bzw. Non-Responder anhand der Medikamenteneinnahme

Da zwischen dem Verlauf der Kopfschmerzintensität und der Medikamenteneinnahme bei vielen Patienten eine signifikante Korrelation besteht, erscheint eine zusätzliche separate Einteilung in Responder und Non-Responder anhand der Medikamenteneinnahme nicht sinnvoll, da ähnliche Ergebnisse zu erwarten sind.

Die Non-Responder steigern nach einem halben Jahr deutlich ihre Medikamenteneinnahme über das Ausgangsniveau hinaus.

Der systematische Trend zur Reduktion der Medikamenteneinnahme im Gesamtkollektiv unterstreicht also durch die signifikante Reduktion der Medikamenteneinnahme in der Responder-Gruppe. Der starke Trend zur vermehrten Medikamenteneinnahme des Gesamtkollektivs besonders im 4. Zyklus entsteht durch die vermehrte Medikamenteneinnahme der Non-Responder im 3. und 4. Zyklus.

Als nächsten Schritt schauen wir uns die Kopfschmerzintensität und die mittlere Medikamenteneinnahme pro Woche nach synchronisieren der Zyklen an.

Die weitere Auswertung der Medikamenteneinnahme erfolgt in Anlehnung an die Auswertung der Kopfschmerzdaten, ob sich auch in der Medikamenteneinnahme der Ablauf der Wirkung von Botulinumtoxin widerspiegelt. Analog hierzu werden nur die Daten von Patienten mit drei oder vier Therapiezyklen berücksichtigt, die Zyklen zurechtgestutzt und anschließend zyklusweise ein Regressionspolynom 2. Grades sowie ein quadratisches Polynom über alle Zyklen angepasst (siehe Abbildung 22).

Es zeigt sich, dass sogar die Medikamenteneinnahme den Wirkungsverlauf von Botulinumtoxin widerspiegelt. Im Zyklus kommt es initial zu einer deutlichen Reduktion der Medikamenteneinnahme und gegen Ende wieder zu einer Verstärkung. Im zweiten Zyklus fällt die Medikamenteneinnahme stetig, steigt aber zum Ende hin wieder deutlich an. Auch im dritten Zyklus findet sich eine Modulation. Insgesamt zeichnet sich aber schon der Trend zur vermehrten Medikamenteneinnahme ab.

Mittlerer Medikamenten-Einnahme Verlauf bei Patienten, die mindestens drei Zyklen behandelt wurden

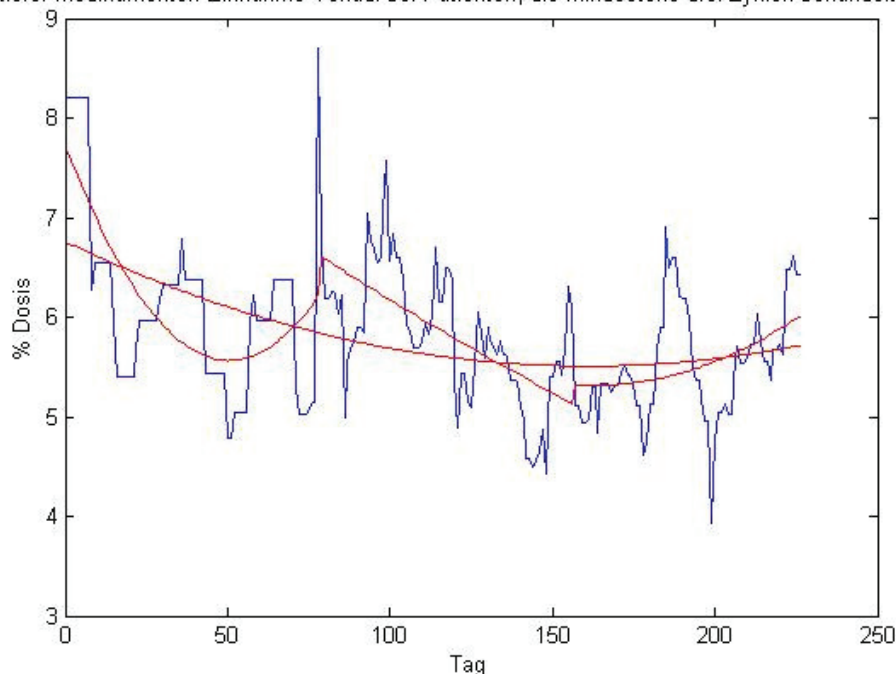


Abbildung 22: Mittlere Medikamenteneinnahme pro Woche bei Synchronisierung der individuellen Behandlungszyklen auf ihren Beginn

3.1.7 Korrelation der Kopfschmerzstärke und der Medikamenteneinnahme

Vergleicht man die Entwicklung der Kopfschmerzstärke mit der Entwicklung der Medikamenteneinnahme (z.B. Vergleich von Abbildung 12 mit 18, von Abbildung 14 mit 20 und von Abbildung 15 mit 22), resultiert häufig das Bild eines ähnlichen bis gleichartigen Verlaufes beider Parameter. Dies gilt sowohl für Responder als auch für Non-Responder (Vgl. Abbildungen 23 und 24).

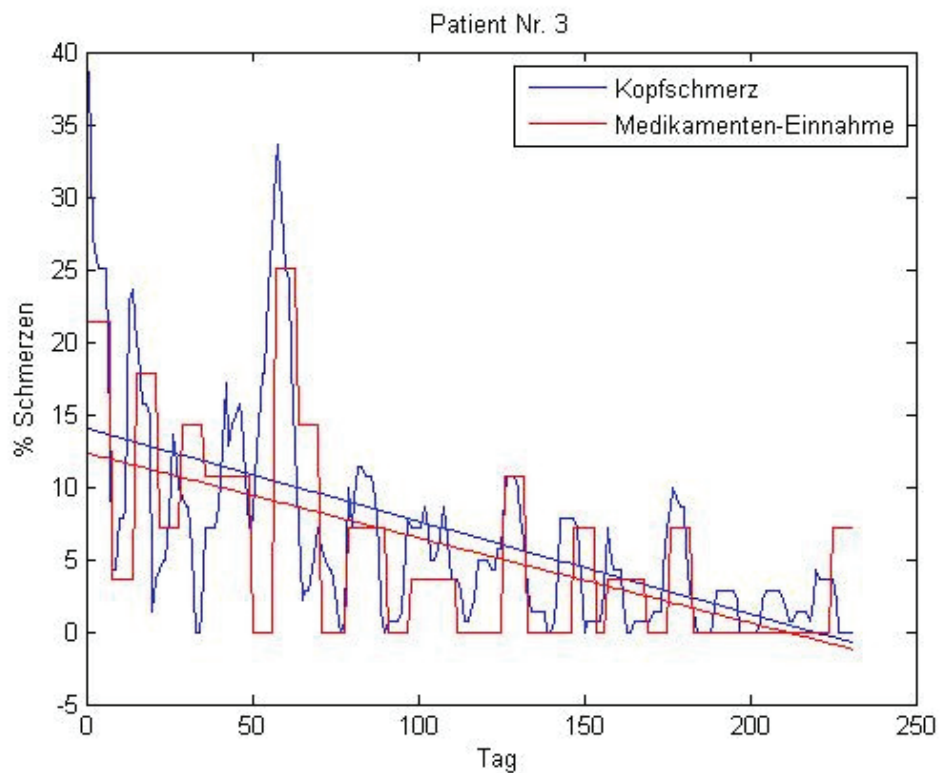


Abbildung 23: Beispiel eines Patienten mit einer Besserung der Kopfschmerzen und einer Reduktion der Medikamenteneinnahme

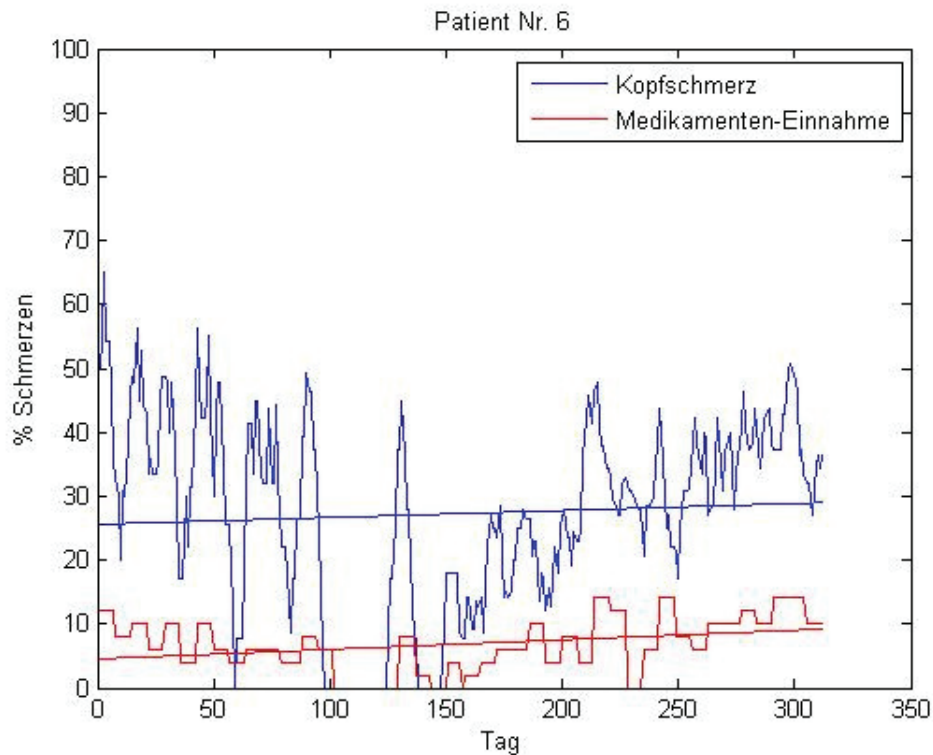


Abbildung 24: Beispiel eines Patienten mit einer Verschlechterung der Kopfschmerzen und einer Steigerung der Medikamenteneinnahme

Erstellt man von den individuellen Korrelationskoeffizienten von Schmerzintensität und Medikamenteneinnahme ein Histogramm, zeigt sich, dass eine Korrelationen ≤ 0 mit einer Häufigkeit von 11 (von 41) vertreten ist und eine Korrelation von >0 mit einer Häufigkeit von 30 (von 41). Beim größeren Teil der Patienten liegt folglich eine positive Korrelation zwischen der Schmerzintensität und der Medikamenteneinnahme.

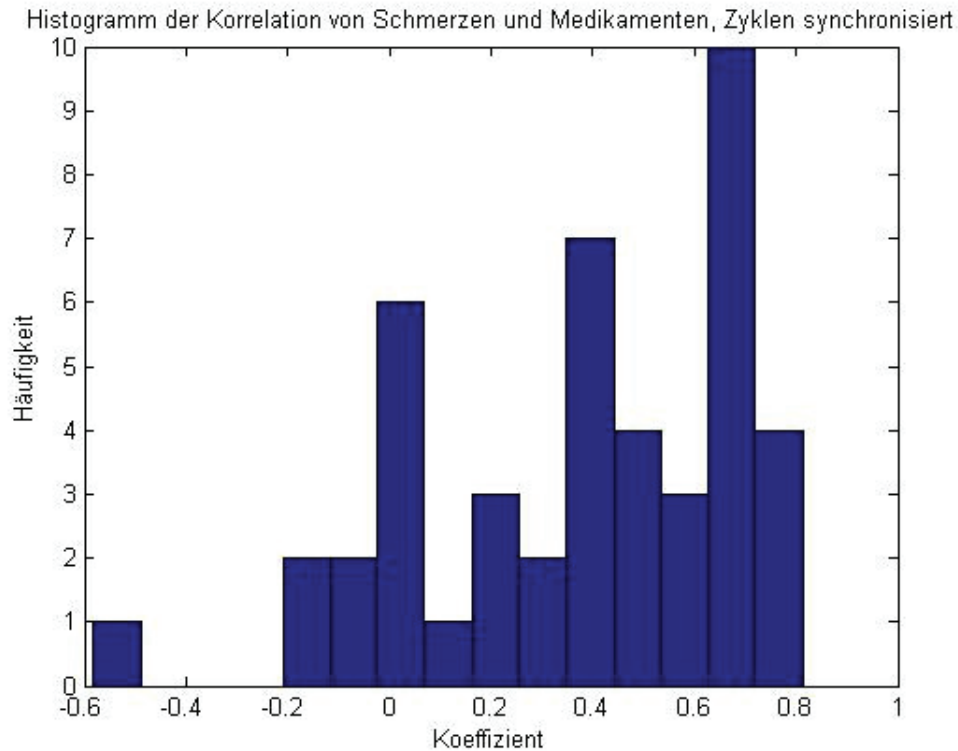


Abbildung 25: Histogramm der individuellen Korrelationskoeffizienten von Schmerzintensität und Medikamenteneinnahme

3.1.8 Zusammenhänge zwischen der Tagebuch-Responder-Non-Responder-Einteilung und anderen Parametern

3.1.8.1 Zusammenhang von Tagebuch-Responder und Hauptdiagnose

Im Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fisher) zeigt sich im Gesamtkollektiv kein signifikanter Zusammenhang, ob Responder mehr an Spannungskopfschmerz leiden oder nicht. Bei der Patientengruppe mit drei oder vier Zyklen findet sich auch kein signifikantes Ergebnis, jedoch ein starker Trend (0,057).

Im Rahmen der Rangkorrelation (nach Kendall-Tau-b) besteht ein starker Trend (0,056), dass die Patienten mit Spannungskopfschmerz häufiger „Responder“ sind als die Patienten mit Migräne.

3.1.8.2 Sind Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahme pro Tag, Behandlungsdauer und Korrelation Schmerzintensität/ Medikamenteneinnahme prädiktive Faktoren für Response?

Bei der univariaten Oneway Anova-Analyse bzw. dem Chi-Quadrat-Test resultiert weder in der Gruppe des Gesamtkollektivs noch bei den Patienten mit drei oder vier Zyklen ein signifikanter Zusammenhang mit einem der oben genannten Parameter.

3.1.9 Einteilung in Responder bzw. Non-Responder anhand des Fragebogens

Eine Einteilung in Responder und Non-Responder wäre prinzipiell auch anhand der Ergebnisse des Fragebogens möglich. Allerdings sind diese Ergebnisse kritisch zu hinterfragen, da Patienten bei Befragungen dazu neigen, „sozial erwünscht“ zu antworten, das heißt tendenziell positivere Angaben zu machen, als es der Realität entspricht.

Als „Responder nach Fragebogen“ werden diejenigen Patienten angesehen, welche die erste Frage des Fragebogens mit „ja“ beantworten und bei der zweiten Frage eine mehr als 20%ige Beschwerdeverbesserung durch die Therapie angeben. Dies trifft für 75% der Patienten (39 von 52) zu, die folglich als „Responder nach Fragebogen“ klassifiziert werden, während 25% (n=13) „Non-Responder nach Fragebogen“ sind.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt sich, dass die Verteilung der Patienten in Responder und Non-Responder nach dem Fragebogen hochgradig signifikant (0,0) von einer Gleichverteilung abweicht. Es gibt nach dieser Einteilung folglich signifikant mehr Responder als Non-Responder.

3.1.9.1 Zusammenhang der Fragebogen-Responder/Non-Responder-Klassifikation und Hauptdiagnose bzw. Geschlecht

Die Chi-Quadrat-Tests (Exakter Test nach Fisher) ergeben für keinen der beiden Parameter einen signifikanten Zusammenhang mit der Klassifikation.

3.1.10 Zusammenhang der Klassifikation als Responder/Non-Responder nach dem Kopfschmerzverlauf und der Klassifikation nach dem Fragebogen

Diese Auswertung beschränkt sich auf die Patienten, die sowohl das Tagebuch als auch den Fragebogen ausgefüllt hatten (41 Patienten).

Ein Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fisher) belegt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Einteilungen. Sie sind demzufolge als voneinander unabhängig anzusehen.

Dies finden wir sehr bemerkenswert und werden diesen Punkt in der Diskussion erneut aufgreifen.

3.2 Wirkung der Botulinumtoxininjektionen im Einzelfall und bei bestimmten Gruppen

Ausgehend von der Vorstellung der Existenz einer Responder- und einer Non-Responder-Gruppe soll im Folgenden genauer untersucht werden, ob es bestimmte Kriterien gibt, aufgrund derer ein Patient eher der Responder- oder der Non-Responder-Gruppe zuzurechnen ist. Solche Kriterien könnten als „Prädiktoren“ dafür genutzt werden, ob für einen bestimmten Patienten ein Therapieerfolg zu erwarten ist oder nicht. Es wäre möglich zu beurteilen, ob der Einsatz der Botulinumtoxin-Therapie bei einem Patienten unter Gesichtspunkten des therapeutischen Erfolgs und der Wirtschaftlichkeit vertretbar ist.

Zu diesem Zweck werden die Daten in der folgenden statistischen Auswertung auf mögliche Zusammenhänge hin untersucht. Dies geschieht einerseits im Hinblick auf Zusammenhänge zwischen den Auswertungsparametern, die den Therapieverlauf und –erfolg charakterisieren und andererseits auf deren möglichen Zusammenhang mit weiteren „statischen“ Parametern (Alter, Geschlecht, etc., s. o.).

3.2.1 Ergebnisse für den Zusammenhang der untersuchten Parameter

3.2.1.1 Zusammenhang von Fragebogenscore (Maß für Erfolg der Injektionen innerhalb des letzten Jahres) und Medikamentenveränderung

Im Test nach Spearman-Rho zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Fragebogenscore und der Medikamentenveränderung sowohl im Gesamtkollektiv (0,044) als auch bei Patienten mit drei oder vier Zyklen (0,044). Je größer die Patienten also den Erfolg der Injektionen einschätzten, desto stärker veränderte sich ihre Medikamenteneinnahme.

3.2.1.2 Zusammenhang von Fragebogenscore (Maß für Erfolg der Injektionen innerhalb des letzten Jahres) und der Korrelation Schmerzen/Medikamente (Maß für die Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme und Schmerzen)

Der Test nach Spearman-Rho zeigt einen signifikanten Zusammenhang (0,02) vom Fragebogenscore und der Korrelation Schmerzen-Medikamente für das gesamte Kollektiv, nicht aber für die Patienten mit drei oder vier Zyklen.

Gleiches gilt für das Ergebnis des Rangkorrelation-Tests nach Kendall-Tau-b. Hier manifestiert sich eine positive Korrelation mit einer Signifikanz von 0,021. Es scheint, dass Patienten, die im Fragebogen eine Zufriedenheit mit der Therapie angeben, die Medikamenteneinnahme besser an den Kopfschmerzverlauf angepasst, als bei Patienten, die nicht zufrieden sind.

3.2.1.3 Zusammenhang von Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie) und Fragebogenscore (Maß für Erfolg der Injektionen innerhalb des letzten Jahres)

Im Test nach Spearman-Rho bei nichtparametrischer Korrelation zeigt sich für das gesamte Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tagebuchscore nach dem ersten Zyklus und dem Fragebogenscore (0,022). Bei der Analyse der Daten für Patienten mit drei oder vier Zyklen können wir ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang (0,015) zwischen dem Tagebuchscore und dem Fragebogenscore nach-

weisen. Dies weist darauf hin, dass Patienten, die eine positive Entwicklung ihrer Kopfschmerzen unter der Therapie mit Botulinumtoxin beobachten auch im Fragebogen einen positiven Erfolg der Therapie angeben.

3.2.1.4 Zusammenhang von Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie, nach bis zu vier Zyklen) und Tagebuchscore nach dem ersten Zyklus

Das Ergebnis der Analyse nach Spearman-Rho zeigt, dass es zwischen beiden Scores bei Betrachtung des Gesamtkollektivs einen statistisch hochsignifikanten Zusammenhang (0,003) gibt, der sich aber nicht bei Patienten mit drei oder vier Zyklen findet.

Dieses Phänomen erklärt sich durch die Tatsache, dass bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs auch die Daten einiger Patienten einfließen, welche die Therapie nach dem ersten oder auch zweiten Zyklus abbrechen. Bei diesen Fällen stimmt natürlich der Tagebuchscore nach dem ersten Zyklus zum Teil vollständig mit dem Tagebuchscore (dem individuellen „Gesamtverlauf“) überein, weil er mit diesem identisch ist. Daher ist die Auswertung der Daten des Gesamtkollektivs in diesem Fall ungünstig und eine Beschränkung auf die Daten der Patienten mit drei oder vier Zyklen erscheint angebracht. Aus einer solchen Auswertung resultiert, dass man vom Verlauf des ersten Zyklus nicht auf den weiteren Therapieverlauf schließen kann.

3.2.1.5 Zusammenhang von Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie) und Medikamentenveränderung

Der Test nach Spearman-Rho bei nichtparametrischer Korrelation und der Rangkorrelation-Test nach Kendall-Tau-b zeigen einen hochgradig signifikanten Zusammenhang (bzw. eine signifikant positive Korrelation) von Tagebuchscore und Medikamentenveränderung sowohl für das Gesamtkollektiv (0,004 bzw. 0,005) als auch für die Gruppe der Patienten mit drei oder vier Zyklen (0,001 bzw. 0,004). Auch für den Zusammenhang von Tagebuchscore nach dem ersten Zyklus und der Medikamentenveränderung nach dem ersten Zyklus findet sich im Test nach Spearman-Rho

beim Gesamtkollektiv ein hochsignifikanter (0,004) und bei Patienten mit drei oder vier Zyklen ein signifikanter Zusammenhang (0,025).

Wenn die Kopfschmerzstärke bei Patienten im Therapieverlauf also sinkt, reduzieren diese auch die Anzahl ihrer eingenommenen Medikamente.

3.2.1.6 Zusammenhang von Alter und Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie)

Weder im Gesamtkollektiv noch in der Gruppe der Patienten mit drei oder vier Behandlungszyklen lässt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Tagebuchscore nachweisen. Alter scheint also kein prädiktiver Faktor für die Verbesserung der Schmerzintensität zu sein.

3.2.1.7 Zusammenhang von Hauptdiagnose und Tagebuchscore (Maß für die Entwicklung der Kopfschmerzen unter der Therapie)

In der Oneway Anova-Analyse und in der Rangkorrelation resultiert ein signifikanter Zusammenhang bzw. eine negative Korrelation (0,019 bzw. 0,018) zwischen Hauptdiagnose und Tagebuchscore nach dem ersten Zyklus beim gesamten Patientenkollektiv. Dies spricht für schlechteres Ansprechen nach dem ersten Zyklus bei Migränepatienten im Vergleich zu Spannungskopfschmerzpatienten. Bei der Auswertung der Daten für Patienten mit drei oder vier Zyklen ist kein signifikanter Zusammenhang mehr nachzuweisen (0,180 bzw. 0,254).

3.2.1.8 Zusammenhang von Hauptdiagnose und den eingenommenen Medikamenten pro Tag

Im Rangkorrelation-Test nach Kendall-Tau-b manifestiert sich eine signifikant positive Korrelation (0,023) zwischen der Hauptdiagnose und der Medikamenteneinnahme pro Tag im Gesamtkollektiv. In der Gruppe der Patienten mit drei oder vier Zyklen ist hier ein starker Trend nachweisbar (0,057).

Patienten mit Migräne scheinen mehr Medikamente einzunehmen.

3.2.1.9 Zusammenhang von Hauptdiagnose und Fragebogenscore

Ein Chi-Quadrat-Test (nach Pearson) ergibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern.

Folglich scheint die Kenntnis der Diagnose keine Prognose hinsichtlich der Therapiebewertung im Fragebogen zu erlauben.

3.2.1.10 Zusammenhang von Geschlecht und Hauptdiagnose mit dem Fragebogenscore

Im Chi-Quadrat-Test (nach Pearson bzw. Exakter Test nach Fisher) zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Parametern.

Weder das Geschlecht, noch die Hauptdiagnose scheinen einen Zusammenhang mit der Therapiezufriedenheit zu haben.

4 Diskussion

4.1 Allgemeiner Teil

Die Studien zur Kopfschmerztherapie mit Botulinumtoxininjektionen, von denen bereits einige oben genannt wurden, lieferten bisher sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Die Ursachen hierfür sind ziemlich unklar wie auch die Pathophysiologie der Migräne und des Spannungskopfschmerzes immer noch ungeklärt sind. Die Rolle von peripheren und zentralen Mechanismen bei der Pathogenese dieser beiden Krankheitsbilder wird kontrovers diskutiert. Möglich ist, dass sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen bei der Pathogenese eine Rolle spielen und deshalb das Ansprechen auf Botulinumtoxin sehr unterschiedlich ist.

Ziel der vorliegenden Anwendungsbeobachtung war es nachzuweisen, dass sich die Kopfschmerzintensität nach repetitiven Injektionen über einen längeren Zeitraum im Mittel systematisch bessert. Damit unterscheidet sie sich wesentlich von den randomisierten, standardisierten Studien, welche die Wirksamkeit der Injektionstherapie anhand einer einzigen Injektion mit starrem Injektionsschema und häufig negativem Erfolg nachzuweisen versuchen.

Außerdem wird versucht, das Gesamtkollektiv in Responder und Non-Responder aufzuspalten und Prädiktoren für ein gutes Responseverhalten zu finden.

Das in dieser Anwendungsbeobachtung untersuchte Patientenkollektiv ist relativ klein und in seiner Zusammensetzung bezüglich der Diagnosen inhomogen. Es wurde jedoch bewusst gewählt in der Annahme, dass die Ergebnisse auch bei einer Selektion nach Diagnose nicht besser ausfallen würden.

Das deutliche Überwiegen des weiblichen Patientenanteils lässt sich mit der höheren Migräne-Prävalenz bei Frauen (doppelt so hoch) erklären.

Da die Behandlung beim überwiegenden Anteil der Patienten im Sinne einer Ultima-Ratio-Therapie durchgeführt wurde, lässt sich vermuten, dass das Patientenkollektiv eine besonders schwierige, da sehr „therapieresistente“ Gruppe von Patienten darstellt, bei denen bereits eine mehr oder weniger starke Chronifizierung der Beschwerden stattgefunden hat. Bei einer solchen Gruppe dürfte es demzufolge besonders schwierig sein, bei allen Patienten einen Therapieerfolg zu erzielen. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Patienten vor Beginn der Therapie eine unterschiedliche Vorbehandlung erfahren hatten.

4.2 Anmerkungen zur Zielsetzung der Arbeit

4.2.1 Hypothese „Vergleich des Responseverhaltens von Botulinumtoxininjektionen bei Kopfschmerzen und zervikaler Dystonie“

Die zu testende Hypothese war, dass sich die Kopfschmerzintensität über ein Jahr ähnlich gut bessert wie die Kopfposition bei zervikaler Dystonie unter konsequenter Botulinumtoxininjektionstherapie.

Bei der Therapie der zervikalen Dystonie durch Botulinumtoxininjektionen erreicht man durch die Behandlung im Mittel eine Verbesserung des TSUI-Scores (Score zur Erfassung des Schweregrads einer Dystonie) von 100% auf circa 65% (je nach Injektionsstrategie) innerhalb von 9 Monaten (siehe Abbildung 26).

Zum Zwecke der Vergleichbarkeit wurden in einem Kollektiv von 33 Patienten mit zervikaler Dystonie die TSUI-Ausgangs-Score auf 100% normiert, wie dies bei der Verwendung von Analogskalen üblich ist.

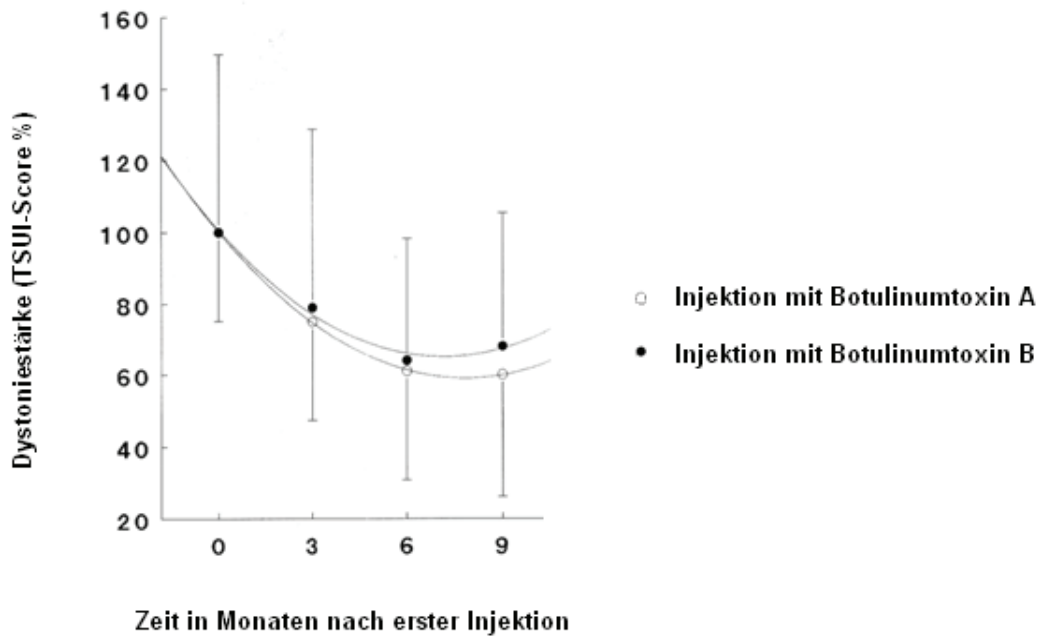


Abbildung 26: Entwicklung der Dystonie-Stärke (in Prozent der TSUI-Score) mit der Zeit nach der ersten Botulinumtoxininjektion

In unserem Kopfschmerzpatientenkollektiv können wir eine Reduktion der Kopfschmerzstärke von 100% auf weniger als 70% nachweisen. Die beiden Datensätze weisen eine große Ähnlichkeit hinsichtlich des Ausmaßes der Abnahme der Beschwerden und der Größe der Streuung auf (vergl. Abbildung 26 und 27).

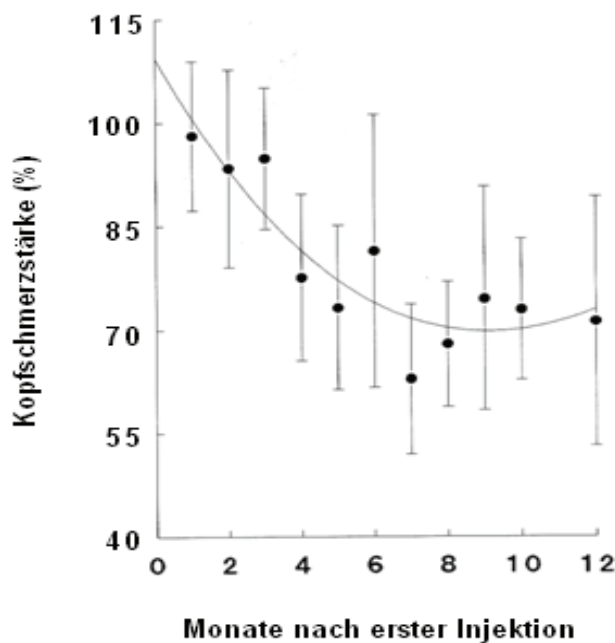


Abbildung 27: Entwicklung der Kopfschmerzstärke in % nach der ersten Injektion mit Botulinumtoxin

Aus formeller Sicht mag die Gegenüberstellung eines vom Behandler erhobenen Scores (TSUI-Score) und eines vom Patienten dokumentierten Parameters (Kopfschmerzstärke) nicht korrekt erscheinen. In diesem Fall ist sie jedoch durch die Problematik zu rechtfertigen, dass Schmerz ein fast unmöglich zu objektivierender Parameter ist. Der Vergleich des TSUI-Scores mit der Kopfschmerzstärke in dieser Arbeit soll die nahezu gleiche Verbesserung der Beschwerden bei Dystoniepatienten und Kopfschmerzpatienten veranschaulichen.

Die Hypothese, die als initiale Fragestellung der vorliegenden Arbeit formuliert und ein ähnlich gutes Ansprechen der Beschwerden bei zervikaler Dystonie und Kopfschmerzen behauptet, konnte also bestätigt werden.

Wenn also Kopfschmerzen unter der Langzeittherapie mit Botulinum (mindestens über 9 Monate) ähnlich gut ansprechen wie die Kopfposition bei zervikaler Dystonie und Botulinumtoxininjektionen mittlerweile Therapie der ersten Wahl bei einer zervikalen Dystonie ist, dann muss man sich fragen, warum der Einsatz von Botulinumtoxin für Kopfschmerzen so kontrovers diskutiert wird.

Die vorliegende ausführliche Diskussion dient einerseits der Diskussion der hier vorgelegten Daten, versucht aber auch andererseits die vorliegenden Daten mit anderen Studien zu vergleichen, um die Argumente der generellen Diskussion des Einsatzes von Botulinumtoxin nachzuvollziehen.

Als Resümee soll hier nur angedeutet werden, dass es bei der Behandlung von Kopfschmerzen bereits ausgezeichnete Therapiemöglichkeiten gibt, wohingegen es keine gute Alternativtherapie bei zervikaler Dystonie gibt. Die Wirksamkeit von Botulinumtoxin an sich scheint also nicht der Kritikpunkt zu sein, sondern der Vergleich mit Alternativtherapien, was wiederum mit den Kriterien für die Zulassung eines Medikamentes zusammenhängt.

4.3 Anmerkungen zum ersten Hauptergebnis

4.3.1 Die Entwicklung der Schmerzstärke im Tagebuch

Als ein erstes Hauptergebnis der Arbeit ist die signifikante negative Korrelation nach Pearson der Kopfschmerzrohdaten mit der Zeit zu sehen, welche sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Patientengruppe mit drei oder vier Behandlungszyklen zeigt.

Dies Ergebnis läßt sich trotz der großen Streuung des Ansprechverhaltens nachweisen. Die große Streuung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Hälfte der Patienten Non-Responder sind und somit die ausgezeichnete Verbesserung der Kopfschmerzen in der Responder-Gruppe „nivellieren“. Denn in der Gruppe der Responder zeigt sich eine hochsignifikante Kopfschmerzreduktion im Verlauf der Behandlung. Auf diesen sehr wichtigen Gesichtspunkt, die Existenz von Respondern und Non-Respondern – das zweite Hauptergebnis dieser Arbeit - soll später eingegangen werden.

In keiner der unten aufgeführten bisherigen Studien wurde die Steigerung der Regressionsgeraden (zwischen Kopfschmerzintensität und Zeit und damit der Korrelationskoeffizient) als Zielkriterium gewählt. Im Anhang sind getrennt voneinander bisherige Studien für Migräne, Spannungskopfschmerz und chronic daily headache diskutiert. Die Anzahl der Patienten und die Beobachtungsdauer sowie die Nebenwirkungen werden angegeben, das Hauptergebnis kurz zusammengefasst und erläutert, wie die Studie organisiert war. Nur die Arbeit von Mauskop (2002) und Mathew et al. (2005) sowie der Arbeit von Relja (Relja 2000, Relja und Klepac 2001) und die zitierten Arbeiten über chronic daily headache (Silberstein et al. 2005, Dodick et al. 2005, Mathew et al. 2005) weisen eine Beobachtungsdauer von über 9 Monaten auf. Die meisten der anderen Arbeiten untersuchen nur einen Behandlungszyklus von etwa 120 Tagen.

Ganz offensichtlich ist das Design der meisten Studien geprägt von dem Design früherer Kopfschmerzstudien. Reduktion der Kopfschmerzen um mindestens 50%, Reduktion der Attackenfrequenz um 50% oder signifikant Zunahme der kopfschmerzfreien Tage sind z.B. häufig verwandte

Zielkriterien, die innerhalb des ersten Behandlungszyklus (0-120 Tage) erreicht werden sollen (vergleiche Anhang). Diese oder ähnliche Kriterien wurden für Zulassungsstudien neuer Medikamente wie z.B. Topamax® verwandt. Solche Ergebnisse lassen sich auch nicht annähernd mit BTX-A-Injektionen erzielen (siehe Abbildung 27 in der Diskussion, wo der Kopfschmerzmittelwert pro Monat berechnet worden ist.). Man sieht den charakteristischen Einfluss des Botulinumtoxin, bei dem es zu einer Besserung der Beschwerden für circa 60 Tage kommt. Dann aber fällt der Mittelwert wieder fast auf das Ausgangsniveau zurück (Vergleiche auch Abbildung 16 aus dem Kapitel „Ergebnisse“). Insgesamt streut und variiert die mittlere Kopfschmerzintensität erheblich während des ersten Behandlungszyklus.

Bei sorgfältiger Planung der bisherigen Studien hätte klar sein müssen, dass - völlig anders als bei einer Tabletteneinnahme - durch eine Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin die schmerzhaften perikraniellen Strukturen massiv manipuliert werden. Während bei einigen Patienten durch die Injektion eine schnelle Besserung eintritt, klagen doch die meisten über eine Verschlechterung der Kopfschmerzen mehrere Tage bis zu drei Wochen nach der Injektion.

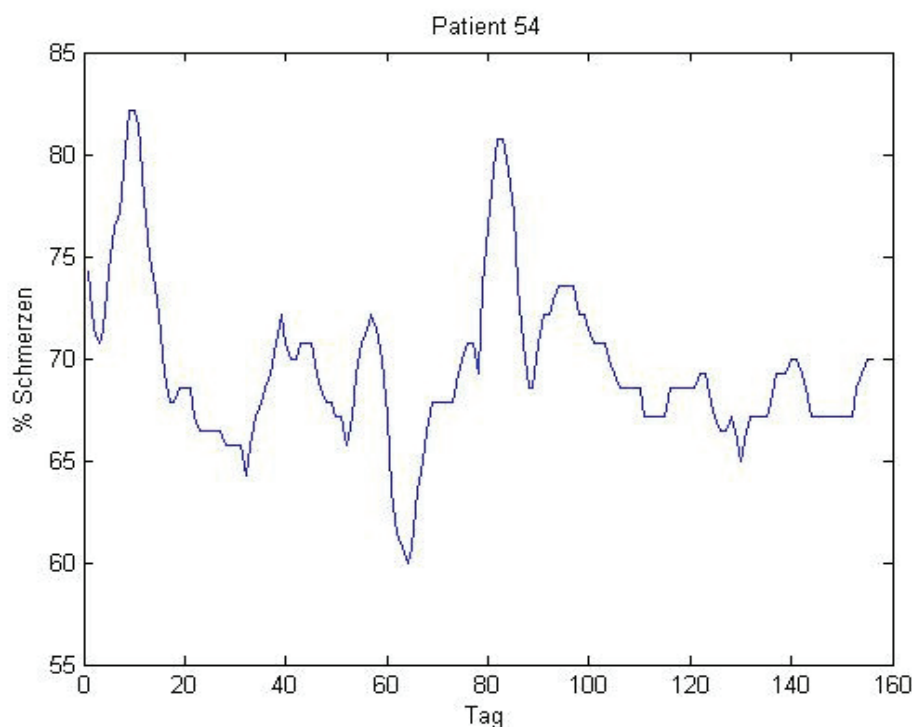


Abbildung 28: Beispiel eines Patienten mit initialer Symptomverschlechterung

Bereits die subkutane Injektion von 0,05 ml (!!) Flüssigkeit führt zu einer deutlichen Vorbuckelung der Kopfhaut. Damit ist offensichtlich, dass die Injektion von mehreren ml Flüssigkeit, wie in einigen Studien verwandt, schwere Kopfschmerzattacken auslösen kann.

Verwendet man dann auch noch Zielkriterien wie die „Verbesserung der Fläche unter der Kurve des Kopfschmerztagebuchs“ (Schulte-Mattler et al. 2004), was eine Integralfunktion darstellt und damit die initiale Verbesserung mit der folgenden Verbesserung verrechnet, dann wundert es nicht, dass in den ersten sechs Wochen keine nennenswerte Besserung erreicht wird. Die folgende Symptombesserung wird dann schon wieder durch das Nachlassen der Wirkung beeinflusst, so dass auch in den letzten 6 Wochen keine signifikante Verbesserung erwartet werden kann.

Schaut man sich die Studien mit langer Beobachtungszeit von Relja (Relja 2000, Relja und Klepac 2001) an, findet man ein ähnliches Resultat wie in der vorliegenden Arbeit. Relja et al. beobachteten wie wir eine Abnahme der Kopfschmerzstärke nach repetitiven Injektionen im Sinne eines „staircase-effect“. Es zeigt sich ein charakteristischer zyklusartiger Verlauf der Beschwerden, der auf der Wirkung von Botulinumtoxin A beruht und bereits von der therapeutischen Anwendung bei Dystonie bekannt ist. Wird die nächste Injektion appliziert, bevor die Wirkung der vorherigen komplett nachgelassen hat, erreicht man für den folgenden Therapiezyklus niedrigere Werte. Auf diese Weise kommt es zu einem stufenförmig abfallenden Schmerzniveau, wie es in Abbildung 15 des Ergebnisteils dargestellt ist.

Die meisten der bisher veröffentlichten Studien sind also zu kurz angelegt, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen und verwenden Effizienzkriterien, die nicht auf die Wirkungsweise von Botulinumtoxin abgestimmt sind. Bezeichnenderweise wird in der Arbeit von Mathew et al. (2002) berichtet, dass die „harten Kriterien“, die für die ersten drei Monate üblich gefordert und nicht erfüllt werden, alle nach 9 Monaten erreicht werden (Mathew et al 2002). Die zeitliche Entwicklung der Effektivität von Botulinumtoxin ist

also völlig anders als die oral medikamentöser Regime. Wegen des starken Einflusses des Behandlungszeitraumes haben wir die Korrelation mit der Zeit als Zielkriterium gewählt.

Letztlich ist anzumerken, dass bisherige Arbeiten der spezifischen Wirkungsweise und Pharmodynamik von Botulinumtoxin weder von Seiten der Studienplanung – hier besonders hinsichtlich der Zielkriterien (Mathew et al. 2005, Silberstein et al. 2005 und 2006), noch methodisch oder in der statistischen Auswertung ausreichend Rechnung getragen haben.

4.4 Anmerkungen zum zweiten Hauptergebnis

Benutzt man die Steigung der Regressionsgeraden zwischen Kopfschmerzintensität und Zeit als Zielkriterium zeigt sich, dass diese Steigungen nicht normal verteilt sind. Zwar ist dies über alle Patienten gesehen eben nicht signifikant ($p < 0,08$), aber wenn drei Behandlungszyklen vorliegen müssen oder sogar vier, wird dieser Zusammenhang immer augenscheinlicher: mit der Behandlung trennen sich Responder und Non-Responder voneinander.

Auch wenn bei den Respondern im ersten Behandlungszyklus vielleicht ein Placeboeffekt bestanden haben mag, so ist dieser Effekt nach drei bis vier Behandlungszyklen nicht mehr von Bedeutung.

Der Nachweis, dass sich das Gesamtkollektiv nach repetitiver Behandlung von Kopfschmerzen mit BTX-A in Responder und Non-Responder aufteilen lässt, ist das zweite Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit.

Selbstverständlich muss in diesem Zusammenhang diskutiert werden, welche Patienten als Responder eingestuft werden und welche nicht.

Wir haben nun für Responder nach anderen Kriterien gesucht, als die Steigung der Regressionsgerade zwischen Kopfschmerzintensität und Zeit. Zwar besteht eine Korrelation zwischen der Verbesserung laut Fragebogen und dem Tagebuchscore. Aber wenn eine Verbesserung von mindestens 20% im Fragebogen als Kriterium für einen Responder hinzugezogen wird, dann sind $\frac{3}{4}$ der Patienten Responder. Das bedeutet, dass eine einmalige Abfrage des Responseverhaltens im Therapieverlauf eine sehr erhebliche Tendenz aufweisen kann.

Ein Responder nach einmaliger Befragung muss noch lange kein Responder nach seinem kontinuierlichen Tagebucheinträgen sein. Dies unterstreicht nach unserer Einschätzung die Notwendigkeit des Einsatzes von Schmerztagebüchern. Bei einer gelegentlichen Abfrage kann der Patient vielleicht wegen der großen Variabilität des Schmerzverlaufs die Veränderung seiner Beschwerden schlechter einschätzen als bei einem kontinuierlichen Eintrag. Zusätzlich wurden die Fragebögen und das Tagebuch nicht anonym abgegeben, so dass dadurch eine große Hemmschwelle bestanden haben mag, den Therapieerfolg zu bewerten. Dies ist in kontrollierten Studien anders.

Im Prinzip bringt der Fragebogen keine neue Information zur Responder-Frage und -Einteilung. Die im Fragebogen angegebene Verbesserung der Beschwerden ist umso größer, je klarer die Veränderung der Medikamente mit der Zeit ist und je klarer die Korrelation zwischen Schmerzen und Medikamenten ist. Dieser Zusammenhang besteht nicht mehr bei Patienten mit drei bis vier Zyklen. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass eine Reihe von Respondern nach dem Fragebogen die Therapie später unterbrochen haben. Dies weist erneut darauf hin, dass das 20%-Kriterium nach Fragebogen (ein Patient wurde als Responder klassifiziert, der im Fragebogen eine mindestens 20%ige Beschwerdeverbesserung angab) für die Abschätzung des Responseverhaltens nicht adäquat war.

Ein ähnliches Ergebnis findet sich übrigens auch, wenn man den Tagebuchscore über den ersten Zyklus betrachtet – hier zeigt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Tagebuchscore nach dem ersten Zyklus und dem Tagebuchscore im Gesamtkollektiv. Wenn aber mindestens 3-4 Zyklen injiziert wurde, geht dieser Zusammenhang verloren. Dies bedeutet, dass sogar die Korrelationsanalyse über den 1. Zyklus weniger aussagekräftigere Ergebnisse bietet als nach einem Behandlungszeitraum von 3-4 Zyklen (9-12 Monate).

Dies lässt sich auch so formulieren: weder der Fragebogenscore noch der Tagebuchscore sind keine Prädiktoren für den Behandlungserfolg nach 3-4 Behandlungszyklen.

4.5 Anmerkungen zum dritten Hauptergebnis

Damit stellt sich die Frage, welche Kriterien überhaupt als Prädiktoren für einen langfristigen Behandlungserfolg gewertet werden können.

Weder für Alter, noch für Geschlecht, Dauer der Behandlung, Medikamenteneinnahme pro Tag, oder in der Korrelation zwischen Schmerzen und Medikamenteneinnahme lässt sich ein statistischer Zusammenhang mit dem Tagebuchscore finden.

Es gibt die Tendenz, dass Spannungskopfschmerzen besser auf die Botulinumtoxin-Therapie ansprechen als Migränekopfschmerzen aber diese Tendenz schwächt sich mit der Behandlungsdauer ab.

Die Korrelation, die reproduzierbar (unter Verwendung verschiedener statistischer Tests und unter Berücksichtigung des Gesamtkollektivs und der Untergruppe der Patienten, die 3-4 Behandlungszyklen erhalten haben) und mit hoher Signifikanz nachweisbar ist, ist die Korrelation zwischen Tagebuchscore und der Korrelation zwischen der Medikamenteneinnahme mit der Zeit (als Maß für die Veränderung der Medikamenteneinnahme im Behandlungszeitraum). Diese Korrelation findet sich für das Gesamtkollektiv der Untergruppe der Patienten mit 3 oder 4 Behandlungszyklen und auch dann, wenn nur der erste Behandlungszyklus ausgewertet wird.

Der Nachweis dieser Korrelation ist das dritte Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit. Obwohl die Patienten bereits seit Jahren Kopfschmerzen beklagten und „austherapiert“ waren, modifizierten die Patienten ihre Medikamenteneinnahme nach Besserung der Beschwerden durch Botulinumtoxin. Dies könnte den Einsatz von Botulinumtoxin bei Patienten mit einem durch Kopfschmerzmedikamente induzierten Kopfschmerz rechtfertigen bzw. eine Therapiemöglichkeit zur Prävention eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes darstellen. Vor allem aber könnte diese Korrelation ein prädiktives, objektives Kriterium für eine gute Response auf Botulinumtoxin sein. Die Patienten mit einer hohen negativen Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und Zeit im ersten Zyklus sind wahrscheinlich Responder auf Botulinumtoxin.

4.6 Anmerkungen zur Methode

4.6.1 Die Injektionen

Botulinumtoxin wird seit Jahren erfolgreich in der Therapie motorischer Überaktivität wie zum Beispiel beim Torticollis spasmodicus oder auch bei Spastik eingesetzt (Scott et al. 1985, Snow et al. 1990, Jankovic und Schwartz 1990). Hierbei ist es selbstverständlich, dass die Injektionen zwar nach einem bestimmten Grundschemata erfolgen, dieses aber maßgeblich den Bedürfnissen der Patienten angepasst wird und die Injektionen somit vor allem in die klinisch am meisten betroffenen Muskeln erfolgen.

Ausgehend von der Theorie, dass nur ein an den Patienten individuell angepasstes Injektionsschema einen nachhaltigen therapeutischen Erfolg liefert, wurde bei allen Patienten ausdrücklich nach deren Bedürfnissen injiziert. Dies betraf sowohl das Injektionsschema als auch die vom Arzt für jeden einzelnen Patienten festgelegte Einzel- und Gesamtdosis.

Ein möglicher Kritikpunkt bei dieser Vorgehensweise besteht darin, dass eine solche individuelle Behandlung natürlich eine geringere Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen, etwa randomisierten Studien nach sich zieht. Einige Autoren wie z.B. Schulte-Mattler (Schulte-Mattler et al. 1999, Schulte-Mattler et al. 2004, Schulte-Mattler und Martinez-Castrillo 2006) sind der Meinung, dass ein „Follow-the-pain“-Ansatz bei Spannungskopfschmerz keine Erfolge erzielen könne. Dieser Überzeugung sind wir aufgrund der Ergebnisse unserer Anwendungsbeobachtung nicht.

Ein möglicher Vorteil gegenüber den standardisierten Studien könnte sein, dass ausschließlich in die Muskulatur injiziert wurde. Dieses muß aufgrund der individuell unterschiedlichen Ausprägung der Muskulatur bei Injektionen nach einem Standardschema nicht immer gewährleistet sein.

Wenn bei einem Patienten in aufeinander folgenden Injektionen wechselweise Dysport® und Botox® injiziert wurden, so ging man bei dieser Anwendungsbeobachtung von der Vergleichbarkeit und Umrechnungsmöglichkeit der beiden Toxine mit einem Umrechnungsfaktor von 1:4 (Botox®, Dysport®) aus.

In der vorliegenden Arbeit wurde den Patienten bei einer einzelnen Sitzung eine Gesamtdosis von 25 MU-200 MU Botox bzw. 125 MU-1000 MU Dysport injiziert. Es ist folglich nicht auszuschließen, dass ein Therapieerfolg mit einer geringeren Dosierung hätte erzielt werden können, wobei dies als sehr unwahrscheinlich einzuschätzen ist. Nahezu sicher erscheint jedoch, dass es bei noch höheren Dosen zu vermehrter Muskelschwäche als Nebenwirkung gekommen wäre, was eine potentielle Beeinflussung der Patienten hätte darstellen können.

4.6.2 Die Dokumentation in Form des Tagebuches

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Maxime der „Evidenz-basierten Medizin“ wäre es sicher wünschenswert, das Schmerzausmaß täglich anhand objektiverer Parameter wie beispielsweise der Drucksensitivität der Muskulatur zu messen. Hinzuzufügen ist allerdings, dass ein solches Verfahren selbst bei großem finanziellem Aufwand in der Praxis zeitlich und organisatorisch kaum umzusetzen ist. So wurden auch in groß angelegten, randomisierten Studien derartige objektivierbare Parameter nie täglich, sondern nur in größeren zeitlichen Abständen gemessen.

Sicherlich wäre ein zeitlicher Vorlauf der Tagebücher vor dem eigentlichen Therapiebeginn wünschenswert gewesen. Da sich jedoch bei einigen Patienten nach Therapiebeginn sogar eine Verschlechterung ihrer Symptomatik einstellte, könnte man davon ausgehen, dass der mangelnde Vorlauf die Ergebnisse der Auswertung nicht zu stark beeinflusst hat.

4.7 Ausblick

Das letztgenannte Hauptergebnis könnte für die Planung von neuen Studien wesentlich sein, indem man in einer Vorlaufphase spezielle Patienten selektioniert, die im ersten Zyklus bereits eine hohe Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und Zeit haben und diese dann in einer Langzeitstudie weiter untersucht.

Zusammengefasst hat die folgende Arbeit Gründe aufgezeigt, warum die bisherigen Studien zur Kopfschmerztherapie mit Botulinumtoxin sehr unterschiedliche Ergebnisse gezeigt haben und auch eine Vorschlag erarbei-

tet, wie für spezielle Untergruppen von Patienten signifikante Verbesserung nachgewiesen werden könnte.

Zielkriterien künftiger Studien sollten angemessen gewählt und wenig sensitive Zielkriterien vermieden werden. Es erscheint es sinnvoll, die zu beobachtenden Parameter während der gesamten Studie kontinuierlich (nach Möglichkeit täglich) und möglichst objektiv zu dokumentieren, da „stichprobenartige“ einmalige Datenerhebungen zu falschen Ergebnissen führen können.

Bei der Bewertung der Therapie sollten Kopfschmerzverlauf und Zusatzmedikation parallel kontrolliert werden und es wäre wünschenswert, die Verbesserung der täglichen Aktivität als einen weiteren wichtigen Parameter besser zu erfassen, da diese einen guten Anhalt für die Steigerung der Lebensqualität bietet.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden an einem Patientenkollektiv von 67 Patienten mit therapieresistenten Spannungskopfschmerzen, Migränekopfschmerzen oder Mischbildern dieser beiden Kopfschmerztypen die Auswirkungen der Langzeitbehandlung durch eine individualisierte Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A analysiert.

Die Datengrundlage bildeten das täglich geführte Kopfschmerztagebuch sowie der Fragebogen. Die Injektionen erfolgten nach einem individualisierten Injektionsschema in Trigger-Punkte.

Die Hypothese, dass sich die Kopfschmerzintensität unter konsequenter Botulinumtoxin-Therapie über ein Jahr ähnlich gut bessert wie die Kopfpotion bei zervikaler Dystonie konnte bestätigt werden. Als wichtiges Hauptergebnis zeigte sich außerdem eine signifikante negative Korrelation der Kopfschmerzrohdaten mit der Zeit sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Patientengruppe mit drei oder vier Behandlungszyklen, also eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzintensität über die Zeit. Als zweites Hauptergebnis ergab sich ein starker Trend, dass sich das Gesamtkollektiv nach repetitiver Behandlung von Kopfschmerzen mit BTX-A in Responder und Non-Responder aufteilen lässt. Das dritte Hauptergebnis ist die Erkennung der Modifikation (Reduktion) der Medikamenteneinnahme nach Besserung der Beschwerden durch Botulinumtoxin als möglicher Prädiktor für eine gute Response auf Botulinumtoxin.

Zusammengefasst hat die folgende Arbeit Gründe aufgezeigt, warum die bisherigen Studien zur Kopfschmerztherapie mit Botulinumtoxin sehr unterschiedliche Ergebnisse gezeigt haben und auch einen Vorschlag erarbeitet, wie für spezielle Untergruppen von Patienten signifikante Verbesserung nachgewiesen werden könnten.

Zielkriterien künftiger Studien sollten angemessen gewählt und wenig sensitive Zielkriterien vermieden werden.

Bei der Bewertung der Therapie sollten Kopfschmerzverlauf und Zusatzmedikation parallel kontrolliert werden.

6 Danksagung

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet, deren Zuspruch und liebevolle Unterstützung mich immer begleitet haben.

Danke.

7 Quellenverzeichnis

Acquadro M., Borodic G.: Treatment of myofascial Pain with botulinum A toxin. *Anesthesiology* **1994** , 80:705-706

Anand KS, Prasad A, Singh MM, Sharma S, Bala K.: Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine. *Am J Ther* **2006**, May-Jun;13(3):183-7.

Aoki K.R.: Pharmacology and immunology of Botulinum toxin serotypes. *Journal of Neurology* **2001**, 248(suppl 1):3-10

Argoff C.E.: The Use of Botulinum Toxin for Chronic Pain and Headaches. *Current Treatment Options in Neurology* **2003**, 5:483-492

Ashkenazi A., Silberstein S.D.: The evolving management of migraine. *Current Opinion in Neurology* **2003**, 16:341-345

Behmand R., Tucker T., Guyuron B.: Single-site Botulinum toxin type A injection for elimination of migraine trigger points. *Headache* **2003**, 43:1085-1089

Bhertha M.T., Chang B.: Botulinum Toxin: Application Into Acupuncture Points for Migraine. *Dermatol Surg* **2003**, 29:749–75

Binder W.J., Brin M.F., Blitzler A., et al.: Botulinum toxin type A for treatment of migraine headaches: an open label study. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* **2000**, 123: 669-676

Blitzer A., Brin MF, Keen MS, Aviv JE.: Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993, 119(9): 1018-22

Blumenfeld A.: Botulinum toxin type A as an effective preventive treatment in headache. *Neurology* **2003**, 60(suppl 1)P04.152

Blumenfeld A.: Botulinum Toxin Type A for the treatment of headache: pro. *Headache* **2004**, 44:825-83

Blumenfeld A.: Procedures of Administring Botulinum toxin type A for Migraine and tension-type headache. *Headache* **2003**, 43:884-891

Blumenfeld A.: Botulinum Toxin Type A as an Effective Prophylactic Treatment in Primary Headache Disorders. *Headache* **2003**, 43:853-860

Brin M.F., Swope D.M., O'brien C., et al.: Botox for migraine: double blind, placebo controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* **2000**, 20:421-422 (Abstrakt)

Cheshire W.P., Abashian S.W., Mann J.D.: "Botulinum toxin in the treatment of myofascial Pain syndrome", *Pain* **1993**, 59:63-69

Cui M., Li Z., You S., et al.: Botulinum toxin inhibits the inflammatory Pain in the rat model. *Society of Neuroscience* **2000**, 26:656

de Bruijn S.F.T.M., Padberg M., Tavy D.L.J.: Treatment of Chronic Tension-Type Headache with Botulinum Toxin; a Double Blind Placebo-Controlled Clinical Trial *Neurology* **2003**, 60 (suppl 1);A 321

Dodick D., Blumenfeld A., Silberstein S.: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of migraine and other primary headache disorders, *Clinics in Dermatology* **2004**, 22:76 81

Dodick D.: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside. *Headache* **2003**, 43(suppl 1):S25-S33

Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD; BOTOX CDH Study Group: Botulinum toxin type a for

the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* **2005**, Apr;45(4):315-24

Eross EJ, Gladstone JP, Lewis S, Rogers R, Dodick DW: Duration of migraine is a predictor for response to botulinum toxin type A. *Headache*. **2005** 45(4):308-14

Evers S., Vollmer-Haase J., Schwaag S., Rahmann A., Husstedt J.-W., Frese A.: Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* **2004**, 24, 838-843

Evers S.: Status on the use of botulinum toxin for headache disorders. *Curr Opin Neurol*. **2006** Jun, 19(3):310-5

Evers S., Olesen J.: Botulinum toxin in headache treatment: the end of the road? *Cephalalgia* **2006**, 26, 769-771

Evers S.: Botulinum toxin in the management of chronic headaches. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* **2004**, 12:129-203

Göbel H., Heinze A., Heinze-Kuhn K., Austermann K.: Botulinum Toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial Pain syndromes, *Pain* **2001**, 195-199

Göbel H., Jost W.H.: Botulinum Toxin in the Treatment of Migraine. *Pain Headache* **2003**, 14:102-125

Göbel H., Petersen-Braun M., Soyka D.: 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* **1994**, 14:97-106

Gruener G., Walter J.: Treatment of headache with botulinum toxin type Administration, *Seminars in Ophthalmology* **2003**, Vol. 18, No.4, pp. 200-204

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache

disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* **2004**, Vol. 24, Supl. 1:1-55

Hopf H.C., Deuschl G., Diener H.C.: *Neurologie in Praxis und Klinik 1 und 2* 1999, Thieme, Stuttgart

<http://www.gesundheit.de/roche/>, © Urban & Fischer **2003** – *Roche Lexikon Medizin*, 5. Aufl.

Jankovic J., Brin M.F.: Botulinum Toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve* **1997**, 20 (suppl):129-145

Jankovic J., Schwartz K.: Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* **1990**, 40:277-280

Jensen R., Olesen J.: Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia* **1996**, 16:175-182

Jensen R.: Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia* **1999**, 19:602-621

Jost W.H, Göbel H.,: Botulinum Toxin in Tension-Type Headache. *Pain Headache* **2003**, 14:82-101

Kelm S., Gerats G., Chalkiadaki A., Hefter H.: Reduction of pain and muscle spasms by botulinum toxin A. *Nervenarzt* **2001**, 72(4):302-6

Laskawi, R.; Roggenkämper, P.: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich. 2.Auflage. *Urban & Vogel*, **2004**. ISBN 3-89935-185-1

Loder E.W., Biondi D.M.: Off-Label Prescribing of Drugs in Specialty Headache Practice, *Headache* **2004**, 44:636-641

Mathew N., Kallasam J., Kaupp A., et al.: "disease modification" in chronic migraine with botulinum toxin type A: long-term experience. *Headache* **2002**, 42:454

Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C: Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* **2005**, 45(4):293-307

Mauskop A., Basdeo R.: Botulinum toxin type A is effective prophylactic treatment for migraines. *Cephalalgia* **2000**, 20:422 (abstract)

Mauskop A.: The Use of Botulinum Toxin in the Treatment of headaches. *Current Pain and Headache Reports* **2002**, 6:320-323

Mense S.: Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in Pain therapy. *Journal of Neurology* **2004**, 251(suppl 1):1/1-1/7

Mense S., Simons D. G.: Muscle Pain, Understanding Its Nature, Diagnosis, and Treatment **2001**, Lippincott Williams & Wilkins

Montecucco C.: Clostridial neurotoxins: the molecular pathogenesis of tetanus and botulism. *Curr Top Microbiol Immunol* **1995**, 195:1-278

Olesen J.: Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain* **1991**, 46:125-132

Padberg M., De Bruijn S.F.T.M., Tavy D.L.J.: Treatment of Chronic tension-type headache with botulinum toxin type A: A double blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia* **2004**, 24,675-680

Porta M.: A Comparative Trial of Botulinum Toxin Type A and Methylprednisolone for the Treatment of Tension-Type Headache. *Current Review of Pain* **2000**, 4:31-35

Probst T., Dressler D., Benecke R., Kunesch E.: Botulinumtoxin in der Schmerztherapie / Botulinum toxin in the treatment of Pain, *Akt Neurol* **2002**, 29:389 401

Putz, Pabst: *Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen*, **1993**, 20. Auflage, Urban & Schwarzenberg

Relja M., Klepac N.: Botulinum toxin type A Reduces Acute Medication (Triptans) Use in Migraine Patients. *Neurology* **2003**, 60(suppl 1) A 321

Relja M.: Treatment of tension-type headache by local injections of botulinum toxin. *European Journal of Neurology* **1997**, 4 (suppl 2) :S71-S73

Relja M.A., Klepac N.: Botulinum toxin type A as a prophylactic treatment in chronic in chronic tension-type headache: long-term follow-up study. *Neurology* **2001**, 56(suppl):A349-A350

Relja M.A.: Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: One-year follow-up. *Cephalalgia* **2000**, 20:336

Simons DG, Mense S.: Diagnosis and therapy of myofascial trigger points. *Schmerz* **2003**, 17(6):419-24

Schantz EJ, Johnson EA.: Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev.* **1992** Mar;56(1):80-99.

Schmitt W.J., Slowey E., Favri N., Weber S., Burgunder J.: Effect of Botulinum toxin type A Injections in the treatment of Chronic Tension-type Headache: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache* **2001**, 41:685-664

Schulte-Mattler W.J., et al. : Treatment of chronic tension-type headache with Botulinum toxin type A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* **2004**, 109:110-114

Schulte-Mattler W.J., Wieser T., Zierz S.: Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *European Journal of Medical Research*, **1999**, 4:183 186

Schulte-Mattler WJ, Martinez-Castrillo JC.: Botulinum toxin therapy of migraine and tension-type headache: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol.* **2006** Feb, 13 Suppl 1:51-4

Schurch B., Hauri D., Rodic B., et al.: Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *The Journal of Urology* **1996**, 155:1023-1029

Schwartz B.S., Stewart W.F., Simon D., Lipton R.B.: Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* **1998**, 279:381-383

Scott S.B., Kennedy R.A., Stubbs H.A.: Botulinum A toxin injection as treatment for blepharospasm. *Archives of Ophtalmology.*

1985, 103:347-350

Silberstein S., Mathew N., Saper J., Jenkins S.[for the BOTOX Migraine Clinical Research Group]: Botulinum Toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* **2000**, 40: 445-450

Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol.* **2000**;13:277

Silberstein S.: Botulinum neurotoxins: Origins and basic mechanisms of action. *Pain Practice*, **2004**, Volume 4, Issue 1S, S19-S26

Silberstein SD, Gobel H, Jensen R, Elkind AH, Degryse R, Walcott JM, Turkel C.: Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* **2006** Jul, 26(7):790-800

Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, Degryse RE, Turkel CC; BoNTA-039 Study Group: Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*, **2005** Sep;80(9):1126-37

Smuts J.A., Barnard P.W.A.: Botulinum toxin type A in the treatment of headache syndromes: a clinical report of 79 patients. *Cephalalgia* **2000**, 20:332 (abstract)

Snow B.J., Tsui J.K.C., Bhatt M.H., et al.: Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double blind study. *Annals of Neurology* **1990**, 28:512-515

Spiess C.: Auswirkungen unterschiedlicher Injektionsstrategien bei der Langzeitbehandlung der zervikalen Dystonie mit Botulinumtoxin A. *Dissertationsschrift zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **2005**

Tepper S.J., Bigal M.E., Sheftell F.D., Rapoport A.M.: Botulinum toxin type A in the preventive treatment of refractory headache.

Neurology **2003**, 60(Suppl 1)PO4.151

Welch K.M.A.:Botulinum toxin type A for the treatment of Headache: Con. *Headache* **2004**, 44:831-833

Zwart J.A., Bovim G., Sand T., Sjaastad O.: Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* **1994**, 34:458-462

8 Abkürzungen

NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
BTX	Botulinumtoxin im Allgemeinen
BTX-A	Botulinumtoxin A
ZNS	Zentrales Nervensystem
KG	Körpergewicht

9 Anhänge

Anhang 1	Tabelle „Studien zu Botulinumtoxin A bei Migräne“
Anhang 2	Tabelle „Studien zu Botulinumtoxin A bei Spannungskopfschmerz“
Anhang 3	Tabelle “Studien zu Botulinumtoxin A bei chronic daily headache”
Anhang 4	Vereinfachter Auszug der „International Headache Classification 2nd Edition“ von 2004
Anhang 5	Tagebuch
Anhang 6	Fragebogen

Anhang 1

Tabelle „Studien zu Botulinumtoxin A bei Migräne“

Autor	Indikation	Präparat	Design	Injektionsschema und Dosis	N	Studiendauer	Nebenwirkungen	Ergebnis
Brin et al. (2000)	migr	BTX-A (Botox®)	db, pc (mit 4 Untergruppen)	Starres Injektionsschema; Einmalige Injektion: 4 Gruppen: 1.) frontal/temporal Botox® 2.) frontal Botox®/temporal Placebo 3.) frontal Placebo/temporal Botox® 4.) frontal/temporal Placebo	48	112 Tage		Primäre Effektivitätsvariablen: Kopfschmerzstärke, -frequenz und -intensität im Vergleich zur Ausgangsniveau; Die maximale Schmerzzunahme in Gruppe 1 trat in der 12. Woche auf und war signifikant größer als die der Gruppe 4; in der 12. Woche hatten Gruppe 1-3 im Vergleich zu Gruppe 4 eine größere Abnahme in der Anzahl der Attacken pro Monat; Nachweis eines definitiven Trends der Überlegenheit von BTX in der Reduktion der Frequenz und Dauer der Migräne
Silberstein et al. (2000, Headache)	migr	BTX-A	r, db, pc	Starres Injektionsschema; Einmalige Injektion: 3 Gruppen: 1.) 25 MU Botox® 2.) 75 MU Botox® 3.) Placebo	123	90 Tage	Fälle von Blepharoptosis: Gr. 1 (6), Gr. 2 (7), Gr. 3 (0); Diplopie: Gr. 1 (0), Gr. 2 (2), Gr. 3 (0); lokale Muskelschwäche: Gr. 1 (4), Gr. 2 (5), Gr. 3 (1); (alle vorübergehend)	Gruppe 1: signifikante Reduktion der Attackenanzahl (3. Monat), der Attackenschwere (3. Monat), der Emesisinzidenz (3. Monat) und der Zusatzmedikation (3. Monat) im Vergleich zu Gruppe 3; Gruppe 2: signifikant geringere Frequenz und Schwere der Migräneattacken, aber auch höhere Inzidenz von Nebenwirkungen im Vergleich zu Gruppe 3
Relia und Klepac (2003)	migr	BTX-A (Botox®)	r, db, pc	Zwei Injektionen im Abstand von 3 Monaten: 100 MU Gesamtdosis in die perikranielle Muskulatur	31	6 Monate	In der Studie wurden keine Nebenwirkungen berichtet	Signifikante Reduktion des Einflusses der Migräne auf die normale tägliche Aktivität, der Einnahme von Zusatzmedikation und der gesamten Triptangebrauches; keine Zunahme der Kopfschmerzfreien Tage nachweisbar, aber eine Veränderung der Schmerzqualität hin zu einem nicht-pulsierenden, moderaten Schmerz
Evers et al. (2004)	migr	BTX-A (Botox®)	r, db, pc	Starres Injektionsschema; Einmalige Injektion: Gruppe 1.) 100 MU in Frontal-, und Nackenmuskeln; 2.) 16 MU in Frontalmuskeln und Placebo in Nackenmuskeln; 3.) Placebo in Frontal-, und Nackenmuskeln	60	3 Monate	Fälle von Nackenschmerzen: Gr. 1 (36), Gr. 2 (1), Gr. 3 (5); Blepharoptosis: Gr. 1 (2), Gr. 2 (4), Gr. 3 (0); lokale Muskelschwäche: Gr. 1 (6), Gr. 2 (2), Gr. 3 (1); Andere: Gr. 1 (2), Gr. 2 (2), Gr. 3 (1);	Primäre Effektivitätsvariable: Patienten mit Reduktion der Attackenfrequenz um mindestens 50% im Vergleich zur Ausgangsniveau im dritten Monat (hier keine signifikanten Unterschiede) Sekundäre Effektivitätsvariablen: Reduktion der Attackenfrequenz, der Tage mit Migräne, der akuten Medikation, der HDI und BDI Werte und der Anzahl der Nebenwirkungen (auch hier keine signifikanten Unterschiede) Signifikante Verbesserung der Begleitsymptomatik in Gruppe 2 im 3. Monat
Anand et al. (2006)	migr	BTX-A (Botox®)	r, db, pc	Starres Injektionsschema; Einmalig 50 MU symmetrisch an 10 Stellen der perikraniellen Muskulatur, 15 Patienten Verum, 15 Patienten Placebo	32	3 Monate	In der Studie traten keine Nebenwirkungen auf	Primäre Effektivitätsvariable: Attackenfrequenz pro 4 Wochen Sekundäre Effektivitätsvariable: Attackenschwere Nachweis einer signifikanten Überlegenheit von Botulinumtoxin gegenüber Placebo in der Reduktion der Attackenfrequenz pro 4 Wochen und der Attackenschwere. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der Quality of Life Parameter Migräne-Assoziierter Übelkeit und Vitalität, jedoch nicht von soziale Interaktion und Arbeitsfähigkeit

Emmuts und Barnard (2000)	migr	BTX-A (Botox®)	o	Individuelles Injektionsschema; Unterschiedliche Dosierungen und variable Injektionsstellen; einige Patienten bekamen mehr als eine Behandlung	19	Meist 3 Monate, manchmal länger	68% der Patienten reagierten positiv auf die Therapie	+
Binder et al. (2000)	migr	BTX-A (Botox®)	o	Individuelles Injektionsschema; 4 Patienten wurden akut (durchschnittliche Dosis: 31,6 MU) behandelt, 93 prophylaktisch (durchschnittliche Dosis: 31 MU) und 9 sowohl akut, als auch prophylaktisch	106	1-6 Monate	2 Fälle vorübergehende Blepharoptosis; andere Nebenwirkungen: vorübergehender lokaler Schmerz und Ecchymosis am Injektionsort	+
Mauskopf und Basdeo (2000)	migr	BTX-A	o, retrospektive Analyse	Individuelles Injektionsschema; in 2-5 Sitzungen: Injektion von 25-100 MU BTX-A in 12-23 Stellen der perikraniellen Muskulatur	27		1 Fall von Kopfschmerz unmittelbar nach der Injektion; 1 Fall von Nausea	+
Mauskopf (2002)	migr	BTX-A	o, retrospektive Analyse: Patienten mit 4 oder mehr Injektionen	Individuelles Injektionsschema (in Triggerpunkte); In im Mittel 6 Sitzungen: Mittlere Dosis von 65 MU	60	Mittlere Dauer 15 Monate	Prolongiertes Benefit für die Patienten berichtet	+
Mathew et al. (2002)	migr	BTX-A	o	Kombination aus individuellem und standardisierten Injektionsschema; Multiple Injektionen: 50-100 MU an unterschiedlichen Kopf- und Nackenbereichen	112	9 Monate	Nach 3 Monaten war der MIDAS-Score signifikant gebessert und die Anzahl der schweren Attacken stark reduziert; Nach dem 1-3 Behandlungszyklus eine deutliche Reduktion der Kopfschmerzlage; Signifikante Reduktion der Akutmedikation; Insgesamt bessere Reaktion auf 100 MU als auf 50 MU	+
Bhertha und Chang (2003)	migr	BTX-A	o	Starres Injektionsschema in Akkupunkturpunkte; Einmalige Injektion: 37 MU in Akkupunkturpunkte der Kopf-Nacken-Region	10	6-8 Monate	3 Fälle von lokalem Schmerz an der Injektionsstelle, 1 Fall von Ecchymosis	+
Behmand et al. (2003)	migr	BTX-A	o, pr	Starres Injektionsschema; Einmalige Injektion: 50 MU in M. corrugator supercilii	29	2 Monate	Bei 83% der Patienten kam es zu einer signifikanten Verbesserung nach 2 Monaten	+

Erras et al. (2005)	migr	BTX-A (Botox®)	o, pr	Gemischtes Injektionsschema: starr bei M. frontalis, temporalis, procerus und corrugator (25 MU); individuell in M. trapezius, splenius capitis und zervikale paraspinale Muskulatur (25-75 MU) Einmalige Injektion	61	3 Mona- te	Kein Kommentar zu Neben- wirkungen in der Studie	Nach 3 Monaten: der mittlere MIDAS-Score fiel von 102 auf 49, die mittlere Anzahl von Kopfschmerztagen reduzierte sich von 60 auf 39, die mittlere Kopf- schmerzintensität fiel von 7.6 auf 5.9. Responder- Raten: 38 (62%) Patienten wurden als Responder klas- sifiziert; kein statistisch signifikanter Unterschied zwi- schen den Responder-Raten bei chronischer und epi- sodischer Migräne, Analgetika-Übergebrauch, Botulinumtoxin-Dosierungen, bestehender Muskel- Tenderness. Ein signifikanter Unterschied trat auf beim Alter der Patienten und der Dauer der Erkrankung: Patienten mit einer Erkrankungsdauer von <30 Jahren hatten eine Ansprechrate von 79%, Patienten mit einer Erkrankungsdauer von >30 Jahren eine Ansprechrate von 46%. (Definition Responder/Non-Responder: Patienten, mit einer Verbesserung der Behinderung von mind. 50%)	+
------------------------	------	-------------------	-------	--	----	---------------	---	---	---

N Patientenanzahl; r, randomisiert; db, doppelblind; pc, Placebo-kontrolliert; sb, einfach blind; comp, komperativ; o, offen; pr, prospektiv; migr, Migräne; + main outcome
measure(s) negativ; +/- main outcome measure(s) positiv und secondary outcome measure(s) negativ; -/+ main outcome measure(s) negativ und secondary outcome measure(s) positiv

Anhang 2

Tabelle „Studien zu Botulinumtoxin A bei Spannungskopfschmerz“

Autor	In- dikation	Präpa- rat	Design	Injektionsschema und Dosis	N	Studien- dauer	Nebenwirkungen	Ergebnis
Silberstein et al. (2006)	ctth	BTX-A (Botox®)	r, db, pc	Einmalig, starres Injektionsschema: 0 MU, 50 MU, 100 MU, 150 MU (5 Injektionsstellen, perikranielle Muskulatur), 86 MU und 100 MU (3 Injektionsstellen, perikranielle Muskulatur)	300	120 Tage	traten bei 96 Patienten (32%) auf, gleichmäßig auf alle Gruppen verteilt (Ausnahme: signifikant erhöhte Gesamtinzidenz in Gruppe 100 MU); v. a. Muskelschwäche, Nackensteife, Nackenschmerzen, Kopfschmerzen und Schmerzen an der Injektionsstelle	Primärer Endpunkt: Anzahl der kopfschmerzfreien Tage im Vgl. zum Ausgangsniveau. Hier nach 6 Wochen in keiner Gruppen ein signifikanter Unterschied zu Placebo. Placebo im Vergleich zur Gruppe 150 MU signifikant überlegen. Alle Gruppen verbesserten sich an Tag 60. Sekundäre Effektivitätsvariablen: Reduktion der TTH-Tage um >50%. Keine Signifikanz am primären Endpunkt (Tag 60), aber an Tag 90 in den Gruppen 100 MU, 100 MU und 86 MU. Keine statistische Signifikanz bei den prozentualen Kopfschmerztage, mittlerer normale Kopfschmerzstärke, Anzahl der Tage, an denen zusätzliche Kopfschmerzpräparate eingesetzt wurden oder anderen Parametern.
Padberg et al. (2004)	ctth	BTX-A (Botox®)	r, db, pc; einmal nach der Behandlung	Individuelles Injektionsschema; Einmalig: 1 MU pro kg KG, maximal 10-20 MU pro Muskel	40	84 Tage	8 Patienten der Verumgruppe und 13 der Placebogruppe berichteten über leicht Beschwerden in Form von lokalen Schmerzen, Muskelschwäche etc.	Primäre Effektivitätsvariable: Kopfschmerzintensität der gesamten Studiendauer (anhand zweier einmaliger Messungen: eine vor Studienbeginn und eine nach Studienende) Sekundäre Effektivitätsvariablen: Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen, Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen pro Tag, Tage mit Medikamenteneinnahme In keiner der Variablen kam es zu signifikanten Unterschieden zwischen Verum-, und Placebogruppe
Schulte-Mattler et al. (2004)	ctth	BTX-A (Botox®)	r, db, pc	Starres Injektionsschema; Einmalig: 500 MU	112	84 Tage	Bei 7 Patienten der Verumgruppe vorübergehende Schwäche der Augenlider und/oder der Nackenmuskulatur	Primäre Effektivitätsvariablen: AUC 6 Wochen vor und 12 Wochen nach der Behandlung, secondary effect measures: Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen; Anzahl der Tage mit Analgetikaeinnahme; Länge des -nächtlichen Schlafes; Beck Depression Inventory Score; In keiner der Variablen kam es zu signifikanten Unterschieden zwischen Verum-, und Placebogruppe
de Bruijn et al. (2003)	ctth	BTX-A	db, pc	Individuelles Injektionsschema; Einmalig: 1 MU pro kg KG	40	84 Tage	Am häufigsten berichtet Nebenwirkung: Schmerzen an der Injektionsstelle (5 Fälle in der Verum-, 9 Fälle in der Placebogruppe)	Primäre Effektivitätsvariable: mittlere Kopfschmerzintensität in Woche 12 auf der VAS im Vergleich zur Ausgangsniveau Sekundäre Effektivitätsvariablen: Anzahl der Kopfschmerztage; Kopfschmerzstunden pro Tag; Tage mit Zusatzmedikation; Generelle Einschätzung der Besserung durch die Patienten; Bei den primären Effektivitätsvariablen gab es eine signifikante Verbesserung in der Verumgruppe, bei den sekundären Effektivitätsvariablen hingegen nicht
Relja und Klepac (2001)	ctth	BTX-A (Botox®)	Patienten der Studie von 2000; r, db, pc	Individuelles Injektionsschema; Alle drei Monate (fünftmal): 40-90 MU in die empfindlichsten perikraniellen Muskeln; Patienten waren resistent gegenüber der Standardtherapie	28	18 Monate		Signifikante Reduktion der Kopfschmerztage und Kopfschmerzintensität im Vergleich zur Kontrollgruppe; keine Unterschiede in der TTS zwischen Verum-, und Placebogruppe

Schnitt et al. (2001)	ctth	BTX-A	r, db, pc	Starres Injektionsschema;	60	56 Tage	Nach 4 Wochen:	Verstärkter Kopfschmerz (4 Fälle je in Verum,- und Kontrollgruppe); lokaler Schmerz (1 Fall in der Kontroll-, 2 in der Verumgruppe); Schwindel und andere (3 Fälle in der Kontroll-, und 6 in der Verumgruppe)	Veränderung in den affektiven Werte nach 4 Wochen; keine statistisch signifikanten Unterschiede in der VAS oder auf den Schmerzskalen	-/+
Porta (2000)	tth	BTX-A, Methylprednisolon	r, sb, comp,	individualisiertes Injektionsschema, bilateral in 13 Tenderpoints;	20	60 Tage	keine		Statistisch hochsignifikante Reduktion der Kopfschmerzstärke in der BTX-A-Gruppe	+
Relja (2000)	tth	BTX-A (Botox®)	o, pr, Langzeit-Studie	Individualisiertes Injektionsschema; Alle drei Monate (fünffach): 40-90 MU in die empfindlichsten perikraniellen Muskeln; Patienten waren resistent gegenüber der Standardtherapie	24	15 Monate	Keine ernstesten Nebenwirkungen		Konstante Verbesserung in der Anzahl der Kopfschmerzfreien Tage; signifikante Verbesserung der Kopfschmerzstärke in den Monaten 9, 12 und 15 im Vergleich zu Monaten 3 und 6; anhaltender Trend in der Verminderung der TTS;	+
Schulte-Mattler et al. (1999)	tth	BTX-A (Dysport®)	o	Starres Injektionsschema; Einmalig: insgesamt 200 MU (je Injektionsstelle 25 MU)	9	28 Tage	1 Fall von leichter Nackenmuskelschwäche, 1 Fall von verstärkten Kopfschmerzen		Die AUC und die Anzahl der Kopfschmerzfreie Tage waren nach der Therapie signifikant erniedrigt	+
Relja (1997)	tth	BTX-A (Botox®)	o, pr	Individualisiertes Injektionsschema; Einmalig: 10-35 MU (perikranielle Muskulatur)	10	84 Tage			Signifikante Abnahme der Tenderness-Werte, der Länge und Intensität der Kopfschmerzen zwischen 1 und 2 Wochen bei allen Patienten; nach 8 Wochen in zwei Fällen Verschwinden des Kopfschmerzes, in 6 Fällen Verbesserung der Kopfschmerzintensität von stark zu mild	+
Zwart et al. (1994)	tth	BTX-A (Botox®)	pc, crossover design	Starres Injektionsschema; Insgesamt: 30-40 MU in 13 temporale Punkte, bilateral (nur in M. temporalis)	6		Nicht angegeben		Es konnte keine positive Wirkung nachgewiesen werden	-

N, Patientenzahl; r, randomisiert; db, doppelblind; pc, Placebo-kontrolliert; sb, einfach blind; comp, komparativ; o, offen; pr, prospektiv; ctth, chronischer Spannungskopfschmerz; etth, episodischer Spannungskopfschmerz; tth, Spannungskopfschmerz (nicht spezifiziert); TTS, Total Tenderness Score (Totale Empfindlichkeitsskala); + main outcome measure(s) positiv; - main outcome measure(s) negativ; +/- main outcome measure(s) positiv und negativ

Anhang 3

Tabelle “Studien zu Botulinumtoxin A bei chronic daily headache”

Autor	Indika- tion	Präpa- rat	Design	Injektionsschema und Dosis	N	Studien- dauer	Nebenwirkungen	Ergebnis
Blumenfeld (2003)	cdh, Misch- formen	BTX-A (Botox ®)	re	Starrs Injektions- schema oder individuel- les Schema	263	258 Tage (MW)	Bei 5,2% kam es zu Nebenwirkungen wie Lidptose, Kopfmuskelschwäche etc.	Primäre Effektivitätsvariablen: Reduktion der Kopfschmerzlage pro Monat und/oder Reduktion der Kopfschmerzintensität vom Ausgangsniveau. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzlage pro Monat (56%) und eine Reduktion der Kopfschmerzintensität vom Ausgangsniveau (25%).
Silberstein et al. (2005)	cdh	BTX-A (Botox ®)	r, db, pc	starrs Injektionsschema, festgelegte Dosis in 4 Gruppen: 225 MU, 150 MU, 75 MU und Placebo; dreifache Wiederholung;	702	270 Tage	Bei 49% (346/702) der Patienten kam es zu therapiebedingten Nebenwirkungen (hauptsächlich: Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Nackensteife, Schmerzen an der Einstichstelle, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, etc.)	Primäre Effektivitätsvariable: Mittlere Veränderung vom Ausgangsniveau in der Frequenz der Kopfschmerzfreien Tage (pro 30 Tag) an Tag 180 in der Placebo Non-Responder-Gruppe Mit Ausnahme der Gruppe mit 75 MU an Tag 30 waren die Ergebnisse nicht signifikant. Sekundäre Effektivitätsvariablen: u.a. Anteil der Patienten mit einer Reduktion von 50% oder mehr vom Ausgangsniveau in der Frequenz der Kopfschmerzlage (pro 30 Tag) an Tag 180 in der Placebo Non-Responder-Gruppe; Die Gruppenunterschiede waren statistisch nicht signifikant (in der Placebo-Responder-Gruppe kam es an Tag 60 zu in der 225 MU-Gruppe zu einem signifikanten Ergebnis). Bei der Auswertung der Daten aller Studienteilnehmer zeigte sich ein signifikantes Ergebnis an vielen Zeitpunkten (im Vergleich zu Placebo) in der Kopfschmerzfrequenz, in der Anzahl von Migräneattacken, in der Anzahl der Patienten, die Zusatzmedikation einnahmen
Dodick et al. (2005) Subgruppenanalyse (Patienten ohne prophylaktische Medikation) der Studie von Mathew et al. (2005)	cdh (Unter- gruppenanalyse)	BTX-A (Botox ®)	r, db, pc	s. Mathew et al. (Headache 2005)	228	280 Tage	s. Mathew et al. (Headache 2005)	Primäre Effektivitätsvariablen: Veränderung der Frequenz der kopfschmerzfreien Tage (pro 30 Tage) an Tag 180 im Vergleich zum Ausgangsniveau. Es kam zu einem signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo (bereits ab der zweiten Injektion). Sekundäre Effektivitätsvariablen: u.a. Anzahl der Patienten (BTX-A) mit einer Minderung der Kopfschmerzfrequenz (pro 30 Tage) um mindestens 50% des Ausgangsniveaus an Tag 180. Von Tag 180 bis Tag 270 war zu den meisten Zeitpunkten eine signifikante Unterschied zwischen Placebo und Verum festzustellen. Statistisch signifikante Abnahme der Kopfschmerzstärke von Tag 180-270 und zu einer Abnahme der Tage, an denen Akutmedikation genommen wurde.
Mathew et al. (2005)	cdh (cdh u/o ethh u/o mthr u/o migr)	BTX-A (Botox ®)	r, db, pc	starrs Injektionsschema, mit individuell angepasster Dosis: dreimalig (Dosis bei jeder Injektion gleich) insgesamt 105-260 MU in die perikranielle Muskulatur	355	280 Tage	Bei 37% (130/355) der Patienten kam es zu therapiebedingten Nebenwirkungen (hauptsächlich: Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Kopfschmerzen, Blepharoptosis und Blutungen an der Einstichstelle)	Primäre Effektivitätsvariablen: Veränderung der Frequenz der kopfschmerzfreien Tage (pro 30 Tage) an Tag 180 im Vergleich zum Ausgangsniveau. Es kam nicht zu einem signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo. Sekundäre Effektivitätsvariablen: u.a. 1.) Anzahl der Patienten (BTX-A) mit einer Minderung der Kopfschmerzfrequenz (pro 30 Tage) um mindestens 50% des Ausgangsniveaus an Tag 180. 2.) Veränderung der Kopfschmerzfrequenz (pro 30 Tage) an Tag 180. Bei beiden Punkten kam es zu einer im Vergleich zu Placebo (mit allen BTX-A Patienten) signifikanten Verbesserung. 3.) Bei der Anzahl der Tage, an denen Akutmedikation eingenommen wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu Placebo

N, Patientenanzahl; r, randomisiert; db, doppelblind; pc, Placebo-kontrolliert; sb, einfach blind; comp, komparativ; o, offen; pr, prospektiv; re, retrospektiv; cdh, chronischer Spannungskopfschmerz; ethh, episodischer Spannungskopfschmerz; mthr, Spannungskopfschmerz (nicht spezifiziert); cdh, Chronic daily headache (täglich chronischer Kopfschmerz); migr, Migräne;

+ main outcome measure(s) positiv; - main outcome measure(s) negativ; +/- main outcome measure(s) negativ und secondary outcome measure(s) positiv; MW, Mittelwert

Anhang 4

Vereinfachter Auszug der „International Headache Classification 2nd Edition“ von 2004

- 1 Migräne
 - 1.1 Migräne ohne Aura
 - 1.2 Migräne mit Aura
 - 1.3 Periodische Syndrome in der Kindheit, häufig als Vorläufer einer Migräne
 - 1.4 Retinale Migräne
 - 1.5 Migräne Komplikationen
 - 1.6 Wahrscheinliche Migräne
- 2 Spannungskopfschmerz
 - 2.1 Infrequenter episodischer Spannungskopfschmerz
 - 2.1.1 Infrequenter episodischer Spannungskopfschmerz assoziiert mit perikranieller Druckschmerzhaftigkeit
 - 2.1.2 Infrequenter episodischer Spannungskopfschmerz nicht assoziiert mit perikranieller Druckschmerzhaftigkeit
 - 2.2 Frequenter episodischer Spannungskopfschmerz
 - 2.2.1 Frequenter episodischer Spannungskopfschmerz assoziiert mit

perikranieller Druckschmerzhaftigkeit

2.2.2 Frequenter episodischer Spannungskopfschmerz nicht assoziiert mit perikranieller Druckschmerzhaftigkeit

2.3 Chronischer Spannungskopfschmerz

2.3.1 Chronischer Spannungskopfschmerz assoziiert mit perikranieller Druckschmerzhaftigkeit

2.3.2 Chronischer Spannungskopfschmerz nicht assoziiert mit perikranieller Druckschmerzhaftigkeit

2.4 Wahrscheinlicher Spannungskopfschmerz

Anhang 5

Tagebuch

Name: _____ Jahr und Monat: _____

Tag	Schmerzen (in Prozent der maximalen unbehandelten Schmerzen)																				Dauer in h	zusätzliche Medikation	
	Bitte denken sie daran, jeden Tag Ihre Kopfschmerzmedikamente zu notieren!																						
1	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
2	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
3	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
4	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
6	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
7	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
8	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
9	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
10	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
11	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
12	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
13	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
14	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
15	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
16	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
17	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
18	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
19	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
20	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
21	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
22	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
23	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
24	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
25	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
26	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
27	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
28	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
29	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
30	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
31	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100		
Bitte hier Bemerkungen und eingenommene Medikamente kurz aufführen (auch täglich prophylaktisch eingenommene)! Tip: Wenn Sie sich ein Kürzel für jedes Medikament einfallen lassen, fällt der Eintrag im Tagebuch leichter.																							

Anhang 6

Fragebogen

1.) Sie sind aufgrund Ihrer Kopfschmerzen mit Botulinumtoxin behandelt worden. Haben Sie von der Behandlung profitiert?	ja		nein			
	☐		☐			

2.) Haben Sie von der Behandlung profitiert? Benennen Sie bitte den Erfolg in %!	0%	1-20%	21-40%	41-60%	61-80%	81-100%
	☐	☐	☐	☐	☐	☐

3.) Wann haben Sie Ihre erste Spritze erhalten?

.....

4.) Wieviele Spritzen haben Sie erhalten?

.....

5.) Wie beurteilen Sie den Erfolg der Injektion(en) innerhalb des letzten Jahres?	sehr schlecht	ziemlich schlecht	mäßig schlecht	unverändert	mäßig gut	ziemlich gut	sehr gut
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

6.) Wie beurteilen Sie den Erfolg der Injektion(en) innerhalb der letzten 3 Monate?	sehr schlecht	ziemlich schlecht	mäßig schlecht	unverändert	mäßig gut	ziemlich gut	sehr gut
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

7.) Wie lange profitieren Sie von einer einzelnen Injektion?	<4 Wochen	4-8 Wochen	8-12 Wochen	>12 Wochen
	☐	☐	☐	☐

8.) Wie empfanden Sie die Injektion des Botulinumtoxins?	sehr schmerzhaft	ziemlich schmerzhaft	mäßig schmerzhaft	wenig schmerzhaft	keine Belastung
	☐	☐	☐	☐	☐

9.) Haben Sie seit den Injektionen die Einnahme von Medikamenten reduzieren können?	ja		nein	
	☐		☐	

10.) Wie schätzen Sie die Reduktion Ihrer Medikamenteneinnahme ein?	nehme sonst nichts mehr ein			nehme genau viele Medikamente ein		mußte mehr Medikamente einnehmen
	☐	☐	☐	☐	☐	☐

11.) Welche Art von Nebenwirkungen traten während der Behandlung mit Botulinumtoxin auf?

a.) b.)

c.) d.)

12.) Wie beurteilen Sie die Intensität dieser Nebenwirkungen?

a.) stark beeinträchtigend mäßig beeinträchtigend nicht beeinträchtigend eher positiv

☐ ☐ ☐ ☐

b.) stark beeinträchtigend mäßig beeinträchtigend nicht beeinträchtigend eher positiv

☐ ☐ ☐ ☐

c.)	stark beeinträchtigend	mäßig beeinträchtigend	nicht beeinträchtigend	eher positiv
.....	☐	☐	☐	☐
d.)	stark beeinträchtigend	mäßig beeinträchtigend	nicht beeinträchtigend	eher positiv
.....	☐	☐	☐	☐

Wie beurteilen Sie die folgenden Aussagen?							
13.) Die Injektionen haben sehr gut gegen meine Migräneschmerzen gewirkt.	trifft überhaupt nicht zu						trifft voll zu
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
14.) Die Injektionen haben sehr gut gegen meinen Spannungskopfschmerz gewirkt.	trifft überhaupt nicht zu						trifft voll zu
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
15.) Meine Schmerzmittel wirken seit den Botulinumtoxin-injektionen besser.	trifft überhaupt nicht zu						trifft voll zu
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
16.) Meine Schmerzmittel wirken seit den Botulinumtoxin-injektionen länger.	trifft überhaupt nicht zu						trifft voll zu
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
17.) Meine Schmerzmittel wirken seit den Botulinumtoxin-injektionen bereits in geringerer Menge.	trifft überhaupt nicht zu						trifft voll zu
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
18.) Nehmen Sie immer Medikamente, sobald Kopfschmerzen haben?	nein, nie	bei Schmerzen >80	bei Schmerzen 61-80	bei Schmerzen 41-60	bei Schmerzen 20-40	bei Schmerzen <20	ja, immer
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
19.) Welches Präparat und in welcher Dosierung setzen Sie bei leichten Schmerzen ein?							
.....							
20.) Welches Präparat und in welcher Dosierung setzen Sie bei mittelstarken Schmerzen ein?							
.....							
21.) Welches Präparat und in welcher Dosierung setzen Sie bei starken Schmerzen ein?							
.....							
22.) Diese Frage richtet sich an Patienten, die sowohl unter Spannungskopfschmerz als auch unter Migräne leiden.							
Auf welche Schmerzen hatten die Injektionen Ihrer Einschätzung nach eine größere Wirkung?	Migräne besser			gleiche Wirkung			Spannungskopfschmerz besser
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
23.) Bitte nennen Sie die Medikamente, die Sie im letzten Jahr aufgrund Ihrer Kopfschmerzen bzw. Migräne eingenommen haben! (z.B. Maxalat, Aspirin etc.)							

.....
.....
24.) Bitte nennen Sie die Medikamente, die Sie im letzten Jahr aufgrund anderer Erkrankungen
eingenommen haben!

.....
.....
25.) An dieser Stelle ist Platz für sonstige Bemerkungen und Erfahrungen, die sie während oder
nach der Therapie gemacht haben.

.....
.....
.....

Hiermit erkläre ich, daß die von mir angegebenen Daten anonym zum Zwecke der weiteren
Erforschung der Botulinumtoxin-Therapie bei Kopfschmerzen genutzt werden dürfen.

(Datum und Unterschrift)