

ärztemagazin

expertise

Migräne- prophylaxe

Einleitung

Unter Migräne versteht man einen anfallsartigen Kopfschmerz, der häufig pulsierenden Charakter aufweist und oft halbseitig begrenzt vorkommt. Zusätzliche Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit (Photophobie), Geräuschempfindlichkeit (Phonophobie) oder Geruchsempfindlichkeit (Osmophobie) sind nach IHS-Kriterien (International Headache Society) einzeln oder kombiniert verpflichtende Begleiterscheinungen. Bei 10–30% der Patienten geht einem Migräneanfall eine Aura voraus, während der Wahrnehmungsstörungen wie Flimmerskotome (Lichtblitze vor den Augen, Gesichtsfeldeinschränkungen) oder seltener vorübergehende Gefühlsstörungen auftreten können. Grundsätzlich können je nach Unterart der Migräne alle Sinnesqualitäten sowie selten auch motorische Funktionen betroffen sein. Frauen leiden häufiger als Männer unter Migräne (11–25% bzw. 4–8%) wobei die 25- bis 55-Jährigen am häufigsten betroffen sind. Auch Kinder können unter Migräne leiden. Bis zur Pubertät sind Knaben und Mädchen ungefähr gleich häufig betroffen, erst mit der Pubertät ist das weibliche Geschlecht häufiger betroffen.

Diagnose

Die Patientenbefragung und somit Erhebung einer strukturierten Anamnese und eine neurologische Untersuchung bieten die Grundlage für die Diagnose. Für die Diagnosestellung einer Migräne stehen keine spezifischen Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Es gelten die Kriterien entsprechend der IHS-Diagnoserichtlinien (siehe Tabelle 1). Weitere Untersuchungen wie die Elektroenzephalografie (EEG), die Craniale Computertomografie (CCT), die Kernspintomografie (MRT) und die Dopplersonografie sind nur dann notwendig, wenn ein Verdacht auf eine symptomatische (sekundäre) Kopfschmerzform besteht (z.B. Tumor, Hirnblutung, Entzündung und andere Krankheiten). Dasselbe gilt für Laboruntersu-

chungen (z.B. Ausschluss von Kopfschmerzen durch Schilddrüsenfunktionsstörung). Abzugrenzen ist die Migräne jedoch nicht nur von symptomatischen (oder sekundären), sondern auch von anderen primären Kopfschmerzformen wie dem noch häufigeren Kopfschmerz vom Spannungstyp (Spannungskopfschmerz) und den seltenen trigeminoautonomen Kopfschmerzen, wie z.B. dem so genannten Clusterkopfschmerz.

Tabelle 1

IHS-Kriterien – IHS-ICHD-II-Code

Migräne ohne Aura	
Migräne mit Aura	<ul style="list-style-type: none"> • Typische Aura mit Migränekopfschmerz • Typische Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen • Typische Aura ohne Kopfschmerz • Familiäre hemiplegische Migräne (FHM) • Sporadische hemiplegische Migräne • Migräne vom Basilaristyp
Periodische Syndrome in der Kindheit, die im Allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind	<ul style="list-style-type: none"> • Zyklisches Erbrechen • Abdominelle Migräne • Gutartiger paroxysmaler Schwindel in der Kindheit
Retinale Migräne	
Migränekomplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Migräne • Status migränosus • Persistierende Aura ohne Hirninfarkt • Migränöser Infarkt • Zerebrale Krampfanfälle, durch Migräne getriggert
Wahrscheinliche Migräne	<ul style="list-style-type: none"> • Wahrscheinliche Migräne ohne Aura • Wahrscheinliche Migräne mit Aura • Wahrscheinliche chronische Migräne

Pathomechanismus

Der Pathomechanismus des Migräneanfalls ist nach wie vor umstritten und Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung. Verschiedene Hypothesen versuchen die Entstehung einer Migräne zu erklären. Dabei scheinen Neurotransmitter im Gehirn, wie z.B. Serotonin, eine wichtige Rolle zu spielen.

Die neurogene Hypothese

Freisetzung von Entzündungsmediatoren während eines Migräneanfalls aus dem trigeminovaskulären System, die eine so genannte sterile Entzündung mit einer Mastzellenaktivierung und einer Vasodilatation bewirken.

Die vaskuläre Hypothese

Erweiterung kranialer Blutgefäße während eines Migräneanfalls, in deren Wänden sich Schmerz- und Dehnungsrezeptoren (freie Nervenendigungen) des Nervus trigeminus befinden. Damit lässt sich grob der pulsierende Charakter des Migränekopfschmerzes erklären. Eine mechanische Kompression kranialer (oder zuführender) Blutgefäße oder eine Behandlung mit Arzneimitteln, die diese Blutgefäße kontrahieren (z.B. Triptane) sind therapeutisch wirksam. Das Schmerzempfinden wird auf eine Projektion der Reizung des Nervus trigeminus über Dehnungsrezeptoren oder Chemorezeptoren der Blutgefäße in den trigeminalen Nucleus caudalis und in die Hirnrinde zurückgeführt. Für die Begleitsymptome wie Photophobie und Phonophobie ist eine Projektion in den Hypothalamus und in die Chemorezeptoren-Triggerzone (Übelkeit, Erbrechen) verantwortlich.

Die Übererregbarkeitshypothese

Die aktuellste und wissenschaftlich derzeit fundierteste Hypothese geht von einer erhöhten Erregbarkeit insbesondere des occipitalen Cortex aus, die unter anderem eine Freisetzung von Kaliumionen in den Extrazellularraum bedingt. Die Kaliumionen führen zu einer Depolarisierung, die sich über einen Bereich der Hirnrinde ausbreitet (cortical spreading depression) und zu einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems führt. Eine Ausbreitung dieser Depolarisation über die Sehrinde hinweg wird mit der Entstehung der meist optischen Migräneaura in Verbindung gebracht. Der Migränekopfschmerz wird nach dieser Hypothese mit einer Projektion in oder durch eine Projektion aus dem trigeminalen Nucleus caudalis erklärt.

Ursachen

Die Ursachen sind also nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Hypothesen. In den drei oben beschriebenen Ansätzen sind wohl Anteile vorhanden, die der Realität gemeinsam nahe kommen dürften. Es wird aufgrund der bekannten familiären Häufung von möglichen Genvariationen bzw. Gendefekten ausgegangen.

Auslösefaktoren

Migräne kann bei genetisch prädisponierten Personen durch eine Vielzahl von individuell unterschiedlichen Triggerfaktoren ausgelöst werden. Mögliche Ursachen sind Stress, veränderter Biorhythmus und Schlafmangel, wobei ein Migräneanfall oft erst in der Entspannungsphase, „Poststress“, folgt („Wochenendmigräne“). Mögliche ernährungsbedingte Ursachen könnten im Konsum tyramin- und histaminreicher Nahrungsmittel (z.B. Wein, verschiedene Käsesorten, Schokolade, Nüsse, Bananen, Südfrüchte, Tee), Konservierungsmittel (Nitrite, Nitrate) liegen. Alkoholmissbrauch, Drogenkonsum, aber auch Mineralmangel, Flüssigkeitsmangel und Unterzuckerung (Hypoglykämie) können ebenso auslösend sein. Übermäßige Hitze oder Kälte, ein unregelmäßiger Tagesablauf sowie viele Arzneimittel, insbesondere gefäßerweiternde Substanzen (nitrathaltige Vasodilatoren), Herzmedikamente, Flackerlichter (flackernder

Computermonitor, hektische Computerspiele) können eine Migräneattacke fördern. Weitere Faktoren können im Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen während des weiblichen Zyklus gesehen werden. Auch Muskelverspannungen im Schulter-Nacken-Bereich kommen als Auslösefaktoren in Frage oder sind Begleiterscheinungen der Migräne.

Sonderformen der Migräne

Es gibt Sonderformen der Migräne, die sich unterschiedlich darstellen, wie z.B. die hemiplegische Migräne, die mit einer Halbseitenlähmung für bis zu 24 Stunden während der Aura einhergeht. Die Migräne vom Basilaristyp ist eine Form mit Aurasymptomen, die vom Hirnstamm oder beiden Hirnhälften simultan ausgehen, jedoch keine motorische Schwäche aufweist. Solche Aurasymptome können Sprechstörung, Schwindel, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Doppeltsehen, Bewusstseinsstörung, beidseitige Sehstörungen oder Gefühlsstörungen sein. Die Aura ist üblicherweise von einem typischen Migränekopfschmerz gefolgt.

Gelegentlich gibt es Migräneformen ohne Kopfschmerzen, d.h., es treten nur die beschriebenen neurologischen Ausfälle auf, insbesondere Sehstörungen. Diese Form nennt man die Migräne(aura) ohne Kopfschmerz (synonym Migraine sans Migraine oder isolierte Aura).

Die in der Kindheit auftretenden seltenen Syndrome wie zyklisches Erbrechen, abdominelle Migräne und benigner paroxysmaler Schwindel sind Vorläufer der Migräne, bei denen ebenso eine Kopfschmerzphase fehlen kann bzw. die Kopfschmerzen nicht so ausgeprägt vorhanden sind.

Differenzialdiagnosen

Spannungskopfschmerz

Der Spannungskopfschmerz (oder Kopfschmerz vom Spannungstyp) ist ein drückender oder ziehender Schmerz im Bereich des gesamten Kopfes (bilateral/holocephal) ohne pulsierenden Charakter (wie „ein Band um den Kopf“). Die Schmerzintensität wird dabei als leicht bis mittelschwer eingestuft und verstärkt sich nicht bei körperlicher Aktivität. Eine Kopfschmerzattacke kann zwischen 30 Minuten und einer Woche, manchmal darüber hinaus, anhalten. Nur selten treten vegetative Begleitsymptome wie leichte Lichtscheu, übermäßige Lärmempfindlichkeit und leichte Übelkeit auf. Patienten mit Spannungskopfschmerz können auch zusätzlich unter Migräneattacken leiden. Häufig findet man beim Spannungskopfschmerz einen perikraniellen Muskelhartspann.

Clusterkopfschmerz

Die charakteristische Symptomatologie des Clusterkopfschmerzes wird geprägt von rezidivierenden Attacken, die für gewöhnlich streng einseitig lokalisiert sind und als einerseits bohrend, andererseits aber auch als ziehend im Gesichts- und Schläfenbereich auftreten. Diese heftigen Schmerzen dauern zwischen 15 Minuten und drei Stunden und sind im Augenbereich einer Seite lokalisiert. Begleiterscheinungen sind eine ipsilaterale Lakrimation und Rhinorrhöe oder das Gefühl einer einseitig verstopften Nase, oftmals auch eine Rötung des Gesichts- und Wangenbereichs und der Konjunktiven sowie einer Miose und/oder Ptose. Die Schmerzattacken treten bei 50% der Patienten nächtlich jedoch auch tagsüber für einen Zeitraum

von Wochen bis Monaten täglich auf („Cluster“). Im Gegensatz zur Migräne bestehen zumeist Unruhe und Bewegungsdrang. Zwischen den „Clusterperioden“ können wochen-, bis monate- bis jahrelange schmerzfreie Intervalle bestehen. Männer sind im Vergleich zur Migräne häufiger betroffen als Frauen.

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (ehemals medikamenteninduzierter Kopfschmerz)

Es ist bekannt, dass sehr viele Medikamente Kopfschmerzen auslösen können, wie z.B. Antikonvulsiva, Antibiotika, H₂-Blocker, Protonenpumpenhemmer, Medikamente zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und viele mehr. Ebenfalls können auch Medikamente zur Kopfschmerzbehandlung selbst Kopfschmerzen auslösen, wenn sie regelmäßig eingenommen werden (≥ 10–15 Tage/Monat). Man spricht dann von einem analgetikainduzierten Dauerkopfschmerz.

Therapie und Prophylaxe der Migräne

Akuttherapie

Die moderne Akuttherapie verlangt nach einer adäquaten Therapie der einzelnen Attacken. Eine stratifizierte Therapie dürfte dem Stufenplan (eine Attacke immer zuerst mit einem Analgetikum zu behandeln und erst bei Unwirksamkeit auf ein Triptan umzustellen) vorzuziehen sein. Dies bedeutet, dass Migränepatienten nach Evaluierung der Beeinträchtigung und der Krankenstandstage selber entscheiden sollen, mit welchem Medikament (sei es ein Triptan, sei es ein Analgetikum) sie eine akute Attacke behandeln, wenn sie vorher mit diesen Medikamenten Erfahrungen gewonnen haben. Die Therapie der Migräne zielt darauf ab, die Attacken so selten wie möglich und von möglichst kurzer Dauer, mit geringer Intensität sowie möglichst wenig Schmerzen und Begleitphänomenen auftreten zu lassen. Zur Akutbehandlung des Migränekopfschmerzes kommen einerseits unspezifische Analgetika und Antiemetika, andererseits die spezifischen Migränetherapeutika – Triptane – zum Einsatz.

Antiemetika und Analgetika

Schon zu Beginn der Migräneattacke kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen. Selbst bei geringer Übelkeit besteht bereits eine Störung der Magenperistaltik. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon regt die Ma-

genperistaltik wieder an und verbessert damit die Resorption und Wirkung der anschließend eingenommenen Analgetika. Zusätzlich werden auch die Kopfschmerzen positiv beeinflusst. Als Analgetika stehen die gängigen NSAR (nicht steroidale Antirheumatika), wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen und Paracetamol zur Verfügung, wobei die empfohlenen Dosierungen, möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen berücksichtigt werden müssen (siehe Tabelle 2). Die meisten Studien zu den Analgetika sind älteren Datums und erfüllen daher nicht die Standards moderner Studien. Analgetika können bei zu häufiger Einnahme zu medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen führen. Daher sollten sie nicht öfter als an 10–15 Tagen/Monat eingenommen werden. Bestehen längere Perioden ohne Analgetikaeinnahme, entsteht ein analgetikainduzierter Dauerkopfschmerz weit weniger häufig. Bei länger dauernder Analgetikaeinnahme sollte ein Facharzt für Neurologie konsultiert werden.

Spezifische Migränetherapeutika

Triptane

Die Triptane (Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten), wie z.B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Frovatriptan, Eletriptan und Almotriptan stehen in verschiedenen Darreichungsformen für die Akutbehandlung einer Migräne zur Verfügung: oral, Suppositorien, Nasenspray, subcutane Injektion. Triptane wirken auch auf die typischen Begleitscheinungen der Migräne wie Übelkeit und Erbrechen und reduzieren signifikant die Einnahme von Schmerzmitteln. Bleibt der Behandlungserfolg unter einem Triptan aus, so kann die Umstellung auf einen anderen Vertreter dieser Gruppe dennoch wirksam sein. Triptane wirken in jeder Phase der Migräne, sollten jedoch so früh wie möglich eingenommen werden, allerdings aufgrund der möglichen Gefäßkonstruktion nicht in der Auraphase.

Ergotamin

Ergotamin-Präparate sollten wegen des Nebenwirkungsprofils (Erbrechen) nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Nicht medikamentöse Akuttherapie

Als nicht medikamentöse Methoden werden Rückzug in einen ruhigen abgedunkelten Raum, Kryotherapie und lokale Applikation von Pfefferminzöl empfohlen.

Analgetika zur Behandlung der Migräneattacke

Tabelle 2

Arzneimittel	Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure	1000mg	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen	Magen-Darm-Ulzera, hämorrhagische Diathese, SS Monat 6–9
ASS-lysinat	1000mg i.v.		
Ibuprofen	200–600mg	wie ASS, Ödeme	wie ASS (Blutungsneigung geringer), Niereninsuffizienz, LE
Naproxen	500–1000mg	wie Ibuprofen	wie Ibuprofen
Diclofenac-K	50–100mg	wie Ibuprofen	wie Ibuprofen
Metamizol	1000mg	allergische Reaktion, Blutbildveränderungen	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
Paracetamol	1000mg	Leberschäden	Leberschäden, Niereninsuffizienz
ASS + Paracetamol + Koffein	250 + 200 + 50mg	siehe ASS und Paracetamol	siehe ASS und Paracetamol

Migräneprophylaxe

Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist, die Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken zu reduzieren, die Wirksamkeit der Akutmedikation zu verbessern und einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz zu verhindern. Besonders bei Patienten mit häufigen Migräneattacken und damit verbundener Einschränkung ihrer Alltagsfähigkeiten ist eine medikamentöse Migräneprophylaxe indiziert.

Ein entscheidender Faktor für eine erfolgreiche Migräneprophylaxe ist die Compliance des Patienten. Um diese zu gewährleisten, muss eine umfassende Information des Patienten gesichert sein. Die Notwendigkeit einer Prophylaxe sowie die zur Verfügung stehenden Medikamente, deren Wirk- und Nebenwirkungsprofile und die nicht medikamentösen Möglichkeiten sollten gemeinsam mit dem Patienten diskutiert und der Therapieerfolg definiert werden, um falsche Erwartungen des Patienten zu vermeiden.

Die bisherigen Möglichkeiten der Migräneprophylaxe sind nicht zuletzt wegen mangelnder Effektivität, gravierender Kontraindikationen oder Nebenwirkungen, wie z.B. Gewichtszunahme und/oder Müdigkeit und daher geringer Compliance, limitiert. Dies erklärt, warum derzeit lediglich nur fünf Prozent der Patienten eine medikamentöse Migräneprophylaxe erhalten. Bereits drei bis vier Migräneattacken stellen einen Übergang in eine chronische Migräne (ehemals transformierte Migräne) dar. Daher ist das Risiko für unbehandelte oder mit rezeptfreien Medikamenten überbehandelte Patienten sehr hoch, eine chronische Migräne zu entwickeln.

Unter einer optimalen Migräneprophylaxe versteht man eine Reduktion der Anfallshäufigkeit, -intensität und -dauer um mindestens 50 Prozent. Die Dauer einer gewählten Prophylaxe sollte bei Verträglichkeit mindestens sechs bis neun Monate betragen, wobei der Effekt mittels eines Kopfschmerztagsbuchs objektiviert werden muss.

Die IHS-Kriterien legen den Erfolg für eine Migräneprophylaxe als 50% weniger Attacken bei 50% der Patienten fest und gelten als Bedingung für das Studiendesign eines Präparats zur Migräneprophylaxe. Kann ein Medikament in einer Studie nicht bei der Hälfte der Patienten die Anfälle um die Hälfte reduzieren, gilt es als nicht wirksam in der Migräneprophylaxe.

Übersicht Prophylaxestudien

	Studiengröße	Behandlungszeitraum
Topiramate	568	26 Wochen
Valproinsäure	176	12 Wochen
Amitriptylin	162	12 Wochen
Flunarizin	58	12 Wochen
Propranolol	55	12 Wochen

Diener et al.; J Neurol: 2004; Klapper J et al.; Cephalalgia. 1997; Couch JR, Hassanein RS. Arch Neurol. 1979; Louis P. Headache. 1981; Pradalier A et al.; Cephalalgia 1989;

Wann ist eine Prophylaxe sinnvoll?

Eine Migräneprophylaxe sollte bei mehr als drei Migräneattacken pro Monat, die auf eine Akuttherapie nicht ansprechen und/oder deren Nebenwirkungen nicht tolerierbar sind, begonnen werden. Bei Migräneattacken, die länger als 72 Stunden anhalten oder beim Patienten zu einem besonderen Leidensdruck

und deutlicher Einschränkung der Lebensqualität führen oder mit manifesten neurologischen Ausfällen einhergehen, ist ebenfalls eine Migräneprophylaxe indiziert.

Kriterien für eine Migräneprophylaxe

- Drei und mehr Attacken pro Monat
- Eine Attacke wird vom Patienten subjektiv als unerträglich empfunden
- Dauer der einzelnen Attacken länger als 72 Stunden (kein Ansprechen auf Akuttherapeutika)
- Nebenwirkungen der Akuttherapie werden nicht toleriert
- Bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat
- Komplizierte Migräneattacken mit lang anhaltenden Auren

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Thieme Verlag, 2005; Diener et al. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMGK).

Zu beachten ist jedoch, dass eine Migräneprophylaxe nur dann indiziert ist, wenn kein medikamenteninduzierter Kopfschmerz besteht.

Medikamente zur Migräneprophylaxe

Betablocker: Propranolol, Metoprolol

Als wirksam für die Prophylaxe der Migräne erwiesen sich der nicht selektive Betablocker Propranolol und der Beta-1-selektive Betablocker Metoprolol.

Beta-Rezeptorenblocker werden als „Mittel der ersten Wahl“ angeführt; Nebenwirkungen wie Blutdrucksenkung mit Abgeschlagenheit, Pulsverlangsamung, Depression, Potenz- bzw. Libidostörungen und zum Teil starke Gewichtszunahme haben den Einsatz und die Patientcompliance eingeschränkt. Die Tagesdosierungen liegen für Frauen bei bis zu 120mg, bei Männern bis zu 200mg.

Kalziumantagonisten: Flunarizin

Aus der Gruppe der so genannten Kalziumantagonisten ist nur Flunarizin sicher wirksam. Flunarizin wirkt auch auf Dopamin-, Serotonin- und Histaminrezeptoren. Die Tagesdosierungen liegen für Frauen bei 5mg, für Männer bei 10mg täglich. Die typischen Nebenwirkungen von Flunarizin sind Müdigkeit, Depression, Schwindel und starke Gewichtszunahme. Eine Kontraindikation besteht, wenn aus der Anamnese Erkrankungen des Extrapiramidalsystems in der Familie bekannt sind.

Antikonvulsiva: Valproinsäure

Das Antikonvulsivum Valproinsäure wird in der Migräneprophylaxe in einer Tagesdosis von 600 bis gelegentlich 1000mg eingesetzt. Nebenwirkungen wie z.B. Müdigkeit, Schwindel, Tremor, Haarausfall, Hautveränderungen, Gewichtszunahme und selten Leberfunktionsstörungen, die initial regelmäßige Blutkontrollen notwendig machen, schränken jedoch die Anwendbarkeit ein.

Antikonvulsiva: Topiramate

Aufgrund der Wirksamkeit von Topiramate in der Migräneprophylaxe, die in drei großen Zulassungsstudien mit 1.700 Patienten in einem Zeitraum von 26 Wochen belegt wurde, hat die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Topiramate in

Medikamente der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe (DGN)

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*
Metoprolol	0–200mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale
Propranolol	40–240mg	G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, Impotenz	R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Flunarizin	5–10mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: Depression, EPS (Tremor, Dyskinesien, Akathisie), Parkinsonoid S: gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: Morbus Parkinson in der Familie
Valproinsäure	500–600 mg gelegentlich bis 1000mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Alkoholmissbrauch
Topiramat	25–100mg	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom

* Nebenwirkungen gegliedert in H = häufig, G = gelegentlich, S = selten; Kontraindikationen gegliedert in A = absolut, R = relativ

die Liste der Mittel der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe aufgenommen (siehe Tabelle 3). Im Vergleich zur Standardtherapie (Beta-Rezeptorenblocker, Flunarizin) tritt die Wirkung unter Topiramat rascher ein: in der Regel bereits innerhalb von vier Wochen, wodurch die Compliance gefördert werden kann. Die Attackenhäufigkeit unter Topiramat verringert sich laut Studienergebnissen bei jedem zweiten Patienten um die Hälfte, bei jedem vierten sogar um 75 Prozent. In einigen Fällen wurden die Patienten auch attackenfrei. In der praktischen Anwendung ist es wichtig, die Dosis langsam zu steigern (25mg/Woche), um die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen wie Parästhesien oder mögliche Müdigkeit zu verringern und die Compliance zu erhöhen. Die anzustrebende Dosis von Topiramat in der Migräneprophylaxe dürfte zwischen 75 und 100mg liegen. Höhere Dosierungen erfordern eine individuelle Abklärung des Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles.

Die häufig beschriebenen Parästhesien können durch die Substitution von Kalium (z.B. Bananen, Trockenobst) behandelt werden und sind nur temporärer Natur. Treten allerdings nicht tolerierbare Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen in den ersten Wochen der Behandlung auf und bleiben selbst nach Dosisreduktion bestehen, sollte die Therapie abgesetzt werden.

Gewichtszunahme durch eine medikamentöse Migräneprophylaxe ist häufig ein Grund für Non-Compliance; bereits bestehendes Übergewicht veranlasst manche Patienten, erst gar nicht mit einer Anfallsprophylaxe zu beginnen. Ein erhöhter Body Mass Index (BMI) wird von manchen Autoren auch mit einer Verschlechterung der Kopfschmerzsituation in Verbindung gebracht. Eine positive Beileiterscheinung und wesentlicher Vorteil von Topiramat ist, dass die Substanz im Gegensatz zu fast allen anderen Migräneprophylaktika zu einem Gewichtsverlust (3,3–3,8% des Körpergewichtes) führt, was sich auf die Compliance der Patienten günstig auswirken kann (siehe Tabelle 4).

Es bestehen keine Wechselwirkungen zwischen Topiramat und Medikamenten, die zur akuten Symptombehandlung eingenommen werden, wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS),

Paracetamol, Ibuprofen oder Triptanen. Der Verbrauch an Begleitmedikation geht unter Topiramat zurück. Erste Daten belegen zusätzlich eine Wirkverstärkung der Triptane.

Antikonvulsiva: Lamotrigin

Lamotrigin hat sich in offenen Studien als wirksam gegen die Migräneaura erwiesen. Die Verminderung der Freisetzung von Glutamat durch eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle wird diskutiert. Die in Studien verwendete Tagesdosis betrug max. 100mg, wobei zur Vermeidung von Nebenwirkungen monatsweise langsam von 25mg/Tag bis auf die Tagesmaximaldosis gesteigert wurde. Die Reduktion der Aurfrequenz scheint direkt mit einer Reduktion der Anfälle und des Schweregrads verbunden zu sein.

Antikonvulsiva: Gabapentin

Gabapentin hat nach ersten Studien in Tagesdosierungen zwischen 1200 und 1600mg wahrscheinlich ebenfalls eine prophylaktische Wirkung. Hier müssen allerdings weitere Studien abgewartet werden.

Gewichtsreduktion unter Topiramat, modifiziert nach Adelman und Brandes

Patienten in %	Plazebo (n=445)	Topiramat 100 mg/d (n=386)
Gewichtszunahme	38	11
Keine Änderung	28	20
Gewichtsabnahme	34	68
1–6%	29	44
6–10%	3	16
>10%	1	8

Durchschnittsprozentwert der Gewichtsveränderung ausgehend von Baseline

Adelman J. et al., Ann. Meeting Amer. Headache Soc., 06, 2004; Brandes J.L. et al., JAMA, 291: 965, 2004

Andere/alternative Medikationen

Amitriptylin

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum, das zum Einsatz in der Prophylaxe geeignet ist, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz vorliegt oder wenn eine zusätzliche Depression besteht, wie es bei chronischen Schmerzen häufig der Fall ist.

Magnesium

Einige kleine Studien weisen auf eine mögliche Wirkung hin. Der migräneprophylaktische Effekt ist jedoch nicht gesichert. In geringem Maße kann mit Durchfällen oder Magen-Darm-Beschwerden als Nebenwirkungen gerechnet werden.

Riboflavin (Vit B2)

In einer Dosis von 400mg wurde über einen Effekt berichtet, bei dem kaum Nebenwirkungen zu erwarten sind (Flavinurie, Durchfall und leichtere Magen-Darm-Beschwerden). Allerdings sind die bisherigen Studien nicht ausreichend, um eine Wirksamkeit zu belegen. Für Patienten, die übliche sonstige Medikamente nicht vertragen oder eine natürliche Vorbeugung suchen, stellt Riboflavin eine Alternative dar.

Coenzym Q10

Eine kleine offene Studie weist auf eine mögliche Wirksamkeit hin, allerdings fehlen plazebokontrollierte Studien.

Mutterkraut (Tanacetum parthenium)

Die Rolle von Mutterkraut in der Migränetherapie basiert auf seinen inhibitorischen Effekten auf die Thrombozytenaggregation, die Freisetzung von Serotonin aus Thrombozyten und Leukozyten und einer Einschränkung der Prostaglandin-Biosynthese. Der migräneprophylaktische Effekt von Mutterkraut ist nicht ausreichend gesichert. Die zu erwartenden Nebenwirkungen wie gastrointestinale Symptome sind mild. Weitere klinische Studien sind notwendig.

Nicht medikamentöse Maßnahmen

Lebensstiländerungen sind wirkungsvolle Maßnahmen zur Mitbehandlung einer Migräne.

Zu nennen sind insbesondere:

- Vermeidung bekannter Trigger
- Veränderung der Verhütungsmethode
- Stressreduzierung
- Häufigere Entspannung
- Regelmäßige Lebensweise (Schlafen, Mahlzeiten)
- Gesundere Lebensweise (z.B. Rauchverzicht)
- Leichter Ausdauersport
- Persönlichkeitstraining und -stärkung

Autogenes Training, progressive Muskelrelaxation, Biofeedback, Vasokonstriktionstraining und Verhaltenstherapie lassen sich in wissenschaftlichen Untersuchungen nicht mit medikamentöser Prophylaxe vergleichen bzw. schneiden schlechter ab, werden aber als Begleitmaßnahme zur medikamentösen Therapie empfohlen.

Zusammenfassung

Patienten mit häufigen und/oder schweren Migräneattacken benötigen eine medikamentöse und nicht medikamentöse Prophylaxe. Medikamente der ersten Wahl sind die Beta-Rezeptorenblocker Metoprolol oder Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin und die Antikonvulsiva Topiramid und Valproinsäure. Bei den nicht medikamentösen Therapien sind multimodale Therapieansätze, die Techniken der progressiven Muskelrelaxation, kognitive Techniken, Stress- und Reizverarbeitungstraining und Schmerzbewältigungstechniken verbinden, sowie aerobes Ausdauertraining und eine Lebensstiländerung wirksam.

Teilnehmer

OA Dr. Gerhard Franz

Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck

OA Dr. Gernot Luthringshausen

Univ.-Klinik für Neurologie, Salzburg

OA Dr. Gabriele Sixt

Abt. für Neurologie Zentral-KH, Bozen

Dr. Heinrich Spiss

Facharzt für Neurologie, Imst

Impressum Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 Verlags- und Redaktionsadresse: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at Geschäftsführung: Thomas Zembacher DW 110 Für den Inhalt verantwortlich: OA. Dr. Gerhard Franz, OA. Dr. Gernot Luthringshausen, OA. Dr. Gabriele Sixt, Dr. Heinrich Spiss Lektorat: Karl Heinz Javorsky Art Direction: Karl J. Kuba Layout und DTP: Johannes Spandl Litho: Bernhard Computertext Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz Auflage: 15.000 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung von Janssen-Cilag