

Migränetherapie – ein Update

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe bei Migräne

Die Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerz-erkrankungen weltweit, und es gibt eine kaum mehr überschaubare Vielzahl empfohlener Therapien. Dieser Artikel gibt eine kurze Übersicht über die klassischen Symptome der beiden häufigsten Migräneformen und ihrer typischen Differenzialdiagnosen. Darüber hinaus werden die derzeit von den Fachgesellschaften empfohlenen evidenzbasierten therapeutischen Möglichkeiten beschrieben.

VOLKER BUSCH

Die Migräne ist eine periodisch wiederkehrende idiopathische Kopfschmerzkrankung mit hoher Prävalenz (ca. 10–12% in den Industrienationen, Verhältnis Frauen zu Männern: 2:1) und bedeutenden persönlichen und sozioökonomischen Auswirkungen (1).

Von der IHS (International Headache Society) werden die einfache Migräne ohne und die klassische Migräne mit Aura sowie häufige Sonderformen unterschieden (2). Daneben existiert eine Vielzahl seltener Sonderformen, die jedoch in der hausärztlichen Praxis von untergeordneter Bedeutung sind.

Phasen der Migräneattacke

Die Migräne wird heute als sehr komplexe zentralnervöse Erkrankung verstanden, bei welcher die Schmerzphase nur einen kleinen Teil der eigentlichen Erkrankung darstellt. Eine klassische Attacke untergliedert sich in Prodrome, Aura und Schmerzphase (2).

Prodrome

Ein Drittel der Migränepatienten berichtet über bis zu 48 Stunden der Schmerzphase vorangehende allgemeine Vorboten (Prodrome) in Form von häufigem Gähnen, Heißhungerattacken oder Stimmungsschwankungen. Diese Prodrome sind

typisch für die Migräne und tragen dazu bei, sie gegen andere Kopfschmerzkrankungen abzugrenzen.

Aura

Nur 10 bis 20 Prozent der Migränepatienten leiden unter visuellen Symptomen, die zirka 20 bis 30 Minuten vor der eigentlichen Schmerzattacke auftreten und nach wenigen Minuten wieder abklingen. Meist werden sie in Form von Lichtbögen, seltener als Gesichtsfelddefekte angegeben. Selten können auch vorübergehende Sensibilitätsstörungen, Lähmungen oder Sprachstörungen auftreten und zunächst eine transitorische ischämische Attacke (TIA) suggerieren.

Schmerzphase

Die in der *Tabelle 1* angegebenen Symptome müssen nicht alle auftreten. Pathognomonisch ist die starke Verschlechterung bei körperlicher Anstrengung. Beachtenswert ist, dass die Migräne unter Umständen chronisch transformieren und mit nahezu täglichen Attacken moderater Intensität Überlappungen zum Spannungskopfschmerz zeigen kann. Dabei ist auch an die Möglichkeit eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes zu denken; in diesem Fall empfiehlt es sich, einen Spezialisten zur Abklärung hinzuzuziehen. Die Abgrenzung zum Clusterkopfschmerz oder anderen trigemino-autonomen Formen (TAK) gelingt in der Regel wegen des Fehlens der autonomen Begleitsymptome.

Merksätze

- Typische Migränesymptome sind definiert, sie müssen jedoch nicht alle gleichzeitig vorliegen.
- Warnsignale für einen symptomatischen, gefährlichen Kopfschmerz sind zu beachten.
- NSAR oder Triptane sind die Standardtherapie bei Migräneattacken.
- Bei mehr als drei Anfällen pro Monat ist eine prophylaktische Therapie zu erwägen.
- Nicht medikamentöse Verfahren entfalten gerade in Verbindung mit einer prophylaktischen Medikation eine hohe Wirksamkeit.

Tabelle 1: **Klinische Symptome und wichtige Differenzialdiagnosen bei Migräne**

Migräne

- einseitig, seltener wechsel- oder beidseitig
- pulsierend, pochend
- hohe Intensität
- retroorbital, auch frontal oder okzipital
- 4 bis 72 Stunden Dauer
- ein- bis achtmal pro Monat oder chronisch (alle ein bis zwei Tage)
- Übelkeit, Erbrechen
- deutliche Verstärkung bei Anstrengung
- Foto- und Phonophobie
- Triggerung durch verschiedene Stressoren/Lebensmittel/ Wetterbedingungen
- positive Familienanamnese

Spannungskopfschmerzen

- nahezu immer holozephal
- dumpf-drückend (Engegefühl)
- keine wesentliche Beeinträchtigung im Alltag oder bei Anstrengung
- keine Übelkeit
- keine Aura oder Prodrome
- selten Triggerung
- negative Familienanamnese

Trigemino-autonome Kopfschmerzen (TAK)

- höchste Schmerzintensität
- sehr streng einseitiges Auftreten
- zu bestimmten Zeiten im Tagesverlauf auftretend
- obligat autonome Begleitsymptome wie Lakrimation, Augenrötung
- phasenhafter Verlauf mit Monaten regelmässiger Schmerzen und monatelangen Remissionsphasen

Diagnostik: Anamnese entscheidend

Die Migräne ist – wie viele andere Kopfschmerzkrankungen auch – eine Diagnose, die über die Anamnese gestellt wird. Es gibt derzeit kein technisches Untersuchungsverfahren, welches das Vorliegen einer Migräne beweist. Bei typischer Anamnese und unauffälligem internistisch-neurologischem Untersuchungsbefund ist das Vorliegen eines symptomatischen Kopfschmerzes so unwahrscheinlich, dass aufwendige oder invasive Untersuchungsmethoden nicht notwendig beziehungsweise sinnvoll sind (3). Die European Federation of Neurological Societies (EFNS) hat 2004 sogenannte «red flags» veröffentlicht (4), die bei einer Migräne (auch Spannungskopfschmerz) nicht typisch sind und bei denen gegebenenfalls eine Bildgebung oder andere Untersuchungen indiziert sind (Tabelle 2).

Tabelle 2: **Warnhinweise für einen symptomatischen/gefährlichen Kopfschmerz**

- erstmalige Vorstellung eines Patienten mit untypischer Klinik
- zunehmende Intensität der Schmerzen
- zunehmende Änderung des Schmerzcharakters
- begleitende neurologische Symptome wie akute Ausfälle, Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle oder Persönlichkeitsveränderungen

Praxistipps Akuttherapie

- 20 bis 30 Minuten vor der Einnahme des Analgetikums oder Triptans Gabe von Metoclopramid oder Domperidon (20 bis 30 Tropfen) zur gastrointestinalen Resorptionsverbesserung
- Bei initialem Nichtansprechen eines Triptans: verschiedene Triptane probieren (unterschiedliche Serotoninrezeptorausstattung), Triptan künftig noch früher zu Beginn einer Attacke geben, primär bereits mit einem Analgetikum kombinieren.

Akuttherapie

Die Migräneattacke wird neben allgemeinen Massnahmen (wie Ruhe, Abgeschiedenheit, Dunkelheit) mit NSAR und/oder Triptanen (Tabelle 3a und 3b) behandelt (5).

Triptane sind eine Wirkstoffgruppe, die spezifisch für die Migräne zu Beginn der Neunzigerjahre auf den Markt kam. Sie beeinflussen den Serotoninstoffwechsel im Gehirn, welchem in der Pathophysiologie der Migräne eine bedeutende Rolle zugesprochen wird.

So bewirken sie in diesem Zusammenhang eine Verengung der in der Attacke geweiteten Hirngefässe und eine verminderte Ausschüttung von entzündlichen Neurotransmittern (6, 7). Die pharmakodynamischen Eigenschaften, Nebenwirkungsprofil oder Kontraindikationen der derzeit sieben erhältlichen

Präparate sind ähnlich. Ihre Auswahl muss individuell nach klinischem Erfolg oder persönlicher Präferenz erfolgen (Tabelle 3b) (8–10).

Keine Triptane in der Aura

Neben den eigentlichen Kopfschmerzen beeinflussen die meisten Triptane auch Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit. Während der Aura sind die Triptane nicht nur unwirksam, sondern auch kontraindiziert, da sie moderate Vasokonstriktoren sind und während der Aura bereits eine leichte zerebrale Minderdurchblutung stattfindet (11).

Prophylaktische Therapie

Die wichtigsten Indikationen für eine prophylaktische Therapie sind das Auftreten von durchschnittlich mehr als drei Migräneattacken im Monat, eine jeweilige Dauer von mehr als 48 Stunden oder starke Intensität oder migränebedingte starke Beeinträchtigung im sozialen Alltag (Eheprobleme, Fehltag Arbeit oder Schule etc.) (5). Die Mittel erster Wahl sind in Tabelle 4 dargestellt. Auch Vitamin B₂ (Riboflavin, 400 mg morgens), Magnesium (> 24 mmol/Tag) und Koenzym Q10 (300 mg/Tag) werden für die Migräneprophylaxe eingesetzt. Bei der Indikationsstellung sowie bei Auswahl und Dosierung beziehungsweise Verordnungsdauer einer medikamentösen Prophylaxe werden häufig Fehler gemacht, die es zu beachten gilt (siehe Textkasten «Mausefallen» auf der folgenden Seite). Insbesondere muss den Patienten der Unterschied zwischen prophylaktischer und akuter Therapie eindrücklich klar gemacht werden.

Bei Versagen der Mittel erster Wahl (Tabelle 4) empfiehlt sich das Hinzuziehen eines Spezialisten. Die Wirksamkeit der Antidepressiva in der Migräneprophylaxe ist zwar begrenzt, sie können aber vor allem bei Kombinationskopfschmerzen nützlich sein. Nicht selten haben Migränepatienten einen Kombinationskopfschmerz mit zusätzlichem Spannungskopfschmerz; insbesondere für diese Patienten ist Amitriptylin (10–200 mg) oder Gabapentin (3 × 400–800 mg) geeignet. Die sedierende Nebenwirkung des Amitriptylins

Tabelle 3a: Medikamentöse Therapie der Migräne: NSAR

Medikament*	Kommentar des Autors
Acetylsalicylsäure (Brausetabletten, Sacht) 1000 mg	sehr gut wirksam, auch intravenös verfügbar
Ibuprofen (Granulat) 600–1200 mg	sehr gut wirksam
Paracetamol (Brausetabletten) 1000 mg	schwächer wirksam
Naproxen 500 mg	auch bei menstrueller Migräne
Diclofenac-Kalium (Dragées) 100–150 mg	wirksamer als einfaches Diclofenac

* Anm. der Redaktion: Die Dosisangaben in dieser Tabelle wurden aus den aktuellen Empfehlungen der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG) übernommen; die Kommentare stammen von unserem Autor Volker Busch und sind keine Statements der SKG.

Tabelle 3b: Medikamentöse Therapie der Migräne: Triptane

Medikament*	Kommentar des Autors		
	Einzel-dosis	Höchst-dosis pro 24 h	
Sumatriptan		starke Wirksamkeit, viele galenische Zubereitungen	
s.c.	6 mg	12 mg	
Tabletten	50 mg	200 mg	
Suppositorien	25 mg	50 mg	
Nasalspray	20 mg	40 mg	
Zolmitriptan		gute Reservesubstanz, besser verträglich	
Tabletten	2,5 mg	10 mg	
Nasalspray	5 mg	10 mg	
Naratriptan	2,5 mg	10 mg	schwächer wirksam, kaum NW
Rizatriptan	5/10 mg	30 mg	schnell wirksam, häufig Wiederkehrkopfschmerz
Almotriptan	12,5 mg	25 mg	gute Wirksamkeit, weniger NW
Eletriptan	40/80 mg	160 mg	stärker wirksam, deutlich häufiger NW
Frovatriptan	2,5 mg	5 mg	sehr gut verträglich, sehr lange wirksam

*Anm. der Redaktion: Die Dosisangaben in dieser Tabelle wurden aus den aktuellen Empfehlungen der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG) übernommen; die Kommentare stammen von unserem Autor Volker Busch und sind keine Statements der SKG.

Tabelle 4: Prophylaxe der Migräne

Medikament*	Kommentar des Autors
Metoprolol 100–200 mg pro Tag	gut wirksam (50–75%)
Propranolol 80–160 mg pro Tag	Gewichtszunahme, Müdigkeit häufig, RR- und Frequenzabfall selten
Flunarizin 5–10 mg pro Tag	ähnlich gut wirksam, ähnliche NW, auch gegen Auren wirksam
Topiramal 25–100 mg pro Tag	gut wirksam (50–75%), häufig Gewichtsabnahme, nicht selten Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Wortfindungsstörungen
Valproinsäure 500–1500 mg pro Tag	wirkt oft erst nach vier Wochen, nur bei zirka 50 Prozent der Patienten wirksam, off label

Cave: bei schwerer Therapieresistenz, nach Leberscreening, Schwangerschaft ausschliessen, nur durch Neurologen zu verordnen

* Anm. der Redaktion: Die Dosisangaben in dieser Tabelle wurden aus den aktuellen Empfehlungen der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG) übernommen; die Kommentare stammen von unserem Autor Volker Busch und sind keine Statements der SKG.

kann bei zusätzlichen Schlafstörungen auch ein positiver Effekt sein.

Die prophylaktische Therapie der Migräne sollte in jedem Fall um wichtige nicht medikamentöse Verfahren ergänzt werden (Tabelle 3b). Hierzu gehören muskelrelaxative (12), respondente (13) und verhaltenstherapeutische Massnahmen (14, 15) sowie nach einer Untersuchung der eigenen Arbeitsgruppe – mit mässiger Datenlage – Ausdauersportarten (16).

Weitere Therapieverfahren und unwirksame Therapien

Akupunktur kann versucht werden, eine offizielle Zulassung für die Migräne besteht jedoch aufgrund der widersprüch-

lichen Datenlage derzeit nicht (17). Botulinumtoxininjektionen, manipulative Praktiken/Chirotherapie, Psychoanalyse sowie Homöopathie sind in den wenigen methodisch sauberen Studien zur Migräne widerlegt worden und in der Regel unwirksam (5).

Migräne und Schwangerschaft

Die Migräne wird erfahrungsgemäss während der Schwangerschaft in über 50 Prozent der Fälle besser und in nur 5 bis 10 Prozent schlechter. Ursächlich für die Besserung ist wahrscheinlich der stabile Östrogenspiegel während der Schwangerschaft. Grundsätzlich sollte auf eine Medikation während der Schwangerschaft sowie auch in der Stillzeit weitestgehend verzichtet werden (18). Die Migräneattacke selbst stellt keine Gefahr für das Kind dar.

Für den Fall heftiger und häufiger Attacken empfiehlt die Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG) Acetylsalicylsäure (im 1. und 2. Trimenon) oder kurzfristig Paracetamol. In Deutschland wird auch Naproxen (500 mg) empfohlen. Die amerikanischen Leitlinien empfehlen als Antiemetikum Prochlorperazin 5 mg (19); diese Indikation ist in Deutschland off label, in der Schweiz ist die Substanz nicht mehr auf dem Markt. Zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft empfiehlt die SKG Entspannungsübungen und Magnesium. Andere Fachgesellschaften geben an, dass prophylaktisch in einzelnen Fällen bei schweren und häufigen Attacken Propranolol 40 bis 80 mg erwogen werden kann; nicht jedoch in der Stillzeit, da die Substanz milchgängig ist. In jedem Fall kontraindiziert sind Metoclopramid/Domperidon, Flunarizin, Valproat, Amitriptylin und Metoprolol (20). Für die Triptane ist die Datenlage für eine Kontraindikation schwach (20). Dies spiegelt sich auch im Hinweis im «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz» wider, wonach ein Triptan während der Schwangerschaft nicht angewendet werden dürfe, es sei denn, das Medikament «ist klar notwendig». Triptanverordnungen an Schwangere sollten daher nur durch erfahrene Neurologen erfolgen.

Mausefallen ...

... in der Akuttherapie

- Zu langes Abwarten/späte Einnahme der Akutmedizin.
- Zu niedrige Dosen, jedoch zu häufige Einnahmetage. Migränpatienten neigen zu einem sogenannten Medikamentenübergebrauchskopfschmerz. Entscheidend für die Entwicklung sind nicht die Dosen, sondern die Einnahmetage pro Monat! Acht bis zehn Tage mit akuten Analgetika sollten nicht überschritten werden.

... in der prophylaktischen Therapie

- Zu niedrige Dosen und zu kurze Verordnungszeit. Die Wahrscheinlichkeit für eine länger währende Beschwerdelinderung erhöht sich mit länger verordneter Prophylaxe.
- Ungenügende Berücksichtigung nicht medikamentöser Verfahren. Die genannten Verfahren (Tabelle 5) sind hochevident und entfalten gerade in Verbindung mit einer prophylaktischen Medikation eine hohe Wirksamkeit.

Tabelle 5: Nicht medikamentöse Therapieverfahren

Massnahme	Bemerkung
Muskelrelaxation (nach Jacobson)	regelmässige Durchführung wichtig ca. 10–15 min pro Tag sind ausreichend
Biofeedback	höherer technischer Aufwand, aber sehr wirksam
Stressbewältigungstraining	im Rahmen einer Verhaltenstherapie (Psychotherapie)
Ausdauersport	regelmässige Durchführung ist wichtig moderate Intensität und Dauer Flüssigkeitshaushalt und regelmässige Kohlenhydrataufnahme beachten

Menstruelle Migräne

Die Hälfte aller von Migräne betroffenen Frauen bemerkt eine Attackenhäufung um die Tage ihrer Menstruation (menstruelle Assoziierung), 11 Prozent gar ein alleiniges Auftreten ausschliesslich zum Zeitpunkt der Menstruation (menstruelle Bindung). Insbesondere in diesen Fällen bietet sich eine Kurzzeitprophylaxe an, bei welcher ein bis zwei Tage vor Beginn der Periode ein NSAR zweimal täglich und bis zum letzten Tag der Regelblutung fortwährend eingenommen wird. Zugelassen für diese Indikation und am aussichtsreichsten ist Naproxen 2 × 500 mg (21). Alternativ können (jedoch nicht zugelassen) Ibuprofen 400 mg oder Frovatriptan 2 × 2,5 mg versucht werden (22).

Mittel zweiter Wahl sind Massnahmen, die auf einen gleichmässig hohen Östrogenspiegel abzielen und hormonelle Schwankungen beziehungsweise dadurch ausgelöste Attacken-triggerung verhindern. Die genannten Verfahren sollten mit einem Gynäkologen koordiniert werden (Pille ohne Pause, Drei-Monats-Spritze, Östrogenpflaster usw.).

Neue Ansätze in der Migränetherapie

Das Neuropeptid CGRP (calcitonin gene related peptide) ist eine körpereigene Substanz, die während der Migräneattacke freigesetzt wird und eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des entzündlich-schmerzhaften Prozesses spielt (23). Mittlerweile konnten erste CGRP-Rezeptorantagonisten (BIBN 4096BS) entwickelt werden, die in einer ersten randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie bei über 120 Migränepatienten eine mehr als doppelt so hohe

Schmerzfreiheit nach 2 Stunden im Vergleich zu Placebo (66 vs. 27%) und eine über 24 Stunden anhaltende Schmerzfreiheit erzielten (24). Leider liegt die Substanz erst in einer intravenösen Darreichungsform vor.

Der Neurotransmitter Glutamat spielt in den schmerzverarbeitenden Strukturen des Hirnstamms eine entscheidende Rolle, indem er für die Verstärkung und Weiterleitung trigeminaler Schmerzsignale sorgt (25). Wahrscheinlich wirkt das in der Migräneprophylaxe verwendete Propranolol über eine Modulierung von Glutamatrezeptoren (26). In-vitro- und tierexperimentelle Studien konnten bereits zeigen, dass Glutamatrezeptorantagonisten die nozizeptive Transmission des N. trigeminus erfolgreich hemmen (25). Der NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin war intranasal appliziert bei

der Behandlung von Migräneattacken ebenfalls wirksam (27). Eine erste randomisierte dreiarmlige Multizenterstudie ergab bei 44 Migränepatienten eine dem Sumatriptan ebenbürtige klinische Wirksamkeit.

Die Gabe von NO-Donatoren (wie Nitrate/KHK-Sprays) löst bei Migränepatienten häufig Kopfschmerzen aus. Generell wird bei der Migräneattacke eine durch Stickoxide verursachte Gefässdehnung postuliert (28). Entsprechend hoch sind derzeit die Hoffnungen, durch einen entsprechenden Stickoxidsynthase-Inhibitor diese initiale Gefässdehnung zu Beginn der Migräneattacke zu vermeiden. In einer doppelblinden Studie wurde ein solcher Inhibitor (LNMMMA 546C88) bereits bei 15 Migränepatienten erfolgreich im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Gruppe getestet (29).

Adenosin inhibiert unter anderem die Glutamatrezeptoren im zentralen Trigeminuskerngebiet sowie an den peripheren Nervenendigungen die Ausschüttung von Neuropeptiden. Ein bekannter Adenosinagonist ist auch das Koffein, von dem eine moderate Linderung von Kopfschmerzen bekannt ist. Beim Menschen konnte ein hoch selektiver Adenosinrezeptoragonist (GR-79236) den Blinkreflex bei einer Gruppe gesunder Probanden hemmen. Klinische Phase-II-Studien zum Einsatz der Substanzen bei Migränikern fehlen derzeit jedoch noch. ■

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads/literaturliste.html

Dr. med. Volker Busch
Facharzt für Neurologie, Sportmedizin,
Ernährungsmedizin, Naturheilverfahren
Universität für Psychiatrie und Psychosomatik
D-93059 Regensburg

LINK

Die aktuellen Empfehlungen der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft stehen zur Verfügung unter:
www.headache.ch/Therapieempfehlungen

Interessenkonflikte: keine deklariert

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 16/2008. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Der Artikel wurde für diese Publikation in der Schweiz überarbeitet und aktualisiert.