

Hans Christoph Diener¹
 Kay Brune²
 Wolf-Dieter Gerber³
 Hartmut Göbel⁴
 Volker Pfaffenrath⁵

Behandlung der Migräneattacke und Migräneprophylaxe

Leichte Migräneattacken sollten mit Antiemetika und Analgetika behandelt werden. Mittelschwere bis schwere Attacken werden mit einem Antiemetikum und Ergotamintartrat therapiert oder mit einem spezifischen Migränemittel wie Sumatriptan behandelt. Die Indikation für eine Migräneprophylaxe besteht bei mindestens drei Migräneattacken pro Monat – Attacken, die auf Akuttherapie nicht ausreichend ansprechen – oder bei nichttolerablen Nebenwirkungen der Akuttherapie. Substanzen mit gesicherter Wirkung sind die Beta-Rezep-

torenblocker Metoprolol und Propranolol sowie Flunarizin. Substanzen mit möglicher Wirkung sind die Serotonin-Antagonisten (Pizotifen, Methysergid und Lisurid), Dihydroergotamin, Cyclandelat, nichtsteroidale Antirheumatika, Acetylsalicylsäure und Valproinsäure. Die verhaltensmedizinische Prophylaxe der Migräne umfaßt Maßnahmen zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, das Streßbewältigungstraining und kognitiv-verhaltensorientierte Verfahren.

Von 1986 bis 1992 wurden von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft Empfehlungen zur Behandlung der Migräne publiziert (47). In der jetzt überarbeiteten Fassung werden die neuen Erkenntnisse zur Therapie dargestellt. Außerdem werden die Therapieempfehlungen gemäß den vorliegenden wissenschaftlichen Studien einem Bewertungssystem unterzogen.

Definition

Migräne ist eine Erkrankung, die mit intermittierenden Kopfschmerzattacken in Kombination mit neurologischen und vegetativen Funktionsstörungen einhergeht. Bei einigen Patienten und bei einigen Attacken geht den Kopfschmerzen eine Aura voraus (19).

Klinik

Migräne ohne Aura

Bei der Migräne ohne Aura (früher: einfache Migräne) kommt es zu wiederholten Kopfschmerzattacken, die vier bis 72 Stunden anhalten. Bei etwa 60 Prozent der Attacken ist der Kopfschmerz einseitig. Er kann allerdings während und

zwischen den Attacken die Seite wechseln. Er ist von pulsierendem, pochendem Charakter von mittlerer bis hoher Schmerzintensität und wird durch körperliche Aktivität verstärkt. Typische autonome Begleiterscheinungen sind Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheue, Lärmempfindlichkeit, Geruchsempfindlichkeit und allgemeines Krankheitsgefühl.

Migräne mit Aura

Bei der Migräne mit Aura (früher: Migraine accompagnée oder klassische Migräne) kommt es zu neurologischen Reiz- und Ausfallerscheinungen, die sich meist auf kortikale Areale, bevorzugt des posterioren Kortex (Skotome, Flimmerphänomene, Fortefikationen, Hemianopsie, Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen), gelegentlich

aber auch im Hirnstamm lokalisieren (Basilarismigräne, Para- oder Tetraparese, Drehschwindel mit Nystagmus, Ataxie und Doppelbilder). Die neurologischen Ausfälle entwickeln sich innerhalb von fünf bis 30 Minuten und klingen typischerweise spätestens nach 60 Minuten wieder vollständig ab. Zusammen mit den neurologischen Reiz- und Ausfallsymptomen oder innerhalb einer Stunde nach deren Ende beginnt dann der typische Migränekopfschmerz. Auch bei der Migräne mit Aura treten die typischen autonomen Störungen auf. In seltenen Fällen kann es zu isolierten Auren ohne Kopfschmerzen kommen. Dies kann bei Frauen jenseits der Menopause unter Hormonsubstitution auftreten und dann differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber transienten ischämischen Attacken und einer Amaurosis fugax hervorrufen. Spezielle und sehr seltene Untertypen der Migräne mit Aura sind die Migräne mit prolongierter Aura (Dauer über eine Stunde), die familiär-hemiplegische Migräne (mit einem identifizierten Gendefekt auf dem Chromosom 19 [14, 16]), die Basilarismigräne, die ophthalmoplegische Migräne mit einer Läsion des N. oculomotorius und die retinale Migräne mit monokulären Sehstörungen oder einer passageren monokulären Erblindung.

¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener), Universität Essen

² Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (Direktor: Prof. Dr. med. Kay Brune), Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

³ Institut für Medizinische Psychologie (Direktor: Prof. Dr. phil. Wolf-Dieter Gerber), Christian-Albrechts-Universität Kiel

⁴ Neurologische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Günther Deuschl), Christian-Albrechts-Universität Kiel

⁵ Neurologische Praxis, München

Migränekomplikationen

Als eine prolongierte Migräneattacke wird ein Ereignis definiert, bei dem es im Rahmen der Aura zu den typischen neurologischen Ausfällen kommt, welche für mehr als sieben Tage persistieren. Als kompliziert bezeichnet man die Attacke auch, wenn bei abgeklungenen Symptomen eine ischämische Läsion, bevorzugt im Posterior-Versorgungsgebiet, auf dem Computertomogramm oder Magnetresonanztomogramm nachweisbar ist. Fall-Kontrollstudien legen allerdings nahe, daß Frauen, die unter einer Migräne mit Aura leiden, die übergewichtig sind, rauchen und

tomographie, Kernspintomographie, EEG, Ultraschallmethoden, evozierte Potentiale sollten nur dann eingesetzt werden, wenn symptomatische Kopfschmerzen vermutet werden. Sie sind angezeigt, wenn folgende Symptomkonstellationen bestehen:

- ▶ heftigster, bisher nicht gekannter Kopfschmerz,
- ▶ Erstmanifestation der Kopfschmerzen im Alter von über 40 Jahren,
- ▶ Fieber und Nackensteifigkeit als Begleitsymptome,
- ▶ vorausgehende epileptische Anfälle,
- ▶ Persönlichkeitsveränderungen,

natürliche Verlauf der Migräne ist von Patient zu Patient extrem unterschiedlich. Längere Phasen mit geringer Attackenfrequenz können mit Perioden hoher Migränehäufigkeit abwechseln.

Triggerfaktoren

Triggerfaktoren werden von 90 Prozent aller Patienten angegeben. Meist löst nur die Kombination mehrerer Triggerfaktoren eine Migräneattacke aus. In vielen Fällen ist allerdings ein eher zufälliges Zusammentreffen zwischen vermuteten Triggerfaktoren und dem Auslösen einer Migräneattacke anzunehmen. Triggerfaktoren im Sinne eines „Anstoßens“ der Migräneattacke müssen von den eigentlichen biologischen „Ursachen“ der Migräne unterschieden werden. Folgende Triggerfaktoren werden häufig genannt: Alkohol, Veränderungen des Schlaf-Wachrhythmus, Streß und Emotionen, hormonelle Schwankungen, Hunger.

Therapeutische Prinzipien

Pathophysiologie der Migräneaura

Bei der pathophysiologischen Erklärung der Aura werden zwei Mechanismen diskutiert. Die vasculäre Hypothese geht davon aus, daß es primär zu einer Minderperfusion des Kortex kommt und diese dann die neurologischen Ausfälle erklärt.

Die neurogene Hypothese vermutet, daß es sich bei der Aura um ein Phänomen handelt, das im Tierexperiment als „spreading depression“ beschrieben wurde. Bei der „spreading depression“ kommt es nach einem kurzen Exzitationspuls zu einer Hemmung der kortikalen Aktivität, die sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 bis 3 mm pro Minute über die Hirnrinde ausbreitet. Messungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) während Migräneattacken mit Aura zeigten eine Abnahme des Blutflusses im okzipitalen Kortex, die sich langsam in Richtung des parietalen

Tabelle 1			
Antiemetika in der Migränetherapie			
Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoclopramid***	10–20 mg p. o. 20 mg rektal 10 mg i. m., i. v.	extrapyramidal-dyskinetisches Syndrom (EPS), Unruhezustände	Kinder unter 14 Jahren, Hyperkinesen, Epilepsie
Domperidon**	20–30 mg p. o.	EPS seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter zehn Jahren, sonst siehe Metoclopramid

*** = Therapieempfehlung stützt sich auf mehrere plazebokontrollierte Studien oder Meta-Analyse; ** = mindestens eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit ausreichender Patientenzahl

hormonelle Antikonzeptiva einnehmen, ein erhöhtes relatives Schlaganfallrisiko, allerdings bei geringer absoluter Häufigkeit, haben (44).

Migräne bei Kindern

Migräneattacken sind bei Kindern kürzer und gehen häufiger mit einem holokraniellen Kopfschmerz einher. Im Vordergrund stehen Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen und allgemeines Unwohlsein (17, 20). Bei einigen Kindern manifestiert sich die Migräne in Form von Schwindelattacken mit Übelkeit und Erbrechen.

Diagnose der Migräne

Die Diagnose der Migräne stützt sich auf Anamnese und klinischen sowie neurologischen Befund. Zusatzuntersuchungen wie Computer-

- ▶ Auftreten fokal-neurologischer Symptome,
- ▶ Änderung der bisherigen Kopfschmerzcharakteristik,
- ▶ Trauma in der Vorgeschichte.

Verlauf

Die Prävalenz der Migräne bei Kindern beträgt drei bis fünf Prozent. Die Prävalenz der Migräne nach der Pubertät beträgt 14 Prozent für Frauen und sieben Prozent für Männer (25, 40, 41, 42, 48). Frauen sind im Verhältnis zu Männern zwei- bis dreimal häufiger betroffen. Während der Schwangerschaft treten bei 17 Prozent keine Migräneattacken mehr auf, bei 50 Prozent der Frauen ist die Attackenfrequenz reduziert, bei 29 Prozent unverändert, und bei vier Prozent nimmt die Attackenhäufigkeit zu (18). Der

und temporalen Kortex ausbreitete (24, 33, 34). Neue PET-Untersuchungen zeigen, daß in der Frühphase einer Migräneattacke eine Oligämie in der Hirnrinde zu beobachten ist, die sich von okzipital nach parietal und temporal ausbreitet. Die Minderperfusion kann bis zu 40 Prozent betragen (57). Dies legt nahe, daß es sich bei der Aura tatsächlich um das Äquivalent der „spreading depression“ handelt. Bisher ist es allerdings nicht gelungen, pharmakologisch beim Menschen Dauer und Ausprägung der Aura zu beeinflussen.

Pathophysiologie des Kopfschmerzes

Für die Erklärung des Kopfschmerzes gibt es beim Menschen bisher nur wenige Daten. PET-Studien haben im Hirnstamm und Mittelhirn während der Migräneattacke eine Region erhöhter Durchblutung nachgewiesen, die am ehesten dem sogenannten „Migränegenerator“ entspricht (53).

Die Aktivierung des Generators würde – in Analogie zu Tierexperimenten (3, 31, 32) – zu einer neurogenen Entzündung der Duragefäße mit Austritt von Albumin durch das Gefäßendothel und die Gefäßwand, die Freisetzung von proinflammatorischen oder exzitatorischen Neuropeptiden wie Substanz P, calcitonin gene related peptide (CGRP), Neuropeptid Y, Neurokinin A und vasoaktivem intestinalem Polypeptid (VIP) führen. Während Migräneattacken beim Menschen ließ sich im venösen Blut der V. jugularis eine erhöhte Konzentration der genannten Neuropeptide nachweisen, wobei diese Veränderungen durch die Gabe von Sumatriptan reversibel waren (11, 13). Die Rolle zentraler schmerzleitender Strukturen, wie sie in den Tierexperimenten von Goadsby gefunden wurden (21, 22), ist noch nicht bekannt. Ungeklärt ist auch die Rolle genetischer Faktoren. Bei einer Sonderform der Migräne, der familiären hemiplegischen Migräne, wurde der Genlocus auf dem Chromosom 19 identifiziert (16, 28). Mutationen an dieser Stelle führen zu Veränderungen der Funktion eines zerebralen P/Q-Kalziumkanals (35).

Pragmatische Therapie

Allgemeine Maßnahmen

① Migräne ist eine multifaktorielle Erkrankung. Ein vernünftiges Konzept, das eine wirksame Akuttherapie, eine sinnvolle Prophylaxe und nicht-medikamentöse Therapie-

effektive Maßnahmen zur Akuttherapie und zur Vorbeugung.

⑤ Sogenannte alternative oder unkonventionelle Therapieverfahren gehen in ihrer Wirkung meist nicht über den ausgeprägten Placeboeffekt hinaus.

⑥ Sowohl bei der Akuttherapie wie bei der Prophylaxe der Migräne

Tabelle 2

Analgetika zur Behandlung der Migräneattacke

Substanzen	Dosierung (mg)	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure (ASS)***	500 – 1 000	Magenschmerzen Tinnitus Gerinnungsstörungen	Ulkus, Asthma, Hypakusis, Blutungsneigung, Schwangerschaftsmonate 1–3 und 6–9
Naproxen***	500 – 1 000	wie ASS	wie ASS
Paracetamol**	500 – 1 000 Suppositorium	Leberschäden	Leberschäden Niereninsuffizienz
Ibuprofen**	400	wie ASS	wie ASS keine Blutungskomplikationen
Metamizol*	1 000	sehr selten: Kreislaufstörungen	Überempfindlichkeit

*** = Therapieempfehlung stützt sich auf mehrere placebokontrollierte Studien oder Meta-Analyse; ** = mindestens eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit ausreichender Patientenzahl; * = empirische Therapieempfehlung ohne sicheren wissenschaftlichen Beweis

verfahren kombiniert, hat daher die höchste Aussicht auf Erfolg.

② Eine sinnvolle Therapie der Migräne hängt vom Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge ab. Die Unterstellung, die Migräne sei bedingt durch knöcherne Veränderungen der Halswirbelsäule, Veränderungen der Hormonspiegel, arterielle Hypotonie, Entzündung der Nasennebenhöhlen, eine Fehlfunktion des Kauapparates oder auch psychosomatischer Natur, führt zwangsläufig zu unwirksamen und bisweilen sogar schädlichen Therapieversuchen.

③ Bei der Migräne handelt es sich um eine rezidivierend auftretende, passagere Funktionsstörung des Gehirns. Dies muß dem Patienten erklärt werden, um ihm die Angst vor einem Tumor zu nehmen.

④ Eine kausale Therapie der Migräne ist nicht bekannt. Es gibt aber

besteht ein ausgeprägter Placeboeffekt. Der Placeboeffekt beträgt in der Regel 30 Prozent. Er kann im Extremfall bis zu 70 Prozent betragen (4, 30). Effektive Therapien zeigen eine langfristige, zuverlässige Wirksamkeit.

⑦ Die Patienten sollten angeleitet werden, ein Kopfschmerz-Tagebuch zu führen, um darin die Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken sowie die eingenommene Medikation zu dokumentieren.

Therapie der akuten Migräneattacke

Wenn möglich, sollte eine Reizabschirmung in einem abgedunkelten, geräuscharmen Raum erfolgen. Bei vielen Patienten ist Schlaf hilfreich. Lokale Eisbehandlung (Eisbeutel) ist analgetisch wirksam.

Antiemetika und Analgetika

Die meisten Patienten leiden während der Migräneattacke unter gastrointestinalen Beschwerden, insbesondere Übelkeit. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon (Tabelle 1) bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern kann über eine Wiederanregung der zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommenen Magen- und Darmperistaltik zu einer besseren Resorption und Wirkung von Analgetika beitragen (26, 43, 51). Antidopaminerge Antiemetika haben bei der Migräne darüber hinaus auch Wirkung auf den Kopfschmerz (10).

Acetylsalicylsäure (ASS) (49), Ibuprofen und Paracetamol sind die Analgetika erster Wahl bei leicht- und mittelgradigen Migränekopfschmerzen (Tabelle 2) (7). Acetylsalicylsäure sollte bevorzugt nach der Gabe eines Antiemetikums in Form einer Brausetablette oder einer Kautablette eingenommen werden (schnellere Resorption). Paracetamol wird bei Migränepatienten besser nach rektaler als nach oraler Gabe resorbiert (rektale Gabe bei initialer Übelkeit und Erbrechen). Metamizol (1 000 mg) kann in Tropfenform gegeben werden. Nichtsteroidale Antirheumatika wie Naproxen oder Diclofenac sind ebenfalls wirksam (38), der Wirksamkeitseintritt ist allerdings langsamer.

Spezifische Migränemittel

Die Reihung der im folgenden genannten Substanzen weicht vom üblichen Schema der Therapieempfehlungen nach Mitteln erster bis dritter Wahl ab. Sumatriptan ist das am besten untersuchte und wirksamste Medikament zur Behandlung akuter Migräneattacken. Seine Nennung an dritter Stelle erfolgt in Abwägung der Kosten/Nutzen-Relation, nicht wegen im Vergleich zu Analgetika und Ergotamin ausgeprägter Nebenwirkungen. Generell sollten in der Akuttherapie Mischpräparate, die neben einem Analgetikum oder Mutterkornalkaloid Koffein oder andere Substanzen enthalten, vermieden werden. Die einzige sinnvolle Ausnahme sind Medikamente, die ein Antiemetikum mit einem Analgetikum kombinieren. Die Behandlung mit

Ergotamintartrat sollte schweren Migräneattacken vorbehalten bleiben, die auf die oben genannten Analgetika nicht ansprechen. Eine häufige Nebenwirkung der Ergotaminmedikation ist Erbrechen (5), was unter der falschen Annahme einer fortgesetzten Migräneattacke zur erneuten Einnahme von Ergotamin führen kann. Die gehäufte Einnahme von Ergotamin kann zu Dauerkopfschmerzen führen, die in ihrer Charakteristik kaum von den Kopfschmerzen bei akuten Migräneattacken zu differenzieren sind (8). Da die orale Resorption von Ergotamin im Anfall sehr schlecht ist, sollte es als Zäpfchen in einer Dosis von 2 mg (Tabelle 3) appliziert werden.

es bereits zum ergotamininduzierten Dauerkopfschmerz kommen. Hierbei handelt es sich um einen dumpfdrückenden Dauerkopfschmerz, der in seiner Charakteristik dem Spannungskopfschmerz ähnelt. In den frühen Morgenstunden kommt es im Sinne eines „rebound headache“ zu migräneähnlichen Kopfschmerzen mit vegetativen Begleiterscheinungen (9).

Der Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist Sumatriptan kann oral (25 bis 100 mg), subkutan (6 mg), als Suppositorium (25 mg) und als Nasenspray eingesetzt werden (56). Die anderen Substanzen mit identischem Wirkungsmechanismus, wie Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan und

Tabelle 3

Mutterkornalkaloide und Sumatriptan in der Behandlung der Migräne

Substanzen (Beispiel)	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan***	25–100 mg p. o. 6 mg s. c. (Autoinjektor) 25 mg Supp.	Druck-, Wärme-, Schweregefühle, Brustschmerzen, Kältegefühl, Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Atemnot, allgemeines Schwächegefühl	Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, M. Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder, > 65 Jahre, Prophylaxe mit DHE oder Methysergid, Ergotaminmißbrauch, in der Migräneaura
Ergotamin-tartrat**	2–4 mg p. o. oder 2 mg rektal	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl, Muskelkrämpfe plus Nebenwirkungen wie bei Sumatriptan, Dauerkopfschmerz, Ergotismus	koronare Herzerkrankung, arterielle Verschlusskrankheit, Hypertonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren sonst siehe Sumatriptan
Dihydroergotamin**	1 mg i. m. oder s. c.	siehe Ergotamintartrat, aber weniger ausgeprägt	

*** = Therapieempfehlung stützt sich auf mehrere plazebokontrollierte Studien oder auf Meta-Analyse; ** = mindestens eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit ausreichender Patientenzahl

Dihydroergotamin wird nach oraler Gabe weitaus schlechter resorbiert als Ergotamin und eignet sich daher am besten zur parenteralen Behandlung akuter Migräneattacken. Die häufige Einnahme von Mutterkornalkaloiden kann zum Ergotismus mit Koronarspasmen, zu Claudicatio intermittens, Polyneuropathie, Darmulzera sowie Darmnekrosen führen (5). Zuvor kann

Eletriptan, werden noch nicht abgehandelt, da zwar die Ergebnisse der klinischen Studien bekannt sind, die Autoren aber bisher nicht über genügend eigene Erfahrung mit diesen Substanzen verfügen.

Alle „Triptane“ wirken im Gegensatz zu Ergotamintartrat zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke (am besten innerhalb der ersten 12 Stun-

den), das heißt, sie müssen nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Attacke genommen werden. Sie wirken auch auf die typischen Begleiterscheinungen der Migräne, nämlich Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheue und Lärmempfindlichkeit. Dosierung und Nebenwirkung können der *Tabelle 3* entnommen werden.

Ein Problem aller Migränemittel ist, daß bei lange dauernden Migräneattacken gegen Ende der pharmakologischen Wirkung die Migränekopfschmerzen wieder auftreten können („headache recurrence“ oder „secondary treatment failure“). Dieses Problem ist bei Sumatriptan ausgeprägter als bei Ergotamintartrat oder bei Acetylsalicylsäure, da die Halbwertszeit kürzer ist. So kommt es bei bis zu 50 Prozent der Patienten nach subkutaner Gabe und bei 40 Prozent nach oraler Gabe von Sumatriptan zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist (50). Ist die erste Gabe von Sumatriptan unwirksam, ist es sinnlos, eine zweite Dosis innerhalb derselben Migräneattacke zu applizieren. Es sollten maximal zwei Applikationen eines spezifischen Migränemittels in 24 Stunden erfolgen. Nebenwirkungen und Kontraindikationen können der *Tabelle 3* entnommen werden. Die erste parenterale Applikation von Sumatriptan muß in Anwesenheit eines Arztes erfolgen. Sumatriptan kann wie Ergotamin zu medikamenteninduzierten Kopfschmerzen führen (23). Dies gilt wahrscheinlich auch für die anderen „Triptane“. Sumatriptan darf erst in der Kopfschmerzphase gegeben werden. In der Auraphase ist es nicht wirksam und verhindert nicht das anschließende Auftreten der Kopfschmerzen. Mutterkornalkaloide und Sumatriptan sind kontraindiziert bei der Migräne mit prolongierter Aura, bei der Basilarismigräne und beim migränösen Infarkt. Sumatriptan und Ergotamin sollten innerhalb eines 24-Stunden-Intervalls nicht zusammen oder nacheinander eingenommen werden.

Bei schweren Migräneattacken sollte die Behandlung durch den Arzt folgendermaßen aussehen: Schwere Attacken werden primär durch die intravenöse Gabe von 10 mg Metoclopramid, gefolgt von 500 bis 1 000 mg

Lysinsalicylat, behandelt (*Textkasten*). Als Alternative kommen Dihydroergotamin 1 bis 2 mg subkutan, intramuskulär oder intravenös beziehungsweise Sumatriptan 6 mg subkutan in Frage. Metamizol (1 000 mg i. v.) wird häufig gegeben, wobei prospektive klinische Studien für diese Indikation nicht vorliegen. Opioide sind nicht wirksam.

Migräneprophylaxe

Indikation

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei

Attackenbehandlung der Migräne durch den Arzt

- ① 10 – 20 mg Metoclopramid i. v. plus
- ② 500 – 1 000 mg Acetylsalicylsäure i. v. ** oder
- ③ 1 mg Dihydroergotamin s. c., i. m. oder i. v. ** ersatzweise
- ④ 6 mg Sumatriptan s. c. ***

unwirksam: Codein oder andere Opioide

*** = Therapieempfehlung stützt sich auf mehrere plazebokontrollierte Studien oder Meta-Analyse; ** = mindestens eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit ausreichender Patientenzahl

► mindestens drei Migräneattacken pro Monat, die auf eine den Richtlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft entsprechende Akutmedikation nicht ausreichend angesprochen haben,

► Migräneattacken, die vom Patienten subjektiv als unerträglich empfunden werden,

► nicht tolerablen Nebenwirkungen der Akuttherapie.

Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit und Schwere der Migräneattacken und die Prophylaxe des analgetikainduzierten Dauerkopfschmerzes sowie anderer Nebenwirkungen bei zu hoher Einnahmefrequenz von Medikamenten zur Akuttherapie. Eine optimale Migräneprophylaxe erreicht eine Reduktion von

Anfallshäufigkeit, -intensität und -dauer von 50 Prozent oder mehr. Zunächst soll der Patient über vier Wochen einen Kopfschmerzkalender führen.

Substanzen zur Prophylaxe

Wirksam für die Prophylaxe der Migräne sind der nicht selektive Beta-Blocker Propranolol und der Beta-1-selektive Betablocker Metoprolol (15, 55) (*Tabelle 4*). Der Wirkungsmechanismus der Beta-Rezeptorenblocker ist nicht bekannt. Auffällig ist, daß alle wirksamen Betablocker keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität haben. Aus der Gruppe der „Kalzium-Antagonisten“ ist – soweit derzeit beurteilbar – nur Flunarizin sicher wirksam (12). Die typischen Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Gewichtszunahme, Depression und Schwindel sowie in sehr seltenen Fällen bei älteren Menschen extrapyramidalmotorische Störungen mit Entwicklung eines Parkinsonoids oder Dyskinesien. Cylandelat zeigte in zwei Studien eine Wirksamkeit, die der von Propranolol vergleichbar war (6, 45). Es hat wenig Nebenwirkungen. Verapamil, Nimodipin und Nifedipin sind nicht wirksam.

In letzter Zeit wurde das Antikonvulsivum Valproinsäure in die Migräneprophylaxe eingeführt (*Tabelle 5*) (27). Angesichts der erforderlichen Kontrolluntersuchungen und der möglichen Nebenwirkungen sollte diese Behandlung Neurologen und Nervenärzten vorbehalten bleiben, die Erfahrung mit dieser Substanz haben.

Nichtsteroidale Antirheumatika wie Naproxen (zweimal 500 mg) sind wahrscheinlich ebenfalls prophylaktisch wirksam. Limitierend sind hier die Nebenwirkungen wie Schäden am Magen-Darm-Trakt, der Leber und der Niere. Prospektive Studien zur prophylaktischen Wirkung der Acetylsalicylsäure belegen eine geringere Wirkung als bei Propranolol bei geringeren Nebenwirkungen.

Die Serotonin-Antagonisten Pizotifen und Methysergid sind ebenfalls prophylaktisch wirksam (*Tabelle 5*). Pizotifen wird wegen der deutlich häufigeren Nebenwirkungen (Müdigkeit, Gewichtszunahme) aber weniger gut toleriert als Betablocker und Flunarizin. Methysergid wird in begrenzt

tem Umfang gelegentlich zur Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes eingesetzt. Es darf wegen der Gefahr einer Retroperitonealfibrose oder von Lungenfibrosen nicht länger als drei bis fünf Monate gegeben werden. Lisurid, ein Dopamin-Agonist mit geringer Affinität zu Serotoninrezeptoren, ist ebenfalls prophylaktisch wirksam. Die Wirksamkeit von Magnesium ist fraglich. Wenn überhaupt wirksam, ist die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt (36, 39).

bis drei Tage nach der Periode versucht werden. Hormonpräparate sind unwirksam (37).

Migräneprophylaxe bei Kindern

Bei der kindlichen Migräne werden Betablocker eingesetzt. Die Dosis orientiert sich am Körpergewicht (zum Beispiel 1,5 mg/kg/KG Metoprolol). Alle anderen Migräneprophylaktika sind bei Kindern kontrain-

Wirkung zeigen, ist eine andere Substanz zu versuchen. Beta-Rezeptorenblocker sollten bevorzugt dann eingesetzt werden, wenn Patienten nervös sind, unter einer Angsterkrankung leiden oder eine arterielle Hypertonie haben. Sie sind nicht angezeigt bei Patienten mit ausgeprägter orthostatischer Hypotension, Schlafstörungen, Impotenz, einem Morbus Raynaud, Muskelkrampi oder bei Leistungssportlern. Flunarizin eignet sich insbesondere bei anorektischen Frauen oder Patienten mit Schlafstörungen. Es ist nicht geeignet bei Patienten mit vorbestehenden Depressionen und Gewichtsproblemen. Acetylsalicylsäure eignet sich besonders bei Patienten, die aus anderen Gründen eine Sekundärprävention des Myokardinfarktes oder des Schlaganfalls durchführen müssen.

Häufige Fehler in der Behandlung beinhalten zu niedrige Dosierungen aus Angst vor Nebenwirkungen, zu raschen Dosisanstieg und zu kurze Behandlungszeit. Die Patienten müssen aufgeklärt werden, daß sie zunächst nur unter Nebenwirkungen leiden und die therapeutische Wirkung erst mit zeitlicher Verzögerung eintritt. Die Nebenwirkungen lassen in der Regel mit der Zeit nach. Eine erfolgreiche Migräneprophylaxe sollte mindestens sechs Monate durchgeführt werden und die Indikation spätestens nach zwölf Monaten durch Absetzen des Medikaments überprüft werden.

Nicht-medikamentöse Therapie

Verhaltenstherapie

Eine medikamentöse Behandlung der Migräne sollte – wenn möglich – durch einen verhaltenstherapeutischen Ansatz ergänzt werden. Wissenschaftlich unbewiesen, in der Praxis aber erfolgreich, ist eine regelmäßige sportliche Betätigung mit Ausdauersportarten wie Jogging, Radfahren, Schwimmen oder Rudern. Wissenschaftlich nachgewiesen ist die Wirkung des Streßbewältigungstrainings, des Muskel- und Gefäßfeedbacks, der progressiven Muskelrelaxation, kognitiver Therapieansätze und körperorientierter Behandlungsansätze (Konkordanzthe-

Substanzen (Beispiel)	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol*** Propranolol***	50–200 mg 40–240 mg	H: Müdigkeit, Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie Bronchospasmus Bradykardie Magen-Darmbeschwerden	A: AV-Block, Bradykardie Herzinsuffizienz Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, ausgeprägte Hypotonie
Flunarizin***	Frauen 5 mg Männer 10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme bei Frauen G: Gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesen, Tremor Parkinsonoid	A: Depression, fokale Dystonie, Stillzeit R: Übergewicht M. Parkinson in der Familie

Nebenwirkungen gegliedert in H: Häufig; G: Gelegentlich; S: Selten
Kontraindikationen gegliedert in A: Absolut; R: Relativ
*** = Therapieempfehlung stützt sich auf mehrere plazebokontrollierte Studien oder auf Meta-Analyse

Amitriptylin und Amitriptylinoxid sind trizyklische Antidepressiva. Allein gegeben, ist Amitriptylin bei der Migräne begrenzt wirksam. Sie können aber zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz vorliegt oder wenn, wie häufig bei chronischen Schmerzen, eine zusätzliche Depression besteht.

Dihydroergotamin ist zwar migräneprophylaktisch wirksam, kann aber nach längerer Einnahme zu einer Verschlechterung der Migräne und zur Induktion von Dauerkopfschmerzen führen.

Menstruelle Migräne

Bei der zyklusgebundenen Migräne kann eine Prophylaxe mit zweimal 500 mg Naproxen vier Tage vor

diziert. Im Vordergrund sollte bei Kindern die Verhaltenstherapie stehen.

Praktisches Vorgehen bei der medikamentösen Prophylaxe

Migräneprophylaktika, insbesondere die Beta-Rezeptorenblocker, sollten langsam einschleichend dosiert werden. Migränepatienten sollten über die häufigsten Nebenwirkungen und Kontraindikationen (zum Beispiel Asthma) informiert werden, da diese in dieser Patientengruppe sehr häufig auftreten. Das Eintreten der Wirkung einer Migräneprophylaxe kann frühestens nach zwei Monaten ermessens werden. Mit einem völligen Sistieren der Migräne ist nicht zu rechnen. Sollte ein Migräneprophylaktikum nach zwei bis drei Monaten keine befriedigende

rapie) (1, 2, 29, 46). Intrapsychische Streß- oder Belastungsempfindungen, wie überzogene Einstellungs- und Verhaltensmuster, sollten identifiziert und bearbeitet werden. Verhaltensmedizinische Behandlungen werden durch ärztliche und psychologische Verhaltenstherapeuten angeboten. Hauptnachteil der wirksamen Verhaltenstherapie ist allerdings, daß nicht genügend qualifizierte Therapeuten zur Verfügung stehen und die Therapie sehr zeitaufwendig ist.

Akupunktur

Es gibt eine Vielzahl von offenen und nicht kontrollierten Studien zum Einsatz der Akupunktur bei der Migräne. Die relativ gut kontrollierten Studien konnten einen therapeutischen Effekt nicht nachweisen. Eine Studie fand eine Tendenz zur etwas besseren Wirksamkeit der an klassischen Akupunkturpunkten durchgeführten Akupunktur im Vergleich zu der nicht an diesen Punkten

durchgeführten Akupunktur (54). Allerdings wurden Versuchsleitereffekte aufgrund mangelnder Verblindung in dieser Studie nicht kontrolliert.

Homöopathie

Mit Ausnahme einer methodisch angreifbaren Studie erbrachten die bisher durchgeführten plazebokontrollierten Studien zum Einsatz der Homöopathie bei der Behandlung der Migräne keinen therapeutischen Effekt, der über den Plazeboeffekt hinausgeht (52).

Unwirksame Therapien

Unwirksam in der medikamentösen Therapie sind Dopaminagonisten (Bromocriptin), die Antiepileptika Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon, Diuretika, Clonidin, Östrogene und Gestagene, Lithium, Neuroleptika und Proxibarbal. Weiterhin sind von den nicht-medikamentösen Verfahren ohne Wirkung oder ohne wissenschaftlichen Beleg das autogene Training, die chiropraktische Therapie, Manualtherapie, Zahnextraktion, Aufbißschielen, Frischzell-Therapie, lokale Injektionen in den Nacken oder die Kopfhaut, Reizströme, Magnetströme, Psychophonie, Neuraltherapie, Ozontherapie, Tonsillektomie, Fußreflexmassage, Entfernung von Amalgamfüllungen und die klassische Psychoanalyse.

Der vorliegende Text wurde auf Veranlassung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft erarbeitet.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 1997; 94: A-3092-3102
[Heft 46]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck und über die Internetseiten (unter <http://www.aerzteblatt.de>) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universität Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Tabelle 5

Substanzen zur Migräneprophylaxe, bei denen deutlich weniger Studien als zu den Betablockern oder zu Flunarizin vorliegen

Substanzen (Beispiel)	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Cyclandelat**	1 200 – 1 600 mg	H: Müdigkeit	akuter Schlaganfall
Valproinsäure**	500 – 600 mg	H: Müdigkeit, Schwindel G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte)
Pizotifen*	1 – 3 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme, Hunger G: Mundtrockenheit, Obstipation	A: Glaukom, Prostatahypertrophie R: KHK
Lisurid**	3 × 0,025 mg	G: Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel S: Muskelschwäche	A: Gravidität, KHK, AVK
Dihydroergotamin*	1,5 – 6 mg	H: Übelkeit, Parästhesien G: Kopfschmerzen, Durchfall, Schwindel S: Ergotismus	A: Gravidität, Hypertonie, KHK, AVK
Magnesium**	600 mg	H: Durchfall Wirksamkeit noch nicht ausreichend belegt	keine
Naproxen**	2 × 500 mg	H: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma
Acetylsalicylsäure**	300 mg	H: Magenschmerzen	A: Ulcus, Blutungsneigung R: Asthma

Nebenwirkungen gegliedert in H: Häufig; G: Gelegentlich; S: Selten
Kontraindikationen gegliedert in A: Absolut; R: Relativ
** = mindestens eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit ausreichender Patientenzahl; * = empirische Therapieempfehlung ohne sicheren wissenschaftlichen Beweis