

Therapie der Migräne

Mark Obermann und Hans Christoph Diener, Essen

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen mit einer Lebenszeitprävalenz für Frauen von über 25 %. Sie ist charakterisiert durch attackenförmige, heftige, häufig einseitige, pochend-pulsierende Kopfschmerzen und wird meistens begleitet von Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu sowie Lärm- und Geruchsempfindlichkeit. Therapie der ersten Wahl zur Linderung der Kopfschmerzen in der akuten Attacke sind Analgetika wie Paracetamol und Acetylsalicylsäure oder spezifische Migränemittel wie Triptane. Um die Entwicklung eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes zu verhindern sollte bei Patienten mit über drei Attacken im Monat oder mit erhöhtem Risiko der Chronifizierung eine frühzeitige und konsequente Migräneprophylaxe begonnen werden. Substanzen der ersten Wahl stellen hier Betablocker, Flunarizin und Topiramamat dar. Es sollten ergänzend nicht medikamentöse Maßnahmen zur Migräneprophylaxe wie leichter Ausdauersport, Entspannungsverfahren und Verhaltenstherapie empfohlen werden.

Schlüsselwörter: Migräne, Akuttherapie, Prophylaxe

Psychopharmakotherapie 2008;15:81–7.

Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen [57]. Bei einem Drittel der Patienten bestehen holokranielle Kopfschmerzen. Die einzelnen Attacken sind begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40–50 %), Lichtscheu (60 %) und Lärmempfindlichkeit (50 %) sowie Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %). Die Dauer der Attacken beträgt zwischen 4 und 72 Stunden [57].

Epidemiologie

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Etwa 6 bis 8 % aller Männer und 12 bis 14 % aller Frauen leiden unter einer Migräne [49, 66, 69, 76]. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei Frauen bei mehr als 25 %. Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne 4 bis 5 %.

Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf die typische Anamnese und einen normalen neurologischen Untersuchungsbefund. Zusatzdiagnostik und insbesondere eine Bildgebung sind nur beim Auftreten ungewöhnlicher Kopfschmerzen (Ausschlussblutung, Subarachnoidalblutung) und bei Kopfschmerzen mit persistierenden neurologischen oder psychopathologischen Ausfällen notwendig [65].

Migräneakuttherapie

In **Tabelle 1** ist eine Übersicht über die Akuttherapie der Migräne dargestellt.

5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Triptane)

Die Serotonin(5-HT)_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (sog. Triptane) Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan sind spezifische Migränemittel, die beim Spannungskopfschmerz unwirksam sind. Alle Triptane haben ihre Wir-

kung in großen Placebo-kontrollierten Studien belegt [28, 32]. Triptane wirken zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke, das heißt, sie müssen nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Schmerzphase eingenommen werden. Um der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch vorzubeugen, kann eine frühe Einnahme nur empfohlen werden, wenn die Attacken nicht zu häufig sind (< 10 Kopfschmerztage pro Monat) und wenn der Patient eindeutig seine Migräne von einem Kopfschmerz vom Spannungstyp unterscheiden kann.

Bei lang andauernden Migräneattacken kann nach Ende der erfolgreichen pharmakologischen Wirkung eines Migränemittels der Migränekopfschmerz wieder auftreten (sog. „headache re-

Dr. med. Mark Obermann, Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail: mark.obermann@uni-due.de

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick:

- Die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan) sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken.
- Nichtopioidanalgetika und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne wirksam.
- Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt.

currence“) [26]. Dieses Problem ist bei den Triptanen ausgeprägter als bei Ergotamintartrat oder bei Acetylsalicylsäure (ASS). So kommt es bei 15% bis 40% der Patienten nach oraler Gabe von Triptanen zu einer Recurrence, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist [27]. Ist die erste Gabe eines Triptans unwirksam, ist es sinnlos, in derselben Migräneattacke eine zweite Dosis zu applizieren. Alle Triptane können, wie Ergotamintartrat, auch bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und letztlich zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch oder einer chronischen Migräne führen [38, 39, 45]. Triptane sollten daher an nicht mehr als zehn Tagen im Monat eingesetzt werden und nicht an mehr als drei Tagen hintereinander. Triptane sind nicht wirksam, wenn sie während der Migräneaura appliziert werden [2, 58]. Populationsbezogene Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Triptanen verglichen mit Analgetika [33, 82].

Die initiale Kombination eines Triptans mit einem lang wirksamen nichtsteroidalen Antirheumatikum ist wirksamer als die einzelnen Komponenten und kann das Wiederauftreten der Migräneattacke zum Teil verhindern [6]. Ist ein Triptan bei drei konsekutiv behandelten Attacken nicht wirksam, kann ein anderes Triptan wirksam sein. Medikamentöse Interaktionen be-

stehen hauptsächlich mit Substanzen, die die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen, und so in extrem seltenen Fällen ein serotonerges Syndrom auslösen. Dies ist bei depressiven Patienten, die wegen Migräne auch ein Triptan bekommen, wichtig. Rizatriptan und Sumatriptan werden vorwiegend durch das MAO-A-System metabolisiert und können so in Kombination mit MAO-Hemmern und anderen serotonergen Antidepressiva zu verstärkten Wirkspiegeln und vermehrten Nebenwirkungen führen. Almotriptan und Zolmitriptan werden zusätzlich zur MAO auch über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert, so dass bei Polypharmazie hier weniger Komplikationen zu erwarten sind. Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan werden hingegen nicht in nennenswerter Weise über das MAO-System metabolisiert, so dass sie bei starker serotonerger Begleitmedikation bevorzugt werden sollten.

Mutterkornalkaloide

Die Behandlung mit Ergotamintartrat sollte sehr langen Migräneattacken oder solchen mit mehrfacher Recurrence vorbehalten bleiben. Patienten, die ihre Migräneattacke erfolgreich mit einem Mutterkornalkaloid behandeln und keine Nebenwirkungen haben oder keine Dosissteigerung benötigen, können diese Akuttherapie beibehalten. Um einen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz zu verhindern, muss die Einnahmefrequenz auf maximal zehn Tage pro Monat und an maximal drei aufeinander folgenden Tagen begrenzt werden. In epidemiologischen Studien ist das Risiko vaskulärer Ereignisse bei der Einnahme von Mutterkornalkaloiden erhöht [85].

Antiemetika

Die meisten Patienten leiden während der Migräneattacke unter gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern führt bei einigen Patienten über eine Wiederanregung der zu Beginn der Migräneatta-

cke zum Erliegen gekommenen Magenperistaltik zu einer besseren Resorption und Wirkung von Analgetika und Triptanen [67, 74, 83]. Metoclopramid hat auch eine eigenständige analgetische Wirkung bei Migräne [23, 31].

Analgetika

ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Paracetamol sind die Analgetika erster Wahl bei leichten und mittelgradigen Migränekopfschmerzen [9, 11, 34, 37, 41, 46, 55, 80, 81]. Die Kombination von ASS, Paracetamol und Coffein ist wirksamer als Placebo [51]. Die optimale Dosis beträgt bei alleiniger oraler Anwendung für ASS und Paracetamol mindestens 1 000 mg, für Ibuprofen 400 bis 600 mg und für Diclofenac 50 bis 100 mg. Analgetika sollten wegen der schnelleren Resorption bevorzugt in Form einer Brausetablette oder einer Kautablette eingenommen werden. Auch Analgetika können bei zu häufiger regelmäßiger Einnahme zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch führen. Daher sollte die Einnahme bei Monopräparaten unter 15 Tagen pro Monat liegen, bei Kombinationspräparaten wird die Einnahme an unter 10 Tagen im Monat empfohlen.

Andere Substanzen

Es gibt Hinweise, dass die intravenöse Gabe von Valproinsäure in einer Dosis von 300 mg oder 800 mg auch in der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam ist [44, 52]. Valproinsäure ist jedoch zur Behandlung von Migräneattacken nicht zugelassen.

Tramadol hat in der Kombination mit Paracetamol [75] eine Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken gezeigt. Opio-

Die Leitlinie im Volltext:

Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. In Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“, Diener HC et al. (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005: 494–507.

Online unter <http://www.dgn.org>

Tab. 1. Substanzen zur Migräneakuttherapie

Substanzen	Evidenz- klasse	Dosis	Nebenwirkungen
5-HT_{1B/1D}-Agonisten			
Sumatriptan (z. B. Imigran®, Imigran® T, zahlreiche Generika)	↑↑	50–100 mg p. o. 25 mg Supp. 10–20 mg Nasenspray 6 mg s. c. (Auto-injektor)	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extre- mitäten, Kältegefühl Lokalreaktion an der Injektionsstelle
Zolmitriptan (AscoTop®)	↑↑	2,5–5 mg p. o. 2,5–5 mg Schmelztablette, 5 mg Nasenspray	Wie Sumatriptan
Naratriptan (Naramig®, Formigran®)	↑↑	2,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan
Rizatriptan (Maxalt®)	↑↑	10 mg p. o. oder als Schmelztablette	Wie Sumatriptan
Almotriptan (Almogran®)	↑↑	12,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan
Eletriptan (Relpax®)	↑↑	20, 40 mg p. o.	Wie Sumatriptan
Frovatriptan (Allegro®)	↑↑	2,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan
Mutterkornalkaloide			
Ergotamintartrat (z. B. Ergo Kranit® Migräne)	↑	2 mg p. o.	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz, Ergotismus
Antiemetika			
Metoclopramid (z. B. Paspertin®)	↑	10–20 mg p. o. 20 mg rektal	Frühes dyskinetisches Syndrom, Un- ruhezustände
	↑	10 mg i. m., i. v., s. c.	
Domperidon (z. B. Motilium®)	↔	20–30 mg p. o.	Seltener als bei Metoclopramid
Analgetika			
Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®, Aspirin® i. v.)	↑↑	1 000 mg p. o.	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerin- nungsstörungen
	↑↑	1 000 mg i. v.	
Ibuprofen (z. B. Aktren®)	↑↑	200–600 mg	Wie ASS, Ödeme
Naproxen (z. B. Proxen®)	↑↑	500–1 000 mg	Wie Ibuprofen
Diclofenac (z. B. Voltaren®)	↑↑	50–100 mg	Wie Ibuprofen
Metamizol (z. B. Novalgin®)	↑	1 000 mg	Allergische Reaktion, Blutbildver- änderungen
Paracetamol (z. B. ben-u-ron®)	↑	1 000 mg	Leberschäden
ASS + Paracetamol + Coffein (z. B. Thomapyrin®)	↑↑	250 + 200 + 50 mg	Siehe ASS und Paracetamol

↑↑: Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studien) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.

↑: Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.

↔: Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

ide und Tranquillanzien sollten dennoch nicht zur Behandlung der Migräneattacke eingesetzt werden. Opioide haben eine begrenzte Wirksamkeit, führen häufig zu Erbrechen, haben ein hohes

Suchtpotenzial und führen relativ rasch zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch. CGRP-Antagonisten und 5-HT_{1F}-Agonisten befinden sich im Moment in der klinischen Erprobung.

Behandlung von Migräne- attacken im Notfall

Behandlungsform der ersten Wahl ist die intravenöse Gabe von 1 000 mg ASS mit oder ohne Metoclopramid [16]. Bestehen keine Kontraindikationen, kann auch 6 mg Sumatriptan subkutan verabreicht werden. Die Therapie eines Status migränosus (eine Migräneattacke, die >72 Stunden anhält) erfolgt durch die einmalige Gabe von 50 bis 100 mg Prednison. Beim Status migränosus sind Analgetika und Triptane nicht mehr wirksam.

Migräneprophylaxe

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat
 - Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
 - Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen (inkl. Triptanen) nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden
 - Bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat
 - Bei komplizierten Migräneattacken mit lang anhaltenden Auren
 - Zustand nach migränösem Infarkt bei Ausschluss anderer Ursachen
- Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. Von einer Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe spricht man bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50%.

Substanzen zur Migräne- prophylaxe

Als Mittel der ersten Wahl haben sich die Betablocker Propranolol und Meto-

Tab. 2. Substanzen zur Migräneprophylaxe

Substanzen	Evidenz- Klasse	Dosis	Nebenwirkungen
Substanzen der 1. Wahl			
Metoprolol (z. B. Beloc-Zok®)	↑↑	50–200 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel
Propranolol (z. B. Dociton®)	↑↑	40–240 mg	S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, Impotenz
Bisoprolol (z. B. Concor®)	↑	5–10 mg	
Flunarizin (z. B. Natil® N)	↑↑	5–10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: Gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid
Topiramamat (Topamax® Migräne)	↑↑	25–100 mg	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom
Valproinsäure (z. B. Ergenyl® chron) Off-Label-Use	↑↑	500–600 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen
Substanzen der 2. Wahl			
Amitriptylin (z. B. Saroten®)	↑	50–150 mg	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen G: Blasenstörungen, innere Unruhe, Impotenz
Venlafaxin (Trevilor®) Off-Label-Use	↑	75–150 mg	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen S: Impotenz, arterielle Hypertonie
Gabapentin (z. B. Neurontin®) Off-Label-Use	⇔	2 400 mg	H: Müdigkeit, Schwindel G: Ataxie, gastrointestinale Störungen
Naproxen (z. B. Proxen®)	↑	2 x 250 mg 2 x 500 mg	H: Magenschmerzen
Pestwurz (Petadolex®)	↑	2 x 75 mg	G: Aufstoßen, Magenschmerzen S: Leberfunktionsstörungen
Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®)	⇔	300 mg	G: Magenschmerzen
Magnesium	⇔	2 x 300 mg	H: Durchfall bei zu rascher Aufdosierung
Vitamin B ₂ plus Magnesium*	⇔	2 x 200 mg Vitamin B ₂ plus 2 x 300 mg Mg	H: Durchfall
Mutterkraut	↑	3 x 6,25 mg	S: Hautausschlag
Botulinumtoxin	↓↓↓		Muskelschwäche, Ptosis

Nebenwirkungen: H: häufig, G: gelegentlich; S: selten

* In Deutschland als diätetisches Lebensmittel erhältlich (Orthoexpert® Migräne)

↑↑: Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studien) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.

↑: Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.

⇔: Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

↓↓↓: Negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.

prolol, der Calciumkanalblocker Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramamat etablieren können. Allen Substanzen ist gemein, dass sie in der Migräneprophylaxe häufig bereits in

deutlich niedrigeren Dosierungen wirksam sind als bei ihren Originalindikationen. In **Tabelle 2** ist eine Übersicht über die Substanzen zur Migräneprophylaxe dargestellt.

Betablocker

Die Auswahl der beiden Betablocker Propranolol und Metoprolol kommt weniger aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit sondern vielmehr als Ergebnis der zahlreichen Studien zustande, die mit diesen beiden Substanzen durchgeführt worden sind (jeweils mehr als 50 Studien zu jeder Substanz [19, 36, 47]).

Calciumkanalblocker

Nur Flunarizin konnte in zahlreichen Untersuchungen eine signifikante Wirkung zeigen und bleibt damit nach wie vor der einzige Calciumkanalblocker in der Migräneprophylaxe [13, 15]. Flunarizin ist auch bei Kindern ausreichend untersucht. Bei Kindern beträgt die Dosis 5 mg pro Tag oder jeden zweiten Tag.

Antikonvulsiva

Im bisher größten Studienprogramm zur Migräneprophylaxe ist Topiramamat untersucht worden, dessen Wirksamkeit gut belegt werden konnte [5, 10, 21, 78]. Bei einem Teil der Patienten sind auch Tagesdosen von < 100 mg wirksam. Die Eindosierung muss einschleichend erfolgen. Therapielimitierende Nebenwirkungen treten fast ausschließlich in der Titrationsphase auf [43]. Topiramamat ist auch in der Prophylaxe der chronischen Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch wirksam [12, 77]. Valproinsäure konnte als erstes Antikonvulsivum in mehreren Studien eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz belegen [30, 40]. Es besteht keine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Dosierungen > 600 mg/Tag. Derzeit ist die Substanz für die Indikation Migräneprophylaxe in Deutschland noch nicht zugelassen, so dass die Anwendung formal gesehen einen „Off-Label-Use“ darstellt.

Andere Substanzen

Amitriptylin kann zur Prophylaxe der Migräne gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz vorliegt oder wenn, wie häufig bei chronischen Schmerzen, eine zusätzliche Depression besteht. Eine mögliche Alternative könnte das ins-

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei häufigen Migräneattacken (≥ 3 Attacken/Monat) bzw. Migräneattacken mit neurologischen Ausfällen sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden.
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker Metoprolol und Propranolol, der Calciumkanalblocker Flunarizin und die Antikonvulsiva Topiramaten und Valproinsäure (noch Off-Label-Gebrauch).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol, Naproxen, Acetylsalicylsäure, Magnesium, Vitamin B₂, Pestwurz, Mutterkraut und Amitriptylin.
- Die Prophylaxe von Migräneanfällen kann mit Lamotrigin erfolgen.
- Akupunktur ist unabhängig von der durchgeführten Form gleich wirksam wie eine Scheinakupunktur oder eine medikamentöse Prophylaxe.
- Die medikamentöse Therapie sollte durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie und durch Ausdauersport ergänzt werden. Alternativ zur medikamentösen Therapie kann auch eine Verhaltenstherapie als Prophylaxe durchgeführt werden.
- Patienten mit einer hochfrequenten Migräne (≥ 3 Attacken/Monat) sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten einer psychologischen Therapie zugeführt werden. Es besteht ein erhöhtes Risiko der Chronifizierung.

gesamt besser verträgliche Antidepressivum Venlafaxin sein, ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, für den eine kleinere kontrollierte positive Studie vorliegt [60]. Das Antiepileptikum Gabapentin hatte in einer Studie in Tagesdosierungen zwischen 1 200 und 1 600 mg eine geringe prophylaktische Wirksamkeit [54]. Hier müssen allerdings weitere Studien abgewartet werden. ASS hat in einer Dosis von 300 mg/Tag wahrscheinlich eine geringe migräneprophylaktische Wirkung [17]. Naproxen war

in Dosierungen von 2-mal 500 mg besser wirksam als Placebo. Limitierend sind hier die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung. Unklar ist, ob bei einer solchen Indikation die Gefahr eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch besteht. Peta-dolex[®] hat seine Wirksamkeit in zwei Placebo-kontrollierten Studien belegt [14, 50]. In sehr seltenen Fällen kommt es zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen. Mutterkraut [20, 63] war ebenfalls in zwei Studien wirksam, ist aber in Deutschland kommerziell nicht erhältlich. Die Wirksamkeit von Magnesiumsalzen bleibt unklar [61, 64]. Wenn überhaupt eine Wirksamkeit vorhanden ist, dann ist die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt oder die notwendigen Dosierungen werden wegen Diarrhöen nicht erreicht.

Als weiteres Antikonvulsivum wurde bei Levetiracetam kürzlich über eine Reduktion der Attackenfrequenz bei Patienten mit Migräne mit Aura in einer kleinen Studie berichtet [7]. Lisinopril [73] ist in zwei kleinen Studien getestet worden und zeigte eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz. Hier fehlen dennoch große Dosis-Wirkungsstudien. Von den Dopaminagonisten ist möglicherweise Alpha-Dihydroergocryptin wirksam [8]. Zu hoch dosiertem Vitamin B₂ gibt es nur kleinere monozentrische Studien, die eine Wirksamkeit vermuten lassen [4, 70–72]. Die Substanz ist in der verwendeten Tagesdosis (2-mal 200 mg) in Deutschland in Kombination mit 300 mg Magnesium als diätetisches Lebensmittel erhältlich. Die Wirksamkeit der Kombination wurde allerdings in prospektiven Studien bisher nicht belegt.

Botulinumtoxin

Die meisten Placebo-kontrollierten Studien zeigten keine migräneprophylaktische Wirksamkeit von lokalen Injektionen mit Botulinumtoxin [25]. Dies gilt auch für Injektionen in vorgegebene Regionen wie bei Injektion an Triggerpunkten („Follow the pain“). In allen Studien kam es sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe zu einer deutlichen Reduktion der Migräneatta-

cken. Zwei Studien haben eine Wirksamkeit bei der chronischen Migräne gezeigt [22, 53, 59]. Dieses Ergebnis muss in einer Phase-III-Studie reproduziert werden, bevor die Therapie empfohlen werden kann.

Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft

Etwa 50 bis 80% der Migräne-Patientinnen berichten über eine Reduktion der Attacken während der Schwangerschaft [68]. Als vertretbare medikamentöse Prophylaxe gelten Propranolol und Metoprolol [29]. Daneben können aber auch nicht medikamentöse Maßnahmen wie Entspannungsübungen, Biofeedback und Akupunktur eingesetzt werden.

Nicht medikamentöse Verfahren zur Migräneprophylaxe

Akupunktur

Akupunktur nach klassischen Gesichtspunkten als auch die so genannte „minimale“ oder Scheinakupunktur zeigten eine migräneprophylaktische Wirksamkeit. In Studien, die Akupunktur mit medikamentösen Interventionen verglichen, kam es zu einer vergleichbaren Effektstärke bei besserer Akzeptanz der Akupunktur [1, 18, 48, 79].

Homöopathie

Die Homöopathie ist weit verbreitet, obwohl der Evidenz-basierte Nachweis einer (anhaltenden) Wirksamkeit weiterhin fehlt. In randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien fanden sich negative Ergebnisse [24, 84, 86].

Andere Verfahren

Metaanalysen kommen übereinstimmend zu der Einschätzung, dass sowohl Entspannungsverfahren (meist die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) als auch die verschiedenen Biofeedbackverfahren im Mittel eine Reduktion der Migränehäufigkeit von 35 bis 45% erreichen [56, 62]. Die Effektstärke dieser Verfahren liegt damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird [35]. Die vielfältigen Methoden der physikalischen Therapie

haben in ihrer Anwendung für die Migräne eine nachgewiesene eigenständige Wirksamkeit [3], insbesondere in Kombination mit verhaltenstherapeutischen Interventionen. Die Prophylaxewirksamkeit milder, aerober Ausdauersportarten wie Nordic Walking, Joggen, Schwimmen, Radfahren und Gymnastik [42] ist belegt.

Therapy of migraine

Migraine is one of the most common forms of primary headache with a lifetime prevalence for women of over 25 %. Migraine is characterized by episodes of severe, commonly unilateral, pulsating headache and is mostly accompanied by nausea, vomiting, photophobia, phono- and osmophobia. First line therapy for the acute migraine attack are analgesics like paracetamol and acetylsalicylic acid or specific drugs like triptans. To prevent the development of medication overuse headache prophylactic treatment should be considered for patients with more than three migraine attacks per month or high risk for the development of chronic daily headache. First line substances for migraine prophylaxis are betablockers, flunarizine and topiramate. Additional behavioural measures should be recommended as support for medical treatment such as aerobic exercise, relaxation techniques, and stress management.

Keywords: Migraine, acute therapy, prophylaxis

Literatur

- Alecrim-Andrade J, Maciel-Junior JA, Cladelas XC, Correa-Filho HR, et al. *Cephalalgia* 2006;26:520–9.
- Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FM, et al. *Neurology* 1994;44:1587–92.
- Biondi DM. *Headache* 2005;45:738–46.
- Boehne C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, et al. *Eur J Neurol* 2004;11:475–7.
- Brandes J, Saper J, Diamond M, Couch J, et al., MIGR-002 Study Group. *JAMA* 2004; 291:965–73.
- Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, et al. *JAMA* 2007;297:1443–54.
- Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, et al. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:338–42.
- Bussone G, Cerbo R, Martucci N, Micieli G, et al. *Headache* 1999;39:426–31.
- Chabriat H, Danchot J, Grippon P, Bousser MG. *Cephalalgia* 1994;14:297–300.
- Chronicle E, Mulleners W. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003226.
- Dahlöf C, Björkman R. *Cephalalgia* 1993;13: 117–23.
- Diener HC. Personal communication. 2007.
- Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, et al. *Cephalalgia* 2002;22: 209–21.
- Diener HC, Rahlfs V, Danesch U. *Eur Neurol* 2004;51:89–97.
- Diener HC. In: Diener HC (ed.). *Drug treatment of migraine and other headaches*. Basel: Karger, 2000:269–78.
- Diener HC, for the ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia* 1999;19:581–8.
- Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, et al., for the Study Group. *Cephalalgia* 2001;21:140–4.
- Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, et al. *Lancet Neurol* 2006;5: 310–6.
- Diener HC, Limmroth V. *Rev Contemp Pharmacother* 1994;5:271–84.
- Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, et al. *Cephalalgia* 2005;25:1031–41.
- Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Lainez JM, et al., on behalf of the MIGR-003 Study Group. *J Neurol* 2004;251:943–50.
- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, et al. *Headache* 2005;45: 315–24.
- Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. *Ann Emerg Med* 1993;22:191–5.
- Ernst E. *J Pain Symptom Manage* 1999;18: 353–7.
- Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, et al. *Cephalalgia* 2004;24:838–43.
- Ferrari MD. *Cephalalgia* 1999;19:2–8.
- Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim AJ, et al. *Cephalalgia* 1994;14:330–8.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. *Lancet* 2001;358:1668–75.
- Fox A, Diamond M, Spierings E. *CNS Drugs* 2005;19:465–81.
- Freitag F, Collins S, Carlson H, Goldstein J, et al. Migraine Study Group. *Neurology* 2002;58:1652–9.
- Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, et al. *Neurology* 2005;64:463–8.
- Goadsby PB, Lipton RB, Ferrai MD. *N Engl J Med* 2002;346:257–70.
- Hall G, Brown M, Mo J, MacRae K. *Neurology* 2004;62:563–8.
- Havanka-Kanniainen H. *Headache* 1989;29: 507–9.
- Holroyd KA, Penzien DB. *Pain* 1990;42: 1–13.
- Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. *Headache* 1991;31:333–40.
- Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetsos A, et al. *Headache* 1992;32: 98–100.
- Katsarava Z, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. *Cephalalgia* 2000;20:293.
- Kaube H, May A, Pfaffenrath V. *BMJ* 1994; 308:1573–4.
- Klapper J, on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. *Cephalalgia* 1997;17:103–8.
- Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. *Cephalalgia* 1992;12:169–71.
- Koseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy A. *Cephalalgia* 2003;23:972–6.
- Lainez JM, Freitag FG, Pfeil J, Ascher S, et al. *Eur J Neurol* 2007;14:900–6.
- Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, et al. *Headache* 2005;45:42–6.
- Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, Diener HC. *Lancet* 1999;353:378.
- Limmroth V, May A, Diener HC. *Eur Neurol* 1999;41:88–93.
- Linde K, Rosnagel K. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003225.
- Linde K, Streng A, Jurgens S, Hoppe A, et al. *JAMA* 2005;293:2118–25.
- Lipton R, Scher A, Kolodner K, Liberman J, et al. *Neurology* 2002;58:885–94.
- Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, et al. *Neurology* 2004;63:2240–4.
- Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, et al. *Arch Neurol* 1998;55:210–7.
- Mathew N, Kailasam J, Meadors L, Chernyshev O, et al. *Headache* 2000;40:720–3.
- Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, et al. *Headache* 2005;45:293–307.
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, et al. *Headache* 2001;41:119–28.
- Nebe J, Heier M, Diener HC. *Cephalalgia* 1995;15:531–5.
- Nestoriuc Y, Martin A. *Pain* 2007;128: 111–27.
- Olesen J, Bousser M-G, Diener HC, Dodick D, et al. for the International Headache Society. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1–160.
- Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. *Eur J Neurol* 2004;11:671–7.
- Ondo WG VK, Derman HS. *Cephalalgia* 2004;24:60–5.
- Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, et al. *Headache* 2005;45:144–52.
- Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. *Cephalalgia* 1996;16:257–63.
- Penziel DB, Andrasik F, Freidenberg BM, Houle TT, et al. *Headache* 2005;45(Suppl 2):110–32.
- Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, et al., on behalf of the investigators. *Cephalalgia* 2002;22:523–32.
- Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, et al. *Cephalalgia* 1996;16:436–40.
- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1994;44:1353–4.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147–57.
- Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24:777–85.
- Sances G, Granella F, Nappi R, Fignon A, et al. *Cephalalgia* 2003;23:197–205.
- Scher A, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. *Headache* 1998;38:497–506.
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. *Neurology* 1998;50:466–70.
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. *Cephalalgia* 1997;17:244.
- Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. *Cephalalgia* 1994;14:328–30.
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, et al. *BMJ* 2001;322:19–22.
- Schulman E, Dermott K. *Headache* 2003;43: 729–33.
- Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, et al. *Headache* 2005;45:1317–27.
- Silberstein SD, Lipton RB. *Neurol Clin* 1996;14:421–34.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, et al. *Headache* 2007;47:170–80.
- Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. *Arch Neurol* 2004;61:490–5.

79. Streng A, Linde K, Hoppe A, Pfaffenrath V, et al. *Headache* 2006;46:1492–502.
80. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Schaedewaert RG, et al. *Lancet* 1995;346:923–6.
81. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. *Cephalgia* 1999;19:232–40.
82. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, et al. *Headache* 2004;44:642–51.
83. Waelkens J. *Cephalgia* 1984;4:85–90.
84. Walach H, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, et al. *Cephalgia* 2000;20:835–7.
85. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, et al. *Neurology* 2006;67:1128–34.
86. Whitmarsch TE, Coleston-Shields DM, Steiner TH. *Cephalgia* 1997;17:600–4.

Das ausführliche Literaturverzeichnis finden Sie auf unserer Website beim Inhaltsverzeichnis des aktuellen Hefts:
www.ppt-online.de > Inhalt > Heft 2

PPT – Bücherforum

Epilepsie – Adressen und Abkürzungen 2007

Von Günter Krämer. Hippocampus Verlag, Bad Honnef 2007. 192 Seiten. Kart. 5,- Euro.

AED, BRE, FFV, FKMTE, OCB – in Veröffentlichungen und Vorträgen treffen Epileptologen auf eine Fülle von Abkürzungen, wie man sie sonst vielleicht nur noch in der Onkologie findet. Allzu oft wird die Abkürzung nicht erklärt, sondern als bekannt vorausgesetzt, was aber in vielen Fällen eine zu optimistische, wenn nicht gedankenlose Einschätzung darstellt. Und so manche Abkürzung sucht man in den gängigen Nachschlagewerken ebenso wie im Internet vergeblich.

Aus leidvollen Erfahrungen heraus – einige schildert er in seinem Vorwort – hat Dr. Günter Krämer sich der Mühe unterzogen, ein Verzeichnis von über 3 000 Abkürzungen zu erstellen, die in epileptologischen Veröffentlichungen vorkommen. Das reicht von der Diagnostik, zum Beispiel „FFV“ für Finger-Finger-Versuch und zahlreiche Abkürzungen aus der Genetik, über die Nosologie (z.B. „FKMT“ für familiären kortikalen myoklonischen

Tremor) bis zur Therapie. Hier ist „AED“ als Abkürzung für „Antiepileptikum“ (antiepileptic drug) inzwischen wohl weithin bekannt. Dagegen ist „OCB“ für „Oxcarbazepin“ weniger gebräuchlich und mit dem Hinweis auf OXC als übliche Abkürzung versehen. Das Beispiel „BRE“ möge verdeutlichen, dass die unbedachte Verwendung von Abkürzungen leicht zu Missverständnissen führen kann, da diese durchaus mehrere Bedeutungen haben können – in diesem Fall „benigne Rolando-Epilepsie“ und „benefit risk evaluation“ (Nutzen-Risiko-Bewertung). Und „SS“ bietet von „Schlafspindel“ bis „social security“ sogar acht mögliche Bedeutungen. „A“ (Ampere, Adenin, ante) und „ZZ“ (Zellzahl, zweieieige Zwillinge) sind zwei weitere Beispiele für Abkürzungen, die nicht eigentlich aus der Epileptologie stammen, aber in wissenschaftlichen Veröffentlichungen durchaus vorkommen. Das Abkürzungsverzeichnis ist jedem zu empfehlen, der sich mit epileptologischen Veröffentlichungen befasst, und wird uns auch bei unserer Redaktionsarbeit sicher gute Dienste leisten.

Praktisch tätige Neurologen werden darüber hinaus großen Nutzen von dem Adressenverzeichnis im ersten Teil des

handlichen Büchleins haben. Mit Adresse, Ansprechpartner, Telefonnummer und soweit vorhanden, Faxnummer, E-Mail-Adresse und Internetadresse findet man hier

- Organisationen der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE)
- Organisationen des Internationalen Büros für Epilepsie (IBE) und sonstige Adressen zur allgemeinen Information
- Epilepsie-Kliniken und -Zentren sowie pädiatrische und neurologische Kliniken mit Epilepsie-Schwerpunkt oder -Ambulanz in Deutschland, Österreich und der Schweiz
- Epilepsie-Schwerpunktpraxen in Deutschland
- Epilepsie-Selbsthilfegruppen in Deutschland

Und natürlich dürfen ein paar nützliche Internetadressen nicht fehlen.

Dem Büchlein ist eine rege Nutzung zu wünschen. Eine regelmäßige Aktualisierung ist vorgesehen und entsprechende Rückmeldungen sind vom Autor erwünscht.

*Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart*