

A 1 Migräne

von H.-C. Diener und V. Limmroth

A 1.1 Klinik

Nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerz-Gesellschaft (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013) ist die Migräne eine Erkrankung mit periodisch auftretenden Attacken von Kopfschmerzen, die typischerweise mit autonomen Begleiterscheinungen einhergehen. Circa 15 % der Patienten leiden ferner kurz vor dem Auftreten der Kopfschmerzen unter Symptomen einer Aura. Mit einer Prävalenz von 12–14 % in der weiblichen und 7–8 % in der männlichen Bevölkerung ist die Migräne eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen.

A 1.1.1 Migräne ohne Aura

Bei der *Migräne ohne Aura* kommt es in Attacken – mit einer Dauer von vier bis 72 Stunden – zu Kopfschmerzen. Bei zwei Drittel aller Patienten ist der Schmerz einseitig, bei den übrigen ist er bilateral repräsentiert. Während einer Migräne-attacke kann der Schmerz die Seite wechseln, auch zwischen den Attacken wechselt häufig die Seite des Kopfschmerzes. Der Charakter der Kopfschmerzen wird initial als dumpf, dann als pulsierend, pochend, von mittlerer bis hoher Intensität angegeben und durch körperliche Aktivität weiter verstärkt. Typische autonome Begleiterscheinungen sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Lärm-, Geruchs- und Bewegungsüberempfindlichkeit. Um die Diagnose einer Migräne zu stellen, sind mindestens fünf Attacken der beschriebenen Art notwendig.

A 1.1.2 Migräne mit Aura und andere Formen der Migräne

Bei der *Migräne mit Aura* kommt es neben den attackenartig auftretenden Kopfschmerzen zu neurologischen Reiz- und Ausfallerscheinungen, die sich unterschiedlichen kortikalen Arealen oder auch Hirnstamm und Kleinhirn zuordnen lassen. Typische kortikale Symptome sind progrediente Sehstörungen, Skotome, Fortifikationen, eine sich langsam entwickelnde Hemianopsie, Dysästhesien und Parästhesien sowie neuropsychologische Defizite. Dem Hirnstamm und Kleinhirn zuzuordnen sind Para- und Tetraparesen, Drehschwindel mit Nystagmus, Ataxie und Doppelbilder. Die neurologischen Ausfälle entstehen innerhalb eines Zeitraumes von fünf bis 20 Minuten und sind in den meisten Fällen nach 60 Minuten wieder vollständig

abgeklungen. Parallel dazu oder innerhalb von 60 Minuten nach dem Sistieren der neurologischen Ausfälle setzen dann die typischen Kopfschmerzen sowie die autonomen und sensorischen Begleitsymptome ein. In seltenen Fällen kann die Aura isoliert, d. h. ohne Kopfschmerzen, auftreten. Dies wird vor allem bei jüngeren Patienten und Patienten jenseits des 60. Lebensjahres beobachtet.

Eine Sonderform der Migräne ist die *hemiplegische Migräne*, bei der es im Rahmen der Aura zu einer lang anhaltenden Hemiparese oder gar zu einer Hemiplegie kommen kann. Man unterscheidet inzwischen drei verschiedene genetische Formen der familiär hemiplegischen Migräne (FHM 1–3), die teilweise auch phänotypisch unterschiedlich sind. Bei der FHM 1 handelt es sich um verschiedene Mutationen des P/Q-Kalzium-Kanal-Gens (CACNA1A-Gen) auf Chromosom 19 (Ophoff et al. 1996). Bei der FHM-2 liegt hingegen eine Mutation im Gen vor, das die Na/K-Pumpe auf Chromosom 1 codiert (De Fusco et al. 2003), und bei der FHM-3 handelt es sich um eine Mutation auf Chromosom 2, die einen Natrium-Kanal codiert (SCN1A), der auch mit epileptischen Anfällen assoziiert ist (Dichgans et al. 2005). Weitere seltene Migräneformen sind die *retinale Migräne* mit monokulärer, passagerer Erblindung und die periodischen Syndrome in der Kindheit, die rezidivierenden Attacken von Drehschwindel oder rezidivierende abdominelle Schmerzen mit Erbrechen, die im allgemeinen Vorläufer einer späteren Migräne sind.

Unter den *Migränekomplikationen* werden subsumiert die chronische Migräne mit Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen im Monat, davon an 8 Tagen mit typischer Migränesymptomatik (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013), der Status migraenosus, bei dem die Migränesymptomatik länger als 72 Stunden andauert, und die persistierende Aura ohne Hirninfarkt, bei der die Aurasymptome bis zu sieben Tage anhalten können, aber in der Bildung kein morphologisches Korrelat nachzuweisen ist. Weitere Migränekomplikationen sind der migränöse Infarkt, der sich aus einer typischen Migräneaura heraus entwickelt (Diener et al. 2004), und zerebrale Anfälle, die durch Migräne-auraen getriggert sind (Lipton et al. 1994).

A 1.1.3 Kindliche Migräne

Die *kindliche Migräne* zeichnet sich durch eine kürzere Attackendauer und eine meist holokranielle Schmerzausprägung aus (Winner et al. 1997).

Autonome Begleiterscheinungen können sehr stark ausgeprägt sein und stehen häufig klinisch im Vordergrund. Bereits kurze Schlafphasen bessern die Symptomatik deutlich. Kindliche Auren (Migräne-äquivalente) sind der paroxysmale Torticollis, der benigne paroxysmale Schwindel der Kindheit (**Kap. B 5**) und das periodische Erbrechen der Kindheit. Bei Kindern kann sich die Aura auch in Form von Bauchkrämpfen äußern.

A 1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose einer Migräne wird durch die Erhebung der typischen Anamnese, der Familienanamnese und einer sorgfältigen neurologischen Untersuchung gestellt. Spezifische diagnostische Untersuchungen existieren nicht. Apparative Zusatzuntersuchungen, wie die zerebrale Bildgebung dienen dem Ausschluss anderer symptomatischer Kopfschmerzarten. Bei Patienten mit häufigen Migräneattacken, insbesondere bei der Migräne mit Aura, finden sich in der Kernspintomographie nicht selten hyperintense Herde im Marklager oder im Kleinhirn, deren Genese weiterhin unklar ist, die wahrscheinlich in der Jugend oder frühem Erwachsenenalter entstehen und dann konstant bleiben (Hamedani et al. 2013). Ein Zusammenhang zwischen diesen unspezifischen white matter lesions und vermehrten Schlaganfällen konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Gaist et al. 2016). Diese Veränderungen haben daher nach heutigem Verständnis keine prognostische Bedeutung. Die Indikation zu einer *bildgebenden Diagnostik* besteht, wenn eine Migräne erstmals jenseits des 40. Lebensjahres auftritt, wenn Migräneauraen sich häufen, wenn sich der Charakter der Kopfschmerzen deutlich verändert oder wenn eine bisher wirksame Therapie nicht mehr wirkt.

A 1.2 Verlauf der Migräne

Die Prävalenz der Migräne im *Kindesalter* beträgt etwa 4 %. Jungen und Mädchen sind – im Gegensatz zu Erwachsenen – gleich häufig betroffen (Abu-Arefeh und Russel 1994). Bei etwa der Hälfte aller Kinder sistieren die Migräneattacken in der Pubertät (Bille 1997). Jenseits der Menarche beträgt die Prävalenz der Migräne bei Frauen 12–14 % und bei Männern 7–8 %. Die Erstmanifestation einer Migräne jenseits des 45. Lebensjahres ist eine Seltenheit und sollte eine weitere Diagnostik zum Ausschluss symptomatischer Kopfschmerzursachen nach sich ziehen. Gelegentlich kann eine Migräne nach der Menopause durch Substitution mit Östrogen und/oder Gestagenen manifest werden. Während der *Schwangerschaft* kommt es bei 30–50 % der Patientinnen zu einer signifikanten Reduktion von Schwere und Häufigkeit der Migräneattacken (Sances et al. 2003), bei etwa 15 % der Frauen zu einer Steigerung.

A 1.3 Therapeutische Prinzipien

A 1.3.1 Pathophysiologie der Schmerz-entstehung bei der Migräne

Grundlage der Migräne sind sehr wahrscheinlich genetisch determinierte Instabilitäten neuronaler Ionenkanäle oder der Energiepumpen von Gliazellen. Dies erklärt, warum Migräneattacken episodisch auftreten. Fasst man tierexperimentelle Daten und Experimente am Menschen zusammen, ist davon auszugehen, dass es durch eine Aktivierung von schmerzmodulierenden Systemen im Mittelhirn zu einer Enthemmung von Kerngebieten im Hirnstamm kommt. Dies führt zum einen zu einer Aktivierung von autonomen Nervenfasern, die über den Nervus trigeminus und das Ganglion sphenopalatinum zu den Blutgefäßen der Dura und der Hirnbasis führen, was dort eine Vasodilatation hervorruft (Pietrobon und Moskowitz 2013). Gleichzeitig werden afferente Fasern des Nervus trigeminus sensibilisiert, so dass die Pulsation der Arterien und Arteriolen über in den Gefäßwänden liegende aktivierte C-Fasern als pulsierender Schmerz wahrgenommen wird. Gleichzeitig kommt es zu einer Ausschüttung von Neuropeptiden wie Calcitonin-Gen-Related-Peptide, das seinerseits die Gefäßdilatation unterhält (Goadsby et al. 1990, 2009). Hält eine Migräneattacke längere Zeit an, kommt es zusätzlich zu einer zentralen Sensibilisierung von trigeminalen Neuronen im Nucleus caudalis des Nervus trigeminus. Klinisches Korrelat ist eine Allodynie im Bereich des Gesichtes und eine zunehmende Tonuserhöhung der Nackenmuskulatur (Burstein et al. 2004). Klassische Analgetika wirken sowohl peripher wie zentral. Triptane haben eine agonistische Aktivität an 5-HT_{1B}-Rezeptoren in den Gefäßwänden und führen zu einer Vasokonstriktion der erweiterten Duraarterien (Humphrey und Feniuk 1991). Über 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren hemmen sie die Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide und unterdrücken die Schmerztransmission im Nucleus caudalis des Nervus trigeminus und im Thalamus (Goadsby et al. 2002).

A 1.3.2 Pathophysiologie der Aura

Die Aurasymptome haben als physiologisches Korrelat die sogenannte Cortical Spreading Depression. Zunächst kommt es zu einer Reizung des Kortex, gefolgt von einer lang anhaltenden Depolarisation von Neuronen, die sich langsam über den Kortex ausbreitet. Die Welle neuronaler Inhibition breitet sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 3 mm/min über den Kortex aus (Sanchez del Rio et al. 1999). Die Cortical Spreading Depression kann auch meningeale Fasern aktivieren und eine Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden verursachen (Moskowitz et al. 2004).

A 1.3.3 **Medikamente zur Behandlung der akuten Migräneattacke**

A 1.3.3.1 **Analgetika**

Analgetika, Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale Antirheumatika sind in der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam (**Tab. A 1.1**). Die Wirksamkeit ist belegt für Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Metamizol, Phenazon sowie die nicht-steroidalen Antirheumatika Naproxen, Diclofenac und Ibuprofen. Indirekte Vergleiche zeigen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Analgetika. Gepufferte, schnell lösliche Formen der Acetylsalicylsäure sind allerdings wirksamer als normale Acetylsalicylsäure und fast genauso wirksam wie 50 mg Sumatriptan (Diener et al. 2004). Diclofenac Kalium wird schneller resorbiert als normales Diclofenac. Gelöstes Diclofenac wirkt besser und schneller als Diclofenac in Tablettenform (Diener et al. 2006). Die Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein ist wirksamer als die Einzelsubstanzen oder Zweierkombinationen (Diener et al. 2005; Goldstein et al. 2014). Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Metamizol stehen auch zur Injektion zur Verfügung. Dabei ist die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure in mehreren Studien sowohl gegenüber Placebo, als auch gegenüber subkutanem Sumatriptan belegt. Die Injektion von Paracetamol ist nicht wirksamer als die Gabe von Placebo. Zur parenteralen Gabe von Metamizol in der Indikation akuter Migräneattacken gibt es nur eine Studie (Bigal et al. 2001). Die einzelnen Analgetika mit ihren Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen können **Tab. A 1.1** entnommen werden.

A 1.3.3.2 **Mutterkornalkaloide**

Von den Mutterkornalkaloiden steht nur noch Ergotamintartrat in oraler Form zur Verfügung (**Tab. A 1.2**). Mutterkornalkaloide sind in der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam, aber signifikant weniger wirksam als Triptane (Diener et al. 2002; The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Study Group 1991). Die Wirksamkeit

von Ergotamin hält länger an, so dass es sich insbesondere bei Patienten mit langen Attacken und Wiederauftreten der Migräne (Recurrence) bei Behandlung mit Triptanen eignet. Die im Ausland erhältlichen Applikationsformen wie Zäpfchen oder Nasenspray sind in Deutschland nicht mehr zugelassen. Bei Einnahme von Mutterkornalkaloiden an mehr als 10 Tagen im Monat besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Roberto et al. 2015).

A 1.3.3.3 **Triptane**

Alle Triptane haben ihre Wirksamkeit in großen placebokontrollierten Studien belegt (Ferrari et al. 2001). Wie **Tab. A 1.3** zeigt, sind einzelne Triptane auch in anderen Anwendungsformen als der oralen Form erhältlich. Das Nasenspray wirkt schneller als Tabletten und die potenteste Applikationsform ist die subkutane Gabe von Sumatriptan (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group 1991). Vergleichsstudien zeigen eine Überlegenheit der Triptane gegenüber Ergotamintartrat, allerdings keine Überlegenheit gegenüber Acetylsalicylsäure und nicht-steroidalen Antirheumatika für den primären Endpunkt Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden (Geraud et al. 2002; Cameron et al. 2015). Triptane sind aber bezüglich des Endpunkts Schmerzfreiheit nach zwei Stunden wirksamer als Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale Antirheumatika.

Triptane wirken nicht nur auf das Leitsymptom Kopfschmerz, sondern bessern auch Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu und Lärmempfindlichkeit. Werden sie zu früh eingenommen, beispielsweise während der Aura, sind sie nicht wirksam (Olesen et al. 2004). Werden sie zu spät eingenommen, beispielsweise wenn bereits eine Allodynie als Zeichen einer zentralen Sensitisierung besteht, sind sie ebenfalls nur schlecht wirksam (Burstein et al. 2004). Bei lang anhaltenden Migräneattacken kann es nach Beendigung der Wirkungsdauer eines Triptans zum Wiederauftreten der Migränesymptomatik kommen, der sogenannten Headache Recurrence. Dies ist bei Triptanen mit kürzerer Halbwertszeit wie Rizatriptan oder Sumatriptan häufi-

Tab. A 1.1: Analgetika zur Behandlung der Migräneattacke

Arzneimittel (Beispiel)	E,E*	Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure ASS-Lysinat (Aspirin i. v.)	↑↑, A ↑, A	1 000 mg 1 000 mg i. v.	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen	Magen-Darm-Ulzera, hämorrhagische Diathese, Schwangerschaft Monat 6–9
Ibuprofen	↑↑, A	200–600 mg	wie ASS, Ödeme	wie ASS (Blutungsneigung geringer), Niereninsuffizienz, Lupus erythematodes
Naproxen	↑↑, A	500–1 000 mg	wie Ibuprofen	wie Ibuprofen
Diclofenac-K	↑↑, A	50–100 mg	wie Ibuprofen	wie Ibuprofen
Metamizol	↑, B	1 000 mg	Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
Paracetamol	↑, A	1 000 mg	Leberschäden	Leberschäden, Niereninsuffizienz
ASS plus Paracetamol + Koffein	↑↑, A	2 × 250 + 200 + 50 mg	s. ASS und Paracetamol	s. ASS und Paracetamol

* E,E = Empfehlungsstärke und Evidenzlevel

Tab. A 1.2: Ergotamin für die Behandlung der akuten Migräneattacke

Substanz	E,E	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Ergotamintartrat	↑, B	2 mg p. o.	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl, Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz, Ergotismus	Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren, Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren, schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit der Beine, TIA oder Schlaganfall, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren

Tab. A 1.3: Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-HT-Agonisten (Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung)

Substanzen	E,E	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan	↑↑, A	50–100 mg p. o. 10–20 mg Nasen-Spray	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit der Beine, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
	↑↑, A	6 mg s. c. (Autoinjektor)	Lokalreaktion an der Injektionsstelle	
Zolmitriptan	↑↑, A	2,5–5 mg p. o. 2,5–5 mg Schmelztablette 5 mg Nasenspray	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Naratriptan (Formigran®)	↑↑, A	2,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Rizatriptan	↑↑, A	10 mg p. o. oder als Schmelztablette	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan, Dosis 5 mg bei Einnahme von Propranolol
Almotriptan (Dolortriptan®)	↑↑, A	12,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Eletriptan* (Relpax®)	↑↑, A	20 oder 40 mg p. o.	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Frovatriptan (Allegro®)	↑↑, A	2,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan

* bei Unwirksamkeit von 40 mg können auch 80 mg Eletriptan gegeben werden. Naratriptan, Almotriptan und Zolmitriptan sind auch rezeptfrei erhältlich.

ger der Fall als bei Triptanen mit langer Halbwertszeit wie Frovatriptan oder Naratriptan. Ist die erste Gabe eines Triptans während einer Migräneattacke nicht wirksam, ist es sinnlos in derselben Attacke ein weiteres Triptan zu applizieren. Ist ein Triptan über drei Attacken hinweg nicht wirksam, lohnt es sich auf ein anderes Triptan umzusteigen (Dahloef 2006).

Große Vergleichsstudien und Metaanalysen belegen im Vergleich zu einer Standarddosis von 100 mg Sumatriptan eine vergleichbare Wirkung von Almotriptan und Zolmitriptan (Ferrari et al. 2001). Etwas besser wirksam sind Rizatriptan und Eletriptan (Cameron et al. 2015). Schlechter wirksam sind Naratriptan und Frovatriptan. Das beste Nebenwirkungsprofil haben Naratriptan und Frovatriptan. Naratriptan, Zolmitriptan und Almotriptan sind auch frei verkäuflich erhältlich.

Alle Triptane können bei häufiger Einnahme zu einer Häufung von Migräneattacken und medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen führen

(Limmroth et al. 1999). *Kontraindikationen* sind alle vaskulären Erkrankungen und multiple vaskuläre Risikofaktoren.

Sumatriptan steht in oraler Form in Dosierungen von 50 und 100 mg, nasal in Dosierungen von 10 und 20 mg und zur subkutanen Gabe mit 6 mg zur Verfügung. Die subkutane Gabe von Sumatriptan ist die wirksamste Applikationsform, hat allerdings auch die meisten Nebenwirkungen und die kürzeste Wirkungsdauer. Imigran T ist eine Applikationsform, die zu einer schnelleren gastrointestinalen Resorption führt. Ob dies auch zu einem schnelleren Wirkungseintritt führt, ist nicht bekannt, da direkte Vergleichsstudien mit normalem Sumatriptan fehlen.

Zolmitriptan ist als Tablette und als Schmelztablette in Dosierungen von 2,5 und 5 mg erhältlich. Das Nasenspray enthält 5 mg. Im Vergleich zur Tablette hat es bei vergleichbarer Wirkung einen rascheren Wirkungseintritt.

Naratriptan liegt als Tablette in einer Dosierung von 2,5 mg vor und ist weniger wirksam als Sumatriptan. Es hat auch weniger Nebenwirkungen.

Rizatriptan wird als Tablette und Schmelztablette in einer Dosierung von 10 mg angeboten. Bei Patienten, die Propranolol zur Migräneprophylaxe erhalten, muss die Dosis von Rizatriptan auf 5 mg reduziert werden. Propranolol erhöht die Plasmaspiegel von Rizatriptan. Rizatriptan hat eine besonders gut belegte Konsistenz bei der Behandlung multipler Migräneattacken.

Eletriptan ist in Deutschland in Dosierungen von 20 und 40 mg erhältlich. Es hat eine gute Wirksamkeit bei einer verhältnismäßig langen Wirkdauer. 40 mg Eletriptan haben allerdings etwas mehr Nebenwirkungen als die anderen Triptane. Sind 40 mg Eletriptan nicht ausreichend wirksam, können auch 2 × 40 mg zur Behandlung einer Migräneattacke gegeben werden.

Almotriptan hat in einer Dosis von 12,5 mg in oraler Form eine vergleichbare Wirksamkeit wie Sumatriptan, aber deutlich weniger Nebenwirkungen. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen entspricht der von Placebo.

Frovatriptan steht in einer Dosierung von 2,5 mg zur Verfügung. Es hat bei einer relativ schwachen Wirksamkeit eine lange Halbwertszeit und dadurch bedingt, wenn es wirksam ist, eine geringe Rate wiederkehrender Migränesymptome. Auch die Nebenwirkungsrate ist sehr niedrig.

Die typischen *Nebenwirkungen* der Triptane sind Müdigkeit, Schwindel, ein allgemeines Schwächegefühl, Parästhesien, Sedierung und ein Engegefühl im Bereich von Hals und Brust. Die Nebenwirkungen sind bei subkutaner Gabe von Sumatriptan deutlich ausgeprägter als bei oraler Gabe von Triptanen.

In seltenen Fällen wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen wie Myokardinfarkt, Schlaganfälle, Angina pectoris oder vaskuläre Darmnekrosen berichtet (Dodick et al. 2004; Fox 2000). Bei fast allen Patienten, bei denen schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen eintraten, bestanden klare Kontraindikationen. Die bislang aus Schwangerschaftsregistern gewonnenen Daten zeigen keine teratogene Wirkung und auch keinen Einfluss der Triptane auf Schwangerschaft oder Geburt (Ephross und Sinclair 2014).

A 1.3.3.4 Antiemetika

Bei der Migräne kommt es in der Regel neben den Kopfschmerzen auch zu gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und oder Erbrechen. Werden diese Symptome durch die Gabe eines Migränemittels nicht gelindert, können Antiemetika verabreicht werden (**Tab. A 1.4**). In ihrer Wirksamkeit untersucht sind Metoclopramid und Domperidon. In Einzelfällen kann die Wirksamkeit von Analgetika, nicht-steroidalen Antirheumatika oder Triptanen durch die gleichzeitige Gabe von Antiemetika verbessert werden, da sie die Magenpassage

dieser Medikamente beschleunigen. Kontraindiziert ist Metoclopramid bei Kindern unter 14 Jahren wegen der Gefahr von Frühdyskinesien und Domperidon bei Kindern unter zehn Jahren.

A 1.4 Pragmatische Therapie der Migräneattacke

Die Therapie der Migräne umfasst pharmakologische und verhaltenstherapeutische Ansätze. Die Aura ist einer unmittelbaren Therapie nicht zugänglich. Lediglich in Experimenten zeigte sich, dass die nasale Applikation eines NMDA-Antagonisten wie Ketamin die Spreading Depression unterdrückt und zu einer geringeren Ausprägung der Aurasymptome führt (Kaube et al. 2000). Für die praktische Applikation ist dies allerdings nicht geeignet.

A 1.4.1 Nicht-medikamentöse Behandlung

Die meisten nicht-medikamentösen Verfahren sind in der Akuttherapie wirkungslos. Auch ohne entsprechende Instruktionen ziehen sich die Betroffenen in ein dunkles und ruhiges Zimmer zurück. Die lokale Applikation von Kühlelementen kann bei einem Teil der Patienten die Kopfschmerzen lindern.

A 1.4.2 Medikamentöse Attackenbehandlung

Bei der medikamentösen Akuttherapie wird eine *spezifische Therapie* durch Triptane von einer *unspezifischen Therapie* mit Schmerzmitteln unterschieden. Bei leichten und mittelschweren Migräneattacken sind in aller Regel Analgetika ausreichend wirksam. Wichtig sind hierbei eine ausreichende Dosierung und die Applikation in einer Form, die eine rasche Resorption ermöglicht. Dazu eignen sich Brausetabletten und Granulate. Bei wechselnder oder nicht ausreichender Wirksamkeit können Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika mit Antiemetika kombiniert werden. Bei Erbrechen sollten Analgetika als Suppositorien appliziert werden.

Nicht-steroidale Antirheumatika kommen auch zum Einsatz, wenn Triptane nicht ausreichend wirksam sind. Die Kombination eines Triptans mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum ist wirksamer als die Gabe jeder Substanz für sich. Kombinationsanalgetika, die Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein enthalten, sind wirksamer als Monosubstanzen. Kontraindikation für nicht-steroidale Antirheumatika sind Magen-Darm-Geschwüre, Gerinnungsstörungen, Tinnitus und Asthma bronchiale.

Wenn Analgetika nicht ausreichend wirksam sind, kommen Triptane zum Einsatz. Wichtig ist hier

Tab. A 1.4: Antiemetika in der Migränetherapie

Substanzen	E,E	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoclopramid	↑, B	10–20 mg p. o. 20 mg rektal	Früh-dyskinetisches Syndrom, Unruhe- zustände	Kinder unter 14 Jahren, Hyperkinesen, Epilepsie, Schwangerschaft, Prolaktinom
	↑, B	10 mg i. m., i. v., s. c.		
Domperidon	↔, B	20–30 mg p. o.	seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter 10 Jahren, sonst s. Metoclopramid, aber geringer ausgeprägt und seltener

der optimale Zeitpunkt der Einnahme. Wenn die Migräneattacken nicht zu häufig sind und die Patienten in der Lage, Migräne und Spannungskopfschmerz zu differenzieren, sollte die Einnahme des Triptans erfolgen sobald der betroffene Patient sicher ist, dass er eine Migräneattacke hat. Eine zu frühe Einnahme, beispielsweise während der Aura, reduziert die Wirksamkeit genauso wie eine zu späte Einnahme. Patienten mit mittelschweren und schweren Attacken sollten die orale Applikation als Tablette oder Schmelztablette verwenden. Bei Übelkeit kann ein Nasenspray angewandt werden. Bei Übelkeit und Erbrechen empfiehlt sich die Applikation eines Zäpfchens. Bei Übelkeit, Erbrechen und Durchfall bleibt als einzige Alternative die subkutane Injektion von Sumatriptan.

Ist ein Triptan bei drei konsekutiven Migräneattacken nicht wirksam, empfiehlt sich ein Umstieg auf ein anderes Triptan. Besteht dann weiterhin keine Wirksamkeit, sollte entweder die Kombination mit einem Antiemetikum oder die Kombination mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum versucht werden. Kommt es zum Wiederauftreten der Migränesymptome, kann die zweite bzw. dritte Gabe eines Triptans erfolgen. Als Alternative besteht hier die Möglichkeit, vor Wiederauftreten der Migränesymptome ein retardiertes nicht-steroidales Antirheumatikum zu geben.

Schmerzmittel und Triptane haben keinerlei Einfluss auf die Ausprägung der Aurasymptomatik.

Bei *Kindern* werden einfache Analgetika, angepasst an das Körpergewicht, gegeben. Die Dosierungen sind wie folgt: für Ibuprofen, Paracetamol und Acetylsalicylsäure 10–15 mg/kg, für Metamizol 10–20 mg/kg. Bei Migräne und der Gabe von Acetylsalicylsäure besteht keine Gefahr, ein Reye-Syndrom auszulösen. Der Status migraenosus wird durch die intravenöse Gabe von Acetylsalicylsäure oder die einmalige Gabe von 60–80 mg Prednison behandelt.

A 1.4.3 Nicht empfohlene
Medikamente

Opioide sollten nicht zur Therapie von Migräneattacken angewandt werden. Sie haben nur eine geringe Wirkung, führen zu Übelkeit und Erbrechen und haben ein hohes Suchtpotential. Auch Neuro-

leptika eignen sich nicht zur Behandlung akuter Migräneattacken. Hauptrisiko hier sind Frühdyskinesien.

A 1.5 Migräneprophylaxe

Bei Patienten mit häufigen Migräneattacken ist es keine vernünftige therapeutische Alternative, diese jedes Mal mit Akutmedikation zu behandeln, da es bei einer gehäuften Einnahme von Schmerzmitteln, Mutterkornalkaloiden oder Triptanen zu vermehrten Migräneattacken und medikamenteninduziertem Dauerkopfschmerz kommen kann. Eine inadäquate Akuttherapie erhöht das Risiko der Chronifizierung der Migräne (Lipton et al. 2015). Daher ist bei häufigen und schweren Attacken eine Migräneprophylaxe notwendig. Mit den derzeit verfügbaren Substanzen lässt sich in der Regel eine Reduktion der Attackenfrequenz um etwa 50 % erreichen, bei einem Teil der Patienten auch eine Reduktion der Dauer und der Intensität der Attacken. Da der therapeutische Effekt der Prophylaxe sowohl bei medikamentösen wie bei nicht-medikamentösen Maßnahmen aber erst nach einigen Wochen zum Tragen kommt, müssen die Patienten auf den verspäteten Therapieeintritt aufmerksam gemacht werden. Hinzu kommt, dass zu Beginn einer medikamentösen Prophylaxe häufig Nebenwirkungen beklagt werden, die aber dann meist im Laufe der Zeit nachlassen. Entscheidend ist daher, dass mit den Patienten bereits im Vorfeld der Prophylaxe die zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Mindestdauer einer Behandlung besprochen werden. Aufgrund der meist von der Dosierung abhängigen Nebenwirkungen sollten alle Substanzen – mit Ausnahme von Flunarizin – sehr langsam eingeschlichen werden. Die Auswahl eines Medikaments zur Migräneprophylaxe sollte sich an der individuellen Situation des Patienten orientieren und weitere Erkrankungen und Lebensgewohnheiten einbeziehen. So können die potenziellen Nebenwirkungen von Medikamenten häufig auch sinnvoll eingesetzt werden. Ein Patient, der unter Schlafstörungen leidet, sollte abends eine Substanz erhalten, die das Schlafen verbessert. Patienten, die übergewichtig sind oder ein metabolisches Syndrom haben, sollten Topiramat zur Prophylaxe erhalten, da dies die einzige Substanz ist, die mit einem Gewichtsverlust einhergeht. Diese »maßgeschneiderte« Prophylaxe sowie das Einhalten der Compliance sind in den meisten Fällen der Schlüssel für eine erfolgreiche Migräneprophylaxe.

A 1.5.1 Indikation

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 zuvor gegebenen Empfehlungen inklusive Triptan nicht ansprechen, und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden
- Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat
- komplizierte Migräneattacken mit lang anhaltenden Auren

Der Wirkungsmechanismus der meisten Substanzen, die zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden, ist unbekannt. Bei der Interpretation klinischer Studien muss berücksichtigt werden, dass in Migräneprophylaxe-Studien ein erheblicher Placeboeffekt besteht, der im statistischen Mittel zwischen 15 und 30 % liegt. Der primäre Zielparameter in klinischen Studien ist eine Reduktion der Attackenfrequenz oder Tage mit Migräne pro Monat um 50 %.

A 1.5.2 Substanzen zur Migräneprophylaxe

Im Folgenden werden die einzelnen Substanzen in der Reihenfolge der wissenschaftlichen Evidenz bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen besprochen. Die **Tab. A 1.5** und **Tab. A 1.6** geben einen Überblick über die Dosierungen, Evidenzgrade, Empfehlungsstärken, Nebenwirkungen und Kontraindikationen der einzelnen Substanzen.

A 1.5.2.1 Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten (Beta-Blocker)

Die Wirkung der Beta-Blocker in der Migräneprophylaxe wurde durch Zufall bei Patienten entdeckt, die aufgrund einer arteriellen Hypertonie mit einem Beta-Blocker behandelt wurden und gleichzeitig an Migräne litten. Propranolol und Metoprolol haben ihre prophylaktische Wirkung in großen placebokontrollierten Studien (Holroyd et al. 1992), aber auch in Vergleichsstudien zu Flunarizin, Pizotifen und Methysergid belegt (Diener und Limmroth 2001). Für andere wirksame Beta-Blocker ist die Studienlage deutlich schlechter. Dies betrifft Atenolol, Timolol, Nadolol und Bisoprolol. Für Acebutol, Alprenolol, Oxprenolol und Pindolol konnte keine prophylaktische Wirkung belegt werden. In einer Metaanalyse zur Wirkung von Propranolol, die 53 Studien mit 2 403 Patienten umfasste, stellten Holroyd et al. (1991) fest, dass Propranolol im Durchschnitt zu einer Reduktion der »Migräne-Aktivität« von ca. 44 % führt. Die Rate der Patienten, die die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug im Durchschnitt 5,3 %. Die wichtigsten Kontraindikationen sind eine vorbestehende Depression, ein Asthma bronchiale, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus und eine Psoriasis.

A 1.5.2.2 Kalzium-Kanalblocker

Aus der Gruppe der »Kalzium-Antagonisten« ist derzeit, soweit beurteilbar, nur Flunarizin sicher wirksam (Diener 2000). Eine Dosis von 5 mg ist wahrscheinlich genauso wirksam wie eine Dosis von 10 mg (Diener et al. 2002). Die Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Sedierung, Depression und extrapyramidale Effekte weisen darauf hin, dass Flunarizin auch an Serotoninrezeptoren, Histaminrezeptoren und Dopaminrezeptoren angreift. Andere Kalzium-Antagonisten, wie Verapamil, sind wesentlich schlechter untersucht und nur begrenzt wirksam. Nimodipin und Nifedipin sind definitiv, Cycloandelat sehr wahrscheinlich unwirksam.

A 1.5.2.3 Topiramat

Topiramat hat seine migräneprophylaktische Wirkung in drei großen placebokontrollierten Studien belegt (Brandes et al. 2004; Diener et al. 2004; Silberstein et al. 2004). Die wirksame Tagesdosis liegt zwischen 25 und 100 mg. Die Aufdosierung muss langsam erfolgen, in Schritten von 12,5 oder 25 mg pro Woche. Die Wirksamkeit von Topiramat unterscheidet sich nicht von der von Propranolol (Diener et al. 2004). Limitierend sind insbesondere kognitive Nebenwirkungen. Die Parästhesien sind meist vorübergehend und können durch die Gabe von Kalium behandelt werden. Bei 10 % der Patienten kommt es zu einem Gewichtsverlust. Im Gegensatz zu allen anderen medikamentösen Prophylaktika führt Topiramat nicht zu einer Gewichtszunahme. Topiramat ist auch bei chronischer Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch wirksam (Diener et al. 2007; Silberstein et al. 2007). Topiramat ist genau so wirksam wie Amitriptylin, führt aber im Gegensatz zu Amitriptylin zu einer Gewichtsabnahme (Dodick et al. 2009).

A 1.5.2.4 Valproinsäure

In einer Reihe von placebokontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Valproinsäure auch in retardierter Form belegt werden (Freitag et al. 2002; Klapper on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group 1997). Bei den meisten Patienten sind Tagesdosen zwischen 500 und 600 mg ausreichend. Limitierende Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Tremor, Haarausfall und in extrem seltenen Fällen Leberschäden. Da Valproinsäure teratogen ist, sollte die Substanz bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht eingesetzt werden. Valproinsäure ist in Deutschland zur Migräneprophylaxe im Rahmen der Off-label-Regelung durch den gemeinsamen Bundesausschuss zugelassen worden. Valproinsäure ist in der Migräneprophylaxe bei Jugendlichen (12–16 Jahre) unwirksam (Apostol et al. 2008).

A 1.5.2.5 Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale Antirheumatika

Acetylsalicylsäure ist in einer Dosis von 300 mg pro Tag wahrscheinlich migräneprophylaktisch wirksam (Buring et al. 1990; Diener et al. 2001). Naproxen ist in Dosierungen von 2 × 500 mg bes-

Tab. A 1.5: Substanzen zur Migräneprophylaxe

Substanzen	E,E	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol Propranolol Bisoprolol	↑↑, A ↑↑, A ↑↑, B	50–200 mg 40–240 mg 5–10 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, Impotenz	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale Psoriasis R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Flunarizin	↑↑, A	5–10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: M. Parkinson in der Familie
Valproinsäure off-label use	↑↑, A	500–600 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft, Alkoholmissbrauch R: Frauen im gebärfähigen Alter
Topiramat	↑↑, A	25–100 mg	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom
Botulinumtoxin bei chronischer Migräne (Botox®)	↑↑, A	155 IE	G: Schwäche der Nackmuskulatur	A: Muskelkrankheiten, Myasthenia gravis

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

Tab. A 1.6: Substanzen zur Migräneprophylaxe der zweiten Wahl

Substanzen (Beispiel)	E,E	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Amitriptylin	↑, B	50–150 mg	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen G: Blasenstörungen, innere Unruhe, Impotenz	A: Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharn
Naproxen	↑, B	2 × 250 mg	H: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
Acetylsalicylsäure	↑, B	2 × 300 mg	G: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
Candesartan	↑, B	16 mg	G: Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen	A: schwere Nierenfunktions- störungen
Magnesium	↑, B	2 × 300 mg	G: Durchfall bei zu rascher Aufdosierung	Keine
Magnesium, Vitamin B ₂ , Coenzym Q10	↑, B	600 mg Magnesium, 400 mg Riboflavin, 150 mg Coenzym Q10 2 × 1	G: Durchfall	Keine

ser wirksam als Placebo. Limitierend sind hier die gastrointestinalen Nebenwirkungen.

A 1.5.2.6 Andere Migräneprophylaktika

Die Serotonin-Antagonisten Pizotifen, Lisurid und Methysergid sind wirksam, aber in Deutschland nicht mehr zugelassen.

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum. Es gibt einige kleinere Studien, die eine Wirksamkeit bei der Migräne nahelegen. Die wissenschaftliche Evidenz ist aber deutlich geringer als für Beta-Blocker, Flunarizin oder Topiramat. Amitriptylin sollte bevorzugt zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz vorliegt oder wenn, wie häufig bei

chronischen Schmerzen, zusätzlich eine Depression besteht.

Lamotrigin hat per se keine prophylaktische Wirkung bei der Migräne (Steiner et al. 1997). Einige offene Studien zeigen allerdings, dass Lamotrigin in der Lage ist, die Häufigkeit von Migräneanfällen zu reduzieren (Lampl et al. 2005). Der wirksame Dosisbereich liegt zwischen 50 und 200 mg. Unter den Angiotensin-Rezeptorblockern ist wahrscheinlich Candesartan in einer Tagesdosis von 16 mg migräneprophylaktisch wirksam (Stovner et al. 2013; Tronvik et al. 2003).

Für die Antikonvulsiva wie *Carbamazepin*, *Oxcarbazepin* und *Gabapentin* gibt es keinen sicheren Beleg für eine therapeutische Wirkung in der Migräneprophylaxe.

Zu hoch dosiertem *Vitamin B₂* gibt es nur zwei kleine monozentrische Studien, die eine Wirksamkeit vermuten lassen (Schoenen et al. 1997, 1998). Eine kleine randomisierte, placebokontrollierte Studie zeigte eine Wirksamkeit von Coenzym Q10 (Sandor et al. 2005). Hoch dosiertes Vitamin B₂, Coenzym Q10 und Magnesium (Migravent®) reduzierten die Intensität, aber nicht die Häufigkeit von Migräneattacken (Gaul et al. 2015).

Petadolex hat seine Wirksamkeit in zwei placebokontrollierten Studien belegt (Diener et al. 2004; Lipton et al. 2004). Die wirksame Dosis beträgt 2 × 75 mg. In sehr seltenen Fällen kann es zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen kommen. Das Präparat ist in Deutschland nicht mehr im Handel. Mutterkraut ist ebenfalls besser wirksam als Placebo (Diener et al. 2005; Pfaffenrath et al. 2002), in Deutschland aber nicht erhältlich. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie waren 2 × 20 mg Simvastatin in Kombination mit 2 × 1000 IE Vitamin D3 in der Migräneprophylaxe wirksam (Buettner et al. 2015). Bisher konnten diese Ergebnisse nicht repliziert werden. In der Entwicklung befinden sich eine Reihe von humanisierten Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor (Diener et al. 2015). Diese injizier- bzw. infundierbaren Medikamente sind ähnlich gut wirksam wie die etablierten Migräneprophylaktika, haben aber weniger Nebenwirkungen.

Placebokontrollierte Studien zum Einsatz von *Botulinumtoxin* zur Migräneprophylaxe bei der episodischen Migräne waren überwiegend negativ. In zwei großen placebokontrollierten Studien bei Patienten mit chronischer Migräne (> 15 Kopfschmerztagen/Monat, > 8 Tage Migräne) ließ sich eine Wirkung von 155 IE Botulinumtoxin injiziert an 31 Injektionsorten belegen (Aurora et al. 2010; Diener et al. 2010).

A 1.6 Pragmatische Migräneprophylaxe

A 1.6.1 Dauer der Prophylaxe und Auswahl der Substanz

Vor dem Beginn einer medikamentösen Migräneprophylaxe sollte der Patient ein *Kopfschmerztagebuch* führen, aus dem Frequenz der Attacken, In-

tensität der Kopfschmerzen sowie Art und Menge der eingenommenen Akutmedikation hervorgehen. Dieses Tagebuch dient nach Einleitung der Prophylaxe zur Objektivierung des Therapieerfolges. Eine medikamentöse Prophylaxe sollte bei guter Verträglichkeit über mindestens drei Monate verabreicht werden, bevor ein Therapieversagen festgestellt wird. Bei erfolgreicher Behandlung kann ein wirksames Migränemittel nach 8–12 Monaten wieder abgesetzt oder ausgeschlichen werden, um den Spontanverlauf der Migräne beurteilen zu können. Die Prophylaxe sollte mit einer Substanz beginnen, die am wenigsten wahrscheinlich Nebenwirkungen hat, oder bei der Nebenwirkungen therapeutisch genutzt werden können. Sofern keine Kriterien für die Auswahl oder den Ausschluss einer spezifischen Substanzgruppe vorliegen, sollte mit Beta-Blockern begonnen werden. Beta-Blocker sind besonders zu empfehlen, wenn gleichzeitig eine arterielle Hypertonie oder eine Angststörung vorliegt; bei Schlafstörungen (Alpträume) oder Potenzproblemen sollten sie vermieden werden. Beta-Blocker haben außerdem eine Indikation zu Behandlung des essentiellen Tremors. Flunarizin eignet sich besonders gut bei Patienten mit Schlafstörungen und Schwindel, sollte aber bei Adipositas und Depression (auch in der Vorgeschichte) sowie einer Belastung mit familiären extrapyramidalen Störungen nicht verabreicht werden. Topiramat eignet sich zur Migräneprophylaxe besonders bei übergewichtigen Patienten und bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom. Acetylsalicylsäure eignet sich bei Patienten mit deutlichen vaskulären Risikofaktoren oder einem vaskulären Ereignis (Myokardinfarkt, pAVK, Schlaganfall) in der Vorgeschichte. Candesartan eignet sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Die medikamentöse Migräneprophylaxe sollte als Monotherapie erfolgen. Kombinationstherapien sind nicht wirksamer als eine ausdosierte Monotherapie (Silberstein et al. 2012).

A 1.6.2 Fehler in der Migräneprophylaxe

Die fehlende Wirksamkeit einer Prophylaxe beruht meist auf einigen typischen Fehlern, die leicht vermieden oder behoben werden können.

- Falsche Diagnose: Bei fehlender Wirksamkeit von Migräneprophylaktika muss die Diagnose überprüft werden. Beta-Blocker und Flunarizin sowie Topiramat sind bei Spannungskopfschmerz unwirksam. Betreibt der Patient einen unerkannten oder heimlichen Medikamentenmissbrauch, ist die Wirksamkeit der Prophylaxe reduziert oder aufgehoben.
- Substanzauswahl: Patienten erhalten immer noch Substanzen mit fraglicher oder fehlender Wirksamkeit, wie beispielsweise homöopathische Präparate oder Carbamazepin.
- Falscher Gebrauch der Medikamente: Die Prophylaxe sollte nicht mit der nebenwirkungsreichsten Substanz, sondern nach Möglichkeit mit Beta-Blockern oder Flunarizin starten.
- Startdosis zu hoch: Patienten neigen dazu, Substanzen, sobald Nebenwirkungen eintreten,

abzusetzen. Diese sind umso häufiger, je höher die initiale Dosis ist. Daher sollte eine Migräneprophylaxe immer mit niedrigen Dosierungen beginnen und eine Dosissteigerung erst dann erfolgen, wenn der Patient sich an die Nebenwirkungen gewöhnt hat.

- **Therapiedauer zu kurz:** Die Wirksamkeit der prophylaktischen Medikation kann frühestens nach drei Monaten beurteilt werden. Die Therapie muss daher mindestens über diesen Zeitraum durchgehalten werden.
- **Falsche Erwartungen:** Eine wirksame Migräneprophylaxe kann die Migräne nicht heilen, sondern nur die Attackenfrequenz reduzieren. Viele Patienten haben eine überzogene Erwartungshaltung zu Beginn einer Prophylaxe und beurteilen eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 50 % dann als fehlende Wirksamkeit.
- **Nebenwirkungen erklären:** Patienten sind eher bereit, Nebenwirkungen zu tolerieren, wenn sie im Voraus darüber aufgeklärt wurden und wissen, dass diese nur temporär sind.

A 1.6.3 Prophylaxe der menstruellen Migräne

Die Prophylaxe der menstruellen Migräne sollte dann erfolgen, wenn die Akutmedikation nicht ausreichend wirksam ist. Falls hormonelle Kontrazeptiva eingenommen werden, sollte ein Absetzen erwogen werden. Eine weitere, wenn auch nicht sehr wirksame Option, ist die Gabe eines nicht-steroidalen Antirheumatikums ein bis zwei Tage vor der zu erwartenden Monatsblutung. Eine Östrogensubstitution in der Pillenpause, beispielsweise mit Estraderm TTS 100 µg, reduziert die Migränetage während der Menstruation. Anschließend kommt es dann aber zu einem Rebound-Phänomen (MacGregor et al. 2006). In klinischen Studien waren Kurzzeitprophylaxen mit 2×1 mg Naratriptan, 2×25 mg Sumatriptan oder $2 \times 2,5$ mg Frovatriptan über fünf Tage signifikant wirksamer als Placebo. Für diese Form der Anwendung der Triptane besteht allerdings im Moment in Deutschland keine Zulassung.

A 1.6.4 Prophylaxe der kindlichen Migräne

Bei Kindern und Jugendlichen kann zur Migräneprophylaxe Propranolol in einer Dosis von 0,5–2 mg/kg oder Flunarizin in einer Dosis von 5 mg gegeben werden. Wirksam sind auch Topiramate (1–2 mg/kg) (Ferraro und Trapani 2008) und Amitriptylin (0,2–1 mg/kg). Grundsätzlich sollte bei Kindern jedoch versucht werden, verhaltenstherapeutisch zu behandeln.

A 1.6.5 Prophylaxe bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ohne kardiale Überleitungsstörungen, Diabetes oder Asthma bleiben Beta-

Blocker Medikamente der ersten Wahl. Flunarizin ist in dieser Altersgruppe weniger geeignet, da es zu Parkinson-Syndromen kommen kann. Das Einschleichen der Medikamente muss bei älteren Patienten noch langsamer als bei jüngeren Patienten erfolgen.

A 1.6.6 Prophylaxe bei Schwangeren

Bei Schwangeren sind Beta-Blocker oder Magnesium zur Migräneprophylaxe vertretbar. Bei schwerer Migräne und Vorliegen einer Depression können auch trizyklische Antidepressiva gegeben werden.

A 1.6.7 Prophylaxe bei chronischer Migräne

Bei Patienten mit chronischer Migräne sollte eine medikamentöse Prophylaxe mit einer Verhaltenstherapie und Ausdauersport kombiniert werden. Zur medikamentösen Therapie wird zunächst Topiramate eingesetzt. Wird Topiramate nicht vertragen, bestehen Kontraindikationen oder liegt Unwirksamkeit vor, dann kommt Botulinumtoxin zum Einsatz. Kommt es nach dem 3. Behandlungszyklus nicht zu einer signifikanten Abnahme der Migränehäufigkeit, wird die Therapie abgebrochen (Cernuda-Morollon et al. 2014). Kommt es dann nicht zu einer Abnahme der kritischen Einnahmehäufigkeit der Akutmedikation von 10 bzw. 15 Tagen im Monat, muss ein Medikamentenentzug durchgeführt werden (**Kap. A 4**).

A 1.6.8 Verhaltenstherapie und Modifikation der Lebensführung

Patienten mit einer episodischen oder hochfrequenten Migräne (drei und mehr Attacken/Monat) sollen alternativ oder in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung einer psychologischen Therapie zugeführt werden. Die in der Migränetherapie angewandten psychologischen Verfahren entstammen überwiegend der Verhaltenstherapie (VT). Für diese Verfahren ist eine zur Beurteilung der Evidenz ausreichende Studienlage verfügbar. Andere Schulen bleiben die Evaluation ihrer Konzepte schuldig. Die wichtigsten unimodalen Verfahren sind die thermale und die EMG-Biofeedback-Therapie und die Progressive Muskelrelaxation (PMR). Als multimodales Verfahren kommt das kognitiv-verhaltenstherapeutische Schmerzbewältigungstraining zur Anwendung. Die Therapieverfahren werden in der Migränebehandlung sowohl schmerzspezifisch (z. B. als Entspannungsverfahren bei der PMR) als auch schmerzunspezifisch angewandt. Schmerzunspezifische Verfahren zielen auf unspezifische Größen wie »Stärkung der Selbstkontrollkompetenz« (unimodal) oder »Minimierung der Beeinträchtigung bzw. verbesserte Schmerzbewältigung«