

# **Migräne**

## **Symptomatik und Therapie einer primären Kopfschmerzerkrankung**

### **Diplomarbeit**

Zur Erlangung des akademischen Grades einer Magistra der  
Pharmazie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Karl-Franzens-Universität Graz.

vorgelegt von Christiane Zußner  
Mai 2010, Graz

### **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie der Karl-  
Franzens-Universität Graz unter der Leitung von  
Ao.Univ.-Prof. Dr. phil. Mag. pharm. Klaus Schweiger.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Schweiger für die freundliche Unterstützung und  
die herzliche Betreuung bedanken.

Ein weiterer Dank gebührt meiner Familie, sowie meinen Freunden und  
Studienkollegen, die mich während meiner Studienzeit unterstützt haben.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 GESCHICHTLICHE ASPEKTE DER MIGRÄNE .....</b>	<b>2</b>
<b>2 EPIDEMIOLOGIE DER MIGRÄNE .....</b>	<b>4</b>
<b>3 KOPFSCHMERZKLASSIFIKATION NACH IHS .....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Klassifikation primärer Kopfschmerzen .....</b>	<b>6</b>
3.1.1 Klassifikation der Migräne .....	8
3.1.1.1 Migräne ohne Aura .....	8
3.1.1.2 Migräne mit Aura .....	9
3.1.1.2.1 Subtypen der Migräne mit Aura.....	10
3.1.1.2.1.1 Migräne mit typischer Aura .....	10
3.1.1.2.1.2 Kopfschmerzen mit typischer Aura, die einer Migräne nicht entsprechen.....	10
3.1.1.2.1.3 Typische Aura ohne Kopfschmerzen .....	10
3.1.1.2.1.4 Familiäre hemiplegische Migräne (FHM) .....	11
3.1.1.2.1.5 Sporadische hemiplegische Migräne .....	11
3.1.1.2.1.6 Migräne vom Basilaristyp.....	11
3.1.1.3 Periodische Syndrome in der Kindheit.....	12
3.1.1.3.1 Zyklisches Erbrechen .....	12
3.1.1.3.2 Abdominelle Migräne .....	12
3.1.1.3.3 Gutartiger paroxysomaler Schwindel .....	12
3.1.1.4 Retinale Migräne.....	13
3.1.1.5 Migränekomplikationen.....	13
3.1.1.6 Wahrscheinliche Migräne .....	14
3.1.2 Der Spannungskopfschmerz .....	15
3.1.2.1 Epidemiologie des Spannungskopfschmerzes .....	15
3.1.2.2 Pathophysiologie des Spannungskopfschmerzes.....	15
3.1.2.3 Genese des Spannungskopfschmerzes .....	16
3.1.2.4 Therapie des episodischen und chronischen Spannungskopfschmerzes .....	17
3.1.3 Der Clusterkopfschmerz.....	19
3.1.3.1 Epidemiologie des Clusterkopfschmerzes .....	19
3.1.3.2 Charakteristika des Clusterkopfschmerzes.....	19
3.1.3.3 Therapie des Clusterkopfschmerzes .....	20
<b>4 ENTWICKLUNG DES MIGRÄNEKOPFSCHMERZES .....</b>	<b>21</b>
<b>4.1 Der Migränegenerator.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2 Kortikale Reizverarbeitung .....</b>	<b>23</b>
<b>4.3. Triggerfaktoren der Migräne .....</b>	<b>23</b>
<b>5 DIE MIGRÄNEPHASEN.....</b>	<b>25</b>

<b>6 ENTWICKLUNG EINER AURA .....</b>	<b>28</b>
<b>7 KOPFSCHMERZDIAGNOSTIK .....</b>	<b>30</b>
<b>7.1 Nicht apparative Kopfschmerzdiagnostik .....</b>	<b>30</b>
<b>7.2 Apparative Kopfschmerzdiagnostik.....</b>	<b>35</b>
7.2.1 Apparative Untersuchungsmethoden .....	37
7.2.1.1 Elektroenzephalogramm (EEG) .....	37
7.2.1.2 Computertomographie (CT) .....	37
7.2.1.3 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	38
7.2.1.4 Dopplersonographie .....	38
7.2.1.5 Elektromyographische Untersuchung (EMG).....	39
<b>8 MIGRÄNEPROPHYLAXE.....</b>	<b>40</b>
<b>8.1 Nicht medikamentöse Prophylaxe .....</b>	<b>40</b>
8.1.1 Vermeidung von Triggerfaktoren .....	40
8.1.2 Ernährung und Migräne.....	41
8.1.2 Entspannungsmethoden .....	44
8.1.3 Biofeedback-Therapie .....	45
<b>8.2 Medikamentöse Prophylaxe.....</b>	<b>46</b>
8.2.1 $\beta$ -Rezeptorblocker .....	46
8.2.1.1 Wirkmechanismus .....	47
8.2.1.2 Pharmakokinetik .....	47
8.2.1.3 Dosierung .....	48
8.2.1.4 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen .....	49
8.2.2 Calcium-Antagonisten .....	49
8.2.3 Antidepressiva.....	51
8.2.3.1 Wirkmechanismus .....	51
8.2.3.2 Pharmakokinetik .....	52
8.2.3.3 Dosierung .....	52
8.2.3.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen .....	52
8.2.4 5-HT-Rezeptor-Antagonisten .....	53
8.2.5 Nichtsteroidale Antiphlogistika .....	55
8.2.6 Weitere mögliche Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe .....	56
8.2.7 Petasites hybridus Extrakt .....	58
<b>9 THERAPIE DER MIGRÄNE.....</b>	<b>60</b>
<b>9.1 Allgemeine Maßnahmen.....</b>	<b>60</b>
<b>9.2 Medikamentöse Behandlung bei Ankündigungssymptomen .....</b>	<b>61</b>
<b>9.3 Medikamentöse Maßnahmen des leichten Migräneanfalls .....</b>	<b>61</b>

9.3.1 Nicht-Opioidanalgetika .....	62
9.3.1.1 Acetylsalicylsäure .....	63
9.3.1.1.1 Wirkung und Wirkmechanismus .....	64
9.3.1.1.2 Pharmakokinetik.....	65
9.3.1.1.3 Nebenwirkungen .....	65
9.3.1.2 Paracetamol.....	66
9.3.1.2.1 Dosierung und Einnahmeempfehlung .....	67
9.3.1.2.2 Metabolisierung und Toxizität von Paracetamol.....	67
9.3.1.3 Ibuprofen .....	68
9.3.1.3.1 Wirkmechanismus.....	69
9.3.1.3.2 Pharmakokinetik.....	69
9.3.1.3.3 Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen .....	70
9.3.1.4 Metamizol .....	70
9.3.1.4.1 Wirkmechanismus.....	71
9.3.1.4.2 Pharmakokinetik.....	71
9.3.1.4.3 Dosierung.....	71
9.3.1.4.4 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen.....	72
9.3.1.5 Phenazon .....	73
9.3.1.5.1 Pharmakokinetik.....	73
9.3.1.5.2 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen.....	74
<b>9.4 Behandlung einer schweren Migräneattacke .....</b>	<b>74</b>
9.4.1 Die Mutterkornalkaloide.....	74
9.4.2 5-HT <sub>1B/1D</sub> -Rezeptor-Agonisten (Triptane) .....	79
9.4.2 .1 Wirkmechanismus .....	82
9.4.2 .2 Pharmakokinetik .....	82
9.4.2 .3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen .....	82
9.4.2.1 Sumatriptan (Imigran <sup>®</sup> ) .....	84
9.4.2.1.1 Wirkmechanismus.....	85
9.4.2.1.2 Pharmakokinetik.....	85
9.4.2.1.3 Darreichungsformen und Dosierung .....	85
9.4.2.1.4 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikation.....	88
9.4.2.2 Naratriptan (Formigran <sup>®</sup> ).....	88
9.4.2.3 Zolmitriptan (AscoTop <sup>®</sup> ).....	90
9.4.2.4 Eletriptan (Relpax <sup>®</sup> ) .....	92
9.4.2.5 Rizatriptan (Maxalt <sup>®</sup> ).....	93
9.4.2.6 Almotriptan (Almogran <sup>®</sup> ) .....	94
9.4.2.6 Frovatriptan (Allegro <sup>®</sup> ) .....	95
9.4.3 Nichtsteroidale Antirheumatika.....	96
9.4.3.1 Diclofenac Kalium .....	96
<b>9.5 Behandlung des Status migraenosus.....</b>	<b>97</b>
<b>9.6 Gründe für Therapieversagen.....</b>	<b>98</b>
<b>10 MIGRÄNETHERAPEUTIKA DER ZUKUNFT .....</b>	<b>99</b>
<b>10.1 Calcitonin Gene-related Peptide-Antagonist.....</b>	<b>100</b>

<b>11 ALTERNATIVE HEILVERFAHREN.....</b>	<b>102</b>
<b>11.1 Akupunktur.....</b>	<b>102</b>
<b>11.2 Homöopathie bei Migräne .....</b>	<b>103</b>
<b>12 KINDER UND MIGRÄNE.....</b>	<b>105</b>
<b>12.1 Prävalenz von Migräne bei Kindern .....</b>	<b>105</b>
<b>12.2 Denkbare Vorgängersyndrome im Kindesalter .....</b>	<b>107</b>
<b>12.3 Triggerfaktoren der kindlichen Migräne .....</b>	<b>108</b>
<b>12.4 Medikamentöse Prophylaxe bei Kindern .....</b>	<b>108</b>
<b>12.5 Medikamentöse Therapie bei Kindern .....</b>	<b>109</b>
<b>13 FRAUEN UND MIGRÄNE.....</b>	<b>110</b>
<b>13.1 Die menstruelle Migräne .....</b>	<b>110</b>
<b>13.2 Migräne in der Schwangerschaft.....</b>	<b>111</b>
<b>13.3 Migräne und Antibabypille .....</b>	<b>113</b>
<b>14. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>114</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>116</b>
<b>QUELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>118</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>120</b>

## Definition: Migräne

Unter Migräne versteht man eine Erkrankung, die auf eine biologische Funktionsstörung des Gehirns, der Dura (Hirnhaut) sowie der Gefäße, die Gehirn und Kopfbereich versorgen, zurückzuführen ist. [5]

Die Migräne ist mit Kopfschmerzen sowie einige Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen und selten Durchfall, verbunden. [5] Die wesentlichen Charakteristika sind unilateral lokalisierte, stark pochende und pulsierende Schmerzen, die jedoch während der Attacke die Kopfhälfte wechseln können. [6] Die Migräne zählt zu den primären Kopfschmerzerkrankungen und zählt laut Weltgesundheitsorganisation zu den 20 chronischen Erkrankungen, die das tägliche Leben am meisten einschränken. [93]

# 1. Geschichtliche Aspekte der Migräne

Migräne leitet sich vom griechischen „Hemicrania“ ab, was halbköpfig bedeutet. Diese Bezeichnung wurde circa 200 nach Christus von dem römischen Arzt Galen geprägt. Das Krankheitsbild war jedoch schon viel früher bekannt. [7]

Um das Jahr 2500 vor Christus war man der Auffassung, dass der Kopfschmerz durch böse Geister hervorgerufen wird. Dementsprechend wurde eine Schädeltrepanation durchgeführt, wobei ein Loch in den Kopf gebohrt wurde, um die Geister entweichen zu lassen. [30,31]

Die Ägypter glaubten eine Schmerzlinderung für die Betroffenen durch Stromschläge von Zitterraalen oder Zitterrochen zu erzielen und so etwas Gutes in den schmerzenden Kopf einbringen zu können. Hierfür wurden die lebenden Tiere auf dem Kopf platziert. [30,32,33]

Rund 400 Jahre vor Christus nahm der griechische Arzt Hippokrates an, dass die Ursache von Kopfschmerzen auf die, in der Leber entstandenen, giftigen Dämpfe zurückzuführen wäre. [7,33] Er empfahl das Aufbringen heilender Kräuter auf den Kopf, das Auflegen (Ansetzen) von Blutegeln sowie in extremen Fällen eine Schädeltrepanation. [30,33]

Im 13. Jahrhundert wurde von italienischen Mönchen die Auflegung von Tüchern, die mit Schmerzmitteln, wie Opium und Essig getränkt waren, angeraten. [33]

Der englische Arzt Thomas Willis erläuterte im Jahre 1664 im Kapitel „De Cephalalgia“ aus seinem Werk „De anima brutorum“, dass die Migräne auf eine Schwellung sowie Erweiterung der Blutgefäße zurückzuführen ist. [11,30,31,51]

Diese vaskuläre Hypothese, die im 16. Jahrhundert erstmals entwickelt wurde, stellte im 20. Jahrhundert die Basis der Entwicklung vieler Arzneistoffe dar. [30,31]

Ein weiterer Arzt, der die vaskuläre Hypothese vertrat, war H. Airy. Er nahm im Jahre 1870 an, dass der Aura eine Durchblutungsstörung im Zerebrum zugrunde liegt. Im Jahre 1873 postulierte Edward Liveing die neurogene Theorie, in der er Nervenstürme als Ursache für Migräne Kopfschmerzen angab. Er nahm an, dass die Blutstromänderung durch eine massive Entladung von Nerven bedingt ist. [11] Zu dieser Zeit waren sich die Ärzte nicht einig, ob die Schmerzen nun der vaskulären oder der neurogenen Theorie zuzuordnen wären. [31]

Die Vermeidung von Migräne auslösenden Faktoren, sogenannten Triggern, wurde erstmals im Jahre 1888 von Sir William R. Gowers thematisiert. [31]

Erst im Jahre 1938 untersuchten Graham und Wolff die Migränesymptomatik genauer. Ihre Arbeit basierte auf der Untersuchung von Pulswellenverhalten in den Gehirnblutgefäßen. Sie entdeckten, dass nach Verabreichung von Ergotamin die Intensität der Kopfschmerzen abnahm. Gleichzeitig verringerte sich dadurch die Pulsation in den Arterien im Schläfenbereich. Eine zusätzliche Schmerzlinderung konnte durch die Kompression der Schläfenarterien erzielt werden. Aufgrund dieses Wissens nahm man an, dass die Ursache des Kopfschmerzes auf eine Vasodilatation zurückzuführen sei. Im Zuge ihrer Forschung stellten sie auch fest, dass sowohl die Pulsationswelle der Arteria temporalis superficialis bereits 3 Tage vor Auftreten eines Migräneanfalls deutlich erhöht war, als auch der Arterien Durchmesser eine starke Modifikation aufwies. Die Forschungsergebnisse sind jedoch aufgrund der damals eingeschränkten Technik und der problematischen statistischen Auswertung, mit Vorbehalt zu interpretieren. Es wurde aber mit dieser Pionierarbeit gezeigt, dass es möglich ist, Kopfschmerzen und deren Mechanismen im Labor experimentell zu untersuchen. [11]

Seit dem späten 19. Jahrhundert setzte man Ergotaminextrakte, die aus *Secale cornutum* (Mutterkorn) gewonnen wurden, zur Akutbehandlung von Migräne Kopfschmerzen ein. Im Jahre 1920 konnte der Wirkstoff Ergotamin tartrat erstmals im Labor isoliert werden. Die Mutterkornalkaloide stellten bis 1993 die einzige wirksame Behandlungsmöglichkeit dar. [31]

Mit der Entwicklung der Triptane gelang der lang ersehnte Durchbruch in der Migränetherapie. Sumatriptan war der erste Wirkstoff dieser Substanzklasse, der 1993 zugelassen wurde. Bis heute sind Triptane das Mittel 1. Wahl, da sie sehr selektive, relativ gut verträgliche Migränetherapeutika darstellen. [31]



## 2.Epidemiologie der Migräne

Von Migräne sind etwa 8 bis 12 % der erwachsenen Menschen und etwa 4 bis 5 % der Kinder und Jugendlichen, bezogen auf die Weltbevölkerung, betroffen. [7] Sie zählt zu den am häufigsten auftretenden chronischen Krankheiten. [11] Die Erkrankung ist nicht ortsgebunden und weist auch keine Grenzen bezüglich sozialen Standes auf. Sie kann in allen gesellschaftlichen Schichten auftreten, im Unterschied zum Kopfschmerz vom Spannungstyp, der an psychosoziale Faktoren gebunden ist. Man nimmt an, dass die genetischen Erbanlagen zum Teil die Migräne bedingen. [7]

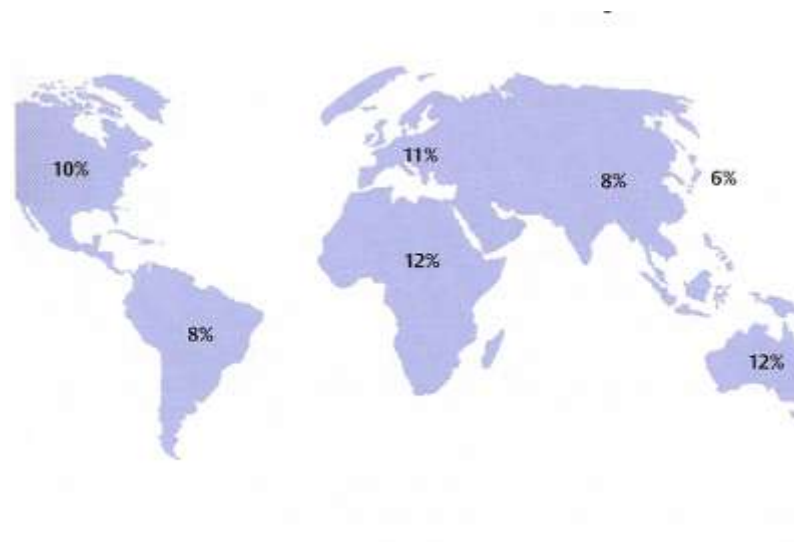


Abbildung 1: Weltweite Migräneprävalenz

Dagegen auffällig sind die massiven Geschlechterunterschiede, sowie die Unterschiede in den einzelnen Altersstufen. Der Geschlechterunterschied ist vor der Pubertät noch nicht ausgeprägt, jedoch ändert sich die Prävalenz mit steigendem Lebensalter. Demnach sind Männer mit einer Häufigkeit von 5 bis 19 % weniger von Migräne betroffen als Frauen. Im Unterschied dazu leidet die weibliche Bevölkerung mit einem Prozentsatz von 11 bis 35 % weit häufiger an dieser Erkrankung. [7,11] Die Migräne kann aber nicht als reine Frauenerkrankung angesehen werden. [11]

Laut skandinavischen Studien kam es in den letzten 30 Jahren zu einer Zunahme der Migräne vor der Pubertät. [9]

Die ersten Migräneattacken treten meist im Alter zwischen 20 und 45 auf. [7,9] Die Spitze der Attackenhäufigkeit ist zwischen dem 35 und 45 Lebensalter erreicht. Frauen leiden während dieses Zeitraumes etwa 3-mal häufiger an Migräne als das männliche Geschlecht.

Mit zunehmendem Alter nivelliert die Migräneprävalenz unter den Geschlechtern und es kommt außerdem zu weniger Migräneanfällen. Nach der Überschreitung des 50. Lebensjahres stellen Ersterkrankungen eher die Ausnahme dar. Die Geschlechter- sowie die Altersunterschiede, bezüglich der Migränehäufigkeit, lassen auf eine hormonelle Abhängigkeit schließen. [7]

### **3. Kopfschmerz Klassifikation nach IHS**

Die International Headache Society (Internationale Kopfschmerzgesellschaft) setzt sich aus den qualifiziertesten Kopfschmerzexperten der ganzen Welt zusammen. Von ihnen wurde ein Ordnungssystem entwickelt, das es Ärzten möglich macht Kopfschmerztypen genau einzuordnen. Diese Klassifikation beschreibt detailliert welche Kriterien erfüllt sein müssen, um eine exakte Diagnose stellen zu können. In der 2004 erschienenen 2. überarbeiteten Version werden bis zu 176 Kopfschmerzformen angeführt. [11,34] Die meisten davon treten nur im geringen Ausmaß auf und sind von mäßiger Bedeutung. [7,34]

Die Kopfschmerzen gehören zu den am weitesten verbreiteten Schmerzformen und werden laut der IHS in 3 Hauptgruppen eingeteilt.

Die grobe Einteilung erfolgt in primäre (idiopathische) Kopfschmerzen, die als eigenständige Erkrankung angesehen werden und sekundäre (symptomatische) Kopfschmerzen, die lediglich Begleiterscheinungen anderer Erkrankungen darstellen. Zu der dritten Gruppe zählen die kranialen Neuralgien sowie zentrale und primäre Gesichtsschmerzen. [11,34,50]

#### **3.1 Klassifikation primärer Kopfschmerzen**

Kopfschmerzen, die als primär klassifiziert werden, stellen eine eigenständige Krankheit dar. Es sind keine sekundären Gründe für die Schmerzen verantwortlich. Über den Krankheitsverlauf und das Krankheitsbild wird die Diagnose erstellt. Die Anamnese, im Englischen als *history* bezeichnet, beruht auf der Erinnerung der Betroffenen.

Die Ursache für die Schmerzen ist in der Veränderung des Sinnessystems zu finden, welche erblich bedingt ist und durch mehrere Mechanismen zu einer Kopfschmerzattacke führen kann. [7,11] Weiters müssen gewisse Punkte wie Ernährung, Stoffwechsel, Hormone und Tagesrhythmus berücksichtigt werden. [7]

Zu den häufigsten primären Kopfschmerzformen zählen Migräne und Spannungskopfschmerzen. Weniger häufig treten daneben Cluster Kopfschmerzen, andere trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen sowie weitere primäre Kopfschmerzen z. B. Medikamenten induzierter Kopfschmerz auf. [7]

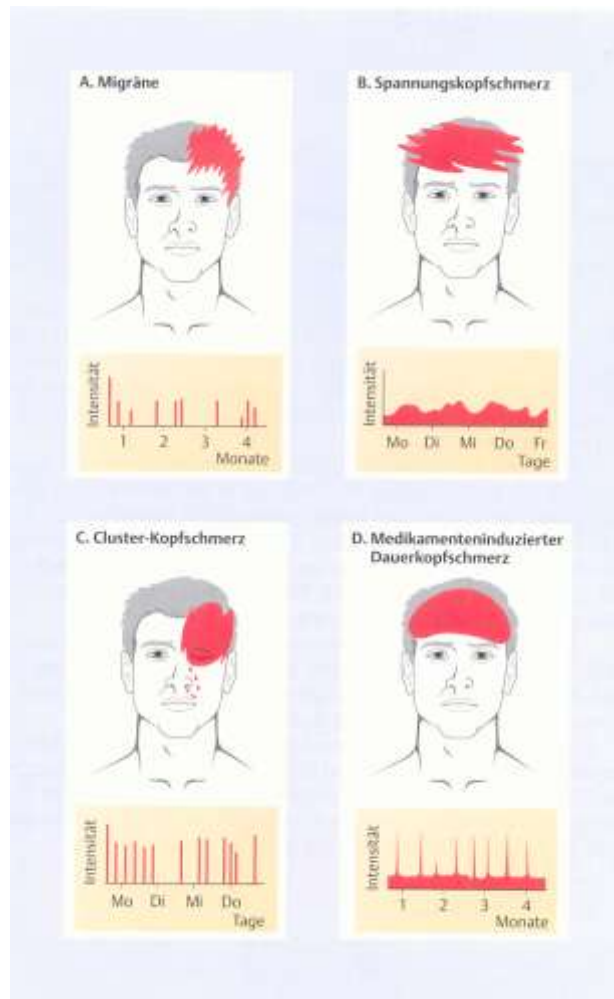


Abbildung 2: Schmerzlokalisierung und Intensität

### 3.1.1 Klassifikation der Migräne

#### 3.1.1.1 Migräne ohne Aura

Diese Kopfschmerzform bezeichnete man einst als einfache Migräne oder Hemikranie. Sie ist durch mindestens 5 Schmerzattacken mit einer Dauer von 4 bis 72 Stunden charakterisiert. Laut IHS treten mindestens 2 bis 4 der in der Tabelle angeführten Kriterien auf. [35]

Es handelt sich hier um eine wiederkehrende Kopfschmerzkrankung, die unilateral lokalisiert ist und durch stark pochende sowie pulsierende Schmerzen mittlerer bis starker Intensität charakterisiert wird. [5,11] Die Kopfschmerzen verstärken sich durch körperliche Aktivitäten und sind mit Übelkeit sowie Phono- und Photophobie verbunden. [11]

Diagnostische Kriterien laut IHS

A	Mind. 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
B	Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
C	Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der folgenden Charakteristika auf: <ol style="list-style-type: none"><li>1. einseitige Lokalisation</li><li>2. pulsierender Charakter</li><li>3. mittlere oder starke Schmerzintensität</li><li>4. Verstärkung durch körperliche Routinearbeiten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung</li></ol>
D	Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Übelkeit und / oder Erbrechen</li><li>2. Photophobie und Phonophobie</li></ol>
E	Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Tabelle 1

[Vgl.: [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.01.00\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.01.00_migraine.html)]

### 3.1.1.2 Migräne mit Aura

Klassische Migräne, hemiplegische Migräne oder migraine accompagnee sind nur einige hier angeführte frühere Bezeichnungen der Migräne mit Aura.

Das Charakteristikum dieser sich wiederholenden Kopfschmerzerkrankung ist durch reversible fokale neurologische Symptome, die anfallsartig auftreten, gekennzeichnet. [11,36] Diese neurologischen Reiz- und Anfallserscheinungen treten vor oder zu Beginn der Migräne-Kopfschmerzen auf. [5] Dieses Phänomen, das unter der Bezeichnung Aura bekannt ist, entwickelt sich über 5-20 Minuten und dauert weniger als 1 Stunde. Nach den Aura-Symptomen folgen die Kopfschmerzen mit den Kennzeichen einer Migräne ohne Aura. [11]

Diagnostische Kriterien laut IHS

A	Mindestens 2 Attacken, die das Kriterium B erfüllen
B	Attacken mit folgenden Eigenschaften (mind. 3): mind. 1 reversibles Aura-Symptom Entwicklung von mind. 1 Aura-Symptom in > 4 min oder 2 Aura-Symptome in Folge 1 Aura-Symptom max. 60 min Kopfschmerz folgt der Aura spätestens nach 60 min. (kann auch vor oder gleichzeitig mit der Aura beginnen)
C	Anamnese, allgemein körperliche und neurologische Untersuchung und ggf. weiterführende Untersuchungen schließen einen sekundäre Ursache der Kopfschmerzen aus

Tabelle 2

[Vgl.: Diener H.C; Migräne Taschenatlas spezial, Stuttgart; New York: Thieme, 2006, Tafel 6,Seite 13]

### **3.1.1.2.1 Subtypen der Migräne mit Aura**

Bei der Migräne differenziert man viele verschiedene Subtypen, die jedoch zum Teil nur sehr selten auftreten. Die Migräne mit Aura und die Migräne ohne Aura zählen zu den am häufigsten auftretenden Kopfschmerzformen. [9]

#### **3.1.1.2.1.1 Migräne mit typischer Aura**

Die Charakteristika der typischen Aura umfassen vor allem neurologische Beschwerden, wie Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen und/oder Sehbeeinträchtigungen. Weiters treten im Zuge der Aura positive Symptome wie Lichtblitze, Kribbeln sowie negative Symptome wie Plegie und Skotome auf. [9,11,37] Die Aura entwickelt sich sukzessiv, dauert bis zu 60 Minuten und gegen Ende der Auraphase erfolgt die vollständige Rückbildung. Der damit verbundene Kopfschmerz entspricht den Kriterien einer Migräne ohne Aura. [11]

#### **3.1.1.2.1.2 Kopfschmerzen mit typischer Aura, die einer Migräne nicht entsprechen**

Die Charakteristika der typischen Aura umfassen vor allem neurologische Beschwerden wie Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen und Sehbeeinträchtigungen. Die Aura entwickelt sich sukzessiv, dauert bis zu 60 Minuten und gegen Ende der Auraphase erfolgt die vollständige Rückbildung. Der damit verbundene Kopfschmerz entspricht nicht den Kriterien einer Migräne ohne Aura. [11]

#### **3.1.1.2.1.3 Typische Aura ohne Kopfschmerzen**

Die Charakteristika der typischen Aura umfassen vor allem neurologische Beschwerden, wie Sprachstörungen und/oder Sehbeeinträchtigungen. Die Aura entwickelt sich sukzessiv, dauert bis zu 60 Minuten und gegen Ende der

Auraphase erfolgt die vollständige Rückentwicklung der Symptome. Bei diesem Subtyp tritt nur die Aura ohne Kopfschmerz auf. [11,38]

#### **3.1.1.2.1.4 Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)**

Diese dominant vererbte Kopfschmerzform stellt eine sehr seltene Variante der Migräne dar. [5] Unter dem Begriff Hemiplegie versteht man eine halbseitige Lähmung. [11,27] Im Zuge der Aura kommt es zu Migräne, die mit motorischer Schwäche verbunden ist. [5,11,39] Mindestens ein naher Verwandter (ersten oder zweiten Grades) klagt über eine Migräneaura, die mit motorischer Schwäche einhergeht. [11,39]

#### **3.1.1.2.1.5 Sporadische hemiplegische Migräne**

Im Zuge der Aura kommt es zur Migräne, die mit motorischer Schwäche verbunden ist. Nahe Verwandte (ersten oder zweiten Grades) sind von Migräne jedoch nicht betroffen. [11,40] Die Migräneattacken weisen die gleichen Kennzeichen wie die familiäre hemiplegische Migräne auf. In epidemiologischen Studien konnte festgestellt werden, dass etwa die gleiche Prävalenz wie bei der familiären hemiplegischen Migräne vorherrscht. [40]

#### **3.1.1.2.1.6 Migräne vom Basilaristyp**

Die Kopfschmerzen treten mit einer Aura auf, die nicht mit motorischer Schwäche einhergeht. Die Aura-Symptome betreffen entweder den Hirnstamm oder beide Hirnseiten und können sich in Form von Tinnitus, Bewusstseinsbeeinträchtigungen, Schwindel, beidseitiger Sehbeeinträchtigung, Hörminderung, Doppeltsehen sowie Empfindungsstörungen äußern. [11,94] Besonders bei jungen Erwachsenen tritt diese Kopfschmerzform auf. [94]



### **3.1.1.3 Periodische Vorläufersyndrome in der Kindheit**

Die hier angeführten Syndrome wie zyklisches Erbrechen, abdominale Beschwerden sowie Schwindel in der Kindheit, können Vorläufer einer Migräne darstellen. [11]

#### **3.1.1.3.1. Zyklisches Erbrechen**

Das Kind leidet an immer wieder auftretenden Anfällen, die durch Übelkeit und Erbrechen charakterisiert sind. Diese Attacken laufen meist stereotypisch ab, sind von Blässe sowie Lethargie begleitet und zwischendurch tritt ein kompletter Rückgang der Beschwerden ein. [11,41]

#### **3.1.1.3.2 Abdominelle Migräne**

Die Kinder leiden an rezidivierenden Beschwerden, die sich hauptsächlich durch Bauchschmerzen äußern. Die dabei auftretenden mittleren bis starken Schmerzen, können von 1 Stunde bis zu 72 Stunden dauern und sind von Übelkeit und Erbrechen begleitet. Zwischen den einzelnen Episoden sind die Kinder beschwerdefrei. [11,42]

#### **3.1.1.3.3 Gutartiger paroxysomaler Schwindel**

Hierbei handelt es sich um, ohne Vorwarnung, immer wieder auftretende kurze Schwindelanfälle bei Kindern, die sonst völlig gesund sind. Es kommt zu einer spontanen Rückbildung. [11,43] Das Syndrom ist häufig von Erbrechen sowie Nystagmus begleitet. Während den Anfällen kann ein unilateraler, pulsierender Kopfschmerz auftreten. [43]

#### **3.1.1.4 Retinale Migräne**

Diese Form stellt eine Kombination von Migräne-Kopfschmerzen sowie wiederkehrenden Anfällen dar, bei denen es im Rahmen der Aura bei einem Auge zu Störungen wie Flimmern und Erblinden kommt. [5,11]

#### **3.1.1.5 Migränekomplikationen**

Dazu zählen unter anderem die chronische Migräne, der status migraenosus, der migränöse Infarkt, die persistierende Aura ohne Hirninfarkt sowie zerebrale Krampfanfälle. [11]

Die chronische Migräne geht meist aus einer episodischen Migräne ohne Aura hervor. [11] Die Patienten leiden an mehr als 15 Tagen pro Monat über einen Zeitraum von 3 Monaten hinweg an Migränekopfschmerzen, welche nicht auf Medikamentenübergebrauch zurückzuführen sind. [11,34] Diese Chronifizierung stellt eine Migränekomplikation der episodischen Migräne dar. Die Diagnose stellt sich hier etwas schwierig dar, da die chronische Migräne ebenfalls durch eine übermäßige Einnahme von Medikamenten induziert werden kann. Diese Annahme besteht, wenn an mehr als 10 Tagen pro Monat Migränetherapeutika oder Analgetika von den Betroffenen eingenommen werden. Meist ist die korrekte Diagnose erst im Verlauf der Behandlung möglich. [11]

Unter Status migraenosus versteht man eine massiv, behindernde Migräneattacke mit einer Dauer von über 72 Stunden. [11,44] Hauptsächlich wird dieser Status durch eine übermäßige Einnahme von Medikamenten ausgelöst. [44]

Bei der persistierenden Aura ohne Hirninfarkt bestehen die Aura-Symptome über 2 Wochen, wobei ein Hirninfarkt radiologisch nicht nachgewiesen werden kann. [11,45] Die Aura-Symptome sind meist zweiseitig und können über Monate bis Jahre andauern. [45]

Eine weitere Komplikation stellt der migränöse Infarkt dar. [5,11] Bei Patienten, die an einer ausgeprägten Aura leiden und auch vaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, Einnahme der Pille, Rauchen und Hypertonie aufweisen, kann im Zuge einer Migräneaura eine Ischämie auftreten. [5] Durch Migräne geschädigte Gehirnzellen können also einen Hirninfarkt auslösen. Damit verbunden treten ein

oder mehrere Aura-Symptome auf. Der Nachweis erfolgt mittels einer Computertomographie, welche die vorhandene Durchblutungsstörung aufzeigt und auf einen migränösen Infarkt schließen lässt. [11]

Epilepsie, ein zerebral ausgelöster Spasmus, kann ebenfalls durch eine Migräneaura getriggert werden. [11,46]

#### **3.1.1.6 Wahrscheinliche Migräne**

Bei diesem Kopfschmerz fehlt ein Kennzeichen und erfüllt nicht die Kriterien der oben genannten Kopfschmerzerkrankungen. Die Einteilung erfolgt in Wahrscheinliche Migräne ohne oder mit Aura sowie Wahrscheinliche chronische Migräne. [47]

### **3.1.2 Der Spannungskopfschmerz**

#### ***3.1.2.1 Epidemiologie des Spannungskopfschmerzes***

Unter den primären Kopfschmerzen tritt der Spannungskopfschmerz mit 25 % am häufigsten auf. [7] Etwa 3 % der Patienten geben an, dass sie an ca. 15 bis 30 Migräne-Kopfschmerztagen pro Monat leiden. Diese Häufigkeit lässt auf den chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp rückschließen. Mit höherem Alter steigt die Prävalenz von chronischen Kopfschmerzen, die Häufigkeit von episodischem Kopfschmerz bleibt hingegen unverändert. [11]

Meist treten die ersten Spannungskopfschmerzen im Alter zwischen 25 und 30 auf, wobei Frauen und Männer nahezu gleich betroffen sind. Eine familiäre Disposition, wie bei Migräne, wird beim Spannungskopfschmerz eher ausgeschlossen. [7]

#### ***3.1.2.2 Pathophysiologie des Spannungskopfschmerzes***

Die Pathophysiologie ist noch nicht endgültig geklärt, jedoch wird als Ursache des Spannungskopfschmerzes eine Funktionsstörung der zentralen Schmerzschwelle angenommen. [7,50] Diese Art von Kopfschmerz lässt sich in der Regel sehr gut von der Migräne unterscheiden. Der Spannungskopfschmerz betrifft den ganzen Kopf und geht mit mittelstarken sowie dumpf-drückenden, ziehenden Schmerzen einher, die tagsüber zunehmen. [7,11] Die Kopfschmerzen sind nicht oder nur selten von vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Phonophobie sowie Photophobie begleitet. [1,7]

Der Kopfschmerztyp unterteilt sich, aufgrund seiner zeitlichen Abfolge, in den episodischen Spannungskopfschmerz, von dem ca. 40 bis 50 % betroffen sind, und den chronischen Spannungskopfschmerz, der bei 2 bis 3 % auftritt. [7,11]

Von einem episodischen Kopfschmerz spricht man, wenn die Attacken an weniger als 15 Tage im Monat bzw. an weniger als 180 Tagen im Jahr auftreten. Eine Kopfschmerzattacke kann von einer halben Stunde bis zu 7 Tagen dauern. [1,7]

Im Gegensatz dazu sind beim chronischen Kopfschmerz ungefähr 2 bis 3 % betroffen. [7] Die Attackenhäufigkeit beläuft sich auf mehr als 15 Tage im Monat

bzw. auf mehr als 180 Tage im Jahr. [1,7] Der chronische Kopfschmerztyp kann auch in Kombination mit Migräne auftreten und nimmt mit dem Alter zu. [7,11]

Die Patienten sind während der Kopfschmerzattacke stark oder auch zum Teil massiv eingeschränkt. Die Arbeits- und Freizeitbehinderungen sind stärker ausgeprägt als bei der Migräne. [11]

Durch Anamnese und gründliche Untersuchung ist die Diagnose meistens möglich. Liegen eventuell internistische oder neurologische Erkrankungen vor, so müssen zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden. [7]

### 3.1.2.3 Genese des Spannungskopfschmerzes

Wissenschaftlern gelang es bis jetzt nicht, die genauen Abläufe dieses Kopfschmerztyps aufzuklären. Sie vermuten jedoch, dass verschiedene Ursachen daran beteiligt sind und der Kopfschmerz nicht auf eine einzelne Ursache zurückzuführen ist. Früher bezeichnete man diese Form von Kopfschmerz auch als Muskelkontraktionsschmerz. Die erhöhte Muskelanspannung, die wahrscheinlich auf eine Störung des körpereigenen Schmerzabwehrsystems zurückzuführen ist, wurde als Ursache für den Kopfschmerz angesehen. [11]

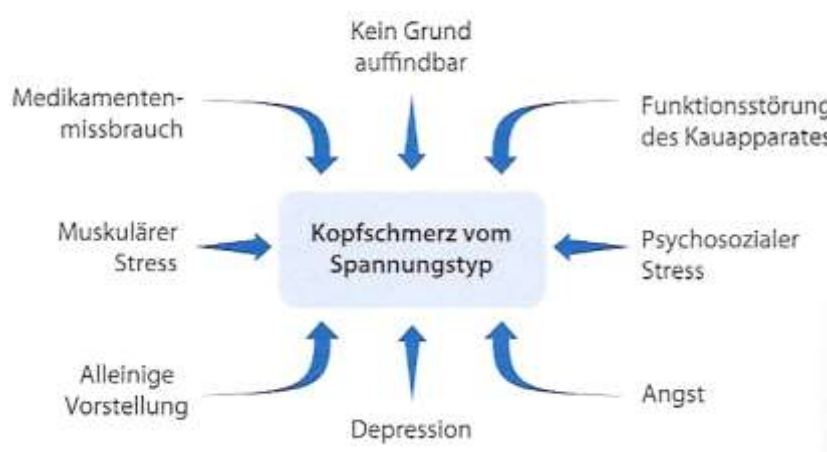


Abbildung 3: Gründe für das Auftreten von Kopfschmerzen vom Spannungstyp

### 3.1.2.4 Therapie des episodischen und chronischen Spannungskopfschmerzes

Beim episodischen Kopfschmerz sind zur medikamentösen Therapie Nichtopioid-Analgetika wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen sowie Paracetamol als Monopräparate indiziert. Als nicht medikamentöse lokale Anwendungen werden Pfefferminzöl und Kältepackungen empfohlen. [1,7]

Ein Problem stellt hier die mehrmalige Einnahme (> 10-mal pro Monat) von Analgetika sowie anderen Migränetherapeutika dar, wodurch sich ein medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz entwickeln kann. Diese Kopfschmerzform ist durch permanente Schmerzen von mittlerer Intensität, die durch einige stärkere Attacken unterbrochen werden, charakterisiert. [7]

Episodische Form	
Nichtmedikamentöse Verfahren	Entspannungsübungen Ausgleichsgymnastik Biofeedback Wärmeanwendungen
Medikamentöse Verfahren	Acetylsalicylsäure Paracetamol Ibuprofen Pfefferminzöl
Kein nachgewiesener Effekt	Unkonventionelle Verfahren (Akupunktur etc.)
Unwirksam oder gefährlich	Ergotamin Opioide Benzodiazepine Koffein

Abbildung 4: Therapie beim episodischen Kopfschmerz

Die Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes stellt sich etwas schwieriger dar. Durch medikamentöse oder nichtmedikamentöse Möglichkeiten kann meist nur eine Milderung der Schmerzen, jedoch kein Verschwinden des Leidens erzielt werden kann. [7]

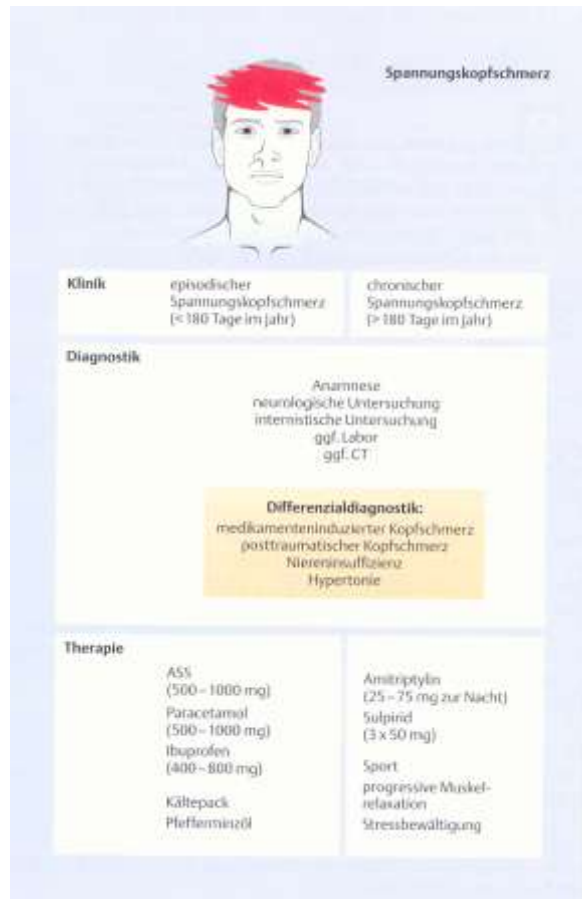


Abbildung 5 : Spannungskopfschmerz: Lokalisation, Klinik, Diagnostik, Therapie

### **3.1.3 Der Clusterkopfschmerz**

#### ***3.1.3.1 Epidemiologie des Clusterkopfschmerzes***

Der Clusterkopfschmerz wird unter den primären Kopfschmerzen den trigemino–autonomen Kopfschmerzen zugeordnet und stellt eine eher seltene Form dar. [7,34] Beim erstmaligen Auftreten sind die Betroffenen etwa zwischen 28 und 30 Jahre alt. Allerdings kann bei älteren Personen das erste Auftreten des Clusterkopfschmerzes ebenfalls beobachtet werden, bei Kindern und Jugendlichen jedoch nur im Ausnahmefall. Laut aktuellen Studien sind Männer deutlich häufiger von Clusterkopfschmerz betroffen als Frauen. Die Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes ist noch nicht hinreichend geklärt. [7,11] Man vermutet jedoch auch hier, dass Serotonin und Histamin auf die Gefäßwände einwirken. Eine große Rolle wird auch dem Hormonspiegel von Testosteron zugeschrieben, welcher während einer Kopfschmerzattacke deutlich abfällt. [3]

#### ***3.1.3.2 Charakteristika des Clusterkopfschmerzes***

Charakteristisch sind relativ kurze, aber von großer Intensität geprägte Schmerzattacken, welche gehäuft in Clustern auftreten. [7] Die brennenden oder bohrenden Schmerzen treten streng einseitig an der Schläfen- und Augenpartie auf. Es kann weiters zu Tränenfluss, unilateraler Rhinorrhö, Rötung des Auges, sowie zu Miosis kommen. [3,16]

Die Kopfschmerzen treten bevorzugt in der Nacht auf und dauern nur einige Minuten bis wenige Stunden. [3] Die Anfälle treten phasenweise, gehäuft über mehrere Wochen auf. [3,16] Die Patienten können jedoch auch jahrelang keine Attacke erleiden, wobei man von einer Remissionsphase spricht. [3] Das Bingham-Horton Syndrom, wie der Clusterkopfschmerz noch genannt wird, tritt vor allem bei Männern auf. [7,16]

Beim Clusterkopfschmerz besteht eine Verwechslungsgefahr mit der chronisch paroxysmalen Hemikranie, bei der die Schmerzattacken bedeutend häufiger, mit einer Frequenz von 30-mal und öfter pro Tag, auftreten. Die Dauer ist jedoch im



Gegensatz zum Clusterkopfschmerz kürzer und Frauen sind davon häufiger betroffen. Bei dieser Kopfschmerzform hat sich vor allem das Analgetikum Indometacin zur Therapie bewährt. [3]

Diagnostische Kriterien laut IHS

Kopfschmerzdauer	Starke oder sehr starke einseitig im Augenbereich und/oder Schläfenbereich lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15-180 Minuten anhalten
Schmerzcharakteristika (mindestens 2)	Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgenden angeführten Charakteristika auf der gleichen Seite auf: 1. Augenrötung und/oder Augentränen 2. Nasenverstopfung und /oder Nasenlaufen 3. Lidschwellung 4. Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes 5. Pupillenverengung oder hängendes Lid 6. Körperliche Unruhe oder Bewegungsdrang
Weitere Bedingungen	Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden 2.Tag bis 8 /Tag
Attackenanzahl	Wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien

Tabelle 3

[Vgl.: Göbel,H; Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne;Springer Verlag 2009, Seite 276]

### **3.1.3.3 Therapie des Clusterkopfschmerzes**

In der Akutphase empfiehlt sich eine Inhalationstherapie, wobei über einen Zeitraum von 15 bis 20 Minuten ca. 7 Liter Sauerstoff pro Minute zugeführt werden. Es ist auch die Indikation von Triptanen wie Sumatriptan an dieser Stelle ratsam.

Bei der Intervalltherapie wird der Calciumantagonist Verapamil empfohlen. Weiters kommen Predinsolon, Lithium und Methysergid zum Einsatz. [3,16] Keine Wirkung zeigen jedoch Antikonvulsiva und  $\beta$ -Adrenorezeptoren-Antagonisten. [3]

## 4. Entwicklung des Migränekopfschmerzes

### 4.1 Der Migränegenerator

In den letzten Jahren konnten viele neue Erkenntnisse in Bezug auf Migräne gewonnen werden, worauf sich die heutige Hypothese stützt. Die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht vollständig geklärt. [7]

Vor etwa 20 Jahren entdeckte man eher durch Zufall wertvolle Hinweise für den Beginn eines Migräneanfalls. Der Versuch von amerikanischen Ärzten, den Amputationsschmerz mit Reizstrom zu behandeln, lieferte den entscheidenden Ansatz. Bei dieser Therapie traten einseitige Kopfschmerzen sowie Übelkeit auf und man vermutete einen Zusammenhang. Mit der Positronenemissionstomographie (PET) gelang erstmals der Nachweis von einer, während des Migräneanfalls, stärker durchbluteten Region im Mittelhirn und Hirnstamm.[7,15] Die Hirnstammbereiche, wie des Locus coeruleus und des periaquäduktalen Graus, weisen während eines Migräneanfalls auch einen prägnant gesteigerten Stoffwechsel auf, der auch noch nach gezielter Behandlung anhält. [9,15] Man spricht vom sogenannten Migränegenerator, der das zentrale Schmerz modulierende System enthemmt und somit einen efferenten Impulsstrom in den Fasern des Parasympathikus auslöst. [7,15]

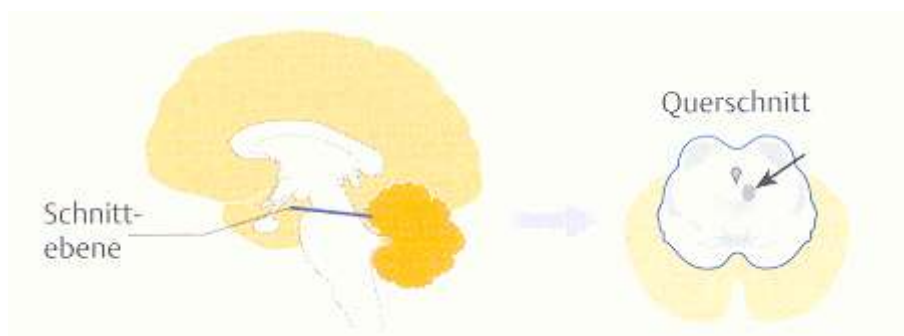


Abbildung 6 : Lokalisation des Migränegenerators

Die Äste von Nervus trigeminus (III) und von Nervus facialis(V) innervieren die Blutgefäße von Zerebrum und Dura mater. [7] Ein paar Stunden vor Beginn einer Migräneattacke, konnte bei den Patienten eine sogenannte Allodynie in den von

N. trigeminus innervierten Bereichen festgestellt werden. Durch die Aktivierung des Migränegenerators im Bereich des Hirnstamms kommt es zu einer Hypersensibilität der Trigemini Neurone im Nucleus caudalis. [9] Im Zuge dessen, wird die Freisetzung einiger entzündungsfördernder sowie erregend wirkender Botenstoffe ausgelöst. [7,9]

Zu den wichtigsten Mediatoren zählen unter anderem das Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) sowie das Serotonin (5 Hydroxytryptamin). Als Konsequenz kommt es zur Dilatation der Gefäße, wobei es zu Plasmaextravasation kommt und eine neurogene Entzündung entsteht. [7,9,15]

Über die aufsteigenden Trigemini Fasern verläuft die Schmerzsignalübermittlung aus den Blutgefäßwänden zum Nucleus caudalis des Trigemini nervs. In diesem Bereich erfolgt eine Umschaltung der Signale zum Thalamus, von wo sie bis in die Hirnrinde ziehen und letztlich ins Bewusstsein gelangen. [7]

Der Hirnstamm weist selbst bei Patienten die schon länger oder chronisch an Migräne leiden keine Veränderungen auf. Aufgrund dieser Tatsache nimmt man an, dass der Migränegenerator auf eine funktionelle Störung des Hirnstamms zurückzuführen ist. [9]

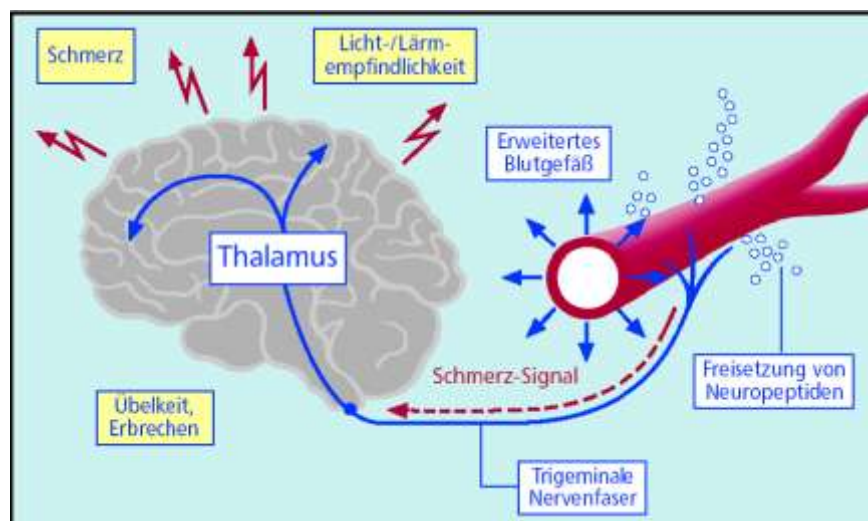


Abbildung 7 :Mechanismus der Migräne

## 4.2 Kortikale Reizverarbeitung

Bei Menschen die nicht an Migräne leiden, reagiert die Hirnrinde anders als bei Migränepatienten. Diese Menschen weisen eine Veränderung der Reizverarbeitung im Bereich der Hirnrinde auf. [9,15] Dieses Phänomen ist durch erhöhte kortikale Erregbarkeit sowie ein Habituationsdefizit während einer wiederholten Reizung gekennzeichnet. Unter mangelnder Habituation versteht man, dass die Migränepatienten weniger in der Lage sind rezidivierende Reize „auszublenden“. Der Habitationsmangel beruht auf einer gesteigerten Bereitstellung von Energie. Der Migräneanfall hingegen sorgt für den Aufbau von Energiereserven. [9]

Vor einem Migräneanfall steigt der Habitationsverlust stetig an. [9,15] Dabei ist der Energiestoffwechsel, der durch spektroskopische Untersuchungen nachgewiesen werden kann, in der Gehirnrinde stark gesteigert.

Die Pathophysiologie der Veränderung der kortikalen Verarbeitung von Reizen ist noch weitgehend ungeklärt. Man vermutet einen Zusammenhang mit genetischen Faktoren, da die geänderte Reizverarbeitung mit der Vererbung der Migräne assoziiert wird. [9]

Die kortikale Habituation zu regulieren kann von Migränepatienten durch Biofeedback erlernt werden, wobei nach einer effektiven Behandlung der Habitationsstatus zwischen den Attacken annähernd dem Status eines Gesunden entspricht. [9,15] Ein vergleichbarer Effekt wird auch mit  $\beta$ -Blockern erzielt, die der Migräneprophylaxe dienen. [9]

## 4.3. Triggerfaktoren der Migräne

Faktoren, die eine Migräneattacke auslösen können, nennt man Trigger. [11] Diese Auslöser sind in keinem Fall mit der Ursache der Migräneattacke gleichzusetzen oder zu verwechseln. [2,4,11] Sind Menschen mit der Anfallsbereitschaft für Migräne ausgestattet, so kann ein Migräneanfall durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden. [11,16] Diese Fähigkeit der Anfallsbereitschaft muss gegeben sein, dass der Mensch eine Reaktion zeigt.

Die Ursache der Migräneattacken wird auf eine erblich bedingte erhöhte Sensibilität zurückgeführt. Diese führt im Nervensystem zu einer blitzartigen Modifikation, bei der kurzfristig ein Energiemangel der Nervenzellen auftritt.

Diese Veränderungen im Nervensystem sind mannigfaltig und können durch verschiedene Triggerfaktoren herbeigeführt werden. [11] Dazu gehören unter anderem äußere Stimuli wie grelles Licht, Gerüche und Lärm. Außerdem können Wetterveränderungen, übermäßige physische wie psychische Beanspruchung, Veränderungen im Tagesrhythmus, Medikamente, Genuss- und Nahrungsmittel wie Käse, Schokolade, Alkohol und Koffein sowie die Veränderung im Hormonhaushalt z. B. während der Menstruation, als Triggerfaktoren gesehen werden. [2,11,15] Diese Faktoren sind individuell und äußerst verschieden. [2,11] Das gleichzeitige Vorkommen von mehreren Auslösern erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Migräneanfalls. [11]

Das Wissen um die Trigger erleichtert die Prävention einer Migräneattacke. [2,11,15] Die optimale Behandlung beruht auf der Ermittlung der Auslöser, wobei die Suche danach durch eine Checkliste für Kopfschmerztrigger erleichtert wird. Ebenso kann das Führen eines Kopfschmerzkalenders wichtige Hinweise bezüglich der Kopfschmerzauslöser liefern. [11]

## 5. Die Migränephasen

Die Entwicklung eines Migräneanfalls lässt sich prinzipiell in 4 Phasen einteilen. Es gibt keinen obligatorischen Ablauf einer Migräneattacke, das heißt der Betroffene muss nicht immer alle Phasen durchleben. [7,11,15]

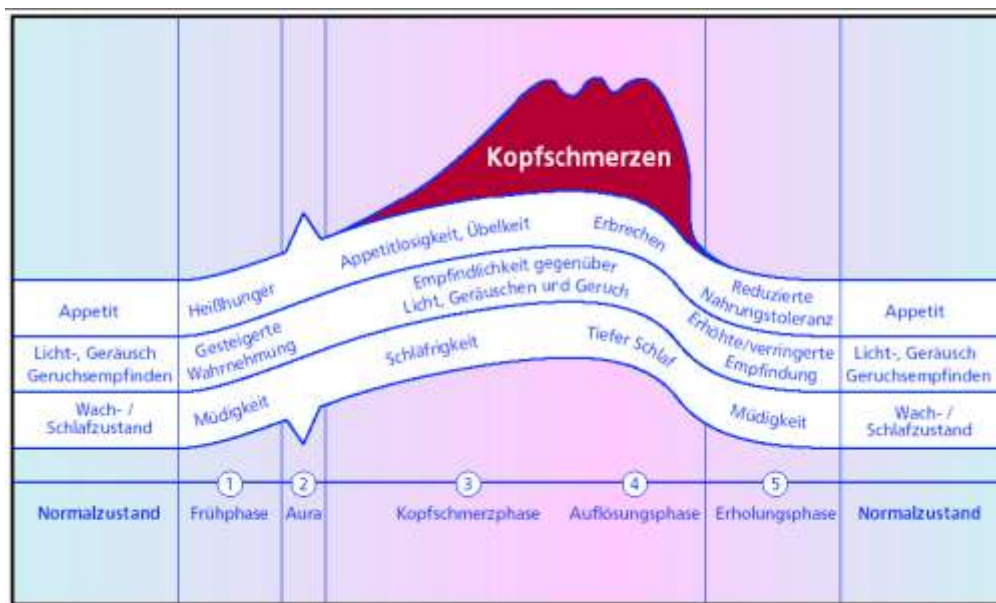


Abbildung 8: Die Migränephasen

### Phase I

Zu Beginn der sogenannten Prodromalphase kommt es zu verschiedenen Symptomen wie Heißhunger, Verstimmung, vielfaches Gähnen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Ödeme und etliche andere, welche eine Migräneattacke schon 3 Tage vorher ankündigen können. Es ist jedoch ebenfalls möglich, dass der Betroffene auch ohne Hinweissymptome spürt, dass sich eine Migräneattacke ankündigt. [7,11] Diese Phase ist durch eine Verengung der Gehirnblutgefäße charakterisiert. [18]

## Phase II

Diese Phase ist durch das Auftreten einer Aura charakterisiert. Sie leitet üblicherweise den Migräneanfall ein oder tritt zeitgleich mit dem Kopfschmerz auf. Unter anderem treten Symptome wie visuelle Störungen, halbseitige Lähmung, Vertigo, Empfindungs- sowie Sprachstörungen auf. Die Auraphase kann von 30 Minuten bis zu 1 Stunde andauern. [7,11] Durch die Aura wird Migräne als eine neurologische Erkrankung angesehen. [9]

## Phase III

Die Phase III stellt das Kopfschmerzstadium dar. Es ist der geläufigste Teil eines Migräneanfalls, was darauf zurückzuführen ist, dass etwa 90 % der Anfälle ohne Aura verlaufen. Die Migräne mit Aura, die von neurologischen Störungen begleitet wird, deckt die restlichen 10 % ab. Es können bis zu 16 Unterformen der Migräne klassifiziert werden. [11] Die Gehirnblutgefäße sind in dieser Phase dilatiert. [18]

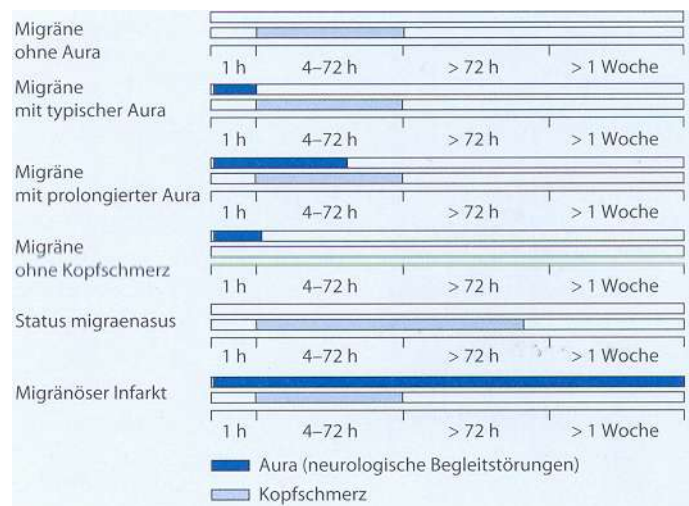


Abbildung 9 : Zeitlicher Ablauf von Migräneattacken ausgewählter Migränesubtypen

Die Kopfschmerzen sind gekennzeichnet durch einen hämmernden, pochenden und pulsierenden Charakter sowie unilaterales Auftreten, das sich gewöhnlich auf den Schläfenbereich und ein Auge beschränkt. Jedoch kann der Schmerz auch

bilateral lokalisiert sein und während des Migräneanfalls die Seite wechseln. [7,11]  
Die Migräne tritt häufig in der Früh auf, erreicht die maximale Intensität nach etwa 15 bis 120 Minuten und erstreckt sich über eine Zeitspanne von 4 bis 72 Stunden. [7] Durch körperliche Anstrengung, wie z. B. Treppensteigen, intensiviert sich der Kopfschmerz und aufgrund der hohen Intensität während einer Migräneattacke kommt es zu beträchtlichen Einschränkungen. Tätigkeiten in der Arbeit oder in der Freizeit sind stark eingeschränkt oder sogar vollkommen unmöglich. Ebenfalls ist der Kopfschmerz mit einigen Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Geruchshypersensibilität, Phonophobie sowie Photophobie verbunden. Der Betroffene verspürt den Wunsch sich zurückzuziehen und die Kopfschmerzen enden, aufgrund der großen Erschöpfung, meistens im Schlaf. [7,11]

#### Phase IV

Am Ende der Migräneattacke kommt es zu einer Auflösungs- und Erholungsphase. [7,15] Die Phase IV wird als Postdromalphase bezeichnet. [15] In diesem Stadium kommt es zu Symptomen wie z. B. Appetitlosigkeit, die der Prodromalphase komplementär sind. [7]



## 6. Entwicklung einer Aura

Die altgriechische Bezeichnung für Aura ist auf die Göttin der Morgenröte namens Aurora zurückzuführen. Weitere Bezeichnungen für Aura, wie Dunst, Schimmer und Hauch stammen aus dem Lateinischen. [11] Die Entwicklung ist bis heute nicht vollständig geklärt und stützt sich zurzeit nur auf Hypothesen. [9]

Die Aura tritt bei ca. 10 bis 15 % der Migränepatienten auf. [5,11,15] Der Migräne-Kopfschmerz kann von einer Aura eingeleitet oder begleitet werden. [6,7] Die Aura wird durch neurologische Ausfalls- und Reizerscheinungen charakterisiert. [6,7,15] Als häufigste Beschwerden sind an dieser Stelle Sehstörungen, die sich als Lichtblitze und Lichtlinien äußern, sowie Skotome, optische Halluzinationen, und Wahrnehmungsstörungen zu nennen. [7,15] Ebenso negativ wirken sich Sprech – und Sprachbeeinträchtigungen, Sensibilitätsstörungen der Extremitäten und Schwindel auf das Wohlbefinden des Patienten aus. [5,7,11]

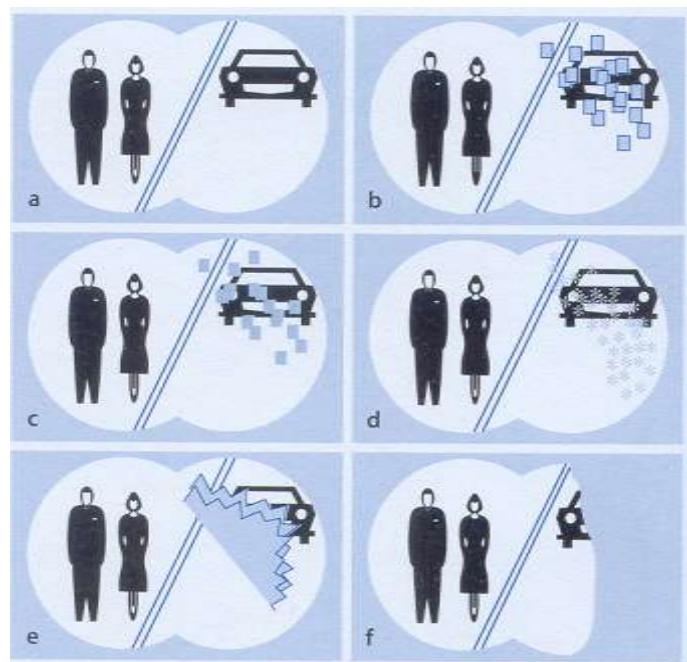


Abbildung 10: Beispiele für Gesichtsfeldausfälle

Das Auftreten von mehreren Aura-Symptomen während einer Migräneattacke ist möglich, jedoch treten diese typischerweise nacheinander und nicht zeitgleich auf. [11] Teilweise wirken sich die Symptome auf die Leidtragenden höchst belastend

aus. Der Aura Höhepunkt ist nach etwa 15 Minuten erreicht und flacht danach langsam ab. [6,15] Die Dauer von einer halben Stunde wird meist nicht überschritten. Es kommt nur selten vor, dass Auren frei von Kopfschmerzen auftreten, welche als Migräneäquivalente bezeichnet werden. [5,7]

Die verstärkte Licht- und Lärmempfindlichkeit zwischen Migräneattacken ist auf eine Hypersensibilität der Hirnrinde zurückzuführen. [6] Man vermutet, dass es wegen der übersensiblen Hirnrinde und dem Verlust einer Reizüberflutung entgegen wirken zu können, zu einer Aura kommt. [6,15] In den Hirnrindenregionen, in denen das Sehzentrum lokalisiert ist, kommt es während der Migräne Aura zu Erregungen mit kurzer Intensität, welche sich allmählich kreisförmig über die Hirnrinde ausdehnen. [7,15] Dieses neuronale Phänomen bezeichnet man als „spreading depression“, was so viel wie Streudepolarisation bedeutet. [7,9,15] Anschließend kommt es zu einer länger andauernden Hemmung von etwa 2 –3mm/min, die mit einer verminderten Durchblutung einhergeht, worauf die neurologischen Anfälle zurückzuführen sind. [7] Die Rekonvaleszenzzeit, in der sich die Nervenzellen vollständig erholen, beträgt ca. 15 bis 30 Minuten. [6]

## 7. Kopfschmerzdiagnostik

### 7.1 Nicht apparative Kopfschmerzdiagnostik

Primäre Kopfschmerzarten, wie die Migräne, sind im Prinzip problemlos zu identifizieren und werden nach den Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) diagnostiziert. [7,9,16] Durch eine systematische Vorgehensweise kann eine große diagnostische Gewissheit erzielt werden. [7,15] Die Diagnose ist bei mehr als 95 % der Migränepatienten allein durch eine detaillierte Anamnese sowie genaues Zuhören möglich. [7] Eine gezielte Befragung durch ein standardisiertes Interview trägt ebenso zur Diagnose bei. [7,15]

Die wichtigsten Fragen, die ein Arzt zur Kopfschmerzdiagnose abklären sollte:

- Erstmaliges Auftreten der Kopfschmerzen

Zu wissen, wie lange der Patient bereits an Kopfschmerzen leidet ist wichtig. [11] Es soll eruiert werden, ob sich der Patient beim erstmaligen Auftreten des Kopfschmerzes in einer besonderen Lebenssituation befand. Ebenfalls ist es von Bedeutung herauszufinden, ob sich der Krankheitsverlauf im Laufe der Zeit geändert hat, Begleiterscheinungen hinzugekommen sind oder das Auftreten von anderen Kopfschmerztypen beobachtet worden ist. [11,15]

- Auftreten von verschiedenen Kopfschmerztypen

Es ist möglich in gleichen oder unterschiedlichen Lebensabschnitten an verschiedenen Kopfschmerzformen zu leiden, deswegen ist es wichtig zu eruiieren, ob beim Patienten nur ein spezifischer Kopfschmerz auftritt oder ob es sich um verschiedene Typen handelt. Im Verlauf der Krankheit ist es immer wieder erforderlich die Diagnose zu überprüfen. [11]

- Anzahl und Dauer der Migräneattacke  
Für die Diagnostik von Kopfschmerzen stellt der zeitliche Verlauf einer Migräneattacke einen sehr wichtigen Indikator dar. [11,16] Es soll festgestellt werden, wie oft der Patient im Monat an Kopfschmerzen leidet, oder ob ein Dauerkopfschmerz besteht. [11,15] Das zeitliche Kopfschmerzmuster stellt eine wichtige Information dar. [11]
- Abhängigkeit von der Tageszeit  
Die Kopfschmerzen können zu unterschiedlichen Tageszeiten auftreten, wobei z. B. der Migränekopfschmerz bevorzugt zwischen 4 und 7 Uhr morgens beginnt. Ebenfalls gibt es Wochentage, wie Samstag und Sonntag, an denen es häufiger zu Kopfschmerzen kommt. [11]
- Genauere Auskunft über den Ablauf der Kopfschmerzattacke  
Gemeinsam mit dem Patienten wird eruiert, was am Tag vor dem Anfall, zum Attackenbeginn, während des Anfalls und nach Ende des Anfalls passiert. [11]
- Hinweise auf den Beginn von Kopfschmerzen  
Viele Patienten spüren schon einige Tage vor Beginn einer Kopfschmerzattacke eine herannahende Kopfschmerzepisode. [11] Verschiedene Anzeichen, wie erhöhte Aktivität, Gereiztheit, gesteigerter Appetit oder ungewöhnlicher Durst können eine Kopfschmerzattacke ankündigen. [11,15]
- Vorkommen einer Aura  
Neurologische Begleitsymptome können vor dem Beginn der Kopfschmerzen auftreten und die Kopfschmerzphase ankündigen. Diese Störungen können während der Kopfschmerzattacke bestehen bleiben oder sogar darüber hinaus andauern. [11] Zu den häufigsten neurologischen Beschwerden zählen Sehstörungen, die einseitig lokalisiert sind. [11,15] Die Gesichtsfeldeinschränkungen können sich in Form von Schlieren, Zick Zack Linien sowie Schleierbildung äußern. [11] Ebenfalls sind Beschwerden, wie Schwindel, Lähmung, Sprachstörungen oder Kribbeln möglich. [11,15]

### Charakteristika des Kopfschmerzes

Wichtige Informationen bezüglich der Kopfschmerzform liefern Angaben über Schmerzlokalisierung, Ort des Beginns des Kopfschmerzes, oder Umherwandern des Schmerzes. Es sollte der Charakter des Kopfschmerzes, wie hämmernd, pulsierend, ziehend oder drückend, geklärt werden. Ebenfalls ist es wichtig zu wissen, ob es zu körperlicher Beeinträchtigung kommt oder der Kopfschmerz durch körperliche Aktivität positiv oder negativ beeinflusst wird. [11,15]

- Begleitsymptome

Der Kopfschmerz allein stellt nur ein Merkmal der Gesamterkrankung dar. Für die Diagnose und Klassifikation sind die Begleitsymptome aufschlussreich und bedeutender als der Kopfschmerz selbst. [11] Der Kopfschmerz kann von Photophobie, Phonophobie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schlafstörungen bis hin zu depressiven Verstimmungen begleitet werden. [11,15]

- Triggerfaktoren

Durch korrektes Führen eines Kopfschmerzkalenders können auch Zusammenhänge zwischen außergewöhnlichen Alltagssituationen und Kopfschmerzen aufgedeckt werden. [11] Triggerfaktoren, wie Stress oder Medikamente stellen nicht die Ursache der Kopfschmerzen dar, sie tragen lediglich zur Auslösung bei. [11,15]

- Verhalten während der Kopfschmerzen

Es wird eruiert, wie sich der Patient während eines Kopfschmerzanfalls verhält. Maßnahmen wie ausruhen, spazieren gehen, Unruhe oder anderes Verhalten wird dokumentiert. Ebenfalls interessiert es den Arzt, ob der Patient seine Kopfschmerzen positiv sowie auch negativ beeinflussen kann. [11]

- Vorangegangene Behandlung  
Dies stellt einen wichtigen Punkt für den behandelnden Arzt dar. [11] Der Patient soll genau über bisherige medikamentöse sowie nicht medikamentöse Behandlungsmethoden berichten. [11,15] Hilfreich hierfür ist das Auflisten der bisher eingenommenen Medikamente durch den Patienten. [11]
- Bestehen von weiteren Erkrankungen sowie Einnahme weiterer Medikamente  
Der Arzt muss in jedem Fall über bereits bestehende Erkrankungen sowie deren Therapiemaßnahmen in Kenntnis gesetzt werden. [11] Zu wissen ob eine Zuckerkrankheit, ein erhöhter Blutdruck (Hypertonie) oder ein Herzleiden vorliegt ist ebenfalls erforderlich. [11,15] Da einige Medikamente während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden dürfen, ist es wichtig weibliche Patienten nach einer bestehenden oder geplanten Schwangerschaft zu fragen. [11]
- Krankheiten im Familienkreis  
Ob Kopfschmerzerkrankungen auch in der Familie vorkommen oder weitere bedeutsame Krankheiten wie psychische Erkrankungen oder Erkrankungen des Zentralnervensystems bestehen, ist ebenso von Interesse. [11,15]
- Lebensumstände  
Das tägliche Leben kann durch Kopfschmerzen stark beeinträchtigt werden. Alltagssituationen können maßgeblich daran beteiligt sein. Informationen über Arbeit und Arbeitsplatz können wichtige Erkenntnisse bringen. Das Umstellen des Schreibtisches genügt manchmal schon um die Häufigkeit der Kopfschmerzen deutlich zu reduzieren. Ebenso von Bedeutung sind der Tagesablauf sowie die Freizeitgestaltung des Patienten. [11]

Die Identifizierung des Kopfschmerztyps kann durch die Führung eines Kopfschmerztagebuches, beziehungsweise eines Kopfschmerzkalenders, erleichtert werden und somit maßgeblich zur Diagnose beitragen. [7,11,15] Der

Kopfschmerzkalender ermöglicht dem Patienten eine genaue Dokumentation über den Ablauf und die Dauer der Kopfschmerzen, über die Begleitsymptome, sowie der damit assoziierten Behinderungen. [7,11]

Eine gründliche körperliche, sowie neurologische Untersuchung gehört neben der detaillierten Erhebung der Krankengeschichte ebenfalls zur Basisdiagnostik. [7,11] Die genaue Untersuchung soll sekundäre Kopfschmerzen ausschließen oder erfassen. [9,11]

Dabei werden der Reflexstatus und der Hirnnervenstatus, die Koordination, Sensibilität und Motorik überprüft, sowie neurophysiologische Basistests (z. B. Test auf Apraxie<sup>1</sup> und zentrale Sprachstörungen) durchgeführt. Ebenso sollen die Beweglichkeit der oberen Halswirbelsäulen-Segmente, der Zahnstatus inklusive der Schleimhäute und die Kieferfunktion überprüft werden. [9] Der Kopf kann auch auf lokale Veränderungen, wie z. B. Verletzungen oder Infektionen untersucht werden. [11] Die Messung des Blutdrucks gehört ebenfalls zur Basisuntersuchung, da Kopfschmerzen auch durch einen erhöhten Blutdruck ausgelöst werden können. Kennzeichen hierfür sind systolische Werte von über 200mmHg. Deswegen empfiehlt sich bei Menschen mit einem hohem Blutdruck diesen regelmäßig zu kontrollieren sowie zu dokumentieren. Weiters sollte eine Auskultation von Herz und Lunge vorgenommen werden und das Abdomen abgetastet werden. [9]

Zusätzlich macht sich der Arzt ein Bild über das allgemeine Auftreten sowie das Verhalten des Patienten. [11] Wenn keine Alarmzeichen vorhanden sind, die Basisdiagnostik in Form der physiologisch, neurologischen Untersuchung keinen pathologischen Befund ergibt, kann mit der Differenzierung der Kopfschmerzen fortgefahren werden. Wenn nun die Beschwerden eindeutig einer Migräne zuzuordnen sind, so kann die Diagnose einer Migräne zuverlässig gestellt werden. [7] Wenn die IHS Kriterien erfüllt sind, der Kopfschmerzverlauf typisch ist und kein pathologischer Befund vorliegt, sind keine weiterführenden Untersuchungen notwendig. [9,15]

Kommt es aber nach einiger Zeit zu einer deutlichen Veränderung der Beschwerden, Auftreten von Alarmzeichen oder keiner Besserung der

---

<sup>1</sup> Apraxie: Störung der Ausführung willkürlicher, zielgerichteter u. geordneter Bewegungen bei intakter motor. Funktion.

Kopfschmerzen unter ausreichender Behandlung, so ist die Diagnose Migräne nochmals zu überprüfen. [7,15] Möglicherweise muss eine sekundäre Ursache für die Kopfschmerzen in Betracht gezogen werden, wenn die Beschwerden nicht eindeutig einer primären Kopfschmerzart zuzuordnen sind. [7] Eine ständige Kontrolle des Kopfschmerzverlaufs sowie des Therapieerfolgs sind wie bei anderen chronischen Erkrankungen erforderlich. [11]

## 7.2 Apparative Kopfschmerzdiagnostik

Ergeben sich bei der Basisuntersuchung Auffälligkeiten, so sollten zusätzlich apparative Diagnoseverfahren hinzugezogen werden. Die Diagnose einer Migräne ist in diesem Fall jedoch nicht ausgeschlossen. [9]

Weiterführende Untersuchungen sind erforderlich, wenn der Kopfschmerz von Symptomen wie Schwindel, Konzentrationsstörungen und Muskelschwäche begleitet wird oder Alarmzeichen vorhanden sind, die möglicherweise auf sekundäre Kopfschmerzursachen hindeuten. [7,11] Einige Alarmzeichen sind in der unten stehenden Tabelle angeführt. [7]

Alarmzeichen	Differenzialdiagnosen (Beispiele)
Beginn < 5. Lebensjahr	Meningitis, Enzephalitis, Liquorzirkulationsstörung, zerebrale Raumforderung
Beginn > 50. Lebensjahr	Arteriitis temporalis, Massenläsion
Plötzlicher Beginn, höchste Intensität	Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung
kontinuierliche Zunahme (evtl. trotz adäquater Therapie)	Massenläsion, subdurales Hämatom
in Begleitung von Fieber, Hypertonie, Meningismus, Krampfanfall usw.	Meningitis, Enzephalitis, Kollagenose, Sinusitis
fokal neurologische Zeichen (Hemisymptomatik, Stauungspapille, Hirndruckzeichen usw.)	Massenläsion, Durchblutungsstörung, Blutung, Kollagenose

Tabelle 4

[Vgl.: Diener H.C; Migräne Taschenatlas spezial, Stuttgart; New York: Thieme, 2006,Seite 23, Tabelle 3]



Die möglichen sekundären Kopfschmerzursachen werden mittels apparativer diagnostischer Methoden abgeklärt. [7,15] Diese Untersuchungen sollten jedoch sehr gezielt eingesetzt werden, wenn ein Verdacht auf bestimmte Erkrankungen besteht. Untersuchungsmethoden wie Computertomogramm (CT), Elektroenzephalogramm (EEG) sowie Magnetresonanztomogramm werden eingesetzt, um Störungen der Hirnstruktur oder der Hirnfunktion zu erfassen. [11] Strukturelle Veränderungen des Gehirns können eine Ursache für verschiedene Kopfschmerzen darstellen. Diese Änderungen, die unter anderem auf Hirntumoren, intrazerebrale und subarachnoidale<sup>2</sup> Blutungen oder Liquorzirkulationsstörungen zurückzuführen sind, können mittels Kernspintomographie (CT) nachgewiesen werden. [7,15]

Die Doppler Sonographie sowie das Elektrokardiogramm werden herangezogen um Herz-Kreislauf-Erkrankungen festzustellen. Um Erkrankungen innerer Organe auszuschließen, wird ebenfalls eine Blutuntersuchung durchgeführt. [11]

Die Erkrankungen Arteriitis temporalis, Hypertonie sowie Sinusitis müssen bei adäquaten Hinweisen differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Die Durchführung eines Belastungs-EKG ist bei Migränepatienten mit einem gewissen kardiovaskulären Risiko notwendig, die vor einer Therapie mit Triptanen stehen. Mit einer MR hingegen kann man entzündliche Veränderungen, wie Vertebralis- oder Karotidisdissektion, nachweisen. [7]

---

<sup>2</sup> unter der Arachnoidea mater liegend

## **7.2.1 Apparative Untersuchungsmethoden**

### **7.2.1.1 Elektroenzephalogramm (EEG)**

Das Elektroenzephalogramm stellt ein bedeutendes Verfahren bei primären Kopfschmerzformen dar. [11] Die elektrische Gehirntätigkeit kann mittels EEG erfasst werden. Bei verschiedenen Gehirnerkrankungen können Defekte der elektrischen Aktivität existieren. Bei dieser Untersuchung werden Elektroden an genau festgelegten Punkten des Kopfes angebracht. Die Hirnströme werden durch ein Registriergerät erfasst und aufgezeichnet. [11,61] Bei diesen Messungen wird die Intensität der elektrischen Exzitation des Nervensystems ermittelt, die bei einigen Kopfschmerztypen gesteigert sein kann. Die Auswertung erfolgt prinzipiell durch den Neurologen. [11]

### **7.2.1.2 Computertomographie (CT)**

Bei diesem Untersuchungsverfahren können der Hirnaufbau sowie die einzelnen Ebenen des Gehirns erfasst werden. Um ein gesamtes Bild des Hirnaufbaus zu erhalten, werden meist mehrere Schichten des Gehirns festgehalten. [11]

Der Patient liegt dabei auf einer fahrbaren Liege, der Kopf wird fixiert und vom Arzt genau in einer um den Kopf angeordneten Kreisbahn positioniert. Um nun das Bild zu erhalten, werden von der Kreisbahn nacheinander Röntgenstrahlen durch den Kopf gesendet. Es kommt zu einer unterschiedlichen Abschwächung der Röntgenstrahlen, die von den verschiedenen Hirngeweben abhängig ist. [11,60] Diese Unterschiede werden durch einen Sensor gemessen und mittels Computer graphisch dargestellt. [11] Aufgrund der Strahlenbelastung sollte dieses Verfahren nur nach sorgfältiger Überlegung und auch nicht bei Schwangeren und Kindern eingesetzt werden. [11,15]

### **7.2.1.3 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Dieses Verfahren, das auch als Kernspintomographie bezeichnet wird, ermöglicht genauso wie die Computertomographie eine Darstellung der einzelnen Schichten des Hirnaufbaus. Jedoch kommt es bei der MRT nicht zum Einsatz von Röntgenstrahlen. [11, 62] Dieses Verfahren wird gern für die Differenzierung von sekundären Kopfschmerzen von Migräne herangezogen. [15]

Ein kraftvolles Magnetfeld und Radiowellen von geringfügigem Ausmaß, die pulsatil eingestrahlt werden, veranlassen die wasserhaltigen Komponenten des Hirngewebes zur Kernspinresonanz. [11,62] Dabei kommt es zur Ausrichtung der Protonen aus ihrer bevorzugten Position im Magnetfeld. Nach Ausschalten des Magnetfeldes bewegen sich die Protonen wieder in ihre Ausgangslage, was man als Spin bezeichnet. Dabei werden elektromagnetische Wellen ausgesendet, die von einer Empfängerspule aufgenommen werden. Je größer das Signal ist, desto größer ist die Protonen- bzw. Wasserdichte. [11]

### **7.2.1.4 Dopplersonographie**

Mit diesem Verfahren wird die Blutflussgeschwindigkeit in den Blutgefäßen des Gehirns ermittelt. [11,63] Es können sowohl außerhalb als auch innerhalb des Kopfes lokalisierte Blutgefäße untersucht werden. Das Gefäß wird mittels einer Sonde durch ein Ultraschallsignal erfasst, wobei die Blutkörperchen in den Gefäßen das Signal reflektieren. [11] Dieses Signal wird von einem Sensor gemessen und durch einen Computer kann die Geschwindigkeit des Blutflusses bestimmt werden. [11,63] Diese Untersuchungsmethode wird eher selten eingesetzt, da sie nur im geringen Ausmaß zur Kopfschmerzdiagnose beiträgt. [11]

### **7.2.1.5 Elektromyographische Untersuchung (EMG)**

Durch diese Untersuchung kann die Aktivität und Steuerung der Kopfmuskeln bestimmt werden, wodurch man Hinweise auf die Nervenfunktion im Gehirn erhält. [11,64] Während der Reizung der Gesichtsnerven wird die Unterdrückung der Kaumuskelaktivität gemessen. Hierbei wird ein Reflex gemessen, der auch im alltäglichen Leben große Relevanz besitzt. Dieser Reflex erfolgt jedes Mal wenn man sich z. B. auf die Lippen beißt und ein Schmerzstimulus erzeugt wird. Das Gehirn versucht dann sofort die Aktivität der Kaumuskel zu hemmen. Durch einen Mangel oder gar Verlust von Hemmphasen, die im EMG sichtbar werden, kann auf bestimmte Kopfschmerztypen geschlossen werden. [11]

## **8. Migräneprophylaxe**

Die Anfallsbereitschaft für Migräne entspricht einer genetisch festgelegten Eigenschaft des Nervensystems. Da diese Bereitschaft nicht einfach beseitigt werden kann, ist eine direkte ursächliche Behandlung der Migräne nicht möglich. [11] Mit den Prophylaxemaßnahmen sollen Anzahl und Intensität der Migräneattacken reduziert werden. [19] Die Migränetherapie stützt sich auf 3 Säulen. Dazu zählen die Vorbeugung durch Vermeidung von Triggern, die Minimierung der Reaktionsbereitschaft als auch die Behandlung der akuten Auswirkungen des Migräneanfalls. [9,11] Allgemein ist das Hauptaugenmerk auf die Vermeidung und die Prophylaxe zu legen. [11]

### **8.1 Nicht medikamentöse Prophylaxe**

#### **8.1.1 Vermeidung von Triggerfaktoren**

Hierfür ist es von großer Bedeutung dass der Patient seine individuellen Triggerfaktoren kennt, wobei das Führen eines Kopfschmerztagebuches sehr hilfreich sein kann. [9,11] Der Schlaf/Wachrhythmus sollte wenn möglich auch Wochenends beibehalten werden, da Veränderungen einen Migräneanfall auslösen könnten. [11] Eine geregelte Nahrungsaufnahme, Sport, Reduzierung des Alkoholkonsums und ein regelmäßiger Tagesablauf kann Migräneattacken ebenfalls entgegen wirken. [4,11,19] Ein gleichmäßiger Tagesablauf spielt eine wichtige Rolle, da plötzlich auftretende Veränderungen zu Störungen der Gehirnaktivität führen können und dadurch ein Migräneanfall auftreten kann. [11] Auch das Erlernen von Entspannungsübungen wie die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen oder Yoga können bei der Vermeidung von Migräneattacken hilfreich sein. [4,11] Um eine Stabilisierung der Gehirnaktivität zu erzielen, werden nichtmedikamentöse Methoden zur Migräneprophylaxe eingesetzt, damit plötzliche Veränderungen keine Migräneattacken hervorrufen können. [11]

### 8.1.2 Ernährung und Migräne

Die Kopfschmerzentstehung wird maßgeblich durch die Ernährung beeinflusst, wie der Koffeinentzugskopfschmerz oder der Katerkopfschmerz deutlich machen. [11,59] Kopfschmerzen können direkt durch Getränke oder Nahrungsmittel, durch Entzug bestimmter Substanzen oder auch durch Mangelerscheinungen von bestimmten Bestandteilen der Nahrung ausgelöst werden. [11,15] Bei Migränepatienten stellt die Ernährung dem Nervensystem die erforderliche Energie zur Verfügung. Somit sollte genau auf die Ernährung geachtet werden, da sie eine wichtige Rolle in der Migräneprophylaxe darstellt. [11,82] Die Richtlinien der optimalen Zusammensetzung der Nahrungsmittel sind bei der Gesellschaft für Ernährung (DEG) zu finden.

Prinzipiell ist ein regelmäßiger Essrhythmus von großer Bedeutung. [11] Bei Migränepatienten sollte das Frühstück aus warmen kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln bestehen, die reichhaltig an Vitaminen, Faserstoffen und Mineralstoffen sind. Mangelhafte Ernährung oder bestimmte Krankheiten können ein Defizit an Vitamin B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure bedingen. [11,86] Dies kann neben Kopfschmerzen auch zum Auftreten von Symptomen wie Reizbarkeit, Vergesslichkeit, Nervosität, Muskelschwäche und Stimmungsschwankungen führen. [11] Diese hochwertigen Kohlenhydrate bestehen aus mehreren Zuckermolekülen, die langanhaltender sättigen, da sie im Körper langsamer abgebaut werden. Minderwertige Kohlenhydrate bestehen aus Einzelzucker und werden folglich schneller abgebaut und liefern schneller Energie. Dies führt jedoch dazu, dass der Blutzuckerspiegel kurzfristig ansteigt und als Antwort darauf Insulin ausgeschüttet wird, der den Blutzuckerspiegel wieder senkt. Dadurch ist das Sättigungsgefühl von kurzer Dauer und dem Gehirn wird wieder Hunger gemeldet. [11] Die Folge ist eine Schwankung der Energieversorgung des Gehirns, die einen Migräneanfall auslösen kann. [11,15] Auf längere Sicht besteht die Möglichkeit der Entstehung einer Arterienverkalkung oder von Diabetes sowie ein gesteigertes Schlaganfall-Risiko. [11]

- **Koffein** bewirkt eine Vasokonstriktion was zu einem höheren Blutdruck wie auch schnelleren Blutfluss führt. [11,65] Parallel dazu erhöht sich in den Zellen das Angebot an Sauerstoff. [11] Strukturell gesehen gehört Koffein zu den Methylxanthinen. [67] Der Wirkstoff, der in Cola, Tee, Kaffee, Kakao und Energydrinks vorkommt, aktiviert in den Zellen die Rezeptoren die normal die Ruhephase signalisieren und verhindert somit Müdigkeit. [11,67] Je mehr Koffein dem Körper zugeführt wird, desto weniger wirkt es, da das Gehirn die kontinuierliche Dosis an Koffein bemerkt und so eine Anpassung erfolgt. [11] Kommt es zu einem Entzug von Koffein kann die Folge Kopfschmerzen, Müdigkeit, Depressionen oder Übelkeit sein. [11,15] Koffein wird pharmakologisch und medizinisch als Droge angesehen. Der Wirkstoff kann kurzfristig im Nervensystem die Energiereserven aktivieren. [11] Diese anregende Wirkung des Koffeins wird deshalb schon länger ausgenutzt und als Arzneimittel eingesetzt. [11,66] Die Anwendung von der Kombination von Schmerzmitteln mit Koffein ist jedoch sehr kritisch zu betrachten, da die Gefahr einer Abhängigkeit besteht. Aus diesem Grund gibt es Patienten, die am Tag mehrere Schmerzmittel, die Koffein enthalten, einnehmen. Deshalb ist eine Monotherapie sinnvoller als die Einnahme von Mischpräparaten mit Koffein. Die Jugend, die häufig koffeinhaltige Getränke konsumiert, leidet durchschnittlich 2mal häufiger an Kopfschmerzen als Jugendliche ihrer Altersklasse die kein Koffein konsumieren [11] Kaffee, der in Maßen genossen wird, ist leistungssteigernd und ist eine sozial verträgliche Droge. Je nach Intensität schwankt der Koffeingehalt einer Tasse Kaffee zwischen 30 und 100 mg, wobei eine Tagesdosis von bis zu 200 mg Koffein ungefährlich ist. [11,66]
- **Natriumglutamat** wird häufig in Suppen, Tiefkühlkost, Saucen, Salatdressings, Kartoffelchips und einer großen Anzahl von konservierten Lebensmitteln als Geschmacksverstärker eingesetzt. [11,59] Diese Substanz kann das Auftreten von Beschwerden wie pulsierende Kopfschmerzen, Brustdruckschmerz, Erröten, Gesichts- und Bauchkrämpfe bedingen. [11] Da in der chinesischen Küche besonders viel Natriumglutamat verwendet wird, werden diese Beschwerden unter dem China Restaurant Syndrom zusammengefasst. [11,15] Patienten die an

Migräne leiden, sollten auf Speisen die mit Natriumglutamat gewürzt sind verzichten. [11]

- **Aminosäuren** stellen die Bausteine von Eiweiß dar und treten in unterschiedlicher Zusammensetzung in den Nahrungsmitteln auf. Bei Migränepatienten können manche dieser Aminosäuren in hoher Konzentration Migräneanfälle verursachen. [11] Vor allem wird die Aminosäure Tyramin als Migräneauslöser vermutet, da sie einen Mangel des Transmitters Noradrenalin bewirken kann und so die Gefäßregulationsmechanismen behindert. [11,92] Einen besonders hohen Tyramingehalt weisen Lebensmittel wie Zitrusfrüchte, gealterter Käse, Feigen, Nüsse, Rosinen, Hefeprodukte, Hering, und geräucherte Fleischwaren auf. [11,59] In der Schokolade ist neben Tyramin und Koffein zusätzlich noch die Aminosäure Phenylalanin enthalten, die in hoher Konzentration ebenfalls die Gefäßregulationsmechanismen im Zentralnervensystem stört und somit Kopfschmerzen verursachen kann. [11,15]
- Da Migräne nicht auf einer Nahrungsmittelallergie basiert, ist von einem sogenannten IgG-Antikörpertest zur Diagnose der Migräne und Kopfschmerzursache abzuraten. Diese Allergietests sind unnötig und kostenintensiv. Erhöhte IgG-Antikörperkonzentrationen beweisen keine Nahrungsmittelallergie, da der Körper auf exogene Proteine grundsätzlich mit einer Bildung von IgG-Antikörpern reagiert. Laut der Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie ist diese Immunantwort ganz natürlich und beweist keine Allergie auf spezifische Nahrungsmittel. [11]
- Kalte Speisen wie Eiscreme oder eisgekühlte Getränke können bei Migränepatienten ebenfalls zu Kopfschmerzen führen. [92]



### 8.1.2 Entspannungsmethoden

In der zeitgemäßen Behandlung von Kopfschmerzen und anderen Schmerzerkrankungen werden nicht nur Medikamente für eine Schmerzlinderung eingesetzt. [11] Ferner kommen verhaltensmedizinische Therapiemaßnahmen zum Einsatz, deren Wirksamkeit in vielen Studien belegt werden konnten. [11,15] Zu diesen speziellen Entspannungsverfahren zählen die Progressive Muskelrelaxation, mentale Entspannung, Tiefenentspannung durch Aktivatmung oder Imaginationstherapie. [4,11,15]

Die Progressive Muskelrelaxation wird besonders gern bei Migräne angewendet, da sich diese Methode in der Migräneprophylaxe als sehr effektiv erwiesen hat und leicht erlernbar ist. [11] Sie basiert auf einer aktiven Anspannung von bestimmten Muskelpartien, auf die nach kurzer Zeit eine Entspannung folgt. [4,69] Der dadurch erzielte Kontrast der Muskelanspannung führt zu einer intensiveren Wahrnehmung der Entspannung, als ohne vorangegangene Muskelanspannung. [69]

Die Mentale Entspannung entspricht der zeitgemäßen Form der Tiefensuggestion und führt zu einer Stabilisierung der Hirnaktivität. So kann die mögliche Auswirkung von plötzlichen Störungen auf die Gehirnaktivität blockiert werden und einer Migräneattacke vorbeugen. [11,55] Eine geringere Anfälligkeit für Störungen wird durch einen gleichmäßigen Tagesablauf und Entspannung erzielt, wodurch eine Synchronisation der Gehirnaktivität bewirkt werden kann. Eine Entspannungs-CD übermittelt durch Suggestion Hör- und Sehbilder, die die Grundregeln zum Erlangen eines regelmäßigen Tagesrhythmus und Prophylaxe von Störungen erläutern. [11]

Zu den neueren Entspannungsverfahren zählt die Tiefenentspannung durch Aktivatmung, die auf einer gezielten Anspannung und Entspannung der Atemmuskulatur basiert. [11,54] Zusätzlich werden relaxende multimediale auditive und visuelle Suggestionen vermittelt. Wichtig hierbei ist nicht nur die Entspannung selbst, sondern auch dass der Patient eine Synchronisierung der Gehirnsteuerungsmechanismen herbeiführen kann. [11]

Die Imaginationstherapie basiert auf der Vorstellung von Ereignissen durch Visualisierung vor dem geistigen Auge. [11] Diese Vorstellung von Bildern wird zu einer Veränderung im Körper verwendet. Die direkte Beeinflussung der Gehirnabläufe kann durch die lebhaft visuelle Vorstellung erzielt werden, indem diese Bilder Aktivitäten im Zentralnervensystem bewirken. [11,56] Um Störungen bei Migräne, Spannungskopfschmerzen und Rückenschmerzen aktiv beeinflussen zu können, sind diese spezifischen Visualisierungen entwickelt worden. [11]

### **8.1.3 Biofeedback-Therapie**

Das Ziel der Biofeedback-Therapie ist es, die Körperfunktionen aktiv steuern zu können, die üblicherweise nicht aktiv geregelt werden. [7,11] Mit diesem Verfahren wird eine spezifische Körperfunktion, die bei Kopfschmerzen häufig die Aktivität der Kopfmuskeln oder der Pulsschlag darstellt, gemessen. Auch die Messung des Durchmessers der Blutgefäße, wie auch die Geschwindigkeit des Blutes zählt zu den wissenschaftlichen Nachweisen. [10,11] Normalerweise werden die Ergebnisse der Messung über einen Bildschirm angezeigt, wobei sich die Anzeige ändert, sobald eine Veränderung der Körperfunktion registriert wird. [11] Durch dieses Feedback (Rückmeldung) der Körperfunktion ist ersichtlich, ob eine Muskelentspannung vorliegt oder ob der Pulsschlag gleichmäßig ist. [11,15] In einer weiterführenden Behandlung wird die direkte und aktive Beeinflussung der Körperfunktionen erlernt. [4,11] Wissenschaftliche Studien belegen die effektive Wirksamkeit der Biofeedback-Therapie in der Migräneprophylaxe. [9,11]

## 8.2 Medikamentöse Prophylaxe

Eine medikamentöse Migräneprophylaxe wird von der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft ab einer Attackenhäufigkeit von 6 Tagen pro Monat empfohlen. [52]

### 8.2.1 $\beta$ -Rezeptorblocker

Da  $\beta$ -Rezeptorblocker bezüglich Migräneprophylaxe eine gute Wirksamkeit und ebenfalls in der Langzeitanwendung eine gute Verträglichkeit aufweisen, zählen sie zu den Medikamenten 1. Wahl, wobei es internationale Unterschiede bezüglich der favorisierten Wirkstoffe gibt. [11,16] Ein Nachweis für die Migräne vorbeugende Wirksamkeit konnte für die Wirkstoffe Metoprolol, Propanolol, Nadolol, Timolol sowie Atenolol in placebokontrollierten Studien erbracht werden. [11,19] Es konnte jedoch kein Unterschied in der Wirkeffektivität der verschiedenen Substanzen dieser Wirkstoffgruppe eruiert werden. [11]

$\beta$ -Rezeptorblocker weisen eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Catecholaminen, insbesondere dem Isoprenalin, auf. [1] Der Substituent am Stickstoff, meist eine Isopropylgruppe, bewirkt bei den  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten die  $\beta$ -Rezeptor-Selektivität. Propanolol, ein nicht selektiver  $\beta$ -Rezeptor-Antagonist, ist strukturell den Phenoxypropanolamin-Derivaten zuzuordnen und weist eine hohe Kardioselektivität auf. [1,27] Durch die in die Seitenkette eingeschobene O-CH<sub>2</sub>-Brücke wird eine hohe Affinität der Wirkstoffe zu  $\beta$ -Adrenorezeptoren bewirkt. [1] Auch bei strukturellen Veränderungen, zum Beispiel die Substitution des Benzolrings, kommt es zu keinem Wirkverlust. Der Wirkstoff Metoprolol ist ein selektiver  $\beta$ -Rezeptor-Antagonist. [1,4]

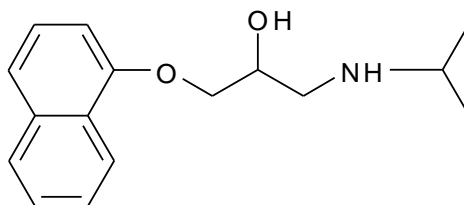


Abbildung 11: Propanolol

IUPAC: (RS)-1-Isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol

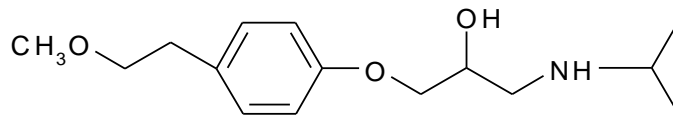


Abbildung 12: Metoprolol

IUPAC: (±)-1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-propan-2-ol

Die Substanzen unterscheiden sich in ihren pharmakodynamischen Eigenschaften, wie Subtypselektivität, membranstabilisierender Wirkung sowie intrinsische Aktivität. [1]

### **8.2.1.1 Wirkmechanismus**

Antagonisten der  $\beta$ -Adrenorezeptoren bewirken eine kompetitive Hemmung der  $\beta$ -Adrenorezeptoren. Die Hemmung an den  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren hebt die positiv chronotrope und inotrope Wirkung, die Catecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin auf das Herz ausüben, auf. [18,19] Die Hemmung von  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren hebt die relaxierende Wirkung an der glatten Muskulatur auf. Des Weiteren werden durch  $\beta$ -Rezeptorenblocker Effekte des Catecholaminstoffwechsels gehemmt. [19] Ebenso blockieren  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten die Blutgefäßdilatation, die vor allem durch  $\beta_2$ -Rezeptoren vermittelt wird. [1]

### **8.2.1.2 Pharmakokinetik**

$\beta$ -Adrenorezeptorenblocker unterscheiden sich in ihrer Pharmakodynamik, als auch in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Lipophilie stellt für die pharmakokinetischen Eigenschaften eine wichtige Rolle dar.

Hydrophile  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten werden nur teilweise resorbiert, lipophile  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten werden hingegen fast zur Gänze. [19] Nach oraler Einnahme liegt die Bioverfügbarkeit vieler  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten signifikant unter 100 %. Dies ist bei lipophilen Wirkstoffen, wie Propanolol, auf den First-

Pass-Effekt in der Leber und bei polaren Wirkstoffen, wie Atenolol, auf eine mäßige Resorption aus dem Darmtrakt zurückzuführen. Lipophile Wirkstoffe passieren die Blut-Hirn-Schranke gut und werden größtenteils metabolisiert. [1] Der Abbau von  $\beta$ -Rezeptorblockern ist weitgehend von der Struktur des aromatischen Molekülanteils abhängig. Bei vielen Substanzen dieser Wirkstoffgruppe ist die Hydroxylierung am Ring und die anschließende Kopplung vorrangig. [18] Bei bestehender Leberinsuffizienz kommt es zu einer verzögerten Elimination der lipophilen Substanzen. Die hydrophilen Wirkstoffe hingegen passieren die Blut-Hirn-Schranke kaum und werden ohne vorangegangene Metabolisierung renal eliminiert. Bei bestehender Niereninsuffizienz ist eine verzögerte Elimination zu erwarten. Die beiden Wirkstoffe Propranolol und Metoprolol stellen lipophile  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten dar. Die Eliminationshalbwertszeit von Propranolol beträgt etwa 3 Stunden, die von Metoprolol 4 Stunden. [1]

### **8.2.1.3 Dosierung**

Die Dosierung beläuft sich am Anfang der Therapie auf 80 mg Propranolol oder 100 mg Metoprolol, wobei eine Erhöhung der Dosis auf 160 mg Propranolol oder 200 mg Metoprolol bei guter Verträglichkeit möglich ist, wenn keine ausreichende Wirksamkeit erzielt wird. Wenn mit diesen Dosierungen ebenfalls keine Reduzierung der Migräneattacken erreicht werden kann, so muss in diesem speziellen Fall der betreffende Wirkstoff als unwirksam betrachtet werden. [11] Über mehrere Wochen erfolgt eine langsame Steigerung der Dosierung, was für eine gute Verträglichkeit von großer Bedeutung ist. [11,16] Die Tagesdosis kann individuell auf eine oder zwei Einnahmen verteilt werden. Kommt es bei der Einnahme von  $\beta$ -Rezeptorblockern zu Schlafstörungen, wird die Einnahme eines Präparates mit verlangsamter Wirkstofffreisetzung 1mal täglich am Morgen empfohlen. Die abendliche Einmaleinnahme des Medikaments wiederum wird bei niedrigem Blutdruck empfohlen. [11]

### 8.2.1.4 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen zentralnervöse Störungen wie Schwindel, Müdigkeit, und Schlafstörungen mit Alpträumen. [1,4] Gleichmaßen können gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen auftreten. [19] Auch werden Kältegefühl in den Gliedmaßen, Verlangsamung des Herzschlages sowie unerwünschte Blutdrucksenkung angeführt. [11,52]

Die  $\beta$ -Rezeptorblocker sind bei Herzinsuffizienz, Bradykardie, Asthma bronchiale, Atrio-ventrikulärer-Block II. oder III Grades, periphere Durchblutungsstörungen, und Sinusknotenerkrankungen kontraindiziert. [1,11,52] Bei Erkrankungen wie Diabetes, Depressionen, schwerer Leberinsuffizienz und Psoriasis besteht eine eingeschränkte Anwendung. [11,15,19]

### 8.2.2 Calcium-Antagonisten

In der Therapieempfehlung der American Academy of Neurology werden die Wirkstoffe Verapamil und Nimodipin als Mittel der 2. Wahl für die Migräneprophylaxe angeführt. Es liegt jedoch kein wissenschaftlicher Beweis für die Effektivität dieser beiden Wirkstoffe vor. [11]

Chemisch gesehen werden Calciumkanalblocker in 3 Gruppen unterteilt: erstens Dihydropyridine, zweitens Phenylalkylamine und drittens Benzothiazepine. Strukturell gesehen ist Verapamil ein Phenylalkylamin und weist einen kationisch-amphiphilen Charakter auf. Für die Bindung an den Calciumkanal ist der positiv geladene Stickstoff von großer Bedeutung. [18]

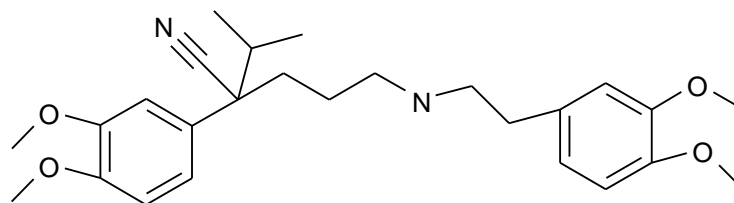


Abbildung 13: Verapamil

IUPAC: (RS)-2-Isopropyl-2,8- bis(3,4-dimethoxyphenyl)- 6-methyl-6-azaocantitril

Verapamil bewirkt eine Dilatation der arteriellen Blutgefäßmuskulatur. [1] Als Hydrochlorid ist die Substanz in Wasser löslich. Die Plasmaeiweisbindung beträgt etwa 90 %. Wegen einer verstärkten Wirkung auf das Herz ist die gleichzeitige Einnahme von Verapamil und  $\beta$ -Rezeptorblockern kontraindiziert. [18]

Jedoch ist die Wirksamkeit von Flunarizin in der Vorbeugung von Migräneattacken erwiesen, wobei der genaue Wirkmechanismus unklar ist. [11,16] Flunarizin zeigte in Vergleichsstudien mit Propranolol eine ähnliche Wirksamkeit, wobei die effektive Dosis bei 5 mg und 10 mg lagen und eine langsame Erhöhung der Dosis normalerweise nicht notwendig ist. [4,11] In der Praxis wird der Wirkstoff Flunarizin im Gegensatz zu den  $\beta$ -Rezeptorblockern seltener eingesetzt, da ein unvorteilhaftes Nebenwirkungsprofil besteht. Bei Kontraindikation oder schlechter Verträglichkeit von  $\beta$ -Rezeptorblockern wird auf die Ersatzsubstanz Flunarizin zurückgegriffen. [11]

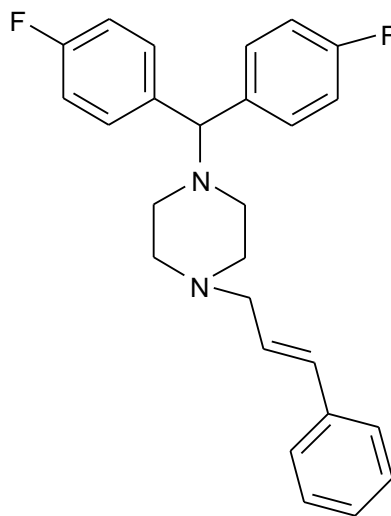


Abbildung 14:Flunarizin

IUPAC: 1-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]piperazin

Flunarizin darf nicht bei depressiven Syndromen, Morbus Parkinson oder Vorliegen eines Schlaganfalles angewendet werden. [11,15] Beschwerden wie Müdigkeit, Benommenheit, merkliche Gewichtszunahme oder gesteigerter Appetit sind typische Nebenwirkungen. Bei der Langzeittherapie mit Flunarizin kann es auch zu schwerwiegenden Problemen in Form von depressiven Verstimmungen und Bewegungsstörungen, wie Zittern kommen. [11]

### 8.2.3 Antidepressiva

Der Wirkstoff Amitriptylin ist zur Migränetherapie in Deutschland nicht zugelassen, wird aber von der American Academy of Neurology als bedeutendstes Mittel der 1. Wahl angeführt. Lediglich für die Schmerztherapie besteht eine Zulassung für Amitriptylin. [11] In der Gruppe der Antidepressiva wurde in Studien ausschließlich für Amitriptylin eine Wirksamkeit in der Migränebehandlung nachgewiesen. [11,16] Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer oder andere trizyklische Antidepressiva werden als Mittel der 3. Wahl eingestuft. [11]

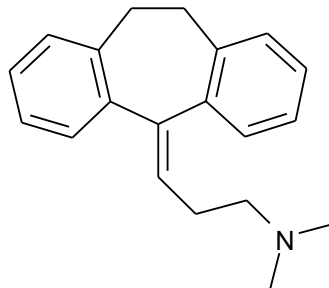


Abbildung 15: Amitriptylin

IUPAC: 3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)-N,N-dimethylpropylamin

#### 8.2.3.1 Wirkmechanismus

Amitriptylin ist ein nicht-selektiver Monoamino-Wiederaufnahme-Inhibitor. Primär wird durch diesen Wirkstoff die neuronale Wiederaufnahme der beiden Monoamine 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) und Noradrenalin gehemmt. Dies erfolgt durch die Hemmung der entsprechenden Transporter. Aufgrund der erhöhten Monoaminokonzentration im synaptischen Spalt, kommt es zu einer verstärkten serotonergen und noradrenergen Übertragung. Die Noradrenalinwiederaufnahme wird bevorzugt von trizyklischen Antidepressiva gehemmt, die am Stickstoff der Seitenkette nur eine Methylgruppe aufweisen. Trizyklische Verbindungen dieser Wirkstoffgruppe, die 2 Methylgruppen am



Stickstoff binden, hemmen die Wiederaufnahme der beiden Monoamine etwa in gleichem Ausmaß. [1]

### **8.2.3.2 Pharmakokinetik**

Trizyklische Antidepressiva weisen eine hohe Lipophilie auf. Die Wirkstoffe werden gut und schnell resorbiert und haben nach oraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von etwa 50 %. Ebenfalls liegt eine hohe Plasmaeiweißbindung von etwa 90 % vor. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch Metabolisierung über die Niere, wobei als Hauptmetabolit das Nortriptylin zu nennen ist. [1,19] Nortriptylin entsteht beim Stoffwechsel durch Demethylierung von Amitriptylin. [18] Zu den hier stattfindenden Biotransformationsreaktionen zählen unter anderem N-Oxidationen, Glucuronid-Konjugationen, Hydroxylierungen und Demethylierungen. [19]

### **8.2.3.3 Dosierung**

Die notwendige Zieldosis beläuft sich auf 50 bis 75 mg Amitriptylin, wobei die langsame Erhöhung der Dosis von 10 mg bis 25 mg wöchentlich erfolgen sollte. Bei gleichzeitigem Bestehen von Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp, Schlafstörungen oder einer Depression, wird die Anwendung von Amitriptylin besonders empfohlen. Ebenso ist eine Anwendung dieses Antidepressivums zu erwägen, wenn eine hochfrequente Migräne besteht und eine alternative Möglichkeit zur Prophylaxebehandlung mit  $\beta$ -Rezeptorblockern gesucht wird. [11]

### **8.2.3.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen**

Zu den unerwünschten Wirkungen unter der Einnahme von Amitriptylin zählen Obstipation, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme und Beschleunigung des Herzschlages. Weniger häufig treten dagegen Muskelzittern, Schwindel,

Sehstörungen, Störungen der Erregungsleitung, Harnverhalten, Störungen der Blutdruckregulation, sexuelle Störungen oder Glaukomauslösung auf.

Die Anwendung von Amitriptylin ist bei Engwinkelglaukom, Ileus, Pylorusstenose, akutes Harnverhalten, Prostatavergrößerung mit Restharnbildung und schweren Überleitungsstörungen des Herzens kontraindiziert. [11,19] Einschränkungen bezüglich der Anwendung bestehen bei schweren Funktionsstörungen der Leber, vorgeschädigtem Herz, gesteigerter Krampfbereitschaft, schwere Nierenschädigung, Prostatavergrößerung ohne Restharnbildung und Blutbildungsstörungen. [11]

#### **8.2.4 5-HT-Rezeptor-Antagonisten**

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist ein bedeutender Neurotransmitter und ist an vielen zentralnervösen Funktionen beteiligt. Der Abbau erfolgt über die Monoaminoxidase durch oxidative Desaminierung. Bis jetzt konnten 14 unterschiedliche Serotonin-Rezeptoren identifiziert werden. Zur Migräneprophylaxe werden unter anderem Serotonin-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt. [1]

Zu dieser Wirkstoffgruppe zählen Methysergid, Pizotifen und Lisurid. [11] Allen drei Substanzen gemeinsam ist eine große Affinität zu 5-HT<sub>2A/2B</sub>-Rezeptoren. Zusätzlich ist Pizotifen ein stark affiner H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist, Methysergid ein partieller 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoragonist und Lisurid ein 5-HT<sub>1A</sub> und D<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonist. [1]

Die Wirksamkeit von Methysergid als Migräneprophylaktikum ist erwiesen und auch in Studien konnte eine ähnliche Wirkung im Vergleich mit Propranolol und Flunarizin belegt werden. Da Methysergid in der Langzeittherapie eine schlechte Verträglichkeit aufweist, wird das Medikament nur mehr in einzelnen Fällen eingesetzt. Ebenso besteht bei der Langzeittherapie das Risiko von Bindegewebsverwachsungen, was das Hauptproblem bei darstellt.

Die Einnahme wird auf 3 Einzeldosen verteilt, wobei die Zieldosis 3 bis 6 mg beträgt und die langsame Steigerung der Dosis alle 3 Tage zu je 1 mg erfolgt. Um das Risiko einer Bindegewebsverwachsung zu minimieren, muss Methysergid nach etwa 3 bis 4 Monaten ausgeschlichen werden und eine Einnahmepause von

mindestens 4 Wochen eingehalten werden. [11] Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen Benommenheit, Schwindel, Übelkeit, Konzentrationsstörungen, Gewichtszunahme und Wassereinlagerung. [4,11] Die gleichzeitige Anwendung von Mutterkornalkaloiden oder Triptanen zur Therapie eines akuten Migräneanfalls und die Vorbeugung mittels Methysergid ist zu meiden, um mögliche Durchblutungsstörungen zu verhindern. [11]

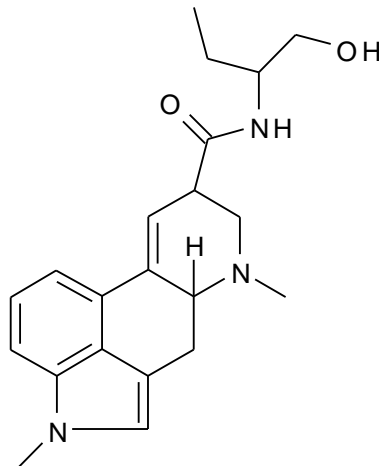


Abbildung 16: Methysergid

IUPAC: 1-Methyl-D-lysergsäure-(1-hydroxybut-2-yl)amid

Die Wirksamkeit von Pizotifen ist ebenfalls durch placebokontrollierte Studien wie auch Vergleichsstudien mit Methysergid erwiesen, jedoch gibt es keine Gegenüberstellung mit Betarezeptorblockern. [11] Pizotifen wird in der Praxis aufgrund der Nebenwirkungen wie Appetitsteigerung und Müdigkeit jedoch nicht sehr oft eingesetzt. [1,11] Die Dosis beträgt 0,5 mg auf 3 Einzeldosen verteilt, wobei die langsame Steigerung der Dosis alle 3 Tage um 0,5 mg erfolgt. [11]

In Studien konnte die Wirksamkeit von Lisurid nicht ausreichend belegt werden. [4,11] Die Zieldosis beträgt 0,025 mg Lisurid aufgeteilt auf 3 Einzeleinnahmen, wobei die Aufdosierung stufenweise alle 3 Tage mit je 0,025 mg erfolgt. Schwindel und Übelkeit treten häufig als Nebenwirkungen auf, während bei höherer Dosierung Halluzinationen, paranoide Reaktionen, Verwirrungszustände und Albträumen auftreten können. Das Risiko von Bindegewebsverwachsungen ist ebenso wie bei Methysergid gegeben. Nach spätestens 1 Jahr sollte eine

Anwendungspause durchgeführt werden. [11] Lisurid ist bei arteriellen Durchblutungsstörungen, KHK, Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. [4,11] Lisurid ist als Migräneprophylaktikum obsolet [11]

### **8.2.5 Nichtsteroidale Antiphlogistika**

Eine leichte vorbeugende Wirkung bei Migräne ist durch die kontinuierliche tägliche Anwendung von 300 mg Acetylsalicylsäure zu erzielen. [9,11] Die Migräne stellt jedoch nicht die Hauptindikation dar, es wird eher bei Patienten die häufig an schweren Migräneattacken leiden eingesetzt, um einen migränösen Infarkt vorzubeugen. Aber auch hier greift man normalerweise auf effektivere Medikamente in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe zurück. [11] Bei der Einnahme von Acetylsalicylsäure kann es zu Nebenwirkungen im Bereich des Gastro-Intestinal-Traktes wie Magenblutungen, Magengeschwüren und Magenschmerzen kommen [9,11] Ebenfalls können Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Sehstörungen, Müdigkeit oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Eine Einnahmebeschränkung besteht für Acetylsalicylsäure bei Kindern und Jugendlichen, die an fieberhaften Erkrankungen leiden, da das Risiko eines Reye Syndroms besteht. Bei Magen-Darm-Blutungen und Blutungsneigung ist die Anwendung von Acetylsalicylsäure kontraindiziert.

Ebenfalls konnte in Studien die Wirksamkeit von Naproxen, das wie die Acetylsalicylsäure zu den nichtsteroidalen Antiphlogistika zählt, belegt werden. [11] Naproxen wird zur Kurzzeitprophylaxe der menstruell bedingten Migräne und zur Behandlung der Wiederkehrkopfschmerzen eingesetzt. [9,11] Die Dosis für eine effektive Wirkung liegt bei 500 bis 1100 mg Naproxen. [9,11,15]

Bei der täglichen Einnahme von Acetylsalicylsäure und Naproxen ist darauf hinzuweisen, dass die Gefahr eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes besteht. [11]

## 8.2.6 Weitere mögliche Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe

- In den vergangenen Jahren stellte man fest, dass die **Valproinsäure** ein gut wirksames Mittel zur Migräneprophylaxe darstellt. [4,11] Dies ist durch mehrere placebokontrollierte Studien erwiesen. [11] Ursprünglich wird diese Substanz als Antiepileptikum eingesetzt. [4] Die Wirkung der Valproinsäure ist vergleichbar mit der der  $\beta$ -Rezeptorblocker. Aufgrund der zum Teil schwerwiegenden oder gar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Leberfunktionsstörungen, ist die Anwendung der Valproinsäure nur sehr überlegt zu empfehlen. Trotz effektiver Wirkung ist die Valproinsäure momentan nur als Reservesubstanz zu erachten. [11] In Österreich ist das Mittel für die Migräneprophylaxe unter dem Namen Convulex<sup>®</sup> zugelassen. [52]
- **Topiramate** weist eine prophylaktische Wirksamkeit auf, und scheint eine Alternative für Patienten zu sein, die an häufiger und chronischer Migräne leiden. Bei der Einnahme von Topiramate kommt es, anders als bei den übrigen Migräneprophylaktika zu einer Gewichtsreduktion. [11,16]  
Der exakte Wirkmechanismus von Topiramate bei der Migräne ist noch nicht aufgeklärt. Die Hauptindikation findet dieser Wirkstoff in der dauerhaften Epilepsitherapie, wo er schon längere Zeit zu den Standardmedikamenten zählt. Zur Vorbeugung der Migräne liegt die Tagesdosis bei 50 bis 200 mg Topiramate und kann auf einmal oder aufgeteilt auf 2 Dosen eingenommen werden. Die ideale Dosis beträgt 100 mg Topiramate. Im Allgemeinen weist das Medikament eine gute Verträglichkeit auf. [11]  
Als harmlose Nebenwirkungen treten leichte Kribbelempfindungen oder leichte Geschmacksveränderungen auf. [11,16] Während der Einnahme von Topiramate sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, um der Bildung von Nierensteinen entgegen zu wirken. Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen dosisabhängig. Während des Therapieverlaufs sollten in 6 wöchigen Abständen regelmäßige Leberwertkontrollen durchgeführt werden. [11]

- Zur Migräneprophylaxe wird ebenfalls **Magnesium** eingesetzt, wobei die Wirkung im Gegensatz zu den Standardpräparaten, wie  $\beta$ -Rezeptorblocker, nicht so effektiv ist. [9,11] Während der Schwangerschaft ist Magnesium neben den  $\beta$ -Rezeptorblockern das einzige Mittel, das zur Migräneprophylaxe zugelassen ist. [11]
- **Vitamin B12**, auch unter dem Namen Riboflavin bekannt, zeigte in Studien eine deutliche Wirkung bei einer Dosierung von 2 x 200 mg täglich. Die in Deutschland erhältlichen Riboflavinpräparate enthalten jedoch meist nur 10 mg Wirkstoff und so ist eine individuelle Herstellung eines Apothekenrezepturarzneimittels durch den Apotheker erforderlich. Normalerweise werden Kapseln zu je 100 mg Riboflavin hergestellt, wobei über 3 Monate hinweg täglich 2 Kapseln jeweils morgens und abends eingenommen werden. [11]

### 8.2.7 Petasites hybridus Extrakt

Petasites hybridus, die gemeine Pestwurz, zählt zur Gruppe der Asteraceen (Korbblütler) und ist mehrjährig. [16,70] Die Pflanze wird zwischen 25 und 35 cm hoch und ist mit herzförmigen Blättern mit glattem Rand ausgestattet. [70] Die roten Korbblüten stehen in einer Traube und erscheinen bereits zwischen März und Mai. Die gemeine Pestwurz kommt in Mittel- und Südeuropa vor und ist bevorzugt an Teichufern, feuchte, kalkhaltige Wiesen und am Rande von Fließgewässern angesiedelt. [70,95]



Abbildung 17: Petasites hybridus

Die Hauptinhaltsstoffe stellen die Sesquiterpenester wie Isopetasin, Neopetasin und Petasin dar. Weitere Inhaltsstoffe sind Pyrrolizidin-Alkaloide vom 1,2 ungesättigten Necin-Typ, Gerbstoffe, ätherische Öle und Schleimstoffe. [26,71] Die Pyrrolizidin-Alkaloide sind aufgrund ihrer möglichen kanzerogenen Wirkung nicht erwünscht, weshalb man besondere Züchtungs -und Extraktionsverfahren entwickelte.

Es wird angenommen, dass die Sesquiterpenverbindungen für die analgetische, spasmolytische und Leukotrien-Biosynthese hemmende Wirkung verantwortlich sind. [26]

Nach wie vor besteht eine große Nachfrage für pflanzliche Wirkstoffe zur Vorbeugung von Migräne. Diese Wirkstoffe werden in Studien einer Wirkungs- und

Verträglichkeitsprüfung unterzogen. *Petasites spissum* und *Tanacetum parthenium* stellen pflanzliche Migräneprophylaktika dar, wobei für *Tanacetum parthenium* in Studien keine effektive Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte.

[11] Die deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft empfiehlt zur Migräneprophylaxe die Anwendung von Pestwurz-Extrakt. [73]

Die Wirksamkeit von *Extractum Radix Petasitis spissum* in der Migräneprophylaxe konnte in einer internationalen Studie belegt werden. [11,16] Bei einer Tagesdosierung von 100 bis 150 mg Pestwurzextrakt konnte die Attackenhäufigkeit um 40 bis 60 % reduziert werden, und bei 50 bis 70 % minimierte sich die Anzahl der Migräneanfälle mindestens um die Hälfte. Die Ergebnisse der Studie sind mit anderen empfohlenen Medikamenten zur Migräneprophylaxe vergleichbar. Der *Extractum Radix Petasitis spissum* weist eine gute Verträglichkeit auf und kann sogar bei der Altersgruppe der 6 bis 17 jährigen eingesetzt werden, die häufiger an ausgeprägten Migräneanfällen leiden. [11] Der Extrakt der Pestwurz (*Petadolex*<sup>®</sup>) ist in Österreich nicht zugelassen bzw. nur mehr via Internet oder in einer internationalen Apotheke erhältlich. [11,52] Die im Juli erloschene Zulassung für das Präparat *Petadolex* ist auf die Änderung des Extraktionsmittels von Dichlormethan zu CO<sub>2</sub> zurückzuführen. Nun fordert das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine vollständige Neuzulassung. [73]



## **9. Therapie der Migräne**

Für eine erfolgreiche Therapie der Migräne ist die richtige Diagnose Grundvoraussetzung. Ist die Diagnose der Migräne sicher, so können effektive Therapieverfahren angewendet werden, die sich in kontrollierten wissenschaftlichen Studien bei der Migränebehandlung bewährt haben. [9,11] Je nach Kopfschmerzintensität richtet sich die Therapie des Migräneanfalls. Hierbei unterscheidet man, ob es sich um eine Ankündigung einer Migräne, einen leichten oder schweren Migräneanfall handelt. Eine Notfallbehandlung wird vom Arzt durchgeführt. Ebenso gibt es Unterschiede bei der Behandlung des Migräneanfalls, wenn dieser länger als 3 Tage andauert. [11] Da oral eingenommene Präparate während dem Migräneanfall, aufgrund einer verzögerten Entleerung des Magens, in geringerem Ausmaß resorbiert werden, ist die Anwendung von motilitätssteigernden Antiemetika zu empfehlen. [18]

### **9.1 Allgemeine Maßnahmen**

Aufgrund der plötzlichen Fehlsteuerung und des Energiemangels ist das Gehirn des Migränepatienten erschöpft. Jegliche Sinneseindrücke können dabei als schmerzhaft und auch unangenehm empfunden werden. [11]

Deshalb ist eine Reizabschirmung das erste, was bei der Migräneanfallstherapie einzuleiten ist. [11,19] Der Rückzug in einen ruhigen, verdunkelten Raum sowie Entspannungsverfahren werden hierfür angeraten. [9,11]

Vielen Betroffenen ist es im Alltag, z. B. aus beruflichen Gründen, nicht möglich eine Reizabschirmung durchzuführen. Dadurch kommt es zu einer verfrühten sowie übermäßigen Einnahme von Medikamenten, was zu einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz führen kann.

Die Anwendung von Entspannungsverfahren kann die Stabilisierung der Nervenfunktionen positiv unterstützen sowie den Erfolg der Behandlung beschleunigen.

Bei der Behandlung eines akuten Migräneanfalls sollten Reizabschirmung sowie Entspannungsinduktion immer zu den ersten Maßnahmen zählen. [11]

## **9.2 Medikamentöse Behandlung bei Ankündigungssymptomen**

Ankündigungssymptome einer Migräne wie Hyperaktivität, gesteigerter Appetit oder Stimmungsschwankungen, sind vielen Migränepatienten bekannt. Sie treten bis zu 72 Stunden vor dem Migränebeginn bei über einem Drittel der Patienten auf. Als Grund dieser Beschwerden wird eine Störung der Nervenfunktion, die im Mittelhirn lokalisiert ist, angesehen

Der Ausbruch eines Migräneanfalls kann durch die Einnahme von 500 mg Acetylsalicylsäure in Form einer Brausetablette und 30 mg Domperidon als Tablette vermieden werden. Diese Maßnahme wird vor allem Patienten, die ihre Symptome vor einem Migränebeginn kennen und einen Migräneanfall vorausahnen können, empfohlen. [11]

## **9.3 Medikamentöse Maßnahmen bei einem leichten Migräneanfall**

Leichte Migräneanfälle grenzen sich von schweren Migräneanfällen durch langsamen Beginn der Kopfschmerzen, schwache bis mittelstarke Kopfschmerzen, gering ausgeprägte oder fehlende Aura-Symptome sowie leichte Übelkeit ohne Erbrechen, ab. [11] Bei leichten Migräneanfällen wird die Behandlung mit einer Kombination aus Analgetikum und Antiemetikum gegen die Übelkeit empfohlen. [4,11] Bei der Ankündigung eines Migräneanfalls wird die Einnahme von 20 mg Metoclopramid als Tropfen oder Zäpfchen empfohlen. [11] Der Wirkstoff Metoclopramid bewirkt einen Antagonismus an Dopamin-(D<sub>2</sub>)Rezeptoren. [18] Anstatt Metoclopramid kann auch 20 mg des Antiemetikums Domperidon eingenommen werden, das aufgrund geringer Nebenwirkungen gern bei Kindern eingesetzt wird. [11]

Die Gabe dieser motilitätssteigernden Antiemetika ist sinnvoll, da dadurch gezielt Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen reduziert werden, sowie die Magen-Darm-Tätigkeit normalisiert wird. [11,19] In der Folge kann das Analgetikum verbessert sowie beschleunigt aufgenommen werden. Deshalb erweist sich ein Einnahmeabstand von 15 Minuten zwischen Antiemetikum und Analgetikum als sinnvoll. Jedoch kann sofort ein Schmerzmittel eingenommen werden und auf ein Antiemetikum verzichtet werden, wenn keine Übelkeit oder Brechreiz besteht. [11]

### 9.3.1 Nicht-Opioidanalgetika

Zur Behandlung von leichten Migräneanfällen haben sich Analgetika wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol, Diclofenac, Phenazon, Naproxen sowie Novaminsulfon (Metamizol) bewährt. [11,19] Diese Wirkstoffe zählen zu den Nicht-Opioidanalgetika, die in 3 Gruppen eingeteilt werden. [1,19]

Die erste Gruppe stellen die nichtsteroidalen Antiphlogistika dar, die auch als saure antipyretische-antiphlogistische Analgetika bezeichnet werden, zu denen die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naproxen und Diclofenac zählen. Ihnen gemeinsam ist ein schwach saurer Charakter ( $pK_a = 3,5$  bis  $5$ ) sowie eine hohe Plasmaproteinbindung. Für die Entzündungshemmung spielen beide Eigenschaften eine wichtige Rolle.

Zur zweiten Gruppe gehören die nicht sauren antipyretischen Analgetika wie z. B. Paracetamol, Phenazon und Metamizol. [1] Die Einteilung dieser Wirkstoffgruppe erfolgt aufgrund ihrer Struktur in Pyrazolone, zu denen Phenazon zählt und in Anilide, zu denen man Paracetamol zählt. Sie weisen keinen sauren Charakter und nur eine geringe Plasmaproteinbindung auf. [1] Der Wirkmechanismus ist noch nicht gänzlich aufgeklärt. Die Stoffe dieser Gruppe passieren schnell die Blut-Hirnschranke und blockieren die Freisetzung von Prostaglandinen, die durch nozizeptive Reize hervorgerufen wird, in übergeordneten zentralnervösen Zentren und auf Rückenmarksebene. [19]

Die dritte Gruppe stellen Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung dar. Für die Therapie von Migräne haben sie jedoch keine Bedeutung. [1]

Eicosanoide werden aus der Arachidonsäure und einigen anderen Fettsäuren gebildet. Diese stark wirksamen Gewebshormone lassen sich in Prostaglandine und Leukotriene einteilen. [7] Die Synthese von Prostaglandinen, Prostacyclin und Thromboxan, die zu den Prostanoiden zählen, wird durch das Enzym Cyclooxygenase katalysiert. [7,19] Es existieren mindestens 2 Isoformen dieses Enzyms, Cyclooxygenase eins und zwei. [1,7] Die Prostaglandine sind durch eine Alkyl- und Carboxylseitenkette sowie einem Cyclopentanring gekennzeichnet. [1]

Die für die Entstehung von Fieber, Entzündungsmerkmale und Schmerzen verantwortlichen Prostaglandine, werden über die Cyclooxygenase gebildet. [7,19] Die Prostaglandine, die über Cyclooxygenase 1 synthetisiert werden, bewirken eine Erhöhung der Nierenperfusion, Magenschleimproduktion, Wehentätigkeit, oder eine verminderte Magensäureproduktion. Das Nebenwirkungsprofil der Nicht-Opioidanalkgetika ergibt sich aus der Hemmung der Cyclooxygenase 1. [7]

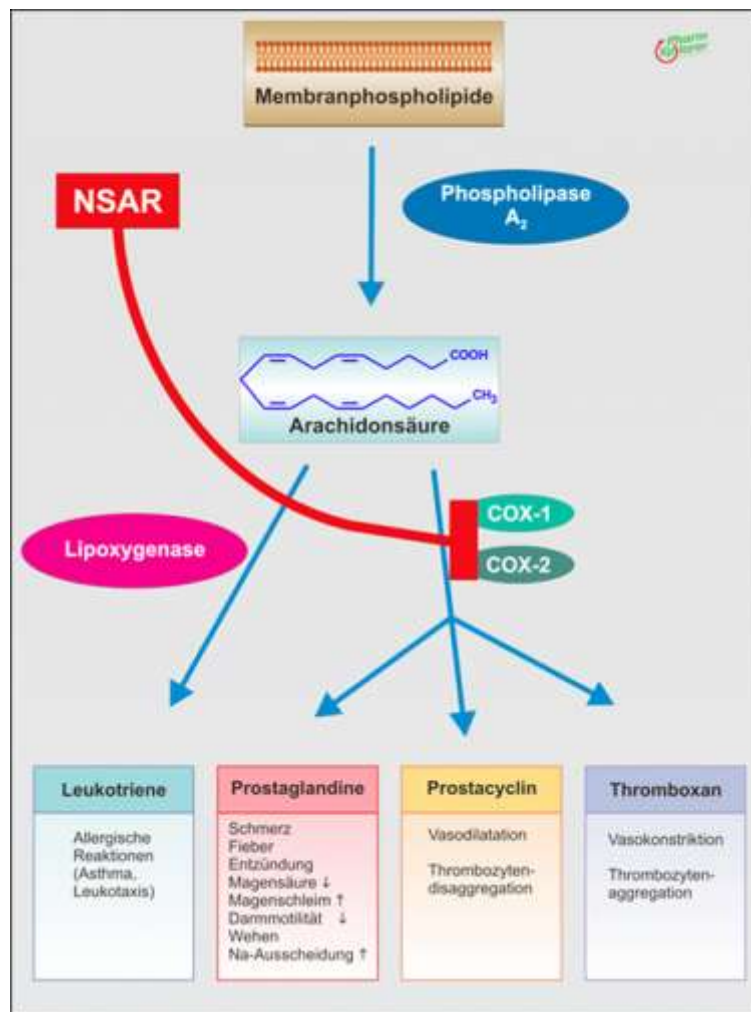


Abbildung 18: COX-Hemmung durch NSAR

### 9.3.1.1 Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure ist ein Derivat der Salicylsäure, die ursprünglich aus dem Saft der Weidenrinde gewonnen wurde. Die Weide, *Salix alba*, gehört zur Familie der Salicaceae (Weidengewächse). Der Saft des Baumes diente vor der

industriellen Erzeugung vielen Menschen zur Behandlung ihrer Kopfschmerzen. [11] Die synthetische Herstellung eines reinen Wirkstoffes gelang erstmals dem Chemiker Felix Hoffman im Jahre 1897. [28] Die Herstellung von Acetylsalicylsäure erfolgt durch die Kolbe-Schmitt Reaktion, bei der Phenol in der ortho-Position durch Kohlenstoffdioxid carboxyliert wird. Um eine bessere Verträglichkeit zu erzielen, wird die dabei entstandene Salicylsäure (o-Hydroxybenzoesäure) an der phenolischen Hydroxylgruppe verestert. [19,91] Jedoch ist der gebildete Phenolester sehr hydrolyseempfindlich. [72] Die Substanz ist unter dem Markennamen Aspirin oder ASS bekannt und hat unter den rezeptfreien Analgetika wahrscheinlich die größte schmerzlindernde Wirkung. Weltweit ist es das häufigste Medikament, das bei Migräne eingesetzt wird. [11]

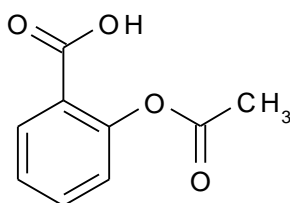


Abbildung 19: Acetylsalicylsäure  
IUPAC: 2 Acetoxybenzoesäure

#### **9.3.1.1.1 Wirkung und Wirkmechanismus**

Die Acetylsalicylsäure (Trivialname für 2 Acetoxybenzoesäure) gehört zur Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Strukturell wird der Wirkstoff den Salicylaten zugeordnet. Sie wirkt antiphlogistisch, antipyretisch, analgetisch wie auch thrombozytenaggregationshemmend. [1,91] Die Blockierung der Entzündungsvorgänge sowie die Hemmung der gesteigerten Schmerzempfindlichkeit zählen zu den wichtigsten Wirkungen dieser Substanz. [11]

Der Wirkmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase1 (COX1) und Cyclooxygenase2 (COX2) durch Acetylierung. [91] Die COX1 wird durch die Acetylsalicylsäure am Serinrest in Position 530 acetyliert.

Bei COX2 hingegen erfolgt die Acetylierung am Serinrest in Position 516 [19] Diese Acetylierung bewirkt, dass die Arachidonsäure nicht mehr an das aktive Zentrum des Enzyms binden kann, wodurch das Enzym dauerhaft inaktiv wird. Die Hemmung von COX1 ist stärker ausgeprägt als die bei COX2. Die LD<sub>50</sub> beträgt bei Acetylsalicylsäure 20 g bis 30 g. [28]

#### **9.3.1.1.2 Pharmakokinetik**

Nach oraler Anwendung wird der Wirkstoff schnell und fast komplett resorbiert. [1,19] Der rasche Wirkeintritt sowie das Risiko gastraler Nebenwirkungen sind auf die Resorption im Magen zurückzuführen. Der Wirkstoff unterliegt, sowohl im Magen-Darm-Trakt als auch in der Leber, einer präsystemischen Metabolisierung. [1] Teilweise kommt es bereits in der Schleimhautpassage zur Abspaltung des Acylrestes. Die durch die Abspaltung des Acetyl-Restes entstandene Salicylsäure wirkt ebenso analgetisch und wird nach einer weiteren Esterhydrolyse zu Ether- und Esterglucoronide, wie auch zu Salicylsäureglycinat metabolisiert. [19] Die orale Bioverfügbarkeit der Acetylsalicylsäure beträgt etwa 70 %. Die entstandenen Metabolite der Acetylsalicylsäure werden renal ausgeschieden. [1]

#### **9.3.1.1.3 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind meist nicht stark ausgeprägt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit und Erbrechen. Schwerwiegendere Beschwerden wie z. B. Magen-Darm-Ulcera mit Magenblutungen sind auch möglich.

Damit eine schnelle sowie sichere Aufnahme in den Magen-Darm-Trakt gewährleistet ist, sollte die Acetylsalicylsäure in Form einer Brauselösung oder einer Kautablette genommen werden. Wenn bei der Einnahme einer Tablette nicht ausreichend Wasser getrunken wird, so verbleibt das Medikament zu lange im Magen, wird nicht vom Darm aufgenommen und kann dort zu unerwünschten Nebenwirkungen in Form von Magenschmerzen führen. [11]

Die Dosierung für die effektive Wirkung beläuft sich bei Jugendlichen auf 500mg, und bei Erwachsenen auf 1000 mg bis 1500 mg Acetylsalicylsäure. [11,18] Eine Besserung der Kopfschmerzen ist etwa nach 20 bis 60 Minuten zu erwarten. Für die Wirkung ist es von großer Bedeutung, dass der Wirkstoff möglichst rasch den Wirkort in ausreichendem Maß erreicht. [11]

Das Medikament kann bei Ankündigungssymptomen sowie während des Aurastadiums eingenommen werden, wodurch die Kopfschmerzphase aufgehalten werden kann. Ebenso können damit verbundene Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Phonophobie oder Photophobie effektiv reduziert werden. Somit kann auf die Einnahme eines Antiemetikums verzichtet werden und eventuelle, dadurch auftretende, Nebenwirkungen werden so verhindert. Bei Patienten, bei denen Triptane z. B. aufgrund einer Gefäßerkrankung kontraindiziert sind, kann Acetylsalicylsäure angewendet werden. [11]

### 9.3.1.2 Paracetamol

Paracetamol gehört zur Gruppe der Nichtopioid-Analgetika und zählt aufgrund seiner Struktur zu den Aniliden bzw. Anilin-Derivaten. [19,95] Paracetamol besitzt keinen sauren Charakter und weist nur eine geringe Plasmaeiweißbindung von etwa 30 % auf. [1,19]

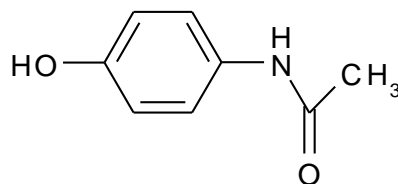


Abbildung 20: Paracetamol  
IUPAC: 4-Hydroxyacetanilid

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt, doch ist bekannt, dass Paracetamol in therapeutischen Dosen die Cyclooxygenase hemmt. Paracetamol weist eine gute antipyretische, analgetische sowie leicht antiphlogistische Wirkung auf. [18]

Paracetamol wird nach oraler Einnahme schnell und zur Gänze aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 2 und 3 Stunden. Die Substanz wird hauptsächlich über Metabolisierung eliminiert, wobei Sulfat (30 %) und Glucuronid (55 %) als Hauptmetaboliten zu nennen sind. Paracetamol wird nur zu etwa 3 % bis 4 % unverändert renal ausgeschieden. [1,19]

Paracetamol ist bei schweren Nieren- und Leberschäden sowie genetisch bedingtem Defizit an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, woraus eine verminderte Verfügbarkeit von Glutathion resultiert, kontraindiziert. [1]

#### **9.3.1.2.1 Dosierung und Einnahmeempfehlung**

Dieser Wirkstoff ist als Analgetikum besonders für Kinder geeignet und ist in Form von Zäpfchen, Brausegranulat, Tropfen, Saft oder Kautabletten verfügbar. Die Dosierung bei Kindern beträgt 500 mg und bei Erwachsenen 1000 mg. [11,19] Bei Kindern ist darauf zu achten, dass eine Tageshöchstdosis von 50 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten wird. [19] Der Wirkeintritt ist etwa nach 30 bis 60 Minuten zu erwarten. [11,19]

#### **9.3.1.2.2 Metabolisierung und Toxizität von Paracetamol**

Paracetamol weist bei höheren Dosen über 10 g eine hepatotoxische Wirkung auf. [1] Jedoch kann bereits eine Dosierung um 6 g bei Patienten mit vorgeschädigter Leber, z. B. durch Alkohol, zu Problemen führen. [19]

Die hepatotoxische Wirkung ist auf eine Bindung reaktiver Paracetamol-Metaboliten, wie das N-Acetyl-p-benzochinonimin, an Leberzellproteine zurückzuführen. [1,19] Diese reaktiven Metabolite werden bei einer normalen Dosierung durch Bindung an Glutathion in ungiftige Konjugate überführt. Durch



partielle Hydrolyse der Glutathion-Tripeptidkette und darauf folgende Acetylierung des Cysteinrestes entsteht aus dem Konjugat die Mercaptursäure, welche zu 4 % über die Niere ausgeschieden wird. [1] Bei einer Überdosierung jedoch werden die Glutathion-Reserven erschöpft und N-Acetyl-p-benzochinonimin bindet an nucleophile Gruppen der Leberproteinzellen. [1,19]

Bei Überdosierung treten hauptsächlich letale Leberzellnekrosen auf. [19] In den ersten 24 Stunden einer akuten Vergiftung treten vorübergehend Übelkeit, Erbrechen und Leibschmerzen auf. [1] In diesem Fall ist als Antidot N-Acetylcystein zu verabreichen. [1,19] N-Acetylcystein bindet über seine SH-Gruppe den reaktiven Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin. Der effektivste Therapieerfolg ist 8 bis 10 Stunden nach der Einnahme zu erzielen. [1]

### 9.3.1.3 Ibuprofen

Ibuprofen gehört zur Gruppe der Nicht-Opioidanalgetika, genauer zu den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), die hauptsächlich gegen Rheuma eingesetzt werden. [1,11]

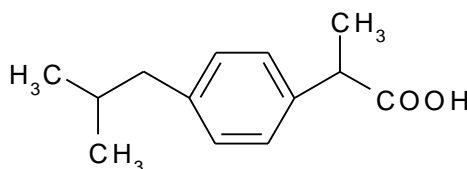


Abbildung 21: Ibuprofen

IUPAC: (RS)-2-[4-(2-Methylpropyl) phenyl]propansäure

Chemisch gesehen stellt Ibuprofen ein 2-Arylpropionsäurederivat dar. [1] Ibuprofen liegt als Racemat vor, aufgrund eines asymmetrischen Kohlenstoff-Atoms. Aber nur das S(+)-Enantiomer weist eine ausreichende biologische Aktivität auf, da sie die Cyclooxygenase stärker hemmen als das R-Enantiomer. [1,19] Jedoch wird im Körper das nahezu unwirksame R(-)-Enantiomer in großem Ausmaß durch die 2-Arylpropionyl-CoA-Epimerase (Isomerase) in das S(+)-

Enantiomer umgewandelt. [1,22] Ob 2-Arylpropionsäuren in Form von S-Enantiomeren eine bessere Verträglichkeit aufweisen als das entsprechende Razemat, ist noch unklar. [19]

#### **9.3.1.3.1 Wirkmechanismus**

Ibuprofen ist ein schwacher, nicht selektiver Cyclooxygenase Hemmstoff. [19] Der Wirkmechanismus beruht auf einer reversiblen Hemmung der Cyclooxygenase, wobei Ibuprofen mit der Arachidonsäure um das aktive Zentrum des Enzyms konkurriert. Ibuprofen weist eine stärkere antipyretische, antiphlogistische und analgetische Wirkung auf als Acetylsalicylsäure. [1]

#### **9.3.1.3.2 Pharmakokinetik**

Nach oraler Einnahme wird Ibuprofen hauptsächlich im oberen Dünndarm resorbiert. [1,80] Vergleichsweise tritt hier die Wirkung etwas verzögert ein als bei Acetylsalicylsäure, die zum Teil bereits im Magen resorbiert wird. [1]

Die Halbwertszeit von Ibuprofen ist relativ kurz und beträgt zwischen 1,5 bis 2,5 Stunden. Die Substanz weist eine hohe Plasmaeiweißbindung von etwa 90 % bis 99 % auf. [19,80] Die, bei der Biotransformation entstehenden, unwirksamen Metabolite, werden vorwiegend in Form ihrer Glucuronide über die Niere ausgeschieden. [19]

Die Kinderdosierung beträgt 200 mg und die Dosierung bei Erwachsenen beläuft sich auf 400 mg bis 600 mg Ibuprofen. Der Wirkeintritt ist etwa nach 30 bis 60 Minuten zu erwarten. [11] Bei Kindern ist eine tägliche Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht möglich, jedoch sollte bei Kindern unter 30 kg die Tagesdosis von 500 mg nicht überschritten werden. [80]

### 9.3.1.3.3 Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen

Der Wirkstoff ist der Acetylsalicylsäure bezüglich der Eigenschaften sehr ähnlich, weist aber ein besseres Nebenwirkungsprofil auf. Magen-Darm-Reizungen treten bei Ibuprofen seltener auf als bei ASS. [11,19] Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Völlegefühl, Magenschmerzen, Obstipation sowie Diarrhoe. [80]

Bei bekannter Überempfindlichkeit von Ibuprofen, nicht geklärten Blutbild- und Blutgerinnungsstörungen und akutem peptischen Ulcus ist die Anwendung von Ibuprofen kontraindiziert. [80] Ebenfalls ist die Einnahme von Ibuprofen kontraindiziert, wenn Patienten an Asthma bronchiale gelitten haben oder noch immer leiden, da die Gefahr besteht einen Bronchospasmus auszulösen. Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte, aufgrund von nicht ausreichender Studienlage, auf Ibuprofen verzichtet werden. [80]

### 9.3.1.4 Metamizol

Metamizol oder Novaminsulfon zählt zu den nichtsauren antipyretischen Analgetika und weist in dieser Wirkstoffgruppe die stärkste analgetische Wirkung auf. Ebenfalls wirkt Metamizol antipyretisch wie auch spasmolytisch. [77]

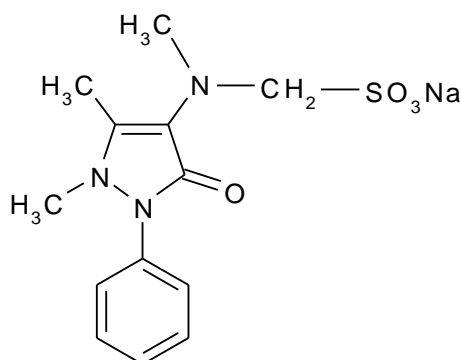


Abbildung 22: Metamizol

IUPAC: N-Methyl-N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)

Strukturell wird Metamizol den Pyrazolinonen zugeordnet. [1] Als Grundbaustein fungiert ein Pyrazolon. [18] Metamizol stellt ein Prodrug dar und wird in vivo hauptsächlich zu 4-Methylaminoantipyrin umgesetzt. [77] Als Salz ist Metamizol wegen seines Methansulfonsäure-Restes gut in Wasser löslich. [19]

#### **9.3.1.4.1 Wirkmechanismus**

Der genaue Wirkmechanismus von Metamizol ist bislang noch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass der Wirkstoff und sein Hauptmetabolit 4-N-Methylaminoantipyrin einen hemmenden Effekt auf die zentrale Cyclooxygenase ausüben und so die Prostaglandinsynthese beeinflusst wird. Eine teilweise Aufklärung des Wirkmechanismus gelang als man feststellte, dass das Amid von 4-N-Methylaminoantipyrin als Hemmstoff der Cyclooxygenase und im Zentralnervensystem als Cannabis-Rezeptorligand wirkt. [77]

#### **9.3.1.4.2 Pharmakokinetik**

Nach oraler Einnahme wird die Substanz im Magen-Darm-Trakt schnell hydrolytisch gespalten, wobei 4-Methylaminophenazon entsteht und zur Gänze resorbiert wird. [1,19] In der Folge wird Methylaminophenazon, durch Entalkylierung am Amino-Stickstoff in der 4-Position, zu 4-Aminophenazon metabolisiert. Zum Teil wird 4-Aminophenazon, in Abhängigkeit vom Genotyp, zu 4-Acetylaminoaminophenazon umgewandelt. [19]

Hauptsächlich erfolgt die Elimination der Metaboliten über die Niere. [1,19] Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 4 bis 7 Stunden. Eine teilweise auftretende rote Färbung des Urins ist auf den Metaboliten Rubazonsäure zurückzuführen. [19]

#### **9.3.1.4.3 Dosierung**

Die Dosierung beträgt zwischen 500 mg und 100 mg Metamizol. [4,11,77] Der Wirkeintritt ist, abhängig von Magenfüllungszustand sowie -aktivität, etwa nach 30

bis 60 Minuten zu erwarten. [77] Da ein Defizit an wissenschaftlichen Studien vorliegt, kann die tatsächliche Wirksamkeit von Metamizol in der Migränetherapie nicht eindeutig festgestellt werden. [4,11]

#### **9.3.1.4.4 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen**

Das Analgetikum Metamizol unterscheidet sich in seiner Wirkweise von Paracetamol und Acetylsalicylsäure. Im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure kommt es bei der Einnahme von Metamizol weitaus seltener zu Magen-Darm Blutungen und der Wirkstoff ist allgemein gut magenverträglich. [11]

Jedoch kann es zu anderen seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Störungen der Blutzellbildung (Agranulozytose) oder allergischem Schock kommen. [11,77] Für eine Agranulozytose ist wahrscheinlich 4-Aminophenazon oder ein Folgemetabolit verantwortlich. [1]

Aus diesem Grund wurde Metamizol lange Zeit eher zurückhaltend und eher bei Patienten, die auf andere Analgetika nicht mehr ansprachen, angewendet.

Neue Studien zeigen jedoch, dass diese seltenen Nebenwirkungen nicht häufiger als bei anderen Analgetika vorkommen und so wird Metamizol seit 1997 wieder häufiger eingesetzt. [11]

Bei bekannter Metamizol- oder Pyrazolon-Allergie, einem genetisch bedingten Defizit an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, hepatische Porphyrie, Analgetika-Asthma Syndrom und Blutbildungsstörungen (z. B. Granulozytopenie) ist Metamizol kontraindiziert. [78,79]

Metamizol ist sowohl plazenta- als auch milchgängig. Die Einnahme während des 1. und 3. Trimenons der Schwangerschaft ist daher kontraindiziert. [78] In der Stillzeit sollte darauf geachtet werden, dass ein zeitlicher Abstand von mindestens 48 Stunden, zwischen der Metamizol-Einnahme und dem Stillen liegt. [78,79]

### 9.3.1.5 Phenazon

Phenazon gehört zu den Nicht-Opioidanalgetika. Als Grundbaustein fungiert ein Pyrazolon. [18] Der Wirkstoff zählt aufgrund seiner chemischen Struktur zu den Pyrazolinonen bzw. Pyrazolderivate. [1,19] Der exakte Wirkmechanismus ist bislang nicht vollständig geklärt. Dieses Schmerzmittel wird zur Behandlung von Kopfschmerzen und Migräne, sowie bei leichten bis mäßigen Schmerzen, eingesetzt. Laut einer neuen Studie zeigt sich, dass Phenazon neben den Triptanen, aufgrund seiner guten Wirksamkeit, ebenso zur Behandlung von akuten Migräneanfällen eingesetzt werden kann. Die Dosierung für Erwachsene beträgt 100 mg Phenazon und das Wirkmaximum tritt bereits nach einer Stunde ein. [11]

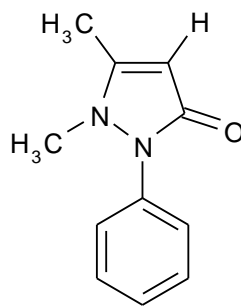


Abbildung 23: Phenazon

IUPAC: 1,5-Dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-3-on

#### 9.3.1.5.1 Pharmakokinetik

Dieser allgemein gut verträgliche Wirkstoffe wird schnell resorbiert und erreicht nach etwa 1-2 Stunden die maximale Plasmakonzentration. [11,83] Phenazon weist eine geringe Plasmaeiweißbindung von unter 10 % auf. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 11 bis 12 Stunden, wobei in der Leber etwa 30 bis 40 % der Phenazon-Menge zu 4-Hydroxyphenazon-Glukuronid metabolisiert werden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere. [83]

### **9.3.1.5.2 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen**

Phenazon weist ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie Metamizol auf, wobei das Risiko einer Agranulozytose geringer zu sein scheint. Als Grund dafür ist wahrscheinlich, dass kein Abbau zu 4-Aminophenazon nicht erfolgt. [1]

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Phenazon und Pyrazolonderivate, Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Leukopenie), ausgeprägten Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase und akuter hepatischer Porphyrie ist Phenazon kontraindiziert.

Obwohl keine teratogenen Risiken bekannt sind, sollte das Arzneimittel im 1. Trimenon der Schwangerschaft und in den letzten Wochen vor dem Entbindungstermin nicht eingenommen werden. [81]

## **9.4 Behandlung einer schweren Migräneattacke**

Oft reichen bei einem schweren Migräneanfall herkömmliche Schmerzmittel nicht mehr aus. Es handelt sich um eine schwere Migräneattacke wenn die Kopfschmerzen nicht abklingen, dazu Übelkeit oder Erbrechen besteht, neurologische Begleitsymptome in Form einer Aura auftreten und der Patient für 2 bis 3 Tage arbeitsunfähig ist. Dazu kommt es, wenn das für einen leichten Migräneanfall eingesetzte Behandlungsschema einen nicht ausreichenden Effekt zeigt. In diesem Fall setzt man spezifische Migränemittel ein, wozu die Ergotalkaloide und die Triptane zählen. Heute sind die Ergotalkaloide als obsolet anzusehen und wurden daher weitgehend durch die Triptane ersetzt. [11]

### **9.4.1 Die Mutterkornalkaloide**

Bereits im 19. Jahrhundert wusste man über den Effekt dieser Alkaloide Bescheid und setzte flüssige Extrakte zur Schmerzlinderung bei Migräneanfällen ein. [11] Bis zum Jahre 1993 stellten die Mutterkornalkaloide die einzige Möglichkeit dar, schwere Migräneanfälle zu behandeln. [7,11] Die Darreichung war in Form von Tabletten, Zäpfchen oder als Aerosolspray zur Inhalation möglich. [11]

Die Fruchtknoten der Getreidekörner, vor allem die von Roggen, werden von dem Pilz *Claviceps Purpurea*, der zu den Ascomyceten (Schlauchpilzen) zählt, befallen. [1,21] Nach Parasitierung des Fruchtknotens kommt es zur Bildung von *Secale cornutum* (Mutterkorn). [1] Dieses holzartig verhärtete Pilzmycel (Sclerotium) synthetisiert Mutterkornalkaloide, ist schwarzviolett, meist leicht halbmondförmig gekrümmt und ragt aus den Ähren hervor. [1,28] Dieses Sclerotium, auch Mutterkorn genannt, ist etwa 10 bis 35 mm lang und 2,5 bis 5 mm dick. Zu den Inhaltsstoffen zählen neben den etwa 30 Indolalkaloiden einige Farbstoffe wie Melanine und Anthrachinone, biogene Amine und etwa 30 % fettes Öl. [28]



Abbildung 24: Ähre mit *Secale cornutum*

Mutterkornalkaloide zählen zu den Indolalkaloiden, wobei die Grundstruktur das tetrazyklische Ergolin bzw. ein teilweise hydriertes Indolo[4,3-f-g]Chinolin darstellt. [25,28] Natürlich vorkommende Ergoline sind in Position 6 am Stickstoff methyliert und in Position 8 kann das Ergolinsystem mit weiteren Substituenten ausgestattet sein. [28] Ebenso weist der Grundkörper meistens eine 2-fach Bindung in den Positionen 9,10 und ein  $\beta$ -ständiges Wasserstoffatom in Position 5 auf. [25]

Die Unterteilung von Mutterkornalkaloiden erfolgt aufgrund ihrer unterschiedlichen Substituenten am 8. Kohlenstoffatom in 2 Hauptgruppen. [25,28] Zu der ersten



Gruppe zählen die therapeutisch bedeutungsvollen Lysergsäurealkaloide. [28] In den Lysergsäure-Derivaten ist die Säuregruppe amidartig mit einem tricyclischen Peptidrest oder einem Aminoalkohol verknüpft. [91] Bei Mutterkornalkaloiden, bei denen die Carboxylgruppe über ein Amid mit einem Aminoalkohol verbunden ist, spricht man vom Ergometrin-Typ. Ist die Carboxylgruppe jedoch mit einem trizyklischen Peptidrest verbunden, spricht man von Mutterkornalkaloiden vom Peptid-Typ, wozu die Substanzen der Ergotamin- und Ergotoxingruppe wie auch deren Dihydro-Verbindungen zählen. Die beiden Substanzen Ergotamin und Ergosin gehören zu der Ergotamingruppe. Diese natürlichen (genuinen) Peptidalkaloide sind partielle  $\alpha$ -Adreno-Rezeptor-Agonisten und partielle Serotoninrezeptor-Agonisten. [19] Ergotamin bewirkt eine Vasokonstriktion im Bereich der kranialen Blutgefäße und blockiert möglicherweise die Liberation von, für die neurogene Entzündung verantwortlichen, Neuropeptiden, durch die Aktivierung von 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren. [1,19] Hingegen zählen Ergocornin, Ergocristin, Ergocyptin zur Gruppe der Ergotoxine. [19]

Die zweite Gruppe stellen die Clavinalalkaloide dar, bei denen die Carboxylgruppe der Lysergsäure reduziert ist. [28] Zum Teil wirken die Substanzen dieser Gruppe zytostatisch, dopaminerg oder antibiotisch. [25]

Allgemein sind die Mutterkornalkaloide chemisch gesehen sehr instabil. Im sauren Milieu erfolgt nach und nach die Umwandlung zu Aci-Alkaloiden durch Isomerisierung. An die Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoffatom 9 und 10 wird Wasser unter Einfluss von Licht angelagert. Daraus ergibt sich, dass die durch Partialsynthese erzeugten 9,10 Dihydrolysergsäure-Verbindungen mehr Stabilität aufweisen und weniger zur Epimerisierung neigen. [28]

Von der Lysergsäure und ihren Derivaten kommen 2 Diastomere vor, die rechtsdrehende (5 R,8S)-D-Isolysergsäure, welche pharmakologisch inaktiv ist, und die linksdrehende (5 R,8R)-D-Lysergsäure. [22,28] Von den Lysergsäure-Derivaten unterscheiden sich die Isolysergsäure-Derivate durch die Position der Säuregruppe am 8.Kohlenstoffatom. [19,22]

D-Lysergsäure-Derivate stellen die typischen Mutterkornalkaloide dar und weisen strukturelle Ähnlichkeiten mit Dopamin, Noradrenalin und Serotonin auf. Aufgrund dieser Gemeinsamkeit lässt sich erklären, warum die Alkaloide mit den

Rezeptoren dieser 3 Transmitter interagieren können. [1,25] Ihre Pharmakodynamik gestaltet sich sehr komplex, da sie als Agonisten, partielle Agonisten oder auch als Antagonisten agieren können. [1,19]

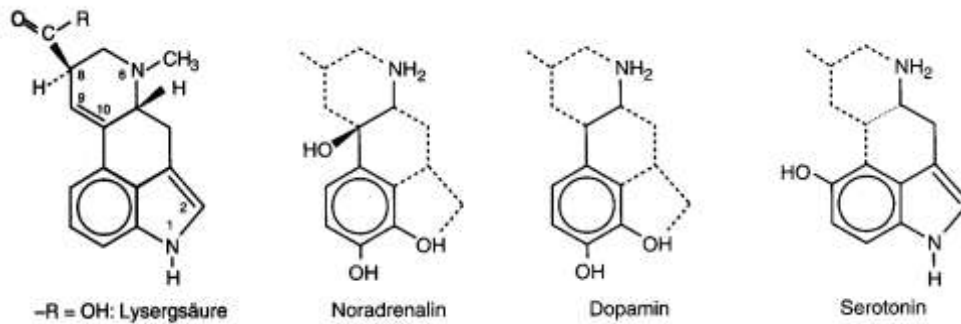


Abbildung 25: Strukturelle Ähnlichkeit von Lysergsäure mit Noradrenalin, Dopamin und Serotonin

Halbsynthetische Produkte der Mutterkornalkaloide, wie Methysergid, werden in der Migräneprophylaxe eingesetzt. Methysergid ist ein Serotoninantagonist, unter anderem am Subtyp 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor. [1] Die Substanz stellt ein Säureamid dar und leitet sich folglich nicht vom Peptidalkaloid Ergotamin ab, sondern ist ein Ergometrin-Derivat, das an beiden Ringstickstoffatomen methyliert ist. [26] Durch die Methylierung am 1. Stickstoff-Atom kommt es zu einer gesteigerten Fähigkeit Serotonin-Rezeptoren zu hemmen. [25] Die Herstellung erfolgt durch Umsetzung von N-Methyl-Lysergsäure mit Butylamin. [26]

Dihydrolysergsäure-Derivate erhält man durch Hydrierung von Lysergsäure-Derivaten. [22] Dihydroergotamin, ein hydriertes Mutterkornalkaloid, ist ebenfalls ein partieller  $\alpha$ -Adreno-Rezeptor-Agonist sowie ein Serotonin-Agonist an machen 5HT-Rezeptoren. [1,19] Dihydroergotamin erhält man indem die 2-fach Bindung im Ring D der Lysergsäure partiell hydrolysiert wird. [19,26] Durch die Hydrierung wird die  $\alpha$ -Adreno-Rezeptor antagonistische Wirkung verstärkt und die  $\alpha$ -Adreno-Rezeptor agonistische Wirkung abgeschwächt. So ist die Verbindung nach der Hydrierung nur mehr sehr schwach uteruskontrahierend. [19,25] Diese Substanz bewirkt hauptsächlich eine Konstriktion der Kapazitätsgefäße. Zusätzlich kommt es, wie bei Ergotamin, zur Konstriktion kranialer Arterien. [1]

Zur Migräneanfallskupierung ist z. B. Avamigran<sup>®</sup> indiziert. Dieses Kombinationspräparat enthält neben Ergotamintartrat auch Koffein und Propyphenazon. [84,85] Das Medikament soll bei den ersten Ankündigungszeichen einer Migräne eingenommen werden. Zwei weitere in Österreich erhältliche Präparate sind Synkapton<sup>®</sup> und Secokapton<sup>®</sup>. [85]

Ergotamintartrat kann zu unerwünschten Wirkungen wie Kältegefühl, Muskelkrämpfe, Übelkeit und Erbrechen führen. [9] Eine Kontraindikation besteht bei Kindern unter 12 Jahren, einer koronaren Herzkrankheit, arterieller Hypertonie, Morbus Raynaud, schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz sowie Schwangerschaft und Stillzeit. [9,84]

Der Wirkstoff Ergotamintartrat wurde früher in der Medizin eingesetzt. [11] Die Einnahme von Ergotamin musste so früh als möglich im Verlauf des Migräneanfalls erfolgen, da sonst ein ausreichender Effekt nicht mehr erreicht werden konnte. [11,84] Deshalb wurde auch die gesamte Dosis auf einmal verabreicht und konnte nicht in Einzelgaben aufgeteilt werden. Erschwerend kam dazu, dass die individuelle Reaktion auf Ergotamintartrat sehr unterschiedlich war. Die Dosierung war dadurch sehr schwierig, weil die verabreichte Menge an Ergotamintartrat bei einem Patienten den gewünschten Effekt zeigte, hingegen ein Anderer darauf mit Übelkeit oder sogar Erbrechen reagierte. Nur bei etwa 50 bis 60 % der behandelten Patienten stellte sich der gewünschte Effekt ein. [11]

Die Migränetherapie mit Mutterkornalkaloiden stellte sich als sehr schwierig dar und musste vorsichtig eingesetzt werden, da sonst aufgrund einer zu häufigen Einnahme die Anzahl als auch die Intensität der Migräneanfälle erhöht werden konnten. Ebenfalls bestand dadurch das Risiko einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz zu entwickeln. Ein weiteres Problem stellte das Absetzen der Ergotalkaloide dar. Es kam zu einem Kopfschmerz der durch den Entzug zustande kam und die Betroffenen nahmen das Medikament deshalb weiter ein und mussten es sogar mit der Zeit immer höher dosieren. Bei einer Daueranwendung bestand ebenso das Risiko von schweren Durchblutungsstörungen, die sich zunächst nur auf Arme und Beine beschränkten. Mit der Zeit waren davon auch andere Körperorgane betroffen. Die Mangel durchblutung kann im schlimmsten Fall sogar zu einem Herzinfarkt oder aber zum Absterben von bestimmten Darmabschnitten führen. [11]

In der modernen Therapie gegen Migräne werden die Ergotalkaloide aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht mehr angewendet. Lediglich in der Kurzzeitbehandlung im Rahmen der Prophylaxe bei Clusterkopfschmerz finden die Ergotalkaloide noch Verwendung was jedoch nur unter ständiger Kontrolle in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden darf. [11]

#### 9.4.2 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonisten (Triptane)

Triptane leiten sich strukturell von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) wie auch von 5-Carboxamidotryptamin ab. [17] Triptane stellen 3,5 substituierte Indole dar. [1] Das Indolringsystem ist je aus einem Benzol- und Pyrrolring aufgebaut, die über die C2-C3 Bindung kondensiert sind. Das Indol selbst ist ein 3-Methylderivat. [12] Triptane sind spezifische Migränetherapeutika und sind bei anderen Kopfschmerzerkrankungen, wie Spannungskopfschmerz, unwirksam. [16,17]

Alle Triptane greifen selektiv an vaskulären 5-Hydroxytryptamin<sub>1B</sub>-Rezeptoren und neuronalen D-Rezeptoren an und stellen somit selektive 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten dar. [1,19,90] Diese Serotonin-Rezeptoren existieren intrakranial in hohen Konzentrationen und bewirken bei Aktivierung eine Vasokonstriktion. [90] Einige Triptane weisen ebenfalls zu 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren eine große Affinität auf. [17].

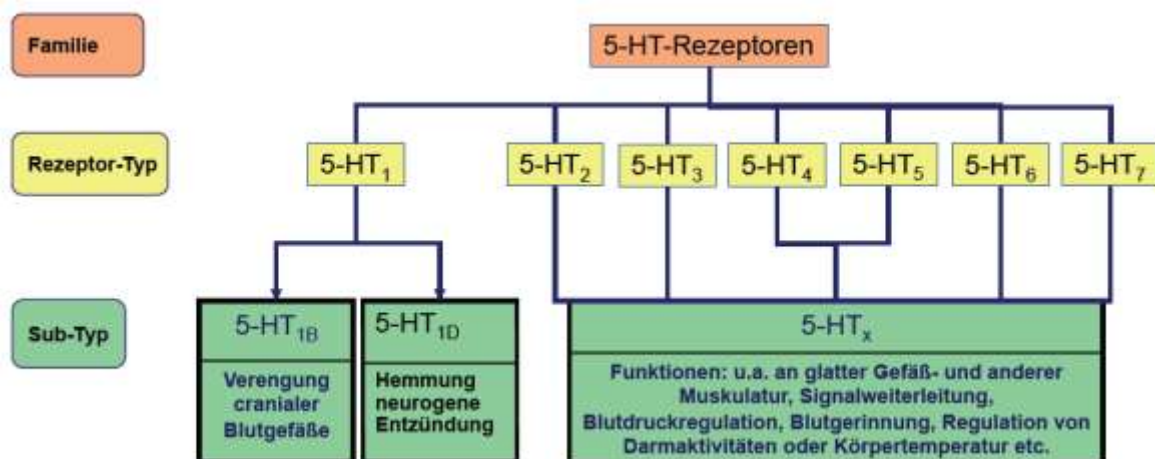


Abbildung 26: 5-HT-Rezeptoren im Überblick

Zu Beginn jeder Triptantherapie ist eine genaue Beratung als auch Untersuchung durch den Arzt sowie ein Elektrokardiogramm (EKG) vorzunehmen. Die Triptane weisen viele Vorteile auf, wodurch Arbeitsunfähigkeit sowie Folgekosten, wegen inadäquater Migränebehandlung, deutlich gesenkt werden können.

Wenn nach der Einnahme eines Triptans keine Besserung eintritt und der Patient das Medikament am Tag wiederholt einnehmen muss, so ist ein neues individuelles Therapiekonzept mit dem Arzt zu erarbeiten, um eine bessere Wirkung zu erzielen. [11] Ebenfalls ist darauf zu achten, dass unabhängig von der Dosis, an nicht mehr als 10 bis 12 Tagen pro Monat Migränemittel eingenommen werden. Ansonsten könnte sich daraus ein Medikamentendauerkopfschmerz entwickeln. [8,11,16]

Prinzipiell empfiehlt sich die Einnahme von Sumatriptan in jeglicher Darreichungsform wie auch von Triptanen der folgenden Generationen, möglichst früh bei Beginn der Kopfschmerzphase. [11,14,16] Jedoch ist die spätere Anwendung nicht mit einer verminderten Wirkung einhergehen. [11,14] Triptane sollten nicht während der Aura eingenommen werden, da keine direkte Beeinflussung der damit verbundenen Symptome erzielt werden kann. [11,14,16] Ebenfalls sollten die gefäßverengend wirkenden Triptane in dieser Phase nicht verabreicht werden, da als mögliche Ursache der Aura eine Verengung bestimmter Gehirngefäße angenommen wird.

Triptane als auch Ergotalkaloide haben eine stark ausgeprägte gefäßverengende Wirkung. [11] Bei gleichzeitiger Einnahme dieser beiden Stoffklassen, kann es zu einer gefährlichen Addition dieser Wirkung kommen, weshalb hier eine Kontraindikation besteht. [11,14] Zwischen der Einnahme von Triptanen und Mutterkornalkaloiden sollte ein zeitlicher Abstand von 24 Stunden sein. [14] Da jedoch Mutterkornalkaloide als obsolet gelten, dürfte das Auftreten dieses Problems eher gering sein. [11]

Das Risiko einer Überdosierung oder Speicherung im Körpergewebe ist sehr gering, da der Wirkstoff im Körper sehr schnell abgebaut wird. [11,88] Dadurch kann sich bei lang anhaltenden Migräneanfällen ein wiederkehrender Kopfschmerz einstellen und das Medikament erneut verabreicht werden. [11] Bei zu häufiger Einnahme kann es, ebenso wie bei den Mutterkornalkaloiden, zu einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz kommen, der jedoch bei den

Triptanen nicht so massiv ausfällt und normalerweise durch einen ambulant durchgeführten Medikamentenentzug behoben werden kann. [11,68]

Für Patienten die auf andere Therapiemöglichkeiten nicht ausreichend ansprechen, stellen Triptane eine gute Alternative dar. Die Einnahme von Triptanen muss begründet sein und die kontinuierliche Dokumentation mittels Schmerzkalender ist hier erforderlich. [11] Die Gabe eines Antiemetikums ist oft nicht notwendig, da Triptane auch vegetative Symptome wie Übelkeit und Erbrechen positiv beeinflussen. [14,16]

Nach dem 1993 eingeführten Wirkstoff Sumatriptan, der zur ersten Generation gehört, wurden in den Jahren 1997 und 1998 Naratriptan, Zolmitriptan und Rizatriptan zur Migränetherapie eingeführt. [11,88] Diese Substanzen zählen zu den Triptanen der zweiten Generation. In den nächsten Jahren kam es zur Einführung von Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan. Die heutige Vielfalt an Triptanen in den unterschiedlichsten Darreichungsformen ermöglicht den meisten Betroffenen eine effektive und verträgliche Migränetherapie. [11] Die Erforschung und Einführung weiterer Triptane nach Sumatriptan hatte mehrere Gründe. [11,88] Bei maximal 70 bis 90 % der Betroffenen stellte sich eine Besserung ein, deshalb versuchte man Triptane mit einer größeren Wirkung zu entwickeln. Die daraufhin entwickelten Substanzen zeigten eine noch spezifischere Aktivierung der Serotoninrezeptoren. Sumatriptan wirkt hauptsächlich an den entzündeten Blutgefäßen des Gehirns und unterscheidet sich so von den Triptanen der zweiten und dritten Generation. Die Wirkstoffe dieser Gruppe können auch an Stellen im Zentralnervensystem aktiv werden, wodurch die Nervenfasern stimuliert werden, die für die Auslösung der neurogenen Entzündung an den Gehirngefäßen verantwortlich sind. [11] Diese Substanzen zeichnen sich auch durch eine bessere Bioverfügbarkeit aus, was bedeutet, dass sie besser in den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden und somit ist auch während des Migräneanfalls eine zuverlässigere Wirkung gewährleistet. Die zentralen Wirkorte sind leicht erreichbar, aufgrund der Fähigkeit von Triptanen, die Blut-Hirn-Schranke leichter zu passieren. [11,88] Ein besonderes Anliegen war es, eine längere Wirkung und eine Reduzierung des wiederkehrenden Kopfschmerzes, der bei etwa 30 % der behandelten Migräneanfälle zu beobachten ist, zu erreichen. Besonders für Menschen die an einer über mehrere Tage hindurch andauernden Migräne

leiden war dies von größter Wichtigkeit. Ebenfalls wurde an einer Reduktion der Nebenwirkungen, insbesondere für Herzprobleme wie Herzenge, gearbeitet. [11]

#### **9.4.2 .1 Wirkmechanismus**

Die Wirksamkeit der Triptane ist auf die Aktivierung der 5HT<sub>1B</sub>- und 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren zurückzuführen. Die Aktivierung der 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren bewirkt eine Konstriktion der dilatierten meningealen Gefäße, sowie eine Reduzierung der Neuropeptidfreisetzung. [1,9] Hingegen kommt es durch eine verminderte Aktivierung von Trigeminasfasern im Hirnstamm zu einer Blockierung der Schmerzsensibilisierung, wenn 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren aktiviert werden. [1,9,19] Es wird eine Unterbrechung der, über die Trigeminasfasern stattfindenden, nozizeptiven Übertragung zum Nucleus caudalis vermutet. [19]

#### **9.4.2 .2 Pharmakokinetik**

Triptane unterscheiden sich in ihren pharmakodynamischen Eigenschaften kaum, weisen jedoch eine unterschiedliche Pharmakokinetik auf. [1] Die unterschiedliche Pharmakokinetik ist auf die variierenden Substituenten und die Lipophilie zurückzuführen. [1,17] Die Eliminationshalbwertszeit der meisten Triptane liegt zwischen 2 und 6 Stunden und ist somit kürzer wirksam als Ergotamin, das eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 20 bis 24 Stunden aufweist. [14]

#### **9.4.2 .3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen**

Zu den Nebenwirkungen zählen unter Anderem Beschwerden wie Sehstörungen, Schwäche- und Schweregefühl, Kribbeln, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit und Kältegefühl. [1,9,19] Ebenso kann es zu einem Engegefühl im Brust- und Halsbereich kommen. [9]

Da 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren auch an Koronararterien lokalisiert sind und diese durch Triptane konstringiert werden können, sind Triptane bei Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit leiden, kontraindiziert. [1] Weiters sind Triptane bei manifester Hypertonie, Koronarspasmen, Morbus Raynaud, schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren und überstandene Herzinfarkt kontraindiziert. [9,19] Ebenso sind Triptane während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. [9]

Eine parallele Einnahme von Wirkstoffen wie MAO-Hemmern, Mutterkornalkaloiden (Ergotamin) sowie Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, die beim Serotoninstoffwechsel von Bedeutung sind, ist aufgrund von Wechselwirkungen ebenfalls kontraindiziert. [9,14,19]

Da es bislang noch keine ausreichenden Studien oder Erfahrungen über Triptane für Menschen unter 18 Jahren sowie über 65 Jahren gibt, wird die Anwendung für diese Altersgruppen zurzeit nicht empfohlen. [11,14,87] Jedoch ergaben neue Studien kein erhöhtes Risiko bei der Altersgruppe zwischen 12 und 18 Jahren. [11]

	Sumatriptan	Zolmitriptan	Naratriptan	Rizatriptan	Almotriptan	Eletriptan
<b>Einzeldosis [mg]</b>	50-100	2,5-5	2,5	5-10	12,5	20,40 oder 80
<b>Bioverfügbarkeit (%)</b>	14	40	60-70	40-45	70	50
<b>t<sub>max</sub> [h]</b>	1,5-2,5	2-3	2-3	1-1,5	1,5-3	1-1,5
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>	2	3	6	2-3	3,5	4-5
<b>Metabolisierung in der Leber</b>	ja	ja	ja (50%)	ja	ja (60%)	ja

Abbildung 27: Pharmakokinetische Parameter der Triptane im Überblick



### 9.4.2.1 Sumatriptan (Imigran®)

Sumatriptan zählt zur Wirkstoffgruppe der Triptane und ist ein 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonist. [1] Sumatriptan stellt die Leitsubstanz der Triptane dar und weist eine strukturelle Ähnlichkeit mit Serotonin auf. [1,18] Die Ausgangssubstanz von Sumatriptan stellte das nichtselektiv wirksame Serotonin dar, das durch die Einführung einer Sulfonamid-Struktur modifiziert wurde. Auch bei etlichen moderneren Triptanen wurde diese Sulfonamid-Struktur übernommen. [17]

Der Grundbaustein von Sumatriptan stellt ein Indol dar. [12] Die am Indolring lokalisierte (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> - Seitenkette macht Sumatriptan zu einem Substrat der Monoaminoxidase (MAO). Die Monoaminoxidase katalysiert den Abbau zum entsprechenden Indolsäure-Derivat. [1]

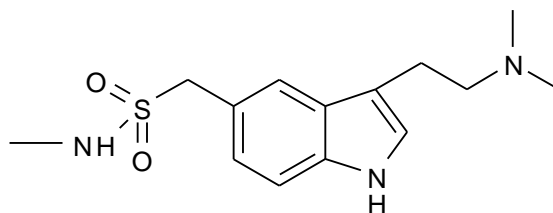


Abbildung 28: Sumatriptan

IUPAC: 3-[2-Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Der Wirkstoff Sumatriptan stellt seit 1993 das erste spezifische Mittel gegen Migräneattacken dar und wird deswegen als Triptan der ersten Generation bezeichnet. Sumatriptan ist derzeit das Standardmedikament in der Therapie der Migräne. Diese Substanz wirkt sehr spezifisch an den entzündeten Gefäßen des Gehirns und bereits nach 10 Minuten tritt eine Besserung des Migränekopfschmerzes ein. [11] Das Medikament ist in Form von Tabletten, Nasenspray, Fertigspritze oder als Zäpfchen verfügbar. [8,11] Die erste Anwendung der Fertigspritze ist jedoch unter ärztlicher Aufsicht durchzuführen. Bei etwa 86 % der behandelten Patienten ist die Therapie erfolgreich. [11]

#### **9.4.2.1.1 Wirkmechanismus**

Der Wirkstoff Sumatriptan stellt einen selektiven 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1F</sub> Rezeptoragonisten dar. Diese Serotoninrezeptor-Subtypen sind auf zerebralen Blutgefäßen, sowie auf präsynaptischen Neuronen lokalisiert. Durch die Aktivierung dieser Serotoninrezeptoren kommt es einerseits zu einer Vasokonstriktion der zerebralen Gefäße und andererseits zu einer Reduzierung der Neuropeptidfreisetzung. Zu diesen Neuropeptiden zählen das Calcitonin Gene-related Peptide, Serotonin und SubstanzP. [17]

#### **9.4.2.1.2 Pharmakokinetik**

Die Bioverfügbarkeit von Sumatriptan beträgt bei oraler Einnahme nur 14 %. [1,29] Die Eliminationshalbwertszeit dieses Wirkstoffes von 2 bis 2,5 Stunden ist im Gegensatz zu den moderneren Triptanen relativ gering. [1,9] Die moderneren Triptane weisen eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 2,5 bis 6 Stunden auf. Ebenfalls weisen diese Triptane, mit etwa 40 bis 70 %, eine höhere orale Bioverfügbarkeit auf als Sumatriptan. Die orale Bioverfügbarkeit von Sumatriptan liegt bei 14 %. [1,2]

#### **9.4.2.1.3 Darreichungsformen und Dosierung**

Die häufigste Darreichungsform von Sumatriptan bei der Migränetherapie stellt die Filmtablette dar. [11] Imigran-Filmtabletten sind zur Therapie akuter Migräneattacken mit und ohne Aura indiziert. [76]

Eine deutliche Besserung oder gar das komplette Verschwinden der Schmerzen ist bei etwa 50 bis 70 % der behandelten Migräneanfälle erzielbar. [9,88] Die Einnahme der Filmtablette sollte möglichst früh bei beginnender Kopfschmerzphase erfolgen. [11] Nach etwa 1 bis 2 Stunden ist das Wirkmaximum erreicht. [11,88] Bevorzugt wird diese Darreichungsform von Sumatriptan bei geringer Ausprägung von Übelkeit und Erbrechen angewendet.

Ebenfalls wird die Tablette bei einem Migräneanfall, der unbehandelt normalerweise 4 bis 6 Stunden andauert, eingesetzt. [11]

Die Dosierung der Sumatriptan Tablette wird für den Anfang auf 50 mg festgelegt. [9,11] Wenn diese Wirkstoffmenge für eine effektive Wirkung ausreicht und nebenbei die Nebenwirkungen akzeptabel sind, so ist die Behandlung mit dieser Menge fortzusetzen. Ist mit 50 mg eine gute Wirkung erreichbar, aber von Nebenwirkungen begleitet, so kann ebenso eine reduzierte Menge von 25 mg eingenommen werden. [11] Wenn jedoch mit 50 mg nicht die gewünschte Besserung erzielt werden kann, so ist bei dem nächsten Migräneanfall die Dosis von 100 mg zu wählen. [9,11,88] Bei ca. 50 % der Patienten, die mit Sumatriptan Filmtabletten behandelt werden, wird bei guter Verträglichkeit eine ausreichende Besserung der Kopfschmerzen mit einer Menge von 50 mg erreicht. Bei etwa einem Viertel wird dies mit einer Dosierung von 25 mg wie auch bei weiteren 25 % mit 100 mg erzielt. [11] Der Wirkeintritt ist etwa nach 45 bis 60 Minuten zu erwarten. [9]

Seit 2003 ist Sumatriptan auch in Form von *Imigran T* erhältlich, das eine schnellere Wirkstofffreisetzung aufweist. [11]

Eine subkutane Verabreichung von etwa 6 mg Sumatriptan durch einen sogenannten Autoinjektor oder Glaxopen, erzielt eine besonders schnell eintretende sowie effektive Wirkung und kann vom Patienten selbstständig verabreicht werden. [8,9,11] In einer internationalen Studie wurde festgestellt, dass eine deutliche Linderung der Kopfschmerzen bei etwa 72 % der Betroffenen bereits nach einer Stunde zu erzielen war. [8] Diese Anwendung hat somit für den Patienten den Vorteil, die Injektion überall und zu jeder Zeit durchführen zu können, was besonders für berufstätige Menschen von großer Bedeutung ist, da ein schneller Wirkeintritt erwünscht ist. [11] Diese dafür verwendeten kugelschreiberähnlichen Geräte, werden mittels Knopfdruck aktiviert und spritzen durch eine feine Nadel den Wirkstoff, der sich in einer Patrone befindet, unter die Haut. [11] Innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung von Sumatriptan mittels Autoinjektor, kommt es zum Wirkeintritt. [9,11] Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 2 Stunden. [9] Ein weiterer Vorteil dieser Darreichungsform ist, dass der Magen-Darm-Trakt komplett umgangen wird und so die Wirkung von Begleitsymptomen, wie Erbrechen, nicht beeinflusst wird.

[11,88] In einer offenen 6 monatigen Langzeitstudie wurde kein Verlust der Sumatriptanwirkung beobachtet. [8]

Falls ein wiederkehrender Kopfschmerz nach der Anwendung auftreten sollte, kann dieser mit einer wiederholten Injektion behandelt werden. Als Alternative ist auch die Gabe einer Sumatriptan Tablette oder eines Antiemetikums in Kombination mit einem Analgetikum möglich. [11]

Sumatriptan Zäpfchen werden eingesetzt, wenn der Patient diese Darreichungsform gewöhnt ist oder aber die Injektion mittels Autoinjektor ablehnt. Bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist diese Arzneiform ebenfalls zu empfehlen und es kann eine wirksame Besserung des Migräneanfalls erreicht werden. Die Dosierung beträgt 25 mg Sumatriptan. [11,88] Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 2 Stunden. [9] Falls ein wiederkehrender Kopfschmerz nach der Anwendung auftreten sollte, kann dieser mit einer erneuten Einnahme behandelt werden. [11]

Das Nasenspray stellt eine besonders innovative Darreichungsform des Wirkstoffes dar und ist für Patienten optimal, die an Übelkeit zu Beginn des Migräneanfalls leiden und keine Tablette einnehmen wollen. [8,11] Es existieren zwei verschiedene Dosierungsmöglichkeiten mit 10 mg und 20 mg Sumatriptan. [9,11] Bei Erwachsenen beträgt die optimale Dosis 20 mg Sumatriptan. Bei Patienten mit einem geringen Körpergewicht kann es sein, dass die Behandlung mit 10 mg völlig ausreichend ist. Die Dosierung des Wirkstoffes richtet sich nach der Intensität der Migräneattacke und der Resorption in der Nase. [11] Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 2 Stunden. [9] Sollten erneut Kopfschmerzen auftreten, kann das Nasenspray in der vorherig verabreichten Dosierung nochmals angewendet werden. Dabei ist jedoch auf einen zeitlichen Abstand von 2 Stunden zu achten. Wie bei der Injektion und den Zäpfchen besteht hier der Vorteil in der Umgehung des Magen-Darm-Traktes. Damit ist eine zuverlässige Wirkstoffaufnahme, unabhängig der Begleitsymptome, gewährleistet. [11] Das einzige zugelassene Triptan für Kinder ab dem 12. Lebensjahr ist das Sumatriptan Nasenspray 10 mg. [11,87]

#### **9.4.2.1.4 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikation**

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen kurzfristiger Blutdruckanstieg, Erröten, Schwindel, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Sensibilitätsstörungen, Wärme- oder Hitzegefühl, Schwere-, Druck- und Engegefühl. [29,76,88]

Eine Kontraindikation besteht bei einer Koronaren Herzkrankheit, Hypertonie sowie Schwangerschaft und Stillzeit. [29]

Die gleichzeitige Einnahme mit Mutterkornalkaloiden und deren Derivate, wie Dihydroergotamin und Ergotamin, stellen eine Kontraindikation aufgrund eines erhöhten Vasospasmen-Risikos dar. Ebenfalls ist eine gleichzeitige Anwendung von Sumatriptan und MAO-Hemmern kontraindiziert. [76]

Da die Monoaminoxidase den Abbau dieser Substanz katalysiert wird der Plasmaspiegel von Sumatriptan bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern wie Moclobemid erhöht. [1] Deswegen ist ein mindestens 2-wöchiger Abstand bei der Einnahme dieser Wirkstoffgruppen zu beachten. [76]

Bei einer Leberfunktionsstörung, bestehender Sulfonamid-Allergie oder bekannter Überempfindlichkeit gegen Sumatriptan ist dieser Wirkstoff ebenfalls kontraindiziert. [76,88]

#### **9.4.2.2 Naratriptan (Formigran®)**

Naratriptan zählt zu den Triptanen und ist wie Sumatriptan ein selektiver 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonist. [4] Durch die Aktivierung dieser Serotoninrezeptoren, die auf zerebralen Blutgefäßen und präsynaptischen Neuronen lokalisiert sind, kommt es sowohl zu einer Vasokonstriktion der Gehirnblutgefäße als auch zu einer verminderten Neuropeptidfreisetzung. [17] Naratriptan ist ein spezifisches Migränemittel und kein Schmerzmittel. [11,87]

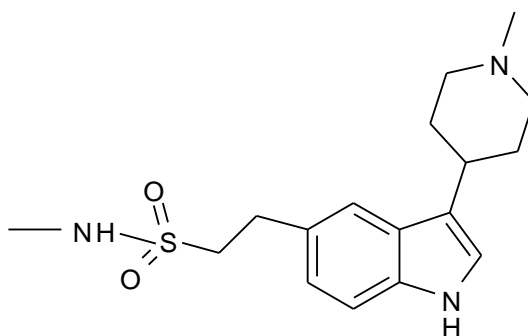


Abbildung 29: Naratriptan

IUPAC: N-Methyl-3-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-ethan-sulfonamid

Dieser Wirkstoff zählt zu den Triptanen der zweiten Generation und weist im Vergleich zu Sumatriptan weniger Nebenwirkungen und auch ein geringeres Risiko eines wiederkehrenden Kopfschmerzes auf. [9,11] Daraus ergibt sich, dass Naratriptan bevorzugt bei Patienten eingesetzt wird, die für Nebenwirkungen besonders empfindlich sind. Der Wirkstoff zeigt kaum mehr Nebenwirkungen als ein Placebo. [11]

Zur Behandlung einer Migräneattacke werden 2,5 mg Naratriptan in Form einer Tablette eingesetzt. [9,11] Bei etwa 80 % der Migräneattacken ist eine Filmtablette Formigran ausreichend. [87] Tritt dadurch nicht die gewünschte Linderung ein, so kann 5 mg Naratriptan eingenommen werden. [11]

Im Vergleich zu Sumatriptan weist Naratriptan mit der Dosierung von 2,5 mg eine geringere Wirkung auf, was jedoch durch eine Dosiserhöhung auf 5 mg ausgeglichen werden kann. Die Einnahme der Tablette sollte nach Möglichkeit früh zu Beginn des Migränekopfschmerzes angewendet werden. Patienten, die das erste Mal eine Therapie mit Triptanen durchführen oder die auf medikamentöse Behandlung empfindlich reagieren, kann Naratriptan aufgrund seiner guten Verträglichkeit empfohlen werden. Ebenso kann der Wirkstoff bei Patienten eingesetzt werden, die an mittelschweren Migräneattacken sowie Übelkeit und Erbrechen in geringem Ausmaß leiden. [11] Die Anwendung von Naratriptan ist auch bei Patienten empfehlenswert, die bei anderen Behandlungsverfahren öfter an wiederkehrenden Kopfschmerzen leiden, da Naratriptan unter den geläufigen Triptanen mit 19 % die geringste Häufigkeit von wiederkehrenden Kopfschmerzen aufweist. [4,8,11]

Bei Naratriptan treten Nebenwirkungen seltener und auch weniger ausgeprägt auf als bei Sumatriptan, jedoch gelten die gleichen Kontraindikationen. [4,9,29]

Als erstes Triptan weltweit war Naratriptan, das den Handelsnamen Formigran hat, in Deutschland ab dem 01.04.2006 rezeptfrei in den Apotheken erhältlich. [11,87] In England jedoch wurde ab dem 23.05.2006 für die Selbstmedikation Sumatriptan freigegeben. Die Gründe zur Befreiung der Rezeptpflicht dieser beiden Triptane finden sich in der Verordnung zur Neuverschreibung der Verschreibungspflicht von Arzneimitteln. Um einen möglichst effektiven Therapieerfolg zu erzielen sind spezifisches Wissen als auch Beratung unbedingt erforderlich. [11]

#### 9.4.2.3 Zolmitriptan (AscoTop®)

Das Ziel bei der Entwicklung dieser Substanz war das gleiche wie schon bei Naratriptan. Es sollte ein Wirkstoff entwickelt werden, der noch größere Wirksamkeit und auch größere Zuverlässigkeit aufweist. Naratriptan zählt zu den Triptanen und ist wie Sumatriptan ein selektiver 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonist. [4] Zolmitriptan bewirkt bei erweiterten Blutgefäßen des Gehirns eine Konstriktion und blockiert zusätzlich die Liberation von Entzündungsmediatoren aus den Nervenfasereindigungen. Der Wirkstoff hemmt während einer Migräneattacke ebenfalls die übermäßige Aktivität der im Gehirn lokalisierten Nervenzentren. Von dieser Hemmung sind besonders die im Hirnstamm lokalisierten Zentren betroffen, die für die Nervenumschaltung verantwortlich sind. [11]

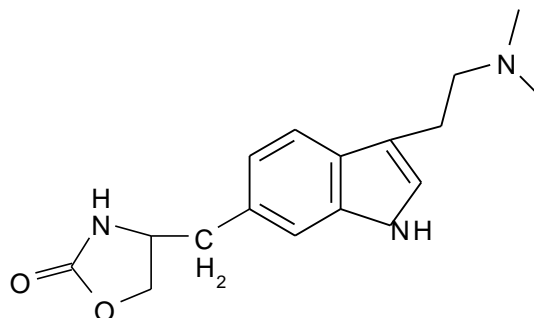


Abbildung 30: Zolmitriptan

IUPAC: (S)-4-[3-[2-(Dimethylamino)ethyl]indol-5-ylmethyl]-2-oxazolidinon

Zolmitriptan weist im Vergleich zu Sumatriptan eine deutlich geringere Molekülgröße auf und wird aus diesem Grund leichter in fetthaltiges Gewebe aufgenommen. [11] Dadurch ist es der Substanz besser möglich die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden als Sumatriptan. [2,11] Bereits innerhalb einer Stunde wird ein wirksamer Blutspiegel erreicht, der bis zu 6 Stunden anhält, wodurch mit Zolmitriptan auch bei längeren Kopfschmerzen eine effektive Wirkung erzielt werden kann. [9,11] Neben der Besserung der Kopfschmerzsymptome, werden ebenso Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Phonophobie und Photophobie positiv beeinflusst. [4,11] Die orale Bioverfügbarkeit von Zolmitriptan beträgt etwa 40 %. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 3 Stunden. [4]

Zolmitriptan ist zur Therapie von Migräne mit und ohne Aura indiziert. [4] Die anfängliche Dosis beträgt 2,5 mg Zolmitriptan. [4,11] Zurzeit existieren 2 Dosierungen von 2,5 mg und 5 mg. Der Wirkstoff ist in Form von Tabletten, Schmelztabletten oder auch als Nasenspray verfügbar. [11] Mit einer Dosis von 5 mg kann bei etwa 80 % der Migränepatienten der Kopfschmerz wesentlich reduziert werden und bei etwa 55 % kann ein vollständiges Abklingen der Kopfschmerzattacke erzielt werden. [8,11] Die zuverlässige Wirkung bei einer Dosierung von 5 mg zeigt sich auch im Langzeiteinsatz. [4,11] Migräneattacken unterschiedlicher Schmerzintensität können mit diesem Wirkstoff effektiv behandelt werden. [11] Zolmitriptan stellt für Migränepatienten, die auf bisher eingenommene Medikamente keine ausreichende Reaktion gezeigt haben, eine gute Möglichkeit zur Attackenbehandlung dar. [4,11] Neuere Studien weisen darauf hin, dass die Einnahme von Zolmitriptan in der Auraphase die nachfolgende Kopfschmerzphase verhindern kann und ebenso einen positiven Einfluss auf die Auraphase selbst hat. [11]

Zolmitriptan weist das gleiche Nebenwirkungsspektrum wie Sumatriptan auf. Ebenso gelten die gleichen Kontraindikationen. [4,9,29]



#### 9.4.2.4 Eletriptan (Relpax®)

Diese Substanz zählt zur Wirkstoffgruppe der Triptane und weist charakteristisch als Grundstruktur ein Indol auf, welches an 3. und 5. Position substituiert ist. [89] Dieses Triptan der 3. Generation weist eine starke und selektive Wirkung an den 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren auf, die für die Hemmung der Migränekopfschmerzen verantwortlich sind. Die Substanz bedingt ebenso wie Sumatriptan eine vasokonstriktorische Wirkung im Bereich der Blutgefäße des Gehirns. Im Bereich der Hirnhäute wird die endogene Entzündung durch den Wirkstoff gehemmt. [11]

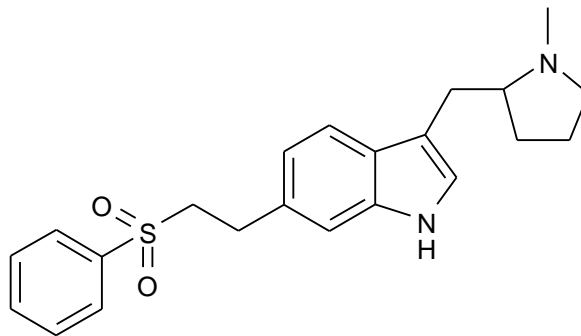


Abbildung 31: Eletriptan

IUPAC: (R)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinylmethyl)-5-[2-(phenylsulphonyl)ethyl]-1H-indol

Die Substanz weist im Gegensatz zu Sumatriptan eine höhere ZNS-Gängigkeit auf, da Eletriptan aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie fetthaltiges Gewebe besser erreichen kann. [4,11,89] Unter den Triptanen stellt Eletriptan die lipophilste Substanz dar. Je lipophiler ein Wirkstoff ist, desto besser und rascher kann er in das Gehirngewebe eindringen und wirken. Neben der besseren Wirksamkeit bei einer erhöhten Lipophilie kommt es jedoch leider auch zu häufigeren zentralnervösen Nebenwirkungen. [19]

Der große Vorteil von Eletriptan ist in seinen pharmakokinetischen Eigenschaften zu finden. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 50 % und die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 5 Stunden. [9,89]

Bei einer Migräneattacke wird die Einnahme von 40 mg Eletriptan empfohlen. Sollte diese Dosierung nicht den gewünschten Effekt erzielen so kann die Einzeldosis auf 80 mg Eletriptan gesteigert werden. [89]

Die schnelle Wirkstoffaufnahme, etwa 5-mal schneller als bei Sumatriptan, ist vor allem bei Migräneanfällen bedeutend, da eine rasche Besserung des Migränekopfschmerzes erzielt werden soll. [11] Bei 41 % der mit 80 mg Eletriptan

behandelten Patienten konnte in klinischen Studien bereits nach einer Stunde eine Wirksamkeit beobachtet werden. [11,89] Es können sowohl die Schmerzen als auch die Begleitsymptome des Migräneanfalls effektiv und rasch reduziert werden. [8,11] Die Substanz weist eine höhere Wirksamkeit auf als Sumatriptan Tabletten oder Placebos. Bereits 2 Stunden nach der Anwendung von Eletriptan ist es 75 % der behandelten Migränapatienten möglich, ihrer Arbeit oder anderen Tätigkeiten nachzugehen. [11]

Bei Eletriptan treten Nebenwirkungen im Bereich der Herzkranzgefäße seltener auf, da es im Gegensatz zu Sumatriptan nur in höheren Dosen eine gefäßverengende Wirkung an den Herzkranzgefäßen aufweist. Keinerlei vasokonstriktorische Wirkung zeigt Eletriptan auf Blutgefäßabschnitte die außerhalb des Gehirns sind, wie z. B. Beinarterien.

Unerwünschte Wirkungen treten bei weniger als 4 % der behandelten Patienten auf. [11] Eletriptan weist das gleiche Nebenwirkungsspektrum wie Sumatriptan auf. Ebenso gelten die gleichen Kontraindikationen. [4,9,29] Um Wechselwirkungen auszuschließen, ist die gleichzeitige Einnahme von Antimykotika, Proteasehemmern und Makroliden und zu vermeiden. [89]

#### 9.4.2.5 Rizatriptan (Maxalt®)

Rizatriptan stellt einen äußerst potenten 5-HT<sub>1B/1D</sub> Agonisten dar. [7] Wie andere Triptane hemmt auch Rizatriptan die endogene Entzündung und wirkt vasokonstriktorisch im Bereich der Hirnhautgefäße. Davon sind jedoch die Herzkranzgefäße, Lungengefäße und andere Blutgefäße kaum betroffen. Im Zentralnervensystem wird die Hyperaktivität der Nervenzentren vermindert, die die Weiterleitung von Schmerzimpulsen im Rahmen eines Migräneanfalls vermitteln. [11]

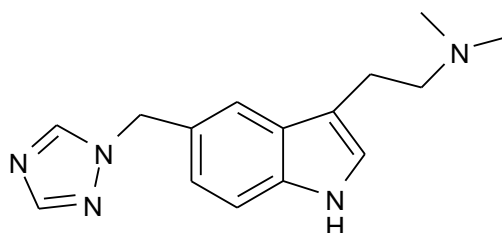


Abbildung 32: Rizatriptan  
IUPAC: 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)indol

Der Wirkstoff weist eine rasche Resorption im Magen-Darm-Trakt auf und der maximale Wirkspiegel wird innerhalb einer Stunde erreicht. [11] Eine deutliche Linderung der Kopfschmerzen tritt meist schon innerhalb der ersten 30 Minuten ein. [9,11] Rizatriptan weist eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von 40 bis 45 % auf und besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 2 Stunden. [4,7] Nach 2 Stunden tritt bei etwa 77 % der mit 10 mg Rizatriptan behandelten Patienten eine Besserung des Kopfschmerzes ein und etwa 44 % sind völlig schmerzfrei. [8,11] Durch die Einnahme werden Begleitsymptome wie Übelkeit und Erbrechen gebessert. [11] Bei ca. einem Drittel der Patienten kann ein Wiederkehrkopfschmerz beobachtet werden. [8,11] Rizatriptan weist ein günstiges Profil hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf, da keine unerwünschten Wirkungen bzw. EKG Veränderungen auftreten. [11] Rizatriptan weist das gleiche Nebenwirkungsspektrum wie Sumatriptan auf. Ebenso gelten die gleichen Kontraindikationen. [4,9]

#### 9.4.2.6 Almotriptan (Almogran®)

Diese sehr selektiv auf die Blutgefäße der Hirnhäute wirkende Substanz wird nach der Magenpassage zu 70 % in das Blutgefäßsystem aufgenommen und weist somit die höchste Aufnahme unter allen Triptanen auf. Dadurch ist eine zuverlässige Wirkung gewährleistet. [11,90]

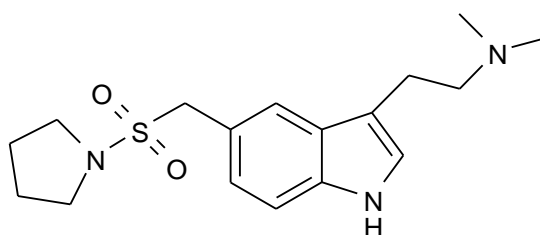


Abbildung 33: Almotriptan

IUPAC: 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]- 5-(pyrrolidinsulfonylmethyl)indol

Almotriptan ist als Tablette zu 12,5 mg verfügbar und unter dem Handelsnamen Almogran auf dem Markt erhältlich. In seiner Wirkung ist Almotriptan 12,5 mg mit 100 mg Sumatriptan vergleichbar. [2,11] Bei der Anwendung von Almotriptan

kommt es nach 2 Stunden bei etwa 64 % der Patienten zu einer Reduktion der Schmerzen und bei 37 % stellt sich eine völlige Schmerzfreiheit ein. Der Wirkeintritt ist aber bereits nach 30 Minuten zu erwarten [8,11] Die Wirksamkeit von Almotriptan lässt auch nicht im Langzeitverlauf nach. [11] Wiederkehrkopfschmerzen treten bei der Anwendung von Almotriptan mit 18 bis 27 %, im Vergleich zu Sumatriptan und Rizatriptan mit 30 bis 40 %, weniger häufig auf. [11,90] Almotriptan weist eine gute Verträglichkeit wie auch ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. [11] Almotriptan weist ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als Sumatriptan auf, jedoch gelten die gleichen Kontraindikationen. [4,9,29]

#### 9.4.2.6 Frovatriptan (Allegro®)

Seit 2002 ist Frovatriptan, auf dem Markt unter dem Namen Allegro bekannt, als Filmtablette zu 2,5 mg erhältlich, was der empfohlenen Einzeldosis an Frovatriptan entspricht. [2,11] Sollte ein wiederkehrender Kopfschmerz auftreten so kann eine weitere Dosis eingenommen werden. Zu beachten ist eine 2 stündiger Abstand wie auch eine Tagesmaximaldosis von 5 mg. Das Medikament wird über den Magen-Darm-Trakt langsam aufgenommen. Eine deutliche Besserung des Kopfschmerzes tritt bei etwa 38 % bzw. 37 % der mit 2,5 mg und 5 mg Frovatriptan behandelten Patienten nach 2 Stunden ein. Die Besserungsquote steigt nach 4 Stunden auf 68 % bzw. 67 % an. Das Risiko für einen Wiederkehrkopfschmerz ist bei der Behandlung mit Frovatriptan gering. [11]

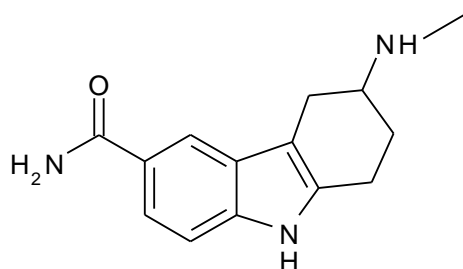


Abbildung 34: Frovatriptan

IUPAC: (R)-6-(Methylamino)-5,6,7,8-tetrahydrocarbazol-3-carbamid

Der Unterschied von Frovatriptan zu anderen Vertretern dieser Substanzklasse liegt in der Bindung an die Serotoninrezeptoren. Wie die übrigen Triptane bindet Frovatriptan an die 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren aber auch an die 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren, die insbesondere an den Herzgefäßen lokalisiert sind und bei Aktivierung eine Vasodilatation bewirken. [11]

Frovatriptan weist mit einer 17%igen Wahrscheinlichkeit eines Wiederkehrkopfschmerzes im Gegensatz zu den übrigen Triptanen die durchschnittlich niedrigste Rate auf. [75]

Eine Studie an gesunden Probanden zeigte, dass selbst bei einer massiven Überdosierung von 100 mg Frovatriptan keine, das Herz-Kreislaufsystem betreffende, Nebenwirkungen auftreten. Das Medikament wird bevorzugt bei Migräneattacken, die über 2 bis 3 Tage andauern, eingesetzt, da Frovatriptan eine lang anhaltende Wirkung aufweist. [11]

Frovatriptan weist ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als Sumatriptan auf, jedoch gelten die gleichen Kontraindikationen. [4,9]

### **9.4.3 Nichtsteroidale Antirheumatika**

#### **9.4.3.1 Diclofenac Kalium**

„Diclofenac Kalium (Voltaren K Migräne) ist als einzige Darreichungsform dieses nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR) für die Migränetherapie zugelassen.“

[Göbel,H.; Erfolgreich gegen Kopfschmerz und Migräne; 2009, Seite 186, s. Abschn. Diclofenac Kalium]

Ein Nachweis des Wirkstoffes im Blut ist bereits nach einigen Minuten möglich. Die maximalen Blutkonzentrationen werden im Vergleich zu Diclofenac Natrium bereits nach 34 Minuten erreicht. Eine zusätzliche Einnahme eines Antiemetikums und ein Mittel zur Verbesserung der Darmaktivität sind nicht erforderlich, da Diclofenac Kalium im Magen aufgenommen wird. Der Wirkstoff weist gegenüber Sumatriptan eine bessere Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirkung auf. Diclofenac [11] Kalium ist in Form einer Tablette mit der Dosierung von 50 mg erhältlich. [9,11] Das Medikament wirkt bei Migränepatienten mit oder ohne Aura

gleichermaßen und störende Begleitsymptome wie Phono- und Photophobie werden reduziert. [11]

## **9.5 Behandlung des Status migraenosus**

Der Status migraenosus bezeichnet eine Kopfschmerzphase, die trotz Behandlung länger als 3 Tage andauert. [11,16] Normalerweise tritt diese Migräne erst nach längerer Erkrankung an Migräne in Zusammenhang mit Medikamentenmissbrauch auf. [4,11] Der Kopfschmerz wird von massiver Übelkeit, Erbrechen und hoher Schmerzintensität begleitet. Unter diesen Umständen ist eine stationäre Behandlung unumgänglich. [9,11] Aufgrund der nicht kontrollierten und übermäßigen Selbstmedikation durch den Patienten, besteht bei der stationären Therapie das Risiko einer Überdosierung oder sogar eine Verstärkung der Begleitsymptome. Wurde im Rahmen der Selbstbehandlung ein Ergotalkaloid eingenommen, so ist die Gabe von Sumatriptan in den darauf folgenden 24 Stunden nicht möglich. [11]

Zu Beginn der Behandlung wird intravenös ein Antiemetikum sowie ein Schmerzmittel verabreicht. Ebenfalls sind Medikamente zur Sedierung, meist in Form von Benzodiazepinen, bis zum Abklingen des Migräneanfalls erforderlich. [9,11] Nachdem eine Besserung eingetreten ist, wird eine detaillierte Untersuchung und Auswertung der Migräne-Vorgeschichte sowie des bisherigen Therapiekonzeptes durchgeführt. Dabei sind die Gründe für einen Status migraenosus gewöhnlicherweise in einer nicht optimalen Prophylaxe und einem Medikamentenübergebrauch zu finden. Folglich wird eine Einnahmepause der Medikamente eingeleitet und erst anschließend eine medikamentöse Prophylaxe angewendet. Ebenso ist eine eingehende Beratung wie auch die Aufklärung über nichtmedikamentöse Therapiemöglichkeiten bei dem Status migraenosus unbedingt erforderlich. [11]

## 9.6 Gründe für Therapieversagen

- Bei einem Therapieversagen ist die Diagnose Migräne nochmals zu überprüfen. Eventuell liegt ein Kopfschmerz vom Spannungstyp vor, der nicht auf die spezifischen Migränetherapeutika anspricht. [4,7]
- Bei einer nicht ausreichenden Dosierung könnte der Therapieerfolg ebenfalls ausbleiben. Aufgrund von eventuellen Nebenwirkungen, nimmt eine Vielzahl von Patienten die empfohlene Dosis nicht ein. [4,7]
- Da die Resorption von Wirkstoffen während der Migräneattacke vermindert ist, sollte ein Antiemetikum eingenommen werden. Dadurch tritt meist eine verbesserte Wirkung der Analgetika und spezifischen Migränetherapeutika ein. [4,7]
- Die passende Darreichungsform spielt ebenso eine wichtige Rolle. Durch Granulate und Braustabletten wird eine schnelle Anflutung erzielt, was für die Wirkung der Migränetherapeutika von großer Bedeutung ist. Die Anwendung von Präparate mit Retardeffekt ist zu vermeiden. [4,7]
- Therapieversagen weist meist auf das Bestehen eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes hin. Es muss abgeklärt werden, ob der Patient zusätzlich nicht verschreibungspflichtige Präparate einnimmt. [4,7]

## 10. Migränetherapeutika der Zukunft

Während der letzten 20 Jahre haben sich das Verständnis und die Kenntnis der Migräne immens erweitert. Für die Migränebehandlung war die Entwicklung von Sumatriptan entscheidend und führte zu einem Anstoß einer erweiterten Grundlagenforschung. Die Triptane werden sehr erfolgreich in der Medizin eingesetzt. Zurzeit kann aus 7 unterschiedlichen Triptanen zur Behandlung von Migräneanfällen ausgewählt werden. [11, 74] Sie kommen zum Einsatz wenn alle anderen Schmerzmittel versagen und keine ausreichende Besserung der Kopfschmerzen erzielt werden kann. Jedoch können nicht alle Patienten mit Triptanen behandelt werden. [11] Gründe dafür sind etwa, dass selbst die potentesten Triptane unwirksam sind oder eine Unverträglichkeit besteht. Ebenfalls ist auf die Anwendung von Triptanen zu verzichten wenn eine Durchblutungsstörung vorliegt, bei Hypertonie oder wenn die Aura während der Kopfschmerzphase lang und ausgeprägt ist. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist von der Einnahme dieses Medikaments, wegen geringer Datenlage, abzuraten. [11,74]

Somit ist die Suche nach alternativen Therapieverfahren zu den Triptanen unumgänglich, um auch Migränepatienten mit schweren Attacken behandeln zu können. Basierend auf einer Hypothese der Migräneentstehung die besagt, dass während einer Attacke eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber NO besteht, versuchte man eine Substanz zu entwickeln, die NO-Synthese hemmt. Das Stickstoffmonoxid (NO) wird aus L-Arginin durch die NO-Synthase in den Gefäßwänden hergestellt und spielt eine wichtige Rolle bei der Dilatation der Gefäße. Diese NO-Synthese ist möglicherweise während einer Migräneattacke erhöht und führt in Folge der großen Mengen an NO zu einer gesteigerten Durchlässigkeit der Blutgefäßwände für Blutplasma. In klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass diese entwickelten Substanzen keine Wirksamkeit in der Migränebehandlung haben. [11]

Ein weiterer Schritt in die Zukunft erfolgte im Oktober 2007 mit der Veröffentlichung von Daten zur Wirksamkeit einer Substanz namens MK-0974. [11,53]



## 10.1 Calcitonin Gene-related Peptide-Antagonist

Die Substanz MK-0974 (Telcagepant) zählt zur Wirkstoffgruppe der Calcitonin Gene-related Peptides, und könnte möglicherweise eine Alternative zu den bis jetzt verwendeten Triptanen darstellen. [11,20] Zurzeit sind 2 Isoformen von dem aus 37 Aminosäuren aufgebauten CGRP bekannt,  $\alpha$ -CGRP und  $\beta$ -CGRP. [20]

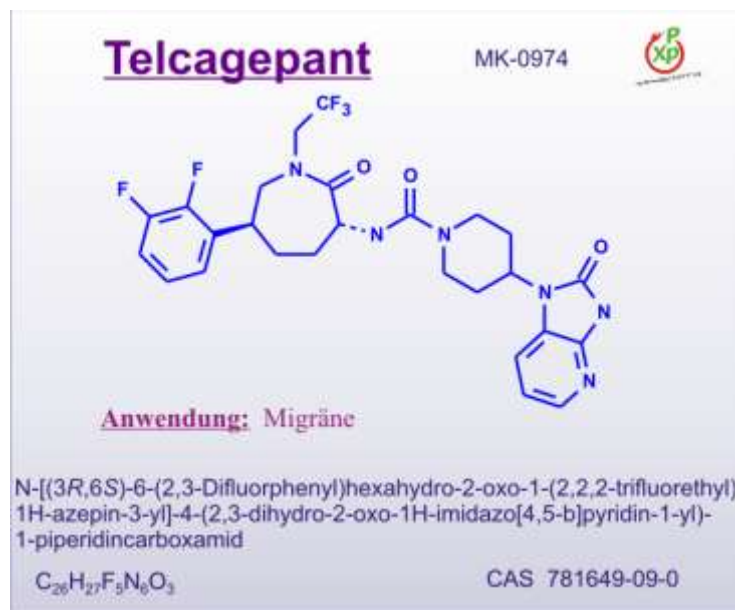


Abbildung 35: Telcagepant

[<http://focus-blog.pharmxplorer.at/?s=Telcagepant>]

Nach heutiger Vorstellung der Migräneentstehung ist eine endogene Entzündung im Bereich der intrakraniellen Blutgefäße für den Kopfschmerz verantwortlich. [11] Für die Entzündungsentstehung spielt vermutlich ein Eiweiß, namens Calcitonin Gene-related Peptide eine zentrale Rolle. [11,15] Diese Entzündung wird nicht durch Krankheitserreger hervorgerufen, sondern vom Nervensystem selbst. Daraus resultiert eine Hypersensibilität der Schmerzrezeptoren in der Hirnhaut (Dura). [11,74]

Bereits im Jahre 1988 wurde bei Migränepatienten während einer Attacke ein gesteigerter CGRP-Spiegel im venösen Blut beobachtet, der sich nach Abklingen der Migräneattacke oder erfolgreicher Triptantherapie wieder normalisierte. [11,53] Wahrscheinlich beruht die Wirkung der Triptane auf der Blockierung der Liberation

von CGRP. Dieser Effekt wird durch die Aktivierung von 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren erzielt. [11,15] Zusätzlich bewirken Triptane eine Aktivierung des 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptors erfolgt, der für die unerwünschte vasokonstriktorische Wirkung verantwortlich ist. CGRP-Antagonisten beeinflussen nicht wie die Triptane die Serotoninrezeptoren, sondern hemmen gezielt den CGRP-Rezeptor. Daraus folgt, dass dem während eines Migräneanfalls freigesetzten CGRP kein freier Rezeptor zur Bindung zur Verfügung steht. Der Beginn bzw. der Fortbestand der Entzündung wird unterbrochen, sodass die Migränebeschwerden abklingen. [11] Ein akuter Migräneanfall kann laut neuester Forschung mit einem CGRP-Antagonisten ebenso gut kuptiert werden, wie mit Rizatriptan. Die Anwendung von einem CGRP-Antagonisten wies eine deutlich längere Wirksamkeit auf, wobei sich die Wiederkehrkopfschmerzrate wesentlich senkte. [11,74] Abhängig von der Dosierung waren nach 24 Stunden etwa 22 bis 39 % der Migränepatienten nach der Anwendung von MK-0974 komplett schmerzfrei. Im Gegensatz dazu wurde mit der Einnahme von Maxalt<sup>®</sup> nur bei 18 % und bei der Placebogruppe nur bei 11 % der Patienten eine Schmerzfremheit erzielt. [13] Die anhaltende Schmerzfremheit, die ein wichtiger Wirkparameter ist, stellt den wichtigsten und aussagekräftigsten Zielparameter in der Migräneanfallsbehandlung dar. Dieser Wirkparameter fordert, dass es zum völligen Abklingen der Kopfschmerzen kommt und der Kopfschmerz nicht wieder auftritt. [11] Bei der Anwendung des CGRP-Antagonisten MK-0974 kam es zu keinem Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, lediglich Beschwerden wie Schwindel, Übelkeit und Müdigkeit wurden beobachtet. [11,74] Diese Nebenwirkungen können Migräne-Symptome sein und wurden ebenfalls in der Placebogruppe beobachtet. Zurzeit wird die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieses CGRP-Antagonisten im Langzeiteinsatz in internationalen Studien genauer untersucht. Im Jahr 2010/2011 könnte das Arzneimittel möglicherweise zugelassen werden. [11]

## 11. Alternative Heilverfahren

„Naturheilverfahren sind medizinische Heilmethoden, die der Vorbeugung, Heilung oder Linderung von Krankheiten dienen. Sie sprechen die selbstregulativen Kräfte des Organismus an und sind, zumindest teilweise, „natürlichen Ursprungs“.“

[Schmiedel, V.; Augustin, M.; Leitfaden Naturheilkunde, 2008, Seite 2, s. Abschn. 1.1]

Jedoch deckt sich diese Definition nicht mit der Praxis. Die Phytotherapie, Thermo- und Hydrotherapie, Bewegungstherapie, Ordnungstherapie und Ernährungstherapie zählen zu den klassischen Heilverfahren. Diese angeführten Therapieformen finden in der konventionellen Medizin Anwendung und sind somit etabliert.

Zu den traditionellen Naturheilverfahren zählen die Traditionell Chinesische Medizin (TCM), die Traditionell Europäische Medizin (TEM) und Ayurveda. Die TCM umfasst die Methoden der Akupunktur, Ernährungstherapie und Phytotherapie. Die Phytotherapie lässt sich ebenfalls in der TEM und Ayurveda finden.

Unter der alternativen Medizin versteht man eine nicht konventionelle schulmedizinische Therapie, die nicht immer ohne Bedenken aufgrund von eventuellen Risiken, angewendet werden kann. In der wörtlichen Übersetzung bedeutet Alternativmedizin die „andere Medizin“. [23]

### 11.1 Akupunktur

Zu den wichtigsten Verfahren der Traditionell Chinesischen Therapie zählt die Akupunktur. [23] Die Attackenhäufigkeit von Migräne kann durch Akupunktur reduziert werden. [7] Bei diesem Therapieverfahren werden die Akupunkturnadeln unterschiedlich tief an definierten Punkten der Körperoberfläche, Gelenken, Knochen und Muskeln eingestochen. [23,58] Dadurch werden sensible Rezeptoren gereizt, wodurch es einerseits zu einer Auflösung von Blockaden innerhalb des Organismus oder des Meridiansystems und andererseits zu einer Aktivierung oder Beruhigung einzelner Organsysteme kommt. Das heißt, durch die

Akupunktur wird die körpereigene Regulation und die vegetative, neuronale und endokrine Steuerung des Körpers beeinflusst. [23] Das von europäischen Schiffsärzten geprägte Wort Meridian, ist die Bezeichnung für den chinesischen Terminus „Jing Luo“ was so viel wie „das im Inneren des menschlichen Körpers befindliche Blutgefäße“ bedeutet. [23,58] Meridiane werden heutzutage als System von Linien gesehen, das zur Orientierung der Akupunkturpunkte dienen. In den Meridiankanälen fließen in einem 24 Stunden Rhythmus die Säfte Qi (Energie) und Xue (Blut). Weder in China noch im europäischen Raum wird die Akupunktur als Monotherapie eingesetzt. Bei psychosomatischen, chronisch schmerzhaften Erkrankungen und funktionellen Störungen stellt die Akupunktur ein unverzichtbares Therapieverfahren dar. [23]

Im Rahmen einer bundesweiten Beobachtungsstudie mit Namen *German Acupuncture Trials*, bei der 12 600 niedergelassene Ärzte involviert waren, zeigte sich dass bei chronischen Kopfschmerzen sowie chronischen Rücken- und Kniebeschmerzen mittels Akupunktur sehr gute Effekte erzielt werden konnten. [11] Laut Erfahrungsberichten kann durch Akupunktur für etwa 3 bis 6 Monate eine Minimierung der Migräneattacken erzielt werden. Lang andauernde Therapieerfolge existieren gewöhnlich nicht. [4]

## 11.2 Homöopathie bei Migräne

Die Homöopathie ist ein medikamentöses Therapieverfahren, das von Samuel Hahnemann entwickelt wurde. Das Verfahren beruht auf drei Grundprinzipien, erstens die Ähnlichkeitsregel, zweitens die Arzneimittelprüfung und drittens die Potenzierung. Diese Therapie verwendet Arzneimittel, die Symptome auslösen, die den Krankheitssymptomen des Patienten analog sind. [23]

Der Grundsatz der Homöopathie

„similia similibus curentur“

„Ähnliches werde durch Ähnliches geheilt“ [23]

Homöopathie eignet sich eher zur Kupierung als zur Behandlung einer akuten Migräneattacke. Mineralische homöopathische Präparate werden meist zur Konstitutionsbehandlung angewendet. Wenn die Migräne jedoch mit einem Medikamentenmissbrauch assoziiert ist, gestaltet sich die Therapie mit Homöopathika schwierig, da die individuelle Reaktionsfähigkeit des Organismus gestört ist. [26]

Folgende Homöopathika können bei Migräne eingesetzt werden

- *Atropa belladonna* D6  
Zur initialen Behandlung bei Ankündigungssymptomen: schnell beginnende, pulsierende Kopfschmerzen sowie Phono- und Photophobie
- *Cyclamen europaeum* D6, Dilution  
Migräne-Kopfschmerzen in Verbindung mit vegetativen Symptomen wie Augenflimmern, Schwindel und Doppeltsehen
- *Digitalis purpurea* D4, Dilution  
Migräne-Kopfschmerzen verbunden mit Farbsehen und Übelkeit
- *Iris vesicolor* D6, Dilution  
In regelmäßigen Abständen auftretende Migräneattacken, die mit typischen Symptomen wie Sodbrennen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen begleitet sind.
- *Sanguinaria canadensis* D6, Dilution  
Migräne-Kopfschmerzen mit charakteristisch wechselnder Schmerzsymptomatik [26]

Diese Therapieform ist sehr bekannt, jedoch konnte in 2 großen Studien gezeigt werden, dass die Therapie mit Homöopathika gegenüber Placebo keine Überlegenheit aufweist. [4,52]

## 12. Kinder und Migräne

Bislang ist nur sehr wenig über die Prävalenz von Migräne im Kindes- und Schulalter bekannt. In früheren Jahrhunderten machte man sich wenig Gedanken über Kinder die an Kopfschmerzen litten, da die allgemeine Meinung galt, dass die Kopfschmerzen bei Schul- und Kleinkinder keine bedeutsame Rolle spielte. Am Anfang des 19. Jahrhunderts wurde erstmals über einen 2 Wochen alten Säugling berichtet, der an wiederkehrendem Erbrechen litt. Später wurde bei ihm eine Migräne festgestellt. Arbeiten über Kleinkinder ab einem Jahr, die an Kopfschmerzen litten, wurden erst etwa in der 2. Hälfte der 20. Jahrhunderts veröffentlicht. [11] Generell konnte gezeigt werden, dass der Kopfschmerz bereits im Alter zwischen 2 und 3 Jahren beginnen kann. [7,11] Die Migräneanfälle sind bei Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen eher kürzer, so etwa 1 bis maximal 6 Stunden, und sind häufiger von vegetativen Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen begleitet. [7,15]

### 12.1 Prävalenz von Migräne bei Kindern

Zu Beginn der 60er Jahre stellte man in einer skandinavischen Studie fest, dass 2,5 % der Kinder im Alter von 7 bis 9 Jahren, 4,6 % der Kinder im Alter von 10 bis 12 Jahren sowie 5,3 % der Jugendlichen im Alter von 13 bis 15 Jahren an Kopfschmerzen leiden. Aktuell durchgeführte Studien in anderen Ländern bestätigen diese Forschungsergebnisse im Wesentlichen. Studien über Vorschulkinder die an Kopfschmerzen leiden, liegen zurzeit nicht vor. [11]

Eine große finnische Untersuchung, an der über 5000 Kinder teilnahmen zeigte, dass etwa 19,5 % der Kinder bis zu einem Alter von 5 Jahren an Kopfschmerzen litten. Dabei litten etwa 0,2 % der Kinder häufig an Kopfschmerzen, 0,5 % an mittelgroßer Häufigkeit und etwa 4,3 % an geringer Attackenhäufigkeit. Etwa 14,5 % der betroffenen Kinder litten nur gelegentlich an Kopfschmerzen. [11] In dieser Studie konnte auch eine auffällige Verbindung zwischen der Kopfschmerzhäufigkeit und einer Reihe von Faktoren wie niedriger

Wohnungsstandard, ganztägige Kindergartenbetreuung, viele Freizeitaktivitäten, sowie geringer ökonomischer Familienstatus, festgestellt werden. [11]

Im Jahre 1991 zeigte eine Studie an über 5000 Schulkindern, die von einer Arbeitsgruppe um Pothman durchgeführt wurde, dass mehr als 52 % an Kopfschmerzen vom Spannungstyp und 12 % an Migräne leiden. Mehr als 10 % der Kinder sind schon vor der Einschulung an ausgeprägten Kopfschmerzen erkrankt. Während der Schulzeit treten bei etwa 90 % der Kinder Kopfschmerzen auf, wobei 49 % an einem Kopfschmerz vom Spannungstyp, 6,8 % an Migräne mit Aura und 4,5 % an Migräne ohne Aura leiden. [11]

Mit der Zeit kommt es zu Veränderungen in der Geschlechterverteilung bezüglich der Häufigkeit der Kopfschmerzen. Die Kopfschmerzhäufigkeit überwiegt bei Jungen im ersten Schuljahr nur in geringem Ausmaß. Hingegen kommt es zu einem Anstieg der Kopfschmerzhäufigkeit bei Mädchen ab dem 14. Lebensalter, die bis zum Alter von 20 stetig ansteigt. [11] Mädchen im Alter von 20 Jahren geben etwa doppelt so häufig an, an Kopfschmerzen zu leiden als Jungen des gleichen Alters. [7,11] Ebenfalls kommt es unter den beiden Geschlechtern zu Verlaufsunterschieden bezüglich der Häufigkeit. Tritt die Migräne bei Kindern bis zum Alter von 7 Jahren zum ersten Mal auf, so haben Jungen größere Chancen einer Kopfschmerzreduktion als Mädchen. Laut Studien vergeht der Kopfschmerz bei 22 % der Jungen, jedoch nur bei 9 % der Mädchen zum Teil oder gänzlich. Wenn Migränekopfschmerzen jedoch im Alter zwischen 8 und 14 Jahren das erste Mal auftreten, so leiden etwa 62 % der Mädchen und 51 % der Jungen im späteren Leben an manifester Migräne. Kopfschmerzen stellen eines der Hauptgesundheitsprobleme bei Schulkindern dar. [11]

Eine genaue Befragung an Schulen ergab Hinweise, dass Kopfschmerzen wesentlich an der Entwicklung von Suchtverhalten und Missbrauch von Drogen beteiligt sind. Der bei den Kopfschmerzen vorhandene Leidensdruck, lässt die Kinder empfänglicher für das Ausprobieren von Drogen werden. Mit der Einnahme von Drogen erhoffen sich die meisten eine Besserung. [11]

Eine finnische Studie, die man bereits 1974 an 7 jährigen Schulkindern durchgeführte, wurde im Jahr 1992 erneut exakt in der gleichen Region ausgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Kopfschmerzhäufigkeit bei den Schulkindern im Vergleich zum Jahre 1974 mit 14,6 % auf 51,5 % (im Jahre 1992) angestiegen war. [24] Auffallend war eine beim Geschlechtervergleich erhöhte

Kopfschmerzhäufigkeit bei Jungen. Die Ursachen dieses drastischen Anstiegs führen die Forscher auf häufiges Umziehen, eine instabile soziale Umwelt, Unsicherheitsgefühl in Schule, wie auch in der Familie oder geringe Selbstbestimmung, zurück. [11]

Generell ist ein erneutes Auftreten von Migräne bei Erwachsenen möglich, die als Kinder davon betroffen waren und während der Pubertät beschwerdefrei waren. [7]

## **12.2 Denkbare Vorgängersyndrome im Kindesalter**

Im Säuglingsalter kann es zu wiederkehrenden Auftreten eines Torticollis, eines sogenannten gutartigen paroxysmalen Schiefhalses kommen, wobei eine unwillkürliche Kopfdrehung zu einer Seite beobachtet werden kann. [11,15] Mit der Zeit verschwindet diese Störung, weshalb man von einem gutartigen Syndrom ausgeht. Die Bewegungsstörung kommt nur gelegentlich vor und nur bei wenigen der Betroffenen lösen Migräneanfälle später Episoden eines Schiefhalses ab. Ob eine direkte Verbindung existiert, ist jedoch noch nicht endgültig geklärt. [11]

Ein weiteres Syndrom in der Kindheit stellt der gutartige paroxysmale Schwindel dar, der durch kurze Schwindelepisoden gekennzeichnet ist. Die Dauer der Schwindelepisode beträgt weniger als eine halbe Stunde und ist oft mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Gesichtsrötlichkeit verbunden. [11,15] Wesentlich häufiger kommt es zum Auftreten dieses Syndroms als das des gutartigen paroxysmalen Schiefhalses. [11]

Ebenso kann es in der Kindheit zum Auftreten der Bewegungskrankheit kommen. Es wird eine Verbindung zwischen der gesteigerten Erkrankungsanfälligkeit und der Erkrankung an Migräne vermutet, die jedoch noch nicht bestätigt werden konnte. [11]



## **12.3 Triggerfaktoren der kindlichen Migräne**

Zu den wichtigsten Migräne auslösenden Faktoren bei Kindern, zählen Stress und körperliche Überbelastung. Weitere potenzielle Triggerfaktoren der Migräne stellen Anspannung, ein unregelmäßiges Leben, und psychische Überforderung dar. [11,15] Wenn Kinder zu wenig oder zu lange schlafen, können diese Faktoren zur Wirkung kommen. [11] Eine abrupte Veränderung im Essverhalten und bei der Nahrungsaufnahme ist zu umgehen. Ebenfalls können äußere, nicht beeinflussbare Faktoren, wie große Hitze, plötzlicher Wetterumschwung oder starke Gerüche, den körperlichen Stress bewirken. [11,15] Kinder die an Migräne leiden sind besonders empfindlich für intensive Gerüche, welche deshalb zu vermeiden sind. [11,92] Migräneattacken können auch von massiven sportlichen Aktivitäten provoziert werden, wobei der Blutzuckerspiegel stark absinkt. Kinder die nach dem Turnunterricht häufig über Kopfschmerzen klagen, sollten auf Ausdauersportarten wie Laufen, Schwimmen und Radfahren zurückgreifen. Ebenso kann äußerer Druck auf den Kopf, der z. B. durch Gummibänder, Haar- und Stirnbänder, Haarreifen, Schwimmbrillen oder Mützen bedingt ist, Grund für eine Migräneattacke darstellen. [11]

In der Prodromalphase können bei Kindern Symptome wie Blässe oder auffälliges Verhalten auftreten. [15]

Viele chemische Reizstoffe, wie Autoabgase, Insektizide, Parfums, Farbstoffe und Deodorants können bei übermäßiger Exposition einen Migräneanfall oder Kopfschmerzen auslösen. Ebenso kann eine Veränderung der Lichtverhältnisse Migräneattacken bedingen, da eine ständige Hell-Dunkel-Anpassung für das Nervensystem einen andauernden Stressfaktor darstellt. Aus diesem Grund sollte direkte Sonneneinstrahlung am Arbeitsplatz vermieden werden. [11,92]

## **12.4 Medikamentöse Prophylaxe bei Kindern**

Bei Kindern stellt sich die Migräneprophylaxe noch komplizierter dar, als bei Erwachsenen. Prophylaktische Maßnahmen sind bei Kindern genauso notwendig, wenn es sich um ausgeprägte Migräneattacken handelt oder eine erhöhte Anwendungsfrequenz von Schmerzmitteln besteht. Jedoch treten bei Kindern

Nebenwirkungen öfter und gravierender auf als bei Erwachsenen. Bei der Migräneprophylaxe ist stets darauf zu achten, dass nur Monopräparate und keine Kombinationspräparate eingesetzt werden. [11] Möglich ist der Einsatz von  $\beta$ -Rezeptorblocker, wie Propranolol oder Metoprolol. [7,11] Jedoch sollte auf die Anwendung von Kalziumantagonisten oder Serotoninantagonisten, wegen möglicher unerwünschten Wirkungen und zeitlich begrenzter Einnahme, verzichtet werden. [11] In jedem Fall sollten nichtmedikamentöse Prophylaxeverfahren, wie Ausdauersport, Verhaltenstherapie und allgemeine Vorschläge zur Lebensführung wie genügend Schlaf und regelmäßige Mahlzeiten, vor dem Einsatz von Medikamenten genutzt werden. [7,11,15] Generell tritt eine gleiche oder sogar effektivere Wirkung durch Verhaltensmaßnahmen auf als durch die medikamentöse Behandlung. [11] Grundsätzlich gilt es die medikamentöse Migräneprophylaxe bei Kindern zu vermeiden und nur in äußersten Notfällen für einen kurzen Zeitraum darauf zurückzugreifen. [11,15]

## **12.5 Medikamentöse Therapie bei Kindern**

Die medikamentöse Behandlung von Migräne im Kindesalter unterscheidet sich deutlich von der Therapie bei Erwachsenen. Die Einnahme eines Medikamentes sollte bei kindlicher Migräne unbedingt so früh wie möglich vor Beginn der Migräneattacke erfolgen. [11] Um Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden und eine bessere Wirkstoffresorption zu erzielen, wird ein Antiemetikum, wie z. B. 10 mg Domperidon als Zäpfchen oder Tablette verabreicht. [11,15] Da bei Kindern extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, wie massive Muskelfunktionsstörungen auftreten können, ist die Dosierung bedacht zu wählen, was vor allem bei der Anwendung von Metoclopramid gilt. [7,11] Nach einem Abstand von etwa 15 Minuten ist die Einnahme eines Schmerzmittels möglich. Bei Kindern unter 12 Jahren wird die Einnahme von Paracetamol empfohlen. Wird mit Paracetamol keine ausreichende Wirkung erzielt, so wird die Anwendung von 2 mg Dihydroergotamin befürwortet. [11] Ab dem 12. Lebensjahr können bei schweren Migräneattacken spezifische Migränetherapeutika, wie Sumatriptan Nasenspray angewendet werden. [7,11]

## 13. Frauen und Migräne

### 13.1 Die menstruelle Migräne

Lange Zeit wurde Migräne als reine Frauenkrankheit angesehen, da man annahm dass Migräne mit der Menstruation in Verbindung steht. Diese selbstverständliche These, die lange nicht angezweifelt wurde, konnte jedoch nicht bewiesen werden. Der Zusammenhang zwischen Migräne und den weiblichen Hormonen, Antibabypille, Menstruation, Schwangerschaft und Menopause musste relativiert werden. Studien ergaben, dass Migräneanfälle die nur während der Menstruation auftreten, äußerst selten sind. [11]

Migräneanfälle während der Menstruation grenzen sich von den sonstigen Migräneanfällen nicht ab. Jedoch verbindet man mit der menstruellen Migräne, von der etwa 10 % der Frauen betroffen sind, einen äußerst starken und lang anhaltenden Anfall, der von ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen begleitet wird. [4,7,11] Selbstverständlich kann während der Menstruation jede Form der Migräne ohne oder mit Aura auftreten. Stellt die Monatsblutung hingegen den tatsächlichen Trigger dar, so treten die Kopfschmerzen gewöhnlich 2 Tage vor Menstruationsbeginn auf. [11]

In Studien wurde gezeigt, dass die Migräne, die in Verbindung mit der Menstruation steht, durch Absinken des Progesteron- und Östrogenspiegels bedingt wird. [7,11] Bei empfindlichen Frauen besteht die Möglichkeit einen Migräneanfall zu verhindern, indem man das Hormon Östrogen verabreicht. Der Migräneanfall kann jedoch nicht durch die Einnahme von Progesteron verhindert werden. Bis jetzt konnte kein einheitliches Urteil über die Bedeutsamkeit der unterschiedlichen Hormone, die für die Auslösung der Migräneanfälle verantwortlich sein sollen, abgegeben werden. In Untersuchungen konnten keine Unterschiede in den Hormonkonzentrationen zwischen den Kontrollpersonen und den an menstrueller Migräne leidenden Frauen, erfasst werden. [11]

Zur Prophylaxe der menstruellen Migräne wurden früher Hormontherapieverfahren, wie die Einnahme von Östrogen 3 bis 10 Tage vor dem

Menstruationsbeginn oder die Anwendung von Hormonpflastern, empfohlen. [7,11] In kontrollierten Studien jedoch, konnte für die Wirksamkeit der beiden Behandlungsverfahren kein Beweis erbracht werden. Die Anwendung eines östrogenhaltigen Gels auf der Haut erwies sich in der Behandlung einer menstruellen Migräne als effektiv. Zwei Tage vor dem vermuteten Migräneanfall und auch in den folgenden 7 Tagen wird das Gel auf die Haut aufgetragen. [11] Ebenfalls bietet sich eine zeitlich begrenzte Prophylaxe mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum, wie 2 x 500 mg Naproxen, 2 bis 3 Tage vor der erwarteten Migräne an. [7,15]

Zur Akutbehandlung können eine Reihe von Analgetika und Antiemetika eingesetzt werden. Ebenfalls können Triptane, die eine gute Verträglichkeit aufweisen eingesetzt werden. [4,7]

## **13.2 Migräne in der Schwangerschaft**

Beobachtungen zeigen, dass sich eine Schwangerschaft günstig auf den Migräneverlauf auswirkt. [7,11] Tatsache ist, dass kein besseres Prophylaktikum existiert. Studien ergaben, dass eine merkliche Besserung oder sogar ein totales Aussetzen der Migräneanfälle bei etwa 70 % der an Migräne leidenden schwangeren Frauen zu beobachten war, was besonders die letzten zwei Drittel der Schwangerschaft betrifft. Ob eine Abschwächung der positiven Wirkung auf den Migräneverlauf bei wiederholten Schwangerschaften erfolgt, ist bislang nicht geklärt. [11]

Als Ursache der migräneprophylaktischen Wirkung, wird einerseits der konstant erhöhte Östrogen- und Progesteronspiegel vermutet und andererseits eine gesteigerte endogene Opioidkonzentration, sowie ein veränderter Serotoninspiegel. [9,11] Eine wichtige Rolle scheint jedoch die gesündere Lebensweise während der Schwangerschaft zu spielen. Diese Hypothese konnte in empirischen Studien jedoch noch nicht belegt werden. [11]

Kommt es erstmalig in der Schwangerschaft zum Auftreten von Migräneanfällen, so handelt es sich hauptsächlich um eine Migräne mit Aura, was jedoch nur bei etwa 13 % der Betroffenen der Fall ist. [11,15] In der ersten Woche nach der

Entbindung, treten bei etwa der Hälfte der Frauen erneut Kopfschmerzen auf, die hauptsächlich vom Spannungstyp sind. [11]

In der Schwangerschaft sind viele Therapiemöglichkeiten stark eingeschränkt. [7] Generell gilt es auf eine medikamentöse Prophylaxe wie auch medikamentöse Therapie der Migräne zu verzichten. [7,9,11] Die Migräneprophylaktika wie Serotonin-Rezeptorblocker, Flunarizin oder  $\beta$ -Rezeptorblocker sind bei Vorliegen einer Schwangerschaft kontraindiziert. [7,11] Zur Migräneprophylaxe empfiehlt sich während der Schwangerschaft die Anwendung von Entspannungsübungen sowie das Vermeiden von Migräne auslösenden Faktoren. [7,9] Im Fall einer besonders ausgeprägten Migräne, kann die Anwendung von 2x300 mg Magnesium täglich in Betracht gezogen werden. [7,11,16]

Bei einem akuten Migräneanfall sollte lediglich 20 mg Metoclopramid und 1000 mg Paracetamol eingenommen werden, wobei ein Zeitabstand von 15 Minuten einzuhalten ist. [7,11] Bei unzureichender Wirkung von Paracetamol ist die Anwendung von 1000 mg Acetylsalicylsäure zu erwägen. [11,16] Dieser Wirkstoff sollte jedoch nur im 2. Trimenon, also zwischen dem 3. und 6. Monat, eingenommen werden. [4,7,15]

Während der Schwangerschaft sollten jedoch keine neueren nichtsteroidalen Antirheumatika angewendet werden, da keine ausreichenden Erfahrungsberichte vorliegen. [4,11] Besonders während des letzten Trimenons kann die kontinuierliche Einnahme dieser Wirkstoffe zu einem gesteigerten Blutungsrisiko für Mutter und Kind, erhöhtem Präeklampsie-Risiko oder Risiko einer Schwangerschaftsverlängerung führen. Ebenfalls besteht für das Kind die Gefahr einer persistierenden pulmonalen Hypertension. [11]

Die Substanzen der Ergotalkaloide, wie Dihydroergotamin und Ergotamintartrat, sind aufgrund der uterotonischen Wirkung während der Schwangerschaft streng kontraindiziert. Zusätzlich besitzt Ergotamin eine toxische Wirkung auf den Embryo. [11] Die Anwendung von Triptanen ist ebenfalls kontraindiziert, da bislang keine ausreichenden Erfahrungsberichte vorliegen. [9,11]

Während der Stillzeit ist ebenfalls Vorsicht geboten, da die spezifischen Migränetherapeutika in die Muttermilch übergehen und das Wohlbefinden des Säuglings gefährden. [7,15]

### **13.3 Migräne und Antibabypille**

Bestehen besonders hartnäckige Migräneanfälle, die äußerst schwer therapierbar sind, so wird als Trigger meist die Antibabypille dafür verantwortlich gemacht. Jedoch konnte in Studien bislang keine definitive Verbindung zwischen Migräne und der Antibabypille gezeigt werden. In einigen Studien wurde tatsächlich eine gesteigerte Attackenhäufigkeit beobachtet, die jedoch abhängig von der Studie zwischen 18 % bis 50 % variierte. In anderen Untersuchungen zeigte sich, dass bei etwa 35 % der Frauen unter der Anwendung der Antibabypille sogar eine Besserung der Migräne eintrat. In einer Doppelblindstudie hingegen konnte, bei den Patientinnen die mit Placebo bzw. mit der Antibabypille behandelt wurden, kein außerordentlicher Unterschied festgestellt werden.

Die Migränetherapie erfolgt unter den gleichen Richtlinien wie sonst auch. Sollte die herkömmliche Therapie nicht den gewünschten Effekt erzielen, so ist ein Absetzen der Antibabypille anzuraten und eine andere Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. [11]

## 14. ZUSAMMENFASSUNG

Migräne zählt laut der Weltgesundheitsorganisation zu den 20 chronischen Erkrankungen, die das tägliche Leben am meisten einschränken. und ist den primären Kopfschmerzerkrankungen zuzuordnen. Unter Migräne versteht man eine Erkrankung, die auf eine biologische Funktionsstörung des Gehirns, der Dura (Hirnhaut) sowie der Gefäße, die Gehirn und Kopfbereich versorgen, zurückzuführen ist. Die Migräne ist mit Kopfschmerzen sowie einigen Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen und selten Durchfall, verbunden. Die wesentlichen Charakteristika sind unilateral lokalisierte, stark pochende und pulsierende Schmerzen, die jedoch während der Attacke die Kopfhälfte wechseln können.

Als Einführung werden in Kapitel eins einige Geschichtliche Aspekte sowie Behandlungsverfahren der einzelnen Epochen erläutert.

Das zweite Kapitel beschäftigt sich mit der Epidemiologie des Migräne-Kopfschmerzes weltweit. Auch werden Geschlechterunterschiede sowie Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen behandelt.

Im dritten Kapitel wird die primäre Kopfschmerzklassifikation laut International Headache Society erläutert. Diese umfasst die Hauptformen des Kopfschmerzes wie Migräne, Clusterkopfschmerzen und Spannungskopfschmerz sowie eine kurze Einführung in die jeweilige Pathophysiologie und Therapie der entsprechenden Kopfschmerzform. In diesem Kapitel wird Migräne ohne und mit Aura sowie Subtypen der Migräne genauer behandelt.

Das vierte Kapitel veranschaulicht die Entstehung von Migräne unter genauerer Betrachtung des Migränegenerators, der kortikalen Reizverarbeitung sowie Triggerfaktoren.

Der genaue zeitliche Ablauf der einzelnen Migränephasen sowie der damit verbundenen Symptome werden in Kapitel fünf behandelt.

In Kapitel sechs wird die Entwicklung einer Aura, einer neurologischen Reiz- und Anfallserscheinung abgehandelt. Der Migräne-Kopfschmerz kann von einer Aura eingeleitet oder begleitet werden. Man vermutet, dass es wegen der übersensiblen Hirnrinde und dem Verlust einer Reizüberflutung entgegen wirken zu können, zu einer Aura kommt.

Das Kapitel sieben erläutert die nicht apparative und apparative Kopfschmerzdiagnostik. Unter normale Bedingungen ist eine nichtapparative Diagnostik ausreichend. Lediglich bei Vorliegen von Alarmzeichen, ist auf eine apparative Diagnostikmethode zurückzugreifen.

Kapitel acht befasst sich ausführlich mit der medikamentösen und nichtmedikamentösen Migräneprophylaxe. Bei der nichtmedikamentösen Prophylaxe werden einzelne Entspannungsverfahren, Vermeidung von Triggerfaktoren, Biofeedback-Therapie sowie Kopfschmerzen auslösende Nahrungsstoffe geschildert. Bei der medikamentösen Prophylaxe werden Wirkstoffe der  $\beta$ -Rezeptorenblocker, Calcium-Antagonisten, Antidepressiva, 5-HT-Rezeptor-Antagonisten und nichtsteroidale Antiphlogistika behandelt. Weiters wird zur Migräneprophylaxe der Pestwurz-Extrakt angeführt.

In Kapitel neun wird genauer auf die medikamentöse Therapie der Migräne eingegangen, wobei die Gliederung nach der Schwere der Migräneattacke erfolgt. In diesem Kapitel werden Nichtopioid-Analgetika, Mutterkornalkaloide, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonisten (Triptane) und ebenso Gründe für ein Therapieversagen genauer erläutert.

Anschließend wird in Kapitel zehn kurz auf mögliche Migränemittel der Zukunft, unter genauerer Betrachtung von Calcitonin Gene-related-Peptide, eingegangen.

Das Kapitel elf befasst sich kurz mit alternativen Therapieverfahren, wie der Akupunktur und Homöopathie und weist darauf hin, dass zu dem Thema Homöopathie keine ausreichenden wissenschaftlichen Studien vorliegen.

Das Kapitel zwölf befasst sich kurz mit der Thematik von Migräne bei Kindern. Abschließen wird in Kapitel dreizehn die Symptomatik von Migräne bei Frauen angeführt.



# LITERATURVERZEICHNIS

1. Aktories/Förstermann/Hofman/Starke; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005 Urban&Fischer,
2. Busch, V, May, A.; Kopf-und Gesichtsschmerzen; 1.Auflage 2002, Urban&Fischer Verlag-München-Jena
3. Delnak, H. W., Gehlen, W.; Neurologie, 2006 Thieme
4. Diener H.C; Kopf- und Gesichtsschmerzen: Diagnose und Behandlung in der Praxis; 1997 Stuttgart; New York: Thieme,
5. Diener H.C; Migräne, Ein Buch mit sieben Siegeln?100 Fragen und Antworten; Stuttgart; New York: Thieme, 2001
6. Diener H.C; Migräne- ein Leitfaden für Betroffene; 2006 Trias Verlag
7. Diener H.C; Migräne Taschenatlas spezial, 2006 Stuttgart; New York: Thieme
8. Diener, H.C.; Stellenwert der Triptane in der Migränetherapie; In: Pharmazie in unserer Zeit. 31, Nr. 5, 2002, S. 462-468
9. Evers, S.; Fakten.Migräne, 2006 Georg Thieme Verlag KG,
- 10.Göbel, H.; Die Kopfschmerzen; 1997, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- 11.Göbel, H.; Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne; 5.Auflage 2009, Springer Medizin Verlag Heidelberg,
- 12.Hart, H., Craine L.E., Hart D.J.; Organische Chemie; 2. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 2002; WILEY-VCH
- 13.Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. Neurology. 2008 Apr 15;70(16):1304-12.
- 14.Janhnen,K., Hoffmann,W.; Pharmazeutische Betreuung von Kopfschmerzpatienten In: Pharmazie in unserer Zeit. 31, Nr. 5, 2002, S. 480-485

15. Keidel, M.; Migräne-Ursachen, Formen, Therapie; 2007 Verlag C.H. Beck
16. Kuhn, J., Bewermeyer H; Symptom Kopfschmerz: Entscheidungshilfen in der Akutsituation, 2008 Schattauer
17. Limmroth, V.; Wirkungsmechanismus der Triptane. In: Pharmazie in unserer Zeit. 31, Nr. 5, 2002, S. 458–461 (PIUZ1)
18. Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M.; Pharmakologie und Toxikologie, Arzneimittelwirkungen verstehen-Medikamente gezielt einsetzen; 2003 Thieme
19. Mutschler Ernst, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer und Monika Schäfer-Kortnig, Mutschler Arzneimittelwirkung, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage
20. Nieber, K.; CGRP-Antagonisten-Neues Konzept zur Behandlung der Migräne; In: Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 32. Jahrgang Heft 5 2009
21. Richter, G.; Biochemie der Pflanzen 1996 Thieme
22. Roth, Hermann J., Müller, Christa E., Folkers Gerd; Stereochemie & Arzneistoffe, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998
23. Schmiedel Volker, Augustin Matthias, Leitfaden Naturheilkunde, 5. Auflage 2008, Urban & Fischer
24. Sillanpaa M., Antilla P: Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren, Headache. 1996 Sep; 36(8):466-70
25. Teuscher, E., Melzig, M.F., Lindequist, U.; Biogene Arzneimittel- Ein Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
26. Wagner, H., Wiesenauer, M.; Phytotherapie, Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika, 2. völlig überarbeitete und ergänzte Auflage 2003, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
27. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 261. Auflage
28. Hunnius, Pharmazeutisches Wörterbuch, 8. Auflage
29. Memopharm Pharmazeutisches Praxiswissen für die Kitteltasche, 3. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart

## QUELLENVERZEICHNIS

30. <http://www.kopfschmerzen.de/Schmerz/Historie> 30.01. 2010
31. <http://www.hilfe-bei-kopfschmerzen.de/Migraene/Eine-Reise-durch-die-Zeit/index.html>  
30.01. 2010
32. [http://www.comoestas-project.eu/docs/Como\\_Estas\\_Migrane\\_korrGF.pdf](http://www.comoestas-project.eu/docs/Como_Estas_Migrane_korrGF.pdf) 30.01. 2010
33. <http://www.klinik-fuer-migraene.de/klinik-fuer-migraene/migraene/geschichte-und-mythen/geschichte-und-mythen.html> 30.01. 2010
34. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/) 30.01.2010
35. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.01.00\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.01.00_migraine.html) 30.01.2010
36. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.02.00\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.02.00_migraine.html) 30.01.2010
37. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.02.01\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.02.01_migraine.html) 30.01.2010
38. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.02.03\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.02.03_migraine.html) 30.01.2010
39. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.02.04\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.02.04_migraine.html) 30.01.2010
40. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.02.05\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.02.05_migraine.html) 30.01.2010
41. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.03.01\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.03.01_migraine.html) 30.01.2010
42. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.03.02\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.03.02_migraine.html) 30.01.2010
43. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.03.03\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.03.03_migraine.html) 30.01.2010
44. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.05.02\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.05.02_migraine.html) 01.02.2010
45. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.05.03\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.05.03_migraine.html) 01.02.2010
46. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.05.05\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.05.05_migraine.html) 01.02.2010
47. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.06.00\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.06.00_migraine.html) 01.02.2010
48. <http://www.migraeneinformation.de> 03.02.2010
49. <http://www.meduniqa.at/Medizin/Erkrankungen/Spannungskopfschmerz> 04.02.2010
50. <http://www.oegn.at/patientenweb/index.php?page=Spannungskopfschmerz> 05.02.2010
51. [http://www.dmkq.info/pdf/09mig\\_gesch.pdf](http://www.dmkq.info/pdf/09mig_gesch.pdf) 15.02.2010
52. <http://www.dmkq.de/pdf/migrneleitlinien2008.pdf> 15.02.2010
53. <http://www.oeksg.at/news.htm> 15.02.2010
54. [http://www.neuro-media.de/html/-atem\\_tiefenentspannung.html](http://www.neuro-media.de/html/-atem_tiefenentspannung.html) 17.02.2010
55. [http://www.neuro-media.de/html/-multimediale\\_entspannung.html](http://www.neuro-media.de/html/-multimediale_entspannung.html) 17.02.2010
56. <http://www.neuro-media.de/html/-relievision.html> 17.02.2010
57. <http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/pharmazie/news/2010/01/20/warum-schwangerschaft-migraene-lindern-kann.html> 18.02.2010
58. <http://www.migraene-schule.de/html/unkonventionelles.html> 09.03.2010
59. <http://www.migraene-schule.de/html/ausloser.html> 09.03.2010
60. <http://www.netdoktor.at/ratschlaege/untersuchungen/ctscanning.shtml> 20.03.2010
61. <http://www.netdoktor.at/ratschlaege/untersuchungen/elektroenzephalogramm.htm>  
20.03.2010
62. <http://www.netdoktor.at/ratschlaege/untersuchungen/magnetresonanztomographie.shtml>  
20.03.2010

63. <http://www.netdokter.at/ratschlaege/untersuchungen/dopplersonographie.htm> 20.03.2010
64. <http://flexikon.doccheck.com/Elektromyogramm> 20.03.2010
65. [http://www.medizinauskunft.de/artikel/gesund/Essen\\_Trinken/12\\_02\\_koffein\\_und\\_kopfschmerzen.php](http://www.medizinauskunft.de/artikel/gesund/Essen_Trinken/12_02_koffein_und_kopfschmerzen.php) 02.04.2010
66. <http://www.schmerzklinik.de/tag/coffein/> 02.04.2010
67. [http://www.medicom.cc/medicom/inhalte/nutrition-news/entries/2331/entries\\_sec/2337.php?WSESSIONID=e80f538113f19cc49fec86e5aaa5ea75](http://www.medicom.cc/medicom/inhalte/nutrition-news/entries/2331/entries_sec/2337.php?WSESSIONID=e80f538113f19cc49fec86e5aaa5ea75) 02.04.2010
68. <http://www.oesg.at/patienten-und-interessierte/hauptmenue/patienteninfo/methoden-der-therapie/die-wichtigsten-schmerzmedikamente/> 04.04.2010
69. <http://www.progressivemuskelentspannung.com> 16.04.2010
70. [www.giftpflanzen.com/petasites\\_hybridus.html](http://www.giftpflanzen.com/petasites_hybridus.html) 19.04.2010
71. <http://www.natur-lexikon.com/> 19.04.2010
72. <http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/chemie/91> 25.04.2010
73. <http://www.migraeneliga-deutschland.de/aktuell.htm> 25.04.2010
74. <http://www.schmerzklinik.de/2009/03/14/cgrp-antagonisten-die-nachfolger-der-triptane> 25.04.2010
75. [http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling\\_2010.pdf](http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling_2010.pdf) 26.04.2010
76. <http://www.pharmazie.com/graphic/A/19/1-21119.pdf> 27.04.2010
77. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1635> 27.04.2010
78. <http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/!fachinfo,1184> 27.04.2010
79. <http://www.pharmazie.com/graphic/A/92/0-03192.pdf> 27.04.2010
80. <http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/!fachinfo,1880> 27.04.2010
81. <http://www.pharmazie.com/graphic/A/15/0-09315.pdf> 28.04.2010
82. [http://migraene.msd.de/wissenswertes\\_ueber\\_migraene/ausloeser/erna\\_1320.html](http://migraene.msd.de/wissenswertes_ueber_migraene/ausloeser/erna_1320.html) 28.04.2010
83. <http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/!fachinfo,1701> 28.04.2010
84. [http://www.netdokter.at/medikamente/suche2/medicaments\\_details.php?id=3566](http://www.netdokter.at/medikamente/suche2/medicaments_details.php?id=3566) 28.04.2010
85. <http://www.medizin-medien.at/dynasite.cfm?dssid=4468&dsmid=69676> 28.04.2010
86. [http://www.migraenekur.de/Therapiekonzept/migraene\\_und\\_ernaehrung.htm](http://www.migraenekur.de/Therapiekonzept/migraene_und_ernaehrung.htm)
87. [http://www.formigran.de/d/Fragen\\_Antworten/FAQ/index.jsp](http://www.formigran.de/d/Fragen_Antworten/FAQ/index.jsp) 28.04.2010
88. [http://www.schmerz-therapie-deutschland.de/pages/zeitschrift/z3\\_98/art\\_302.html](http://www.schmerz-therapie-deutschland.de/pages/zeitschrift/z3_98/art_302.html) 28.04.2010
89. [http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2002/01/serie/serie01\\_2002tara.html](http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2002/01/serie/serie01_2002tara.html) 28.04.2010
90. [http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2001/26/serie/serie26\\_2001tara.html](http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2001/26/serie/serie26_2001tara.html) 28.04.2010
91. <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?> 28.04.2010
92. <http://www.schmerzklinik.de/?s=Aminos%C3%A4uren> 29.04.2010
93. <http://www.formigran.de/d/Migraene/index.jsp> 29.04.2010
94. [http://ihs-classification.org/de/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.02.06\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/02_teil1/01.02.06_migraine.html) 29.04.2010
95. [http://www.petasites.eu/heilpflanze/pestwurz\\_2.html](http://www.petasites.eu/heilpflanze/pestwurz_2.html) 29.04.2010

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: Diener H.C; Migräne Taschenatlas spezial, 2006 Stuttgart; New York: Thieme,  
Abbildung 2: Diener H.C; Migräne Taschenatlas spezial, 2006 Stuttgart; New York: Thieme,  
Abbildung 3: Göbel H.; Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne; 5.Auflage 2009, Springer  
Medizin Verlag Heidelberg,  
Abbildung 4: Göbel H.; Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne; 5.Auflage 2009, Springer  
Medizin Verlag Heidelberg,  
Abbildung 5: Diener H.C; Migräne Taschenatlas spezial, 2006 Stuttgart; New York: Thieme,  
Abbildung 6: Diener H.C; Migräne Taschenatlas spezial, 2006 Stuttgart; New York: Thieme,  
Abbildung 7: [http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling\\_2010.pdf](http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling_2010.pdf)  
Abbildung 8: [http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling\\_2010.pdf](http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling_2010.pdf)  
Abbildung 9: Göbel H.; Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne; 5.Auflage 2009, Springer  
Medizin Verlag Heidelberg,  
Abbildung 10: Göbel H.; Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne; 5.Auflage 2009, Springer  
Medizin Verlag Heidelberg,  
Abbildung 11: Propanolol  
Abbildung 12: Metoprolol  
Abbildung 13: Verapamil  
Abbildung 14: Flunarizin  
Abbildung 15: Amitriptylin  
Abbildung 16: Methysergid  
Abbildung 17: <http://www.luontoportti.com/suomi/images/3124.jpg> 21.04.2010  
Abbildung 18: <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?>  
Abbildung 19: Acetylsalicylsäure  
Abbildung 20: Paracetamol  
Abbildung 21: Ibuprofen  
Abbildung 22: Metamizol  
Abbildung 23: Phenazon  
Abbildung 24: commons.wikimedia.org  
Abbildung 25: Aktories/Förstermann/Hofman/Starke; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und  
Toxikologie, 2005 Urban&Fischer,  
Abbildung 26: [http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling\\_2010.pdf](http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling_2010.pdf)  
Abbildung 27: [http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling\\_2010.pdf](http://user.uni-frankfurt.de/~dingerma/Podcast/Pichl-Mandling_2010.pdf)  
Abbildung 28: Sumatriptan  
Abbildung 29: Naratriptan  
Abbildung 30: Zolmitriptan  
Abbildung 31: Eletriptan  
Abbildung 32: Rizatriptan  
Abbildung 33: Almotriptan

Abbildung 34: Frovatriptan

Abbildung 35: Telcagepant - <http://focus-blog.pharmxplorer.at/?s=Telcagepant>