

Sogenannt primäre Kopfschmerzen

Teil II

M. Sturzenegger^a, H. P. Mattle^a, G. Jenzer^b

Migräne

«Jeder Patient hat seine eigene Migräne» – damit soll gesagt sein, dass es sich bei diesem Leiden um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt. Die Anfälle können sich vom einen zum anderen Mal unterschiedlich ausprägen, sich aber auch im Verlaufe des Lebens wandeln. Sie variieren ausserdem in Frequenz (mehrere pro Woche bis wenige pro Jahr), Dauer (wenige Stunden bis zu 3 Tagen), Schweregrad, und Symptomatologie, nicht nur zwischen verschiedenen Individuen sondern auch bei einzelnen Betroffenen. Dies dürfte mit ein Grund sein, dass die immerhin etwa 6% der männlichen und 12–18% der weiblichen Bevölkerung betreffende Migräne unterschätzt, oft nicht diagnostiziert (etwa 50%) und häufig ungenügend oder falsch behandelt wird [4]. Noch zu oft gibt sich der erstbehandelnde Arzt mit der Diagnose zufrieden, die zwar unabdingbar für eine effiziente Behandlung ist, aber keineswegs genügend. Noch zu weit verbreitet – vor allem bei Patienten, aber selbst bei Ärzten – ist die Meinung, dass sich bei Migräne «nichts machen lässt». Leidensdruck und Beeinträchtigung im Alltag, sowohl bei der Berufsausübung wie auch in der Lebensqualität («Migraine-associated disability»), werden meistens stark unterschätzt, oder oft gar nicht erfasst, was neuere Studien deutlich belegen [5]. Entsprechend sind auch die durch Migräne verursachten sozioökonomischen Kosten, insbesondere durch Ausfälle am Arbeitsplatz, enorm. So ergab die Analyse einer HMO (Health Maintenance Organisation) in Seattle eine 2- bis 4fach höhere Arbeitslosenrate bei Migränikern oder 2fach höhere Schulabwesenheiten verglichen mit der Durchschnittsbevölkerung [5].

^a Neurologische
Universitätsklinik
Inselspital, Bern

^b Neurologische Praxis
Langenthal

Korrespondenz:
Prof. Matthias Sturzenegger
Neurologische Universitätsklinik
Inselspital
CH-3010 Bern

matthias.sturzenegger@insel.ch

Verwendete Abkürzungen

| | |
|----------------------|------------------------------------|
| HMO | Health Maintenance Organisation |
| TIA | transitorische ischämische Attacke |
| OR | odds-ratio |
| 5HT _{1B/1D} | 5-Hydroxy-Triptamin (Serotonin) |
| NDPH | New Daily Persistent Headache |

Tabelle 1. Migräne: Charakteristika.

| | |
|-----------------------|--|
| Verlauf | Beginn im Schulalter episodisch, paroxysmal im Intervall beschwerdefrei |
| Attacke | |
| Prodromal- stadium | psychisch: Depression, Hypomanie gastrointestinal: Diarrhoe, Obstipation, Koliken renal: Flüssigkeitsretention |
| Kopfschmerz | anfallsartig, Dauer: Stunden–Tage crescendo («build-up») oft seitenbetont, pulsierend |
| Vegetative Zeichen | Nausea, Erbrechen Blässe, Kältegefühl, Frösteln Lärm- und Lichtüber- empfindlichkeit |
| Aurasymptome | Sehstörungen, Paresen, Parästhesien typische Ausbreitung, Sprachstörung |
| «Nachphase» | Müdigkeit, Erschöpfung, Polyurie |
| Anamnese | Familie: Migräne Persönlich: Bauchkoliken als Kleinkind Reisekrankheiten |

Klinik

Weniger als ein Drittel erleiden eine sogenannte **Aura**, bestehend aus fokalen neurologischen Reiz- (Flimmerskotome, Paraesthesien) oder Ausfallsymptomen (sensibles oder sensomotorisches Hemisyndrom, Aphasie usw.) (Tab. 1, 2) [6]. Anamnestisch wichtiges Kriterium zur Unterscheidung von einer transitorischen zerebralen Durchblutungsstörung (TIA) ist die Wanderung und Ausbreitung der Symptome: Vergrösserung der Skotome unter gleichzeitiger Wanderung in die Gesichtsfeldperipherie und/oder Ausbreitung der Parästhesien über 10 bis 20 Minuten, z.B. von den Fingerspitzen auf die Hand und den Unterarm,

Tabelle 2. Diagnosekriterien der Migräne.**Migräne ohne Aura (Synonym: einfache Migräne) «International Headache Society»-Klassifikation**

Diagnose Kriterien:

- A. Mindestens 5 Anfälle, die B–D erfüllen
- B. Die Kopfwehattacken dauern 4–72 Stunden (unbehandelt oder erfolglos behandelt)
- C. Das Kopfweh hat mindestens 2 der folgenden Kennzeichen:
 - 1. einseitige Lokalisation
 - 2. pulsierende Qualität
 - 3. mässige bis starke Intensität (behindert alltägliche Aktivitäten)
 - 4. Verstärkung durch Treppensteigen oder andere alltägliche körperliche Anstrengungen
- D. Während der Kopfschmerzen mindestens eines der folgenden Symptome:
 - 1. Nausea und/oder Erbrechen
 - 2. Überempfindlichkeit auf Licht und Lärm
- E. Anamnestisch oder bei der Untersuchung keine Hinweise für symptomatisches Kopfweh oder wenn solcher Verdacht vorhanden, muss er durch adäquate Zusatzuntersuchungen ausgeschlossen werden.

Migräne mit Aura (Synonym: klassische Migräne)

Diagnose Kriterien:

- A. Mindestens 2 Anfälle, die B erfüllen
- B. mindestens 3 der folgenden 4 Kennzeichen:
 - 1. eines oder mehrere vollständig reversible Aura-Symptome, die fokale Störungen der Hirnrinde oder des Hirnstammes anzeigen
 - 2. mindestens ein Aurasymptom entwickelt sich progredient über wenigstens 4 Minuten oder 2 oder mehr Symptome treten nacheinander auf
 - 3. Kein Aurasymptom dauert länger als 60 Minuten
 - 4. Kopfschmerz folgt der Aura unmittelbar (freies Intervall weniger als 60 Minuten), kann aber auch vor oder mit der Aura einsetzen
- C. Anamnestisch oder bei der Untersuchung keine Hinweise für symptomatisches Kopfweh oder wenn solcher Verdacht vorhanden, muss er durch adäquate Zusatzuntersuchungen ausgeschlossen werden.

um dann auf den Mundwinkel überzuspringen und sich im Gesicht und Oberarm weiter auszubreiten («cheiro-oral-march»).

Der **Kopfschmerz** ist das prominenteste Symptom, aber nicht für jeden Patienten das störendste. Seine typischen Eigenheiten sind: einseitige Lokalisation (etwa 70%), pulsierende Qualität, mässig bis starke (7 auf der «Visual Analog Scale» [«VAS» von 0 bis 10] bei >80%); Behinderung alltäglicher Aktivitäten und Verstärkung durch Treppensteigen oder andere alltägliche körperliche Anstrengungen.

Die dritte Komponente der Anfallsymptomatik besteht in den **Begleitsymptomen** meist vegetativer Art: Übelkeit, Erbrechen, Lärm-, Licht- oder Geruchsüberempfindlichkeit (je in 60–80%). Zuweilen lassen sich bestimmte Auslöser der Attacken (sog. Trigger) eruieren (z.B. bestimmte Wetterlagen wie Föhn, Nahrungsmittel wie bestimmte Käsesorten oder auch Nüsse oder die Menstruation). Diese werden ohne Konstanz, (intra- und interindividuell variabel), einzeln sowie auch kombiniert wirksam. Angehörige und Patienten beobachten nicht selten eine Vor- und Nachphase (Tab. 1). Ein charakteristischer zeitlicher Ablauf einer Migräneattacke

(Aura – Kopfschmerz – vegetative Symptome) wird oft berichtet, ist aber nicht obligat.

Die sehr unterschiedlichen Auslöser, Anfallsabläufe und Langzeitverläufe der Migräne, wie auch bisherige genetische und metabolische Studienergebnisse lassen vermuten, dass es nicht *eine*, sondern viele Migränen gibt.

Die Morbidität der Migräne ist durch verschiedene assoziierte Krankheiten mitgeprägt, die es bei der Therapieplanung zu berücksichtigen gilt: Depression (odds-ratio [OR]: 3,2–4,2), Neurotizität (OR: 2,9), Epilepsie (OR: 2,4), Panik, Krankheiten (OR: 4–12), Schlaganfall bei Frauen unter 45 Jahren (OR: 4,3, mit Aura: 6,2). Bei Migränepatientinnen, die rauchen oder orale Antikonzeptiva verwenden, ist das zerebrovaskuläre Risiko mit einer OR von 10,2, bzw. 13,9 deutlich erhöht [4].

Pathophysiologie

Migräne ist ein primär neuronales Geschehen, basierend auf einer genetisch determinierten, kortikalen neuronalen Hyperexzitabilität. Diese Voraussetzungen ermöglichen die Entstehung eines Anfalles, auslösbar durch externe oder interne Trigger, mit einer von okzi-

Tabelle 3. Migräne: Intervalltherapie (Prophylaxe).

| | | | |
|--------------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| Indikation | Individuell!, Leidensdruck | | |
| | Häufigkeit (>3 Attacken / Monat) | | |
| | Dauer (Attacken >48 Std.) | | |
| | Art (neurologische Ausfälle) | | |
| | Subjektive Bewertung (unerträglich) | | |
| | Akuttherapie: unwirksam, nicht ertragen, nicht erwünscht | | |
| | Gefahr des Analgetika-Abusus | | |
| | Kontraindikationen für Anfallsmedikamente | | |
| Prinzip | Einschleichen – Ausschleichen | | |
| | Genügend lange (6 Monate) | | |
| | Genügend hohe Dosis | | |
| | Ansprechen nicht voraussehbar | | |
| Ziel | Reduktion von Häufigkeit / Schweregrad der Attacken | | |
| | Vermeidung Analgetika (induzierter Kopfschmerzen) | | |
| Medikamente | | | |
| Erste Wahl | Betablocker | Propranolol | (20–160 mg/d) |
| | | Metoprolol | (50–150 mg/d) |
| | Kalzium-Antagonisten | Flunarizin | (2,5–10 mg abends) |
| | | Verapamil | (40–360 mg/d) |
| | | Cyclandelat | (1200–1600 mg/d) |
| (Aspirin, NSAID) | | | |
| Zweite Wahl | Antidepressiva | Amitryptilin (langsam, bis 75 mg/d) | |
| | | Fluoxetin | |
| | Antiepileptika | Valproat | (300–900 mg/d) |
| | | Gabapentin | (300–3200 mg/d) |
| | | Lamotrigen | |
| | Magnesium | (300–600 mg/d) | |
| | Riboflavin | (2×200 mg/d) | |
| Pizotifen | 1,5 mg | | |
| Spezial | Menstruationsabhängig: | Naproxen / Naratriptan | |
| | Anstrengungsabhängig: | Betablocker | |

pital über den Kortex sich ausbreitenden Depolarisationswelle, einhergehend mit einer Hyperämie, gefolgt von einer Hyperpolarisation mit Oligämie [6]. Vasculäre Phänomene, wie auch die Aktivierung von Hirnstammregionen und des peripheren trigeminovaskulären Systems als Quellen der Begleitsymptome und des Kopfschmerzes, die zum Migräne-Syndrom gehören, sind sekundär [6].

Therapie

Traditionsgemäss unterscheidet man in der Migränebehandlung zwischen der Anfalls-Prophylaxe (oder Intervalltherapie), welche die Reduktion der Anfallsfrequenz und -intensität zum Ziele hat und der Akuttherapie, durch welche ein bereits angelaufener Migräneanfall möglichst rasch und vollständig unterbrochen werden soll.

In aller Regel haben die Patienten, bevor sie sich wegen Kopfschmerzen erstmals in ärztli-

che Behandlung begeben, eine schon längere und schliesslich unbefriedigende Erfahrung mit Selbstbehandlung hinter sich. Ein früher postuliertes Stufenmodell (step care) zur Migräneanfallstherapie ist heute zu relativieren. Bei besonders schweren Attacken und bei erheblichen Auswirkungen derselben auf Lebensqualität und Alltagsaktivität empfiehlt sich aufgrund einer abwägenden Einschätzung (stratified care) schon initial der Einsatz von Triptanen.

Die Richtlinien der Therapiekommission der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft, die regelmässig aufdatiert werden, geben eine validierte Übersicht über die Migränetherapie [7]. In der Anfallsprophylaxe sind leider in den vergangenen Jahren kaum Fortschritte erzielt worden (Tab. 3). Ihr ist dennoch grosse Bedeutung zuzumessen, gerade bei häufigen Migräneattacken mit der Gefahr des Medikamentenabusus und der medikamenteninduzierten Entwicklung chronischer Kopfschmerzen (siehe

unten). Letzteres wird zunehmend auch mit den neuen Anfallstherapeutika, den Triptanen, beobachtet. Die Entwicklung und klinische Erprobung der Triptane, potenter selektiver 5 HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten, stellt eine ausschlaggebende Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten in der Akutbehandlung der Migräne dar (Tab. 4) [8]. Auch wenn gewisse pharmakodynamische Eigenschaften der Ergotamine (Mutterkornalkaloide) denen der Triptane sehr ähnlich sind, so sind die beträchtlichen Nebenwirkungen (bedingt durch eine viel breitere Rezeptoraffinität), die unberechenbare

Pharmakokinetik (langsame Absorption, schlechte Bioverfügbarkeit und lange Plasmahalbwertszeit), sowie die letztlich bis heute nie durch eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie nachgewiesene Wirksamkeit, Grund genug, die Ergotamine in die Medikamentengruppe vierter Wahl zu klassieren. Das Erfordernis dieser Rückstufung wurde in einem Konsensus dargestellt. Methysergid wurde neuerdings ganz aus dem schweizerischen Markt gezogen. Die Triptane sind sehr gut verträglich; wichtigste Kontraindikation sind kardiovaskuläre Krankheiten. Die Unterschiede

Tabelle 4. Migräne: Akuttherapie, Anfallstherapie (symptomatisch, abortiv).

Akutmedikamente nicht für länger als 2–3 Tage / Woche (Gefahr der Chronifizierung)

| Auswahl des Therapeutikums nach | Häufigkeit und Schweregrad der Kopfschmerzen Muster der Begleitsymptome Komorbidität Individuelles Ansprechprofil bisherige Therapieerfahrungen! | |
|---------------------------------|---|---|
| Vorgehen | Ruhe!, dunkler Raum, Schlaf, Eisbeutel, Kaffee + Zitrone Medikamente: ausreichende Dosis möglichst frühe Einnahme geeignete Form (Galenik): evtl. löslich, rektal, nasal | |
| Kaskade | Analgetika | ASS, Paracetamol, Metamizol |
| | NSAR | Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac |
| | Triptane | Suma-, Zolmi-, Nara-, Riza-, Eletriptan |
| | Ergotamine | Ergotamin-Tartrat, Dihydroergotamin |

Medikamente

- Antiemetika (Gastroparalyse, Nausea)

Metoclopramid (10–20 mg) (p.o., Supp., i.v.)

Domperidon (20–60 mg) (Tabl., Supp., Granulat)

- Peripher wirkende Analgetika

Azetylsalizylsäure (ASS) 1000 mg

besonders empfohlen: Kombination ASS + Antiemetikum (Migpriv®)

Paracetamol 1000 mg (Brausetabletten)

Ibuprofen (600–1200 mg) (Suppositorien)

Naproxen (500 mg) (Supp.)

Parenteral ASS 1000 mg (i.v.)

Metamizol 1000 mg (i.v.)

Diclofenac 75 mg (i.m.)

- Triptane (Serotonin Agonisten)

Sumatriptan (Tabl. 50/100; Nasal-Spray [20 mg], Supp. [25 mg], Pen [6 mg s.c.])

Zolmitriptan (2,5 mg; Tabl., Oro)

Naratriptan (2,5 mg, Tabl.)

Rizatriptan (10 mg, Tabl., lingual)

Eletriptan (40 mg, Tabl.)

- Ergotamine

max. Dosis

DHE Nasalspray

2 mg / d

Ergotamin Medihaler

6 mg / Wo

Dihydroergotamin i.v.

20 mg / Monat

zwischen den verfügbaren oralen Präparaten sind gering und betreffen v.a. die Schnelligkeit des Wirkungseintritts und die Wirkungsdauer. Entscheidend für den optimalen Einsatz der Triptane sind das individuelle Ansprechen und ihre Verträglichkeit. Wichtig zu beachten ist auch, dass kein Triptan bei allen Migränepatienten wirkt und im Falle einer ungenügenden Wirksamkeit oder schlechten Verträglichkeit sich der Wechsel auf ein anderes Triptan lohnen kann. Die oralen Akutmedikamente sind in der Regel genügend rasch wirksam; nur selten muss auf parenteral applizierbare Substanzen gegriffen werden (Tab. 4).

Es sei betont – und dies muss auch dem Patienten zu Beginn einer Therapie erklärt werden – dass die Migräne nicht heilbar ist. Hingegen lässt sich der durch sie bedingte Leidensdruck in den meisten Fällen deutlich lindern. Dies verlangt aber eine langfristige Begleitung des Patienten, Aufklärung über potentielle Auslöser und eigene Möglichkeiten zu deren Beeinflussung (Lebensstil), erreichbare Therapie-Ziele und verfügbare Therapiemodalitäten, sowie mindestens die Führung eines Kopfschmerz-Tagebuches.

Kombinationen

Das kombinierte Auftreten von mehreren Kopfschmerz-Formen bei ein und demselben Patienten ist nicht so selten und verlangt nach entsprechend differenzierter Therapie.

Besonders Spannungstyp-Kopfschmerzen und Migräne, aber auch Migräne und Cluster-Kopfschmerzen können gemeinsam auftreten. Als besonders schwierig, zugleich für das gezielte therapeutische Vorgehen (adäquater Einsatz von Triptanen) jedoch sehr wichtig, erweist

sich die Unterscheidung von häufigen Migräneanfällen gegenüber einer «transformierten Migräne» mit täglichem chronischem Kopfschmerz.

Chronische, tägliche Kopfschmerzen

Etwa 3–5% der Bevölkerung (200 000–350 000 Personen in der Schweiz) leiden an täglichen Kopfschmerzen [10]. Es lassen sich 5 Typen unterscheiden: transformierte Migräne (etwa 80%); chronische Spannungstyp-Kopfschmerzen; posttraumatische Kopfschmerzen; zervikogene Kopfschmerzen; neue täglich persistierende Kopfschmerzen (New Daily Persistent Headache / NDPH). Mindestens 70% aller dieser Kopfschmerzen sind auf Medikamentenabusus (Analgetika, Ergotamine, Kombinationspräparate) zurückzuführen, mit meist täglichem Konsum über mehrere Monate. Diese Patienten weisen oft ein abnormes Persönlichkeitsprofil auf (Depression, Angststörungen).

Im Zusammenhang mit Kopfschmerzen bei Medikamentenfehl- und -übergebrauch findet man einen typischen Kopfschmerz-Medikamenteneinnahme-Zyklus. Die Patienten rapportieren einen täglichen, vorhersagbaren und oft frühmorgendlich auftretenden Kopfschmerz, mit Präzipitation durch (geringe) physische/intellektuelle Anstrengung und einem migräne-/spannungstypartigen Schmerzcharakter. Begleitsymptome sind oft Asthenie, Nausea, Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Konzentrations-, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen. Es besteht der unwiderstehliche Drang zum Medikamentengebrauch («einzig wirksame Massnahme»), meist schon antizipativ.

Zur Therapie-Strategie gehören Information, Erklären (Medikamenten-Effekte), ein Entzug (meist stationär) der täglich eingenommenen Medikamente, Diät (wenig Tyramin wie z.B. in Weichkäse und Rotwein, Coffein usw.), und der Einsatz einer prophylaktischen Basisedikation (Amitryptilin). Damit lässt sich in etwa 80% ein guter Effekt erzielen. Die Rückfallquote ist allerdings hoch (etwa 50% innert 5 Jahren).

Ausschau

Mit den sich abzeichnenden zunehmend genaueren Kenntnissen über die detaillierten pathophysiologischen Abläufe bei den primären Kopfschmerzen ist auch eine effizientere Kopfschmerz-Prophylaxe zu erwarten. Die Erkenntnisse aus Schmerzmodellen werden aber stets der klinischen Bestätigung durch aufwendige, kontrollierte klinische Studien an grossen Patientenkollektiven bedürfen.

Quintessenz

- Die exakte Diagnostik von (primären) Kopfschmerzen ist eine exquisit ärztliche Aufgabe.
- Eine zielgerichtete, ausführliche Anamnese ist das wichtigste diagnostische Instrumentarium.
- Die internistische und neurologisch klinische Untersuchung ergibt im Intervall normale Befunde. Sie ist nicht nur zur differentialdiagnostischen Abgrenzung wichtig, sondern schafft auch das nötige Vertrauen in der Arzt-Patienten-Beziehung. Die Berührung des Kopfes im Verlauf der Untersuchung bedeutet dabei wörtlich, dass das Problem überhaupt «begriffen» wurde.
- Ein therapeutischer Nihilismus ist leider bei Patient wie auch Arzt immer noch verbreitet, aber fehl am Platz.
- Die Triptane haben in der Akuttherapie der Migräne und des Cluster-Kopfschmerzes einen beträchtlichen Fortschritt gebracht.
- In der Regel verlangt eine effiziente Langzeittherapie auch eine Langzeitbegleitung des Patienten.

Literatur

- 1 Headache Classification Committee of The International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (Suppl 7):1-96.
- 2 Sturzenegger M. Der perakute Kopfschmerz. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:789-99.
- 3 Jensen R, Olesen J. Tension type headache: an update on mechanisms and treatment. *Current Opinion in Neurology* 2000;13:285-9.
- 4 Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine. Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology* 2001;56 (Suppl 1):S4-12.
- 5 Holmes WF, MacGregor EA, Dodick D. Migraine related disability. impact and implications for sufferers' lives and clinical issues. *Neurology* 2001;56 (Suppl 1):S13-9.
- 6 Aurora SK, Welch KMA. Migraine: imaging the aura. *Current Opinion in Neurology* 2000;13:273-6.
- 7 Schweizerische Kopfwehgesellschaft. Therapieempfehlungen für Kopf- und Gesichtsschmerzen. *Schweiz Ärztezeitung* 1995;76:1184-9. (überarbeitete Version z.Z. in Vorbereitung!)
- 8 Diener HC, Limmroth V. Acute management of migraine: triptans and beyond. *Current Opinion in Neurology* 1999;12:261-7.
- 9 Sjaastad O. Cluster headache syndrome. London: Saunders; 1992.
- 10 Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Current Opinion in Neurology* 2000;13:277-83