

NEUES AUS DER NEUROLOGIE: MIGRÄNE

Das unterschätzte Leiden

Migräne ist zwar weitverbreitet, aber wenig fassbar. Weder im Labor noch in der Bildgebung kommt man diesen Schmerzattacken auf die Spur. Die Behandlung ist folglich komplex. Besonders im prophylaktischen Bereich hinkt die Schweiz an den Ländern hinterher. Nur gerade vier Substanzen sind hierfür zugelassen; dringend nötige Neuerungen lassen auf sich warten.

Reto Agosti, FMH Neurologie, Kopfwebzentrum Hirslanden, Zollikon

Migräne ist genau genommen ein Syndrom und keine Diagnose, denn eine bestimmte Konstellation von Symptomen führt zur Diagnose Migräne – rein subjektiv. Die Patienten berichten von ihren Attacken und nur ausnahmsweise kann man eine Attacke auch beobachten. An Krankheitszeichen fällt aber lediglich ein reduzierter AZ auf, ein meist bleicher Patient, der reglos auf der Liege liegt, würgt und eine Nierenschale verlangt. Kein einziger biologischer Marker existiert für die Migränediagnose, also keine Laboruntersuchungen, keine Bildgebungen, keine Biopsien.

Weitverbreitet

Migräne ist ein Attackenleiden mit mittelstarken bis heftigsten Kopfschmerzen assoziiert mit Licht-, Lärm- und Geruchsüberempfindlichkeit, Übelkeit und gelegentlich Erbrechen. 20 Prozent der Betroffenen schildern Aurasymptome, meist visuelle Störungen während 30 Minuten, gelegentlich Gefühlsstörungen und ganz selten Hemiplegien und anderes. Meist sind die Attacken invalidisierend. Simulanten kenne ich praktisch keine. Über eine Million Schweizerinnen und Schweizer erfuhr Migräneattacken am eigenen Leib oder als Erfahrung aus dem nahen privaten oder beruflichen Umfeld. Ca. 100 000 Personen leiden regelmässig an diesem Syndrom. Bei ungefähr einem Prozent der Gesamtbevölkerung ist die Migräne chronisch, d.h. an über 15 Tagen pro Monat über mind. drei Monate auftretend – nicht selten täglich. Von dieser immer noch sehr grossen Gruppe werden die meisten Kopfschmerzen durch die Einnahme von Akutmitteln perpetuiert. Ein stationärer Entzug könnte bei den meisten von ihnen die Migräne auf ein erträgliches Mass reduzieren. Das forcierte Absetzen zu Hause gelingt in den wenigsten Fällen. Ein ambulantes Programm ist mir

nicht bekannt, obwohl von Versicherern anstelle von stationärem Entzug oft vorgeschrieben.

Bei funktionellen Leiden wie der Migräne ist die Anatomie sinngemäss normal. Auf der Homepage der Internationalen Kopfwehrgesellschaft, www.ihs-classification.org, ist ein Fundus an Diagnosekriterien hinterlegt sowie Kommentare zu über 200 Kopfwehtypen eingeteilt in 14 Klassen. Die ersten vier Klassen sind primären Kopfschmerzen wie der Migräne, dem Spannungskopfweg, dem Clusterkopfschmerz und einigen Raritäten gewidmet; die restlichen Klassen charakterisieren gegen 200 Typen von sekundären Kopfschmerzen

wie Kopfschmerz bei Meningitis, nach SHT, nach Alkoholgenuss etc. oder Kopfneuralgien.

MRI vonnöten

Zur Diagnostik gehört in der Regel eine MRI, denn nur diese bildet die meisten Migräne-kritischen Areale brauchbar ab: Marklager, Hypophyse, Hirnstamm, Meningen u.a. Einmal im Leben eines Migränikers bzw. bei extremen Krisen oder aussergewöhnlichen Symptomen oder Befunden sollte eine MRI durchgeführt werden. Gemäss IHS-Kriterien der Migräne gehört es dazu, dass «sämtliche ande-



Die Pathophysiologie der Migräne gilt heute als NEURO-vaskulär und nicht mehr als vaskulär. Der Durchmesser der Arterien und Arteriolen spielt dabei keine ursächliche Rolle. Ursächlich sind komplexe Interaktionen von Schmerzafferenzen, sympathischen und parasympathischen Efferenzen an den menigealen Gefässen sowie Veränderungen auf Transmitterniveau im Hirnstamm und in der Hirnrinde, v.a. im visuellen Kortex. Triptane und Schmerzmittel greifen an den menigealen Gefässen an wie auch im Hirnstamm, zu ganz unterschiedlichen Anteilen, mal vasokonstriktiv, mal vasodilatativ. Illustration: Janine Heers

Imigran® (Sumatriptan), Generika	Naramig® (Naratriptan)	Zomig® (Zolmitriptan)	Maxalt® (Rizatriptan)	Relpax® (Eletriptan)	Almogran® (Almotriptan)
Tabletten 50 mg	Tabletten 2.5 mg	Tabletten 2.5 mg	Tabletten 5 mg, 10 mg	Tabletten 40, 80 mg	Tabletten 12.5 mg
Imigran T 50 mg		Oro-Tabletten 2.5 mg	Lingual-Tabletten 5 mg, 10 mg		
Nasalspray 10, 20 mg		Nasalspray 2.5, 5 mg			Menamig® (Forvatriptan) Tabletten 2.5 mg
Suppositorium 25 mg					
Injektion (Pen) 6 mg					

Tabelle 1: Triptane in der Schweiz

ren Kopfschmerzsachen ausgeschlossen» werden müssen. Dies geschieht am effizientesten mittels MRI (interpretiert oder besser noch durchgeführt von einem Neuroradiologen).

Eine *normale* MRI ist in der Migräneabklärung die Regel – und gerade das ist für die Patienten und ihre Angehörigen äusserst wichtig. Zu sagen, es sei «nichts gewesen», ist beleidigend und falsch, denn ein normales Gehirn in einem schmerzenden Kopf ist alles andere als «nichts». Nicht selten findet man aber Pathologien wie Tumore, Gefässmissbildungen, Sinusvenenthrombose, Aneurysmen und vieles mehr. Ich habe eine junge Migräne-Patientin an einer fatalen Subarachnoidalblutung (SAB) verloren. Das tut nicht nur mir weh, sondern ihrem ganzen Umfeld. Das Aneurysma, wenn es entdeckt worden wäre, hätte leicht geklippt werden können. Gemäss diversen Richtlinien wäre eine Bildgebung bei einer typischen Migräne nicht notwendig, doch kostet eine nicht fatale SAB am Ende Millionen Gesundheitsfranken und diese wären hunderte MRI wert! Eine CT kostet ca. die Hälfte weniger als eine MRI, bringt aber nur ein Bruchteil der Informationen eines MRI. EEG sind in den seltensten Fällen nützlich. Der vom Patienten gewissenhaft geführte Kopfwehkalender ist wohl die grösste Stütze in der Anamnese-Erhebung. Beispiele von Kalendern finden sich auf www.kopfwww.ch/services.

Pharmakotherapie

Die Attackenbehandlung gelingt meist mit Analgetika, NSAR, Antiemetika und Triptanen (s. Tabelle 1) bzw. einer Kombina-

tion aus Vertretern dieser Gruppen. Immer noch werden Triptane nicht verschrieben aus Angst vor (theoretisch vorstellbaren) vaskulären Komplikationen wie Hirn- und Herzischämie. In der Tat sind Triptane vasokonstriktiv, allerdings sehr leicht und im physiologischen Rahmen und sind folglich klinisch extrem sichere Medikamente. Einzig bei vaskulären Risikopatienten ist Vorsicht am Platz – doch hat sich die Migräne bis zum Auftreten von vaskulären Risiken meist schon altershalber verflüchtigt oder wird durch Therapeutika wie Aspirin Cardio oder gewisse Blutdrucksenker unterdrückt. Aus iatrogener Angst vor vaskulären Risiken sollten keinem (nicht vaskulär gefährdeten) Migräniker die Triptane vorenthalten werden! Auch nicht aus Kostengründen! Die Mehrheit der (Migräne-)Patienten sind kostenbewusst und nehmen von sich aus ein billiges NSAR – wenn es nur wirkt. Auf der Notfallstation stehen bei schweren Migräneattacken oder beim Migränestatus (d.h. über 72 h dauernde Attacke) intravenöse Hydrierung und i.v.-Medikation wie Perfalgan, Aspirin, Antiemetika, Magnesium, Valproat oder Sumatriptan s.c. im Vordergrund bzw. Antiemetika und Sumatriptan als Supp.

Prophylaxe

Ab einer bestimmten Anzahl Migräneattacken pro Monat bzw. besonders starken Attacken muss an eine *Prophylaxe* gedacht werden. Diese findet oft parallel als pharmakologische und komplementärmedizinische Intervention statt. Unser Erfahrungsschatz am Kopfwehzentrum Hirslanden umfasst ca. 50 medikamentö-

se Prophylaxen (s. Tabelle 2). Grundsätzlich widerstrebt es uns allen zutiefst, täglich ein Medikament einzunehmen, wenn wir gar nicht krank sind. Dies trifft bei Migräneattacken im hohen Masse zu: Weshalb ein so «starkes» Medikament wie ein Antiepileptikum täglich einnehmen, wenn ich nicht täglich ein Krankheitsgeschehen erlebe? Noch schlimmer ist es, wenn die Therapie greift und die Migräneattacken auf Null absinken. So besteht denn bei der medikamentösen Prophylaxe eine deutliche Hierarchie von Nahrungszusätzen wie hochdosiertem Vitamin B2, Magnesium oder Koenzym Q10 über Antihypertensiva zu bis hinunter zu Antiepileptika oder Antidepressiva. Diese Hierarchie gründet sowohl im Denken der Patienten wie auch der Ärzte. Hilfreich in der Qual der Wahl sind Komorbiditäten, also Leiden, die ich täglich behandeln kann oder muss, wie Hypertonus, Depression, Adipositas, Konstipation etc. (s. Tabelle 3).

Schleppende Zulassung

Ein ebenso riesiges, wie kostspieliges Problem in der Verschreibung der medikamentösen Prophylaxen bei Migräne ist ein extremes Manko an Migräne-Indikationen in der Schweiz. So sind gerade mal vier (!) Substanzen für Migräneprophylaxe zugelassen: Propranolol (Inderal®), Dihydergotamin (Dihydergot®), Flunarizin (Sibelium®) und Topiramax (Topamax®), Tipiramax (Generikafirma). Drei der Substanzen sind veraltet und besonders bei jungen Patientinnen – der Gruppe mit der höchsten Migräneprävalenz – beinahe obsolet, nicht zuletzt bei möglicher Schwangerschaft und beim Stillen.

Substanz	Name	Evid.	Ungef. Dosis/d	Empf SKG	Empf DMKG*
Betablocker					
Propranolol	Inderal	A	20–160 mg	Ja	1. Wahl
Metoprolol	Belok Zok	B	25–200 mg	Ja	1. Wahl
Atenolol	Tenormin	B	30–60 mg		
Timolol	–	A			
Bisoprolol		B	5–10 mg		2. Wahl
Kalzium-Kanal-Blocker					
Flunarizin	Sibelium	A	5–10 mg	Ja	1. Wahl
Verapamil	Isoptin	B	120–240 mg (–480) mg	Ja	
Cyclandelat	Cyclandelat	D	4×400 mg	ja	
Cinnarizin	Stugeron	D	3×25 bis 3×75 mg		
Antiepileptika					
Topiramat	Topamax	A	50–100 (–400) mg	Ja	1. Wahl
Valproinsäure	Dapakine, Orfiril	A	600–1200 (–1500) mg	Ja	1. Wahl
Gabapentin	Neurontin	B		Ja	2. Wahl
Lamotrigin	Lamictal	C	2×200 mg		
Ergotamin-Antagonisten, andere					
Dihydroergot	DHE	B	2–3×2,5 mg		
Pizotifen	Mosegor, Sandomigran	D	1–3 mg	Ja	
Deseril	Methysergid	A		a. H.	
Lisurid	Dopergin, Cuvalit	D			
Antidepressiva					
Amitriptylin	Tryptizol, Saroten	A	10–75 mg abends	Ja	2. Wahl
Nortriptylin	Nortrilen		10–200 mg	Ja	
Trimipramin	Surmontil		10–50 Tr abends	Ja	
Doxepin	Sinquan	C		Ja	
Imipramin	Tofranil	C	Ja		
Clomipramin	Anafranil	D	Ja		
Fluoxetin	Prozac	B	20–60 mg		
Mirtazapin	Remeron	C			
Venlafaxin	Efexor	C	75–225 mg morgens		
Sertralin	Zoloft	C			
Analgetika					
Acetylsalizylsäure	Aspirin	B 300 mg		2.Wahl	
Naproxen	Proxen, Apranax	B	2×250–2×500 mg		2.Wahl
Ketoprofen	Orudis	B			
Ibuprofen	Brufen	C			
Nahrungsergänzung					
Vitamin B2		B	2×200 mg	Ja	
Magnesium	Magnesiocard	B		Ja	2. Wahl
Coenzym Q10	Sanomit	B		Ja	
Botulinumtoxin	Botox, Dysport	C	100–150 IE		2. Wahl

Tabelle 2: Mögliche Migräne-Prophylaktika (aus: Agosti und Limmroth)

Depression	Antidepressiva (TCA, SSRI, SNRI)
Angst, Panikattacken	Antidepressiva (SSRI), evtl. Benzodiazepine
Antriebsmangel	Venlafaxin (Efexor®), Modafinil (Modasomil®)
Epilepsie	Antiepileptika
Anorexie	Valproinsäure (Valproat®), Flunarizin (Sibelium®), TCA
Übergewicht	Topiramat (Topamax®), Fluoxetin (Fluoxetine®), andere SSRI, Venlafaxin (Efexor®)
Diarrhoe, Colon irritabile	Verapamil (Isoptin®), Hagebutte (Litozin®) ?
Konstipation	Magnesium, evtl. Topiramat, Hagebutte ?
Hypertonie	Betablocker, Calcium-Antagonisten, [ACE-Hemmer, Candesartan (Blopess®, Atacand®)]
Hypotonie	Ergotamin (Dihydroergot®), Midodrin (Gutron®)
Schlafstörungen	TCA (sedierende), Mirtazapin (Remeron®), Flunarizin
Schwindel, Reisekrankheit	Cinnarizin (Stugeron®)
Andere Kopfschmerzarten	Cluster-Kopfschmerz: Verapamil; Trigeminus-Neuralgie: Carbamazepin (Tegretol®); postherpetische Neuralgie: Pregabalin (Lyrica®)

TCA: Trizyklische Antidepressiva; SSRI: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer; ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme

Nach: Dr. Reto Agosti, 20. Zürcher Schmerzkonferenz

Tabelle 3: Ausweg aus der Qual der Wahl der Migräneprophylaxe durch Mitbehandlung einer oder mehrerer Komorbiditäten.

Leider hat nun unser Parlament die Versicherer aufgefordert, möglichst auf die Indikationen zu schauen und nicht indizierte Medikamente aus der Kostenpflicht zu streichen. Das ist für die vielen Migräniker schlicht unethisch! Da bei abgelaufenen Lizenzen keine Pharmafirma mehr ein Interesse hat, teures Geld für Indikationserweiterungen auszugeben, müsste es die Aufgabe des Bundes sein, Indikationen erleichtert und günstig zuzulassen oder allenfalls die Pharmaindustrie, ins-

besondere Generika-Anbieter, zu Indikationserweiterungen zu zwingen. Der Swissmedic ist zu wünschen, dass sie sich in Zukunft vermehrt kostengünstig auf die Entscheide von FDA, NICE, EMA und anderen Zulassungsbehörden abstützt. Nicht selten werden wegen Verzögerungen oder Spezialfragestellungen der Swissmedic Medikamente in der Schweiz gar nicht mehr einführt oder Indikationserweiterungen lohnen sich für den Inhaber schlicht nicht mehr für den kleinen

Schweizer Markt. So warten Kopfwehspezialisten und Migräneleidende sehnlichst auf die Zulassung von Botox für chronische Migräne, eingereicht bei der Swissmedic Ende 2009. Die einschlägigen Studien wurden im Herbst 2009 publiziert. FDA und NICE (England) haben es für chronische Migräne 2010, EMA (Europa) 2011 bewilligt. Zahlreiche chronische, therapieresistente Patienten könnten unter Botox praktisch migränefrei werden. ■