

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Zur Therapie attackenförmiger Kopfschmerzen

Wessely P, Wöber Ch, Zeiler K

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2001; 2 (3), 26-37

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025

1.–4. Juni

HANNOVER

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Bewertung: HFR/Battmann | Stock Adobe

ZUR THERAPIE ATTACKENFÖRMIGER KOPFSCHMERZEN

Therapy of headache attacks

Summary

The recent evidence-based therapy options concerning the most important and widespread head and facial pain, i.e. migraine, cluster headache, and trigeminal neuralgia are extensively reviewed;

the clinical pictures and some pathophysiological aspects of these pain syndromes are shortly summarized.

Key words: head and facial pain, therapy, migraine, cluster headache, trigeminal neuralgia

ZUSAMMENFASSUNG

Für die wichtigsten und häufigsten attackenförmigen Kopfschmerzen, nämlich Migräne, Clusterkopfschmerz und Trigeminusneuralgie, werden die rezenten Therapieoptionen referiert. Die klinische Symptomatik und pathophysiologischen Aspekte werden gestreift.

EINLEITUNG

Im Rahmen ihrer Alltagstätigkeiten werden Allgemeinpraktiker, Neurologen, Orthopäden, Rheumatologen und andere Fachbereiche mit der Schmerzproblematik ihrer Patienten konfrontiert. Ein Gutteil dieser Schmerzen entfällt auf Kopf- und Gesichtsschmerzen und damit unmittelbar in den neuropsychiatrischen Tätigkeitsbereich. Die Lebensprävalenz an Kopfschmerzen (= KS) wird in internationalen Statistiken mit 80 bis sogar 90 % angesetzt, wobei allerdings in solchen Statistiken weder die tatsächliche Frequenz noch die Dauer, die Intensität oder Ätiologie unterschieden wird, insbesondere wird auch keine Differenzierung getroffen zwischen relativ banalen, unkomplizierten KS-Formen und solchen, die unter Umständen mit einer akuten Lebensbedrohung einhergehen können. Es zeigt sich, daß nicht nur in der Allgemeinpraxis, sondern auch in spezialisierten (Kopf-)Schmerzambulanzen die Mi-

gräne und der Spannungskopfschmerz und ihre Mischformen, gegebenenfalls deren Überlagerung durch Analgetikaabusus sowie allenfalls noch Schmerzen im Zusammenhang mit zervikogenen Funktionsstörungen weit über 2/3 aller Kopfschmerz-ätiologien ausmachen.

Ein Subkomitee der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society, IHS) [1] hat vor über 10 Jahren vereinheitlichte Klassifikations- und Diagnosekriterien für Kopf- und Gesichtsschmerzen bzw. Kopfnervalgien erarbeitet. Diese Klassifikation hat sich mittlerweile international durchgesetzt und erlaubt nun – an den einheitlichen und unmißverständlichen Diagnosekriterien – die exakte diagnostische Zuordnung eines Schmerzgeschehens im Kopfbereich [2].

Die genaue diagnostische Zuordnung ist auch deswegen wichtig, weil praxisentsprechend nur bei eindeutiger und unmißverständlicher Diagnose eine entsprechende individuelle, krankheitsadäquate Therapie erfolgen kann und gerade in den letzten Jahren eine Reihe von medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieverfahren etabliert worden sind, die kein breites Schmerzspektrum abdecken, sondern nur in einem umschriebenen Segment therapeutisch wirksam sind (z. B. die Triptane bei der Migräne oder neurochirurgische Therapien bei der Trigeminusneuralgie).

Die folgende Übersicht kann das gesamte Spektrum der aktuellen The-

rapiemaßnahmen, wie man sie rezent bei Kopf- und Gesichtsschmerzen anwendet, nicht abdecken. Es werden einige der wichtigsten attackenförmigen Kopfschmerzformen herausgegriffen und nach cursorischer Darstellung der Symptomatik und der zugrundeliegenden Pathomechanismen die jeweiligen Therapieoptionen hervorgehoben.

Es handelt sich dabei um: **Migräne** (IHS 1), den **Clusterkopfschmerz** (IHS 3.1) und die **Trigeminusneuralgie** (IHS 12.2.1)

1. MIGRÄNE

1.1 Symptomatik und Klassifikation

In industrialisierten Ländern wird eine Prävalenz um 12 % angenommen, für Österreich ergibt das eine Größenordnung von einer Million Betroffener. Inkludiert sind hier rare Einzelattacken pro Jahr bis zu mehrmaligen Anfällen pro Monat. Auf Basis des Überwiegens des weiblichen Geschlechts bei der Migräne besteht eine Prävalenz für dieses um 15–18 % und für die Männer um 4–8 %.

Die individuelle Belastung resultiert dabei nicht nur im Schmerz und Begleiterscheinungen, sondern auch in der Verminderung der Lebensqualität und Beeinträchtigung der familiär-sozialen bzw. beruflichen Funktionserfordernisse.

Im allgemeinen werden zwei Hauptgruppen, nämlich die Migräne ohne Aura (IHS 1.1) sowie die Migräne mit Aura (früher klassische bzw. ophthalmische Migräne, IHS 1.2), und eine Reihe von selteneren Unterformen unterschieden. Bei einem Teil der Betroffenen können beide KS-Formen im Krankheitsverlauf auftreten.

Die **Migräne ohne Aura** dauert 4–72 Stunden, wobei der Kopfschmerz

pulsierend von mäßiger bis starker Intensität ist und durch jedwede physische Aktivität verstärkt wird. Die Kopfschmerzen sind in etwa 60 % der Fälle halbseitig (Hemikranie), wobei typischerweise im Verlauf die Seite gewechselt wird. Begleitet werden die Kopfschmerzen von einer Reihe autonomer Symptome. Es handelt sich dabei um Übelkeit (80 %) bzw. Brechreiz und (seltener) Erbrechen, Licht-, Lärm- und Geruchsempfindlichkeit, Ruhebedürfnis, Erschütterungsempfindlichkeit, eventuell Harnflut und Durchfälle, Gesichtsblassheit, Blutdruckabfall, dysphorische Verstimmung und Konzentrationsstörungen.

Rund 20 % der Migräniker leiden an einer **Migräne mit Aura**, wobei voll reversible neurologische Störungen auftreten. Diese betreffen meist den parieto-okzipitalen Kortex oder den Hirnstamm (i.e. Basilarismigräne). In erster Linie kommt es zu visuellen Phänomenen, wie z. B. Flimmern vor den Augen oder positiven/negativen Skotomen, und/oder zu armbetonten (halbseitigen) Sensibilitätsstörungen bzw. selten zu milden Paresen.

1.2 Pathophysiologie

Möglicherweise kommt es auf Basis einer **genetischen Disposition** (derzeit wird eine vorerst nur bei der seltenen familiären hemiplegischen Migräne festgestellte chromosomale Störung und dabei eine genetisch determinierte Funktionsstörung der Natrium- und Kalziumkanäle [„migraine as channelopathy“] diskutiert) zur Änderung der zerebralen Reaktionsbereitschaft und erhöhter **kortikaler Exzitabilität** und somit zu höherer Wahrscheinlichkeit, auf einen der Trigger mit Migräne zu reagieren. Eine gesteigerte neuronale Aktivität im Trigemino-Kerngebiet führt über Axonreflexe und über den Feedback-Mechanismus des **trigeminovaskulären Systems** zu einer dynamischen Änderung des Verhaltens zerebraler Gefäße (**Dilatation**), wobei biogene **Amine** und **Neuro-**

transmitter wie Serotonin, Substanz P, CGRP etc. freigesetzt werden, die Nozizeptoren aktivieren und eine **aseptische perivaskuläre Entzündungsreaktion** im Durabereich auslösen. Es kommt zum Schmerz und den begleitenden autonomen Symptomen durch Aktivierung weiterer Zentren im Hirnstamm (hier scheint überhaupt ein „Migränegenerator“ zu liegen, wie die Essener Arbeitsgruppe aus PET-Studien folgern konnte) [3], Hypothalamus u. Thalamus bzw. Kortex. Offenbar ist für die Schmerzentstehung weniger die vasodilatatorische Wirkung als vielmehr die Extravasation und lokale Entzündung von Bedeutung [4, 5].

Von besonderer Wichtigkeit ist es, in der Therapie von Kopfschmerzen nicht schematisch, sondern sehr individuell ausgeformt vorzugehen. Das Gespräch, die extensive Anamnese und das Eingehen auf persönliche Varianten sind maßgeblich. Die Aufklärung des Patienten über sein Krankheitsgeschehen und auch darüber, daß bei idiopathischen Kopfschmerzen wohl eine einmalige gründliche, aber keineswegs wiederholte Durchuntersuchungen (insbesondere instrumenteller Art) erforderlich sind, und wieso Medikamente, die nicht primär als Analgetika anzusprechen sind, angewendet werden, ist letztlich als psychotherapeutischer begleitender Effekt einzustufen und ist vielfach hilfreich, den Patienten zu motivieren, insbesondere auch, um den langweiligen Kopfschmerzkalender auszufüllen, der nicht nur dem Arzt, sondern vielfach auch dem Patienten selbst vor Augen führt, wie es um sein Kopfschmerzleiden bestellt ist. Häufig passiert es dennoch, daß die Patienten zu unkontrollierten Eigentherapien, auch am medikamentösen Sektor, Zuflucht nehmen und früher oder später in eine Medikamentenabhängigkeit mit all den Problemen einer sekundären Organschädigung bzw. der paradoxen medikamentös induzierten Kopfschmerzen kommen.

1.3 Therapie

Unterschieden werden die Therapie der Attacke und die Langzeit- bzw. Kurzzeitprophylaxe, dabei jeweils medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen [6].

1.3.1 Akutbehandlung (Tab. 1)

Eine der ersten Maßnahmen besteht in Reizabschirmung, z. B. Rückzug in einen dunklen Raum.

Grundsätzlich sollte darauf geachtet werden, daß die Resorption der verabreichten Präparate gewährleistet ist. Dementsprechend soll eine gastrointestinal wenig belastende Galenik gewählt werden (Brausetabletten oder Suppositorien). Im Rahmen der Migräneattacke kommt es nicht nur zu Übelkeit und Erbrechen, sondern auch zu einer maßgeblichen Verlangsamung der Darmmotilität und somit zur verzögerten Resorption; deshalb wird bei einer peroralen Therapie eine Vorbehandlung mit Antiemetika wie Metoclopramid empfohlen.

Stufe 1

Die Migräneattackentherapie sollte stufenweise erfolgen. Dabei sollen leicht- bis mittelgradige Kopfschmerzen in erster Linie mit Präparaten wie ASS (1000 mg p.o.), Paracetamol (1000 mg), Metamizol oder NSAR (z. B. vom Diclofenactypus) behandelt werden.

Falls mit den obigen Maßnahmen keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht wird oder die mangelnde Wirksamkeit schon bekannt ist, werden die Präparate der **Stufe II** eingesetzt.

Sekale Alkaloide sind initial meist etwas schneller wirksam als die Triptane, die Nebenwirkungen aber auf Ergotamine für viele Patienten sehr unangenehm. Ergotamine wirken nur, wenn sie in der Beginnphase der Attacke eingenommen

Tabelle 1: Akuttherapie der Migräne

Frühzeitig **Antiemetika**

z. B. Metoclopramid (10–20 mg p.o., 20 mg Supp.)

Stufe 1

Dann **Schmerzmittel** wie:

Acetylsalizylsäure (ASS)	500–1000 mg p.o. (als Brause)
Paracetamol	500–1000 mg Tbl. oder Supp.
Metamizol	500–1000 mg Tbl. Supp. oder Tropfen
Ibuprofen u. ä.	400–800 mg Tbl. oder 400 mg Supp.

Stufe 2

a) **Ergotalkaloide**

Ergotamintartrat	(1–2 mg p.o., Supp., Kombinationspräparate)
Dihydroergotamin	(Nasalspray; s.c., i.m., ev. p.o.)

oder

b) **Triptane**

Sumatriptan	(p.o. 50–100 mg T; s.c. 6 mg; Nasalspray, Supp.)
Naratriptan	(p.o. 2,5 mg T)
Rizatriptan	(p.o. 10 mg T, Rapitab)
Zolmitriptan	(p.o. 2,5 mg T, Rapimelt)

Stufe 3

Parenterale Therapie

(bes. im Status migrainosus)
Metoclopramid, ASS (Aspisol®)
DHE, Metamizol, Sumatriptan s.c.

werden, und haben dann ähnliche Effektivitätswerte wie Triptane.

Ergotamintartrat wird in Kombinationspräparaten angeboten (0,5–2 mg peroral oder als Supp.).

Um dem Ergotaminkopfschmerz bzw. Ergotismus vorzubeugen, ist eine tägliche Ergotamin-Einnahme bzw. Überdosierung nicht zulässig. Eine häufige Nebenwirkung ist Übelkeit und Erbrechen – cave Verwechslung mit Migränebegleiterscheinungen.

Dihydrirtes Ergotamin ist zwar weniger wirksam (insbesondere peroral), hat aber weniger Nebenwirkungen. Die Resorption ist schlechter als von Ergotamintartrat, weshalb der Nasenspray und die parenterale Verwendung bevorzugt werden. Die mittlere Dosisempfehlung beträgt 5–10 mg p.o., 4 mg/ml nasal pro Attacke [7].

Eine besondere therapeutische Neuerung konnte vor nunmehr rund 10 Jahren durch die Einführung des

ersten spezifischen **5HT₁-Agonisten**, des Sumatriptan, erzielt werden, was nicht nur eine neue und effektive Therapieform darstellt, sondern insgesamt die Therapieansätze und das allgemeine Interesse an Migräne und Kopfschmerz stimuliert hat.

Es gibt viele 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)-Rezeptoren und eine Reihe von Subtypen in verschiedenen Organsystemen, wobei diverse pharmakologische Eigenschaften moduliert werden. Die Hauptlokalisation ist in bestimmten Bereichen des Hirnstamms, von wo die Axone in praktisch alle Gehirnregionen projizieren. Der Zusammenhang zwischen dem serotonergen System und der Migräne ist evident, wobei insbesondere für das Migräneverständnis die 5HT₁-Gruppe und deren Analoge wichtig sind. Speziell die 5HT₁ B/D-Rezeptoren werden durch Sumatriptan agonisiert. Sumatriptan passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke (die allerdings in der Migräneattacke gestört sein kann) und wirkt wie die anderen Triptane in

erster Linie peripher, sowohl vaso-konstriktorisch als auch – und dies scheint die maßgebliche Hauptwirkung zu sein – gegen die perivaskuläre neurogene Entzündung.

Die Nebenwirkungen von Triptanen sind überwiegend als leicht einzustufen und dauern nur relativ kurz, umfassen dabei Geschmacksstörungen, Übelkeit, Müdigkeit, Wärmegefühl und Lokalreaktionen nach Subkutaninjektion. Besonders wird über präkardiale Symptome (zum Teil stenokardiform) bzw. Einengungsgefühl, Atemnot oder Brennen im Nacken berichtet, wobei letztlich ein konkreter Beweis einer kardialen Ursache dieser Beschwerden bisher nicht geführt werden konnte und überwiegend Muskelreaktionen (z. T. auch im Ösophagus) angenommen werden.

Die Effektivität liegt (wie für Ergotamintartrat) bei etwa 70 %; diese Substanz und die anderen Triptane können im Gegensatz zu anderen auch im Zuge einer bereits länger bestehenden Attacke verabreicht werden.

Ein Nachteil von Triptanen liegt darin, daß es in vielen Fällen regelmäßig oder sporadisch zum Wiederauftreten (Reboundphänomen) einer bereits gestoppten Migräneattacke nach 12–36 Stunden kommt. Da bestimmte Höchstmengen von Triptanen in 24 Stunden nicht überschritten werden sollen und das Ausweichen auf ein entsprechend potentes anderes Antimigränikum, wie z. B. Ergotamin, während eines Anfalles nicht möglich ist, kann dieses Reboundphänomen zu Therapieproblemen oder zu unsachgemäßen Dosissteigerungen führen (unter Berücksichtigung der Halbwertszeiten muß nach Triptangaben zumindest 12 Stunden vor einer eventuellen Ergotamingabe zugewartet werden und in umgekehrter Reihenfolge 18 Stunden, laut Codex aber jeweils 24 Stunden!).

Derzeit sind in Österreich 4 Triptane am Markt, nämlich Sumatriptan,

Naratriptan, Zolmitriptan und Rizatriptan, in Kürze soll Eletriptan dazukommen. Aus der Tabelle 2 sind die zur Verfügung stehenden Gale- niken bzw. die Dosierungen ableit- bar. Im allgemeinen wird nach per- oraler Verwendung eines Triptans empfohlen, bei prinzipiellem An- sprechen, aber ungenügender Wirk- samkeit nach 2–4 Stunden eine 2. Dosis einzunehmen und allenfalls innerhalb von 24 Stunden – bei Wie- derauftreten der Symptomatik – eine dritte Tablette. Vom subkutanen Sumatriptan sollten (zumindest in der Indikation der Migränebehand- lung) maximal 2 Amp. pro 24 Stun- den verwendet werden.

Wenn auch die Triptane, wie er- wähnt, eine besonders effektive und letztlich gut verträgliche Innovation in der akuten Kopfschmerzbehand- lung darstellen, gibt es doch eine ganze Reihe von Punkten, die noch verbesserungswürdig sein können.

Unter anderem bezieht sich dies auf die **Wirkeffektivität**, wobei sich zeigt, daß auch die jüngere Generation der Triptane keine 100%ige attackenab- blockende Potenz hat und insbeson- dere die Schnelligkeit des vollen Wirkeintrittes zu wünschen übrig läßt, die noch immer zwischen knapp 2 und 4 Stunden angenommen werden muß [8]. Allerdings ist die Generation der neueren Triptane tendenziell von schnellerer Wirksamkeit bzw. wird ab einer Stunde nach Einnahme eine klinisch meßbare beginnende Wirk- effizienz erzielt. Im Hinblick auf die **Wirkgeschwindigkeit** besteht zwi- schen den zungenlöslichen Präpara- tionen von Zolmitriptan und Riza- triptan sowie ihren jeweiligen magen- löslichen Tabletten kein pharmako- dynamischer (aber ein psychologi- scher) Unterschied.

Das effektive Ausmaß der Wirksam- keit der einzelnen Triptane ist offen- sichtlich individuell sehr unterschied- lich, es kommt sogar in den einzelnen Studien zu nicht ganz kongruenten Ergebnissen, wobei insbesondere

auch der jeweilige Placeboansprech- wert äußerst variabel ist (diesbezüg- lich erkennt man aus den Studien, daß mit Placebo bis in eine Größen- ordnung von rund 40 % Besserungen des Migräneverlaufes, aber nur in einem sehr kleinen Prozentsatz tat- sächlich das Erreichen einer völligen Beschwerdefreiheit möglich ist). Deshalb hat man auch versucht, ver- schiedene statistische Verfahren anzu- wenden, um eine bessere direkte Vergleichbarkeit der Effizienz zu er- möglichen, wobei u. a. die Berech- nung der Odds Ratio und insbeson- dere der Number needed to treat (= NNT) verwendet werden. Dabei wird mit einem Konfidenzintervall von 95 % jene Maßzahl bestimmt, die angibt, wieviele Patienten prä- sumptiv eine Substanz erhalten müs- sen, um bei *einem* Patienten im Ver- gleich zu Placebo eine zumindest 50%ige Symptombesserung zu erzie- len. Je niedriger dieser Wert ausfällt, desto höher ist die Effektivität. Zu- gleich wird auch auf der gleichen Basis die Number needed to harm (= NNH), also jene Anzahl von Pa- tienten bestimmt, bei denen es zum Auftreten von klinisch relevanten Nebenwirkungen kommt; in diesem Fall sollte die Maßzahl möglichst hoch sein.

Schließlich kann auch versucht wer- den, einen Differenzbetrag zwischen Placebowirkung und Verumwirkung (= „net gain“) zu bestimmen (also z. B. Wirksamkeit 70 % von Verum und 25 % von Placebo, somit net gain von 45 %). Der Vergleich z. B. der NNT und net gain-Werte kann relativ praxisnahe die Effektivität

einer Substanz angeben bzw. auch auf die zu erwartende Nebenwir- kungsrate verweisen (siehe Tabel- le 2). Man kann auf einer solchen Basis eine Rangordnung der Effektiv- tät, wenn auch etwas künstlich, zu- sammenstellen und diese den Ne- benwirkungserwartungen gegenüber- stellen bzw. auch eine Relation zwi- schen Nebenwirkung und Dosie- rungshöhe aufbauen [9].

Ein weiteres Problem im Zusammen- hang mit der Triptantherapie stellt das erwähnte *Reboundphänomen* dar, wobei eine bereits einmal ausreichend therapierte Attacke innerhalb von meist 12–24 Stunden wieder aufflak- kert. Dies kann vielfach regelmäßig oder auch nur fakultativ der Fall sein, eindeutige und sichere prämonitori- sche Kriterien sind nicht faßbar. Eben- so wie die Wirksamkeit einzelner Triptane individuell unterschiedlich sein kann, sind auch die Rebound- phänomene präparatabhängig indivi- duell unterschiedlich, so daß es sehr wohl Sinn macht, im Falle einer un- genügenden Wirksamkeit oder des Auftretens von Nebenwirkungen, ins- besondere aber auch des Rebound- phänomens, die verschiedenen Triptane bei einem Patienten auszu- probieren. Die Zusammenhänge mit der Halbwertszeit haben sich in die- sem Zusammenhang nicht bestätigt, ebensowenig jene der Bioverfügbar- keit (die insgesamt bei der neuen Ge- neration der Triptane wesentlich gün- stiger geworden ist) (Tab. 2).

Welches Triptan nunmehr für wel- chen Patienten tatsächlich indiziert ist, kann man nicht verallgemeinern,

Tabelle 2: Vergleichsdaten von Triptanen

	Biover- fügbar %	t/2 [h]	Schmerzfreiheit (nach 2 h) net gain % NNT		NNH Ø	Rezidi- vrate %
Sumatriptan 100 mg	14	2	28	2,5–3,4	5,9	34
Naratriptan 2,5 mg	70	6	16	4,3– 8	> 1000	19
Rizatriptan 10 mg	45	2–3	31	2,5–3,7	4,5	33
Zolmitriptan 2,5 mg	40	3–4	26	2,7–4,7	5,8	30

wohl aber zeichnet sich eine prinzipiell hohe Effektivitätsrate für Rizatriptan ab, knapp gefolgt von Sumatriptan und Zolmitriptan, während solche Werte für Naratriptan zurückgestuft werden. Die Verträglichkeit ist generell gut, insbesondere scheint Naratriptan diesbezüglich besonders günstig zu liegen, bei diesem Präparat ist – offenbar im Hinblick auf die geringere klinische Wirksamkeit – auch die Reboundquote am niedrigsten [10].

1.3.2 Intervallprophylaxe

Eine Intervalltherapie wird eingeleitet, wenn die Durchschnittsfrequenz der Migräneattacken 2 oder mehr pro Monat erreicht oder besonders langdauernde, schlecht abblockbare Anfälle vorliegen. Dabei soll in entsprechender Dosierung und über eine ausreichend lange Zeitspanne, nämlich von mindestens 4–6 Monaten, tgl. therapiert werden, wobei natürlich eine begleitende abblockende Therapie während dieser Zeit möglich ist.

Gemeinsam ist allen Substanzen, daß der Wirkungseintritt protrahiert erst nach 3–6 Wochen eintritt.

Die Intervallpräparate der **1. Wahl** sind bestimmte Betablocker und Kalziumkanalblocker (Tab. 3).

Die genaue Wirkweise der **Beta-blocker** auf das Migränegeschehen ist nicht geklärt, es wird ein unspezifischer „stabilisierender“ Effekt auf die im Rahmen der Migräne auftretende vaskuläre Instabilität angenommen; die günstigen vegetativ protektiven Eigenschaften werden dabei mitverwertet. In erster Linie werden Propranolol (in einschleichender und individuell anzupassender Dosierung von 2×20 – 3×120 mg, z. B. in Retardform) und Metoprolol (in einer Dosierung von 50–200 mg/Tag) eingesetzt.

Das Nebenwirkungsspektrum der Betablocker und ihre KI (insbesondere die kardiologischen) sind dabei zu beachten; die antihypertensive Wirkung stellt trotz der häufig anzutreffenden primären Hypotonie der Migräniker keine strikte Kontraindikation dar, da normotone bzw. hypotone Blutdruckwerte durch zusätzliche Betablockergabe nur unwesentlich weiter gesenkt werden [11].

Die zweite Substanzgruppe in der Migräneprophylaxe sind **Kalziumkanalblocker**, hier insbesondere das Flunarizin. Jedenfalls belegen eine Reihe von Studien die Effektivität (Wirkquotenbereich zwischen 50 und 70 %) von Flunarizin (5–15 mg/Tag) in der Migräneprophylaxe, wo-

bei der Vorteil in der möglichen Einmalgabe (durch lange Halbwertszeit begründet) und der relativ guten Verträglichkeit liegt. Allerdings wird u. a. wegen des Nebenwirkungsspektrums diese Substanz in manchen Ländern nicht für die Migränertherapie zugelassen. Die Nebenwirkungen umfassen eine – insbesondere initiale – Müdigkeit, die durch die abendliche Gabe des Präparates gut abgefangen werden kann, weiters kann es, wie bei den Betablockern, zu einer deutlichen Gewichtszunahme kommen. Andererseits ist zu beachten, daß diese Kalziumkanalblocker aufgrund ihrer blockierenden Eigenschaften auf striatale Dopamin-D2-Rezeptoren eine Art biochemische Neuroleptikumwirkung initiieren können (die im β Cit SPECT objektivierbar ist) und eine (reversible) Parkinsonoid-Symptomatik bzw. Depressivität auftreten kann, so daß bei Patienten mit extrapyramidalen Erkrankungen und bei bereits bestehender Depression eine Kontraindikation vorliegt und auch im höherem Lebensalter Vorsicht geboten ist [12].

Schon früher hat man auch **Antiepileptika**, wie z. B. Diphenylhydantoin (in Kombination mit Koffein), in der Migräneprophylaxe eingesetzt, da man gewisse Parallelen zu Epilepsien angenommen hatte und in Einzelfällen auch ein „dysrhythmisches“ EEG als Argument benützt hat. Diese Therapieform konnte sich letztlich nicht durchsetzen. Andererseits wurde in der letzten Zeit Valproat, ein Gammaaminobuttersäure-Agonist, zur Beeinflussung zirkadianer Rhythmen, als Gefäßdilator und Hemmer schnell feuender Natriumkanäle als Prophylaktikum verwendet. Propagiert werden entweder relativ niedrige Dosen von 500 mg oder von 1000 mg und mehr pro Tag [2]. Möglicherweise ist auch Topiramat in dieser Indikation wirksam [13].

Als Prophylaktika der 2. Wahl können auch Naproxen (etwa 1000 mg Tagesdosis) bzw. kleine Dosen Acetylsalicylsäure (100–200 mg Tages-

Tabelle 3: Migräneprophylaxe

		Praktische Wirksamkeit	Dokumentation in Studien	Potenzielle Nebenwirkungen
I. Wahl	Propranolol, Metoprolol	+++	+++	++
	Flunarizin	+++	++	++
	Valproat	++ - +++	+++	++
II. Wahl	Amitriptylin	++/+++	++	++
	Atenolol, Bisoprolol,	++	++	++
	NASR (Naproxen)	+	+	
	ASS	+	++	+
	Riboflavin	++	++	+
III. Wahl	ACE-Hemmer (Lisinopril)	++	+	+
	DHE	+	++	++
	Verapamil	+	+	+
	Lamotrigin, Gabapentin	+	+	+
	Magnesium	+/++	++	(+)
Andere	Cyclandenat	++	+++	++
	Methysergid etc.	++/+++	+++	+++

dosis), wobei hier im Hinblick auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Langzeittherapie besondere Vorsicht geboten ist [14], eingesetzt werden.

Betablocker wie Atenolol, Nadolol und andere können ebenso versucht werden, wie auch andere Kalziumkanalblocker als das Flunarizin, nämlich Verapamil (80–40 mg/d, welches sich insbesondere beim Cluster-Kopfschmerz bewährt), Nimodipin (90 mg) und Cinnarizin; auch für Cyclandenat (1200 mg), einen NMDA-Antagonisten und Kalziumkanalblocker, liegt eine Reihe positiver Studienergebnisse (allerdings nicht ganz unwidersprochen) vor.

Weiters werden **Antidepressiva** in der Migränetherapie verwendet, wobei diese unabhängig von ihrer antidepressiven Eigenschaft (obwohl diese meist einen sehr günstigen Additiveffekt darstellt) als quasi analgesierende Substanz wirken. In erster Linie steht dabei die direkte Beeinflussung des Serotonin- (und Noradrenalin-) Metabolismus und damit der zentralen Schmerzperzeption im Vordergrund.

Man favorisiert die trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin in relativ niedriger Dosierung (10–50 mg/Tag), bevorzugt als einmalige Abendgabe [15].

Die modernen Serotonin-Reuptake-Hemmer sind diesbezüglich noch in Erprobung, wobei etwa gleichartige Wirkungseffektivitäten bei relativ niedrigem Nebenwirkungspotential angenommen werden können.

Mittlerweile gibt es auch placebo-kontrollierte Untersuchungen, die den positiven Effekt von Vitamin B₂ (Riboflavin) in einer Größenordnung von 300–400 mg pro Tag als potentes Migräneprophylaktikum bestätigen [16]. Die eigenen Erfahrungen an rund 30 Patienten (unveröffentlichte Ergebnisse) signalisieren für etwa 1/3 der Patienten einen posi-

ven Effekt; Nachteile sind die magistralitere Verschreibung, Genehmigungspflicht und letztlich auch die Größe der Kapseln.

Als Prophylaktika der 3. Wahl seien einige Substanzen zusammengefaßt, deren Einsatz international kontrovers im Hinblick auf Effektivität beurteilt wird oder deren routinemäßiger Einsatz noch im Rahmen derzeit laufender Studien endgültig entschieden werden muß.

Es können dihydrierte Ergotamine 2mal täglich in einer Gesamtdosis von 5–10 mg peroral, insbesondere als Depotpräparate, eingesetzt werden.

Es wird empfohlen, Magnesium (letztlich auch als Kalziumkanalblockierende Substanz) in einer Dosierung von 2- bis 3mal 10 mMol/Tag einzusetzen, wobei abgesehen von milden laxierenden Eigenschaften keine weiteren Nebenwirkungen zu erwarten sind, allerdings der Therapieeffekt in der internationalen Literatur kontroversiell gesehen wird. Obwohl manchmal im Serum und im Speichel in der Attacke bzw. auch im Intervall bei Migränikern verminderte Magnesiumwerte (in Einzelfällen auch intrazellulär) gefunden werden, ist ein diesbezüglich reduzierter Wert keineswegs die Voraussetzung, um eine Magnesiumtherapie einzuleiten.

Kürzlich konnten Schrader und Ma. [17] mit einem ACE-Hemmer (Lisinopril) in einer Dosierung von 10–20 mg/Tag gegenüber Placebo in einer Langzeitstudie über 30 Therapiewochen (!) zeigen, daß Patienten mit Migräne, offenbar aber auch mit Mischkopfschmerzen von dieser Substanz signifikant profitiert haben und die Verträglichkeit, trotz diskreter blutdrucksenkender Effekte, als sehr gut anzusehen war.

Methysergid, ein synthetisches Ergotalkaloid, ist aufgrund seiner möglichen Langzeitnebenwirkungen mit retroperitonealen und pleuropulmo-

nalen Fibrosen in Österreich nicht mehr im Handel, war aber ein sehr effektives Therapeutikum. Auch Pizotifen – ein Serotoninantagonist – ist in Österreich derzeit nicht mehr erhältlich.

Tabelle 3 faßt nochmals die Migräneprophylaktika nach ihrer praktischen Bedeutsamkeit zusammen, wobei die Präparate der 1. Wahl solche sind, bei denen in kontrollierten Studien und in der allgemein praktischen Anwendungserfahrung eine entsprechend hohe und stabil reproduzierbare Effektivität bei tolerablem Nebenwirkungsspektrum besteht (dies wird in der Tabelle mit dem Kreuzzeichen im groben Raster abgestuft symbolisiert). Die Präparate der 2. Wahl sind in ihrer Effektivität den o.g. tendenziell unterlegen bzw. sind sie nicht in diesem Umfang erprobt oder ausführlich wissenschaftlich dokumentiert oder nachgeprüft worden [18].

Insbesondere in der Migräneprophylaxe sollen die bekannten Komorbiditäten mitberücksichtigt werden, um einerseits synergistische Effekte zu erzielen und andererseits, um relative Kontraindikation zu vermeiden. Zu empfehlen sind z. B. bei Schlafstörungen trizyklische Antidepressiva und Kalziumantagonisten, bei Mitvorliegen einer Depression die entsprechenden Antidepressiva, bei Hypertonie Betablocker und bei älteren Patienten z. B. Valproat. Ungünstig wären Kombinationen von Betablockern und Kalziumkanalblockern, die Gabe von Kalziumantagonisten bei Patienten mit extrapyramidalen Symptomatik und von Betablockern bei depressiven Verstimmungszuständen.

Triptane sind für die Migräneprophylaxe (relative Ausnahme siehe Therapie der perimenstruellen Migräne) kontraindiziert; bei unsachgemäßer Einnahme kann es leicht – wie seit Jahrzehnten für Analgetika und Ergotamin bekannt – zu einem Triptanabus kommen.

In der Migräneprophylaxe sollen, abgesehen von diesen medikamentösen Maßnahmen, auch nichtmedikamentöse Verfahren, wie u. a. Akupunktur, aber auch individuell ausgerichtete Physiotherapie und – ähnlich wie beim Spannungskopfschmerz – die Palette der neuropsychologisch-psychiatrischen Therapiemöglichkeiten, von der einfachen autogenen Entspannungstherapie bis zum Schmerzbewältigungstraining, Verwendung finden.

Die Empfehlungen zur Migränetherapie (akut und Prophylaxe) sind uneinheitlich [6, 19]. Es besteht zwar international gesehen ein grober Rahmenkonsens, welche Verfahren einsetzbar seien. Nicht einig ist man sich hingegen über die abgestufte Wertigkeit der Medikation und in einzelnen Fällen auch über die prinzipielle Wirksamkeit der entsprechenden Maßnahmen. Es werden auch eine Reihe von Therapieverfahren angewendet, die zwar als „effektiv“ gelten, was jedoch in entsprechend kontrollierten Studien nicht ausreichend bewiesen werden konnte. Andererseits sollten – sofern keine schädigenden Nebenwirkungen oder unverhältnismäßige finanzielle Kosten zu erwarten sind – auch extravagante Therapiemaßnahmen bzw. Rituale vom Arzt nicht prinzipiell abgelehnt werden.

1.3.3 Therapie der perimenstruellen Migräne

Die **menstruelle Migräne** unterscheidet sich in ihrer Erscheinungsform nicht von den nichtmenstruationsgebundenen Formen. Die **perimenstruelle Migräne** tritt im Zeitraum von 8 Tagen vor bis zu 4 Tagen nach Ende der Blutung bei 50–60 % der Frauen auf, wobei auch zusätzliche zyklusunabhängige Attacken im Verlauf möglich sind. Man unterscheidet deskriptiv die **prämenstruelle Migräne**, die oft mit dem unspezifischen prämenstruellem Syndrom (PMS) kombiniert ist. Andererseits gibt es die seltenere „**wahre**“ **menstruelle**

Migräne, die ausschließlich zur Menstruationszeit auftritt [8].

Somerville [20] konnte schon 1972 zeigen, daß eine prämenstruelle Estrogengabe das Auftreten der Menstruation nicht beeinflusst, aber die übliche menstruelle Migräne erst nach einer Verzögerung von 3–9 Tagen, offenbar parallel zum Absinken des Estrogenspiegels auftritt; nach Gabe von Progesteron verzögerte sich zwar die Menstruation, die Migräne trat allerdings zur „gewöhnlichen Zeit“ auf. Er schloß daraus, daß nicht eine unmittelbare Hormonwirkung, sondern das Fluktuieren des Estradiolspiegels der entscheidende Trigger einer Migräneattacke sei.

Die Therapie der einzelnen perimenstruellen Migräneattacke erfolgt nach den gleichen Prinzipien wie die Attackenbehandlung nicht menstruationsgebundener Anfälle. Eine Langzeitprophylaxe bei isolierter perimenstrueller Migräne ist nicht sinnvoll.

Es kann aber eine **Kurzzeitprophylaxe** erwogen werden. Dabei wird zur Reduzierung der Prostaglandinsynthese die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika, insbesondere Naproxen empfohlen; vermutlich sind auch die anderen NSAR in dieser Indikation wirksam, doch gibt es keine diesbezüglichen Studien. Die Dosierung sollte in einer Größenordnung von 1000–1100 (in Einzelfällen auch höher) mg Naproxen pro Tag (auf 2 Dosen aufgeteilt) erfolgen, wobei je nach Indikation auch ein Magenschutz mitverordnet werden soll. Diese Medikation sollte 3 Tage vor Einsetzen des zu erwartenden Kopfschmerzes bzw. des Menstruationsbeginnes bis etwa 3–4 Tage (maximal insgesamt 8 Tage) danach durchgeführt werden. In einigen Fällen ist ein „nachträgliches“ Auftreten der quasi nur verschobenen Attacke möglich. Die Wirkquote beträgt rund 50 %.

Von einigen Autoren wird eine intermittierende Prophylaxe mit einem

allgemeinen Prophylaktikum, z. B. Betablocker oder Flunarizin, bzw. die Verstärkung einer bereits laufenden Basistherapie empfohlen. In Hinblick auf die üblicherweise langen Aufsättigungsphasen scheint diese Methode in der perimenstruellen Periode eher inadäquat. Auch Magnesium (z. B. 360 mg peroral) kann eine günstige Gesamteffektivität auf Kopfschmerz und PMS bewirken.

Weiters kann auch – nach Rücksprache mit endokrinologisch erfahrenen Gynäkologen – eine Hormontherapie versucht werden. Als erste Wahl wird dabei Estrogen appliziert. Wesentlich ist, daß der Hormonspiegel möglichst konstant gehalten werden soll (was früher häufig technisch nicht optimal machbar war, aber z. B. mit einem TTS-Pflaster gut erreicht werden kann). Es müßten dabei Estrogenspiegel über 60 pg/ml erzielt werden, wobei die Effektivität einer solchen Pflastertherapie nicht von allen Autoren als ausreichend angesehen wird.

Im allgemeinen nehmen während der Einnahme von oralen Antikonzeptiva die Migränefrequenz und der Schweregrad zu, manchmal werden auch „schlafende“ Migräneverläufe aktiviert. Vom Absetzen der Pille profitieren letztlich um die 70 % der Betroffenen, häufig erst nach mehrmonatiger Latenz.

Auch die derzeit verwendeten estrogensparenden „Minipillen“ haben migräneaktivierende Potenz. Migräneanfälle unter laufender Pilleneinnahme sind besonders bei Frauen im Alter von über 30 Jahren und Menstruationsbindung der Kopfschmerzen oder bei postpartalem Erstbeginn häufiger.

Die perorale Progesteroneinnahme ist nur in Einzelfällen günstig beurteilt worden. Anders stellt sich dies für die Gabe von Medroxyprogesteronacetat (MPA) für die Ovulationsunterdrückung dar; es wird angenommen, daß durch MPA der Gona-

dotropinspiegel gesenkt und das Freisetzen von schmerzmodulierenden Neurotransmittern vermindert wird. In Einzelfällen könnten auch Antigonadotropine bzw. Antiöstrogene versucht werden (Tab. 4).

Der D2-Rezeptor-Agonist Bromocriptin (und vermutlich auch andere Präparate) reduziert die Prolaktinfreisetzung und sollte auch bei perimenstrueller Migräne wirken, die Effektivitätsraten bei Therapie mit 7,5 mg/d sind aber bescheiden.

Nach Literaturangaben (Pilotstudien, offene und nicht placebokontrollierte Untersuchungen) könnte auch eine kurzzeitige Intervallprophylaxe mit niedrigen Dosen von Triptanen durchgeführt werden (etwa 5 perimenstruelle Tage mit 2- bis 3mal 25 bis 50 mg Sumatriptan pro Tag oder adäquate Dosen anderer Triptane [Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan]), wobei im Rahmen dieser Dosierung auch die zusätzliche Gabe von Triptanen zum Abblocken einer durchbrechenden Attacke möglich wäre. Allerdings sind dabei die Höchstdosen für die 24-h-Kumulation zu beachten.

2. CLUSTERKOPFSCHMERZ

2.1 Klinische Symptomatik

Der Clusterkopfschmerz wird nach den Kriterien der International Headache Society in einen episodischen Clusterkopfschmerz, der innerhalb eines Beobachtungsjahres eine zumindest zweiwöchige Remissionsphase aufweist, sowie in den chronischen Clusterkopfschmerz eingeteilt [21].

Die Symptomatik des Clusterkopfschmerzes (= CK) ist relativ uniform; auffällig ist dabei die Seitenkonstanz des Kopfschmerzes, welcher brennend-schneidend empfunden und meistens in der Fronto-Orbitalregion beginnt bzw. dort sein Punctum

maximum hat und zur Stirn, zum Oberkiefer, gelegentlich auch bis in den Okzipital- bzw. Nackenbereich sowie in den Rachen ausstrahlt. Der Schmerz entwickelt sich innerhalb weniger Minuten bis zur vollen Intensität. Charakteristisch sind autonome Begleitsymptome, die auf der Schmerzseite auftreten. Die häufigsten sind Tränenfluß des betroffenen Auges, konjunktivale Injektion (Augenrötung), Rhinorrhoe bzw. Nasenkongestion, weiters kann ein periorbitales Ödem, eine Gesichtsröte („Erythroprosopalgie“) bzw. ein Gesichtsschwitzen auftreten. Der neurologische Befund ist unauffällig. Nur gelegentlich findet sich ein partielles Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis. In rund der Hälfte der Fälle treten vegetative Begleitsstörungen wie Übelkeit und Brechreiz etc. dazu.

In der Attacke besteht eine Agitation und nicht das für Migräniker typische Ruhebedürfnis. Vielfach sitzt auch der Betroffene aufrecht oder beugt den Kopf auf eine kühle Tischplatte. Manchmal findet man eine Kombination von Migräne und Cluster-KS.

Es gibt eine Reihe von Auslösefaktoren, die individuell sehr variabel sein können, aber meist nur im Verlauf einer Clusterperiodik wirksam sind: z. B. Alkohol, Nitroglycerin, aber auch Relaxation und Aufenthalt in großen Höhen.

Die Clusterattacken treten überlicherweise im frühen und mittleren Erwachsenenalter, bei Männern wesentlich häufiger als bei Frauen (5:1) auf. Die Clusterphasen halten durchschnittlich 6 Wochen an, wobei eine gewisse jahreszeitliche Bindung besteht; die Kopfschmerzphasen sind im frühen Frühjahr und im Spätherbst häufig. Die einzelne Attacke dauert zwischen 15 und 60 Minuten, nur selten länger; die Attackenhäufigkeit beträgt 1 bis 3 Attacken pro Tag und zeigt eine deutliche tageszeitliche Bindung für die Nacht- und frühen Morgenstunden; ein zweiter Gipfel liegt am frühen Nachmittag [22].

2.2 Pathophysiologie

Die Pathoätiologie ist nicht geklärt. Die Morphologie ist unauffällig (wobei allerdings in Einzelfällen naturgemäß lokale Prozesse gefunden werden).

Die erwähnten Häufigkeitszunahmen im Frühjahr bzw. Herbst könnten mit dem Sonnenstand in Zusammenhang stehen. Es gibt einige Hinweise, daß möglicherweise bei Clusterpatienten die durchschnittliche Melatoninjahreskonzentration erniedrigt sein könnte. In Einzelfällen wurde auch ein erniedrigter bzw. verzögerter Melatoninanstieg in den Nachtstunden während der Clusterperioden gefunden. Die Melatoninproduktion wird über einen endogenen Zeit-

Tabelle 4: Therapie der perimenstruellen Migräne (Kurzzeitprophylaxe)

NSAR (z. B. Naproxen ~ 1000 mg/d) 6–8 Tage
Magnesium (z. B. 360–600 mg/d) + DHE? + Betablocker? + Flunarizin?
Triptane (z. B. Sumatriptan 2–3 × 25–50 mg/d) ~ 5–6 Tage
Dopamin-Rezeptor-Agonisten (z. B. Bromocriptin 7,5 mg/d), ~ 6–10 Tage oder Langzeittherapie
Hormone: Estrogen (z. B. TTS Estraderm Pflaster 100 µg) Gestagene? (z. B. Medroxyprogesteron) Orale Antikonzeptiva? Antigonadotropine? (z. B. Danazol) Gonadotropin-releasing H.-Agonisten Antiöstrogene

geber in Abhängigkeit von Außenfaktoren, insbesondere Tageslicht und Schlafphase, über norepinephrin-retino-hypothalamische bzw. trigemino-parasympathische Bahnen moduliert (und inwieweit Serotonin selbst, eine Art Präkursor des Melatonins, hier eine Rolle spielt, ist nicht geklärt). Insgesamt liegt offenbar eine pathologische Reaktion auf diverse externe und interne Stressoren vor [23].

2.3 Therapie

Die Therapie des Clusterkopfschmerzes besteht aus einer Akuttherapie zur Attackenkoupierung und aus einer prophylaktischen Therapie zur Unterbrechung der Clusterperiode (Tab. 5).

2.3.1 Therapie der Attacke

Die einfachen Analgetika sind wirkungslos, meist auch Opiode. Die Inhalation von reinem Sauerstoff wird vielfach als erste Maßnahme zur Attackenkoupierung angewendet. Dabei wird 100%iger Sauerstoff über eine Gesichtsmaske mit einer Flußrate von 7 l/min für die Dauer von 15–20 min eingeatmet. Die Erfolgsrate liegt meist unter 30 % [24]. Sumatriptan ist ein selektiver 5-HT₁-Rezeptor-Agonist, als Injektion der effektivste Abblocker der Cluster-

Attacke. Empfohlen wird, die Maximaldosis von 2 × 6 mg s.c. innerhalb von 24 Stunden und die Therapiedauer von vier Tagen pro Woche nicht zu überschreiten. In der Praxis wird diese Empfehlung oft nicht eingehalten und die Therapie trotzdem gut toleriert.

Die orale Gabe von Triptanen ist wegen des Zeitfaktors ungeeignet, sie können jedoch z. B. bei Nebenwirkungen ev. zur Kurzzeitprophylaxe bei häufiger Attackenfrequenz als Alternative angewendet werden.

Dihydroergotamin gehört zur Gruppe der Secale-Alkaloide und kann subkutan, intramuskulär, ev. langsam als Kurzinfusion (1 mg) oder als Nasal-Spray verabreicht werden.

Als Kurzzeitprophylaxe kann die Einnahme von Ergotamintartrat als Suppositorien 1–2 Stunden vor einer zu erwartenden Attacke (z. B. vor einem Flug) versucht werden.

Eine weitere Möglichkeit ist die ipsilaterale Lokalanästhesie der Fossa sphenopalatina durch nasale Instillation von 1 ml 4%iger Xylocainlösung.

Zusätzlich können auch infiltrative Techniken mit kleinen Opiatgaben an entsprechende Ganglien (GLOA, z. B. Ganglion cervicale superius,

Ganglion sphenopalatinum) angewandt werden.

2.3.2 Attackenprophylaxe

Eine medikamentöse Prophylaxe ist indiziert, wenn eine Schmerzperiode länger als zwei Wochen dauert und wenn zwei oder mehr Attacken pro Tag auftreten. Dann soll im allgemeinen etwa 3–4 Wochen über die Schmerzfrequenz bzw. über die übliche Clusterperiodendauer hinaus behandelt werden.

Kortikosteroide sind die am schnellsten wirksamen prophylaktischen Therapeutika, ein Effekt ist in vielen Fällen bereits nach Stunden bzw. in den ersten Tagen zu erwarten. Wegen möglicher Nebenwirkungen sollte sich die Cortisontherapie jedoch auf einen relativ kurzen Zeitraum beschränken: Verabreicht werden 75–500 mg Prednisolon – unter Magenschutz – anfangs 3–5 Tage als Kurzinfusion, dann wird in den meisten Fällen auf eine orale Therapie umgestellt (ca. 1 bis 1,5 mg/kg KG) und in rasch fallender Dosierung über ein bis zwei Wochen ausgeschlichen.

Unter den Kalziumkanalblockern hat sich Verapamil zur Prophylaxe sowohl beim episodischen als auch beim chronischen Clusterkopfschmerz bewährt. Die Dosierung liegt zwischen 240 und 600 mg – in Einzelfällen bis 960 mg p. o. pro Tag, bevorzugt werden Retardpräparate. Zum rascheren Wirkungseintritt können eventuell initial (unter EKG-Kontrolle) 5 mg langsam intravenös verabreicht werden. Die bekannten kardialen Kontraindikationen sind zu beachten.

Lithiumcarbonat ist bei Cluster-Kopfschmerz ebenfalls wirksam, wird rasch und fast vollständig resorbiert und hat eine lange Halbwertszeit; Spiegelkontrollen werden empfohlen.

Seit kurzem werden auch Antiepileptika wie Gabapentin, Lamotrigin bzw. insbesondere Topiramaten in Do-

Tabelle 5: Therapie des Clusterkopfschmerzes

Attackenkoupierung

- Sauerstoff-Inhalation (7 l/min über 15–20 min)
- Triptane (Sumatriptan s. c., eventuell auch andere Triptane p. o.)
- Dihydroergotamin, Ergotamintartrat
- Lokale (invasive) Maßnahmen

Attackenprophylaxe

- Kortikosteroide: 75–500 mg Prednisolon – unter Magenschutz – anfangs drei bis fünf Tage als Kurzinfusion, dann Umstellung auf eine orale Therapie (50–75 mg)
- Kalziumantagonisten: Verapamil: 240–480 mg p. o. pro Tag, ev. initial (unter EKG-Kontrolle) 5 mg langsam i. v.
- Lithiumcarbonat
- Topiramaten (50–200 mg/Tag)
- Valproinsäure (600–1500 mg/Tag)

sierungen wie bei Epilepsie empfohlen [25]. Die Kombination dieser Prophylaktika kann im Einzelfall erwogen werden (insbesondere Cortison und Verapamil).

Eine ähnliche Symptomatik bietet die **chronisch-paroxysmale Hemikranie** (IHS 3.2). Im Gegensatz zum Clusterkopfschmerz ist aber die Frequenz dieser Attacken wesentlich höher (10–30 Attacken/24 h), die Attackendauer liegt allerdings meist nur zwischen 5 und 20 Minuten. In einigen Fällen können durch bestimmte Bewegungen im HWS-Bereich bzw. mechanische Irritationen der oberen HWK solche Attacken ausgelöst werden. Die üblicherweise bei der Clustertherapie eingesetzten Therapiemaßnahmen sind bei der CPH kaum wirksam; diese kann fast ausschließlich durch die Gabe von Indometacin therapiert werden.

3. IDIOPATHISCHE TRIGEMINUS-NEURALGIE

3.1 Klinisches Bild

Die Jahresinzidenz beträgt 4/100.000, und somit ist die Trigeminalneuralgie relativ selten, aber wegen der besonderen Schmerzhaftigkeit gefürchtet.

Charakterisiert ist das Krankheitsbild durch blitzartig einschießende, kurzdauernde (Sekunden bis Minuten), unerträgliche Gesichtsschmerzen im Versorgungsgebiet des N. trigeminus (meist des 2. od. 3. Astes). Die Schmerzen beginnen und enden plötzlich und folgen einem stereotypen Muster. Typischerweise werden die Attacken durch verschiedene Stimuli („Trigger“), wie z. B. Berührung, Kauen, Sprechen, Zähneputzen, Waschen des Gesichts, Rasieren oder Luftzug, ausgelöst. Gewöhnlich sind die Patienten zwischen den Attacken beschwerdefrei. Nach wiederholten

und/oder längerdauernden Paroxysmen ist aber ein dumpfer, stundenlang anhaltender, wenig intensiver Basisschmerz möglich. Die Schmerzattacken treten überwiegend während des Tages auf. Im Langzeitverlauf sind nach wochen- oder monatelangen Schmerzperioden Spontanremissionen zu beobachten, die Monate bis Jahre anhalten können. Das wichtigste Kriterium für die klinische Differentialdiagnose zwischen idiopathischer und symptomatischer (z. B. MS-Plaques, Tumor) Trigeminalneuralgie ist die neurologische Untersuchung, die bei der idiopathischen Form stets unauffällig ist. Die erste Differentialdiagnose hat gegenüber dem **atypischen Gesichtsschmerz** zu erfolgen [26].

3.2 Pathophysiologie

Der symptomatischen Trigeminalneuralgie liegt meist eine mechanische Irritation oder lokale Demyelinisierung des Nerven zugrunde. Bei vielen als idiopathisch eingestuften Trigeminalneuralgien läßt sich eine aberrante, den N. trigeminus irritierende Gefäßschlinge am Austrittspunkt der Trigeminalfasern aus dem unteren Hirnstamm in der hinteren Schädelgrube nachweisen.

Für die Schmerzentstehung werden sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen diskutiert (segmentale Demyelinisierung im Bereich der Trigeminalswurzel bzw. im Kerngebiet mit ephaptischer Erregungsübertragung?).

3.3 Therapie

Für die Therapie der Trigeminalneuralgie stehen Medikamente, infiltrative und chirurgische Verfahren zur Verfügung. Angesichts der besonders heftigen Schmerzen ist sofort – noch vor der eventuellen Abklärung einer symptomatischen Ursache – mit einer Therapie zu beginnen.

3.3.1 Medikamentöse Therapie [26, 27]

Mittel der **ersten Wahl** ist Carbamazepin, das bis zur Schmerzfremheit aufdosiert wird. Die Dosis beträgt initial 100–200 mg pro Tag und kann täglich um 100–200 mg erhöht werden (Tabelle 6). Meist ist eine Tagesdosis von 600 bis 1.200 mg erforderlich, gelegentlich bis 1.800 mg (Retardpräparate nach Erreichen der Steady State bevorzugt). Als wirkungslos sollte die Behandlung erst eingestuft werden, wenn bis an die Grenze von

Tabelle 6: Medikamentöse Therapie der Trigeminalneuralgie

Carbamazepin

Initialdosis/Tag	1 × 100–200 mg
Erhaltungsdosis/Tag	10–30 mg/kg KG

Oxcarbazepin

Initialdosis/Tag	1 × 300 mg
Erhaltungsdosis/Tag	600–1200 mg; falls verträglich, bis 2400 mg

Lamotrigin

Initialdosis/Tag	Bei Monotherapie: 1 × 25 mg Bei Kombination mit Carbamazepin oder Phenytoin: 1 × 50 mg
Erhaltungsdosis/Tag	Bei Monotherapie: 100–200 mg Bei Kombination mit Carbamazepin oder Phenytoin: 200–400 mg

Gabapentin

Initialdosis/Tag	1 × 300–400 mg
Erhaltungsdosis/Tag	Zunächst 900–1200 mg; falls verträglich, bis 3600 mg

Nebenwirkungen aufdosiert wurde, ohne einen zufriedenstellenden therapeutischen Effekt erzielt zu haben.

Wichtig ist auch, die Patienten darüber aufzuklären, daß Carbamazepin zur Schmerzvorbeugung gegeben wird und die ausschließliche oder zusätzliche Einnahme „bei Bedarf“ sinnlos ist. Die Bestimmung des Carbamazepinserumspiegels ist vor allem bei mangelnder Wirksamkeit bzw. Intoxikationsverdacht sinnvoll. Auch erhöhte Plasmaspiegelwerte sind tolerabel, falls der Patient subjektiv gut anspricht und weitgehend nebenwirkungsfrei bleibt; die Therapie in so hoher Dosis ist meist nur kurzzeitig notwendig.

Mittel der **zweiten Wahl** sind Oxcarbazepin, Gabapentin und Lamotrigin [28]. Als Mittel der **dritten Wahl** kann Baclofen (30–75mg) [29] versucht werden, dessen Wirksamkeit ist aber nicht ausreichend belegt (Tabelle 6).

Zur Erzielung eines raschen Therapieeffektes können vorübergehend *Opioid*e eingesetzt werden (z. B.: Tramadol 100 [bis max. 400] mg *per infusionem* oder Tramadol 4 × 50 bis 3 × 150 mg ret. p. o./24 h). Langsame Dosissteigerungen sind zu empfehlen.

Ist der Patient 6–8 Wochen schmerzfrei, kann ausschleichend mit dem Absetzen der Therapie begonnen werden; treten erneut Schmerzen auf, wird die Therapie mit der niedrigsten wirksamen Dosis weitergeführt.

3.3.2 Infiltrative Verfahren

Mittels ganglionärer lokaler Opioidanalgesie (GLOA) läßt sich ersten Berichten zufolge bei Patienten mit carbamazepinrefraktärer Trigeminusneuralgie eine signifikante Schmerzlinderung erzielen [26]. Periphere Nervenastusschaltungen sind hingegen obsolet.

3.3.3 Chirurgische Verfahren

Die Indikation zu einem chirurgischen Eingriff muß überlegt werden, wenn mit medikamentösen Therapien keine zufriedenstellende Schmerzlinderung erzielt werden kann. Eine weitere wesentliche Voraussetzung für die Durchführung eines chirurgischen Eingriffes ist die Bestätigung der Diagnose durch einen mit dem Krankheitsbild der Trigeminusneuralgie vertrauten Neurologen. Ein wenig belastender Eingriff ist die **Radiofrequenzgangliolyse des Ganglion Gasseri**. Sie ist das am häufigsten durchgeführte neurochirurgische Verfahren zur Behandlung der Trigeminusneuralgie. Sie beruht auf einer selektiven Läsion der nozizeptiven unmyelinisierten C-Fasern sowie der nur schwach myelinisierten B-Fasern, während die dick myelinisierten Fasern für die Leitung taktiler Reize weitgehend verschont werden. Die primären Erfolge liegen bei 90 %. Innerhalb von 5 Jahren kommt es aber bei 20 bis 30 % der Patienten zu einem Rezidiv. Das Ganglion bzw. die Äste können auch mittels Glycerininstillation oder durch Druckeinwirkung eines Ballonkatheters partiell ausgeschaltet werden [30].

Die offene **mikrovaskuläre Dekompression** (in der hinteren Schädelgrube) nach Janetta ermöglicht bei Patienten mit einer vaskulären Ursache eine kausale Therapie; der Kontakt zwischen dem für die Symptomatik verantwortlichen pulsierenden Gefäß und dem N. trigeminus wird durch ein Interponat beseitigt. Die Indikation besteht für Patienten mit nachgewiesener Kompression der Trigeminuswurzel durch eine Gefäßschlinge, sofern mit medikamentösen und infiltrativen Verfahren keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden konnte, und keine Kontraindikation gegen den Eingriff besteht bei Patienten mit „idiopathischer“ Trigeminusneuralgie, sofern diese therapie-refraktär ist.

3.3.4 Sonstige Therapiemöglichkeiten

In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien der erfolgreiche Einsatz des Gamma-Knife zur Behandlung der Trigeminusneuralgie beschrieben.

Von einigen Autoren wird auch der Einsatz der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) empfohlen, Ergebnisse kontrollierter Studien liegen allerdings nicht vor.

Literatur:

1. IHS Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8: 1–96.
2. Hering R, Kuritzky A. Sodium Valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double blind study versus placebo. Cephalalgia 1992; 12: 81–4.
3. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner IM, Kaube H, v Schayck R, Coenen H, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature Med 1995; 1: 658–60.
4. Ferrari M. Migraine. Lancet 1998; 351: 1043–51.
5. Soyka D. 60 Jahre Migränerforschung. Schmerz 1999; 13: 87–96.
6. Wessely P. Migräne. In: Wessely P (ed). Praktischer Umgang mit Kopf- und Gesichtsschmerzen. Springer, Wien, New York, 2000; 43ff.
7. Tfelt-Hansen P, Stewart-Johnson E. Ergotamine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch M (eds). The Headaches. Raven Press, New York, 1993; 313ff.
8. McGregor EA. Migraine associated with menstruation. Funct Neurol 2000; 15 (Suppl 3): 143–53.
9. Goadsby PJ. A triptan too far? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 143–7.
10. Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of Rizatriptan 10 mg vs. Zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2000; 20: 455–61.
11. Andersen K, Vinge E. Beta-Adrenoblockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. Drugs 1990; 39: 355–73.
12. Wöber Ch, Brücke T, Wöber-Bingöl C, Asenbaum S, Wessely P, Podreka I. Dopamine D2 receptor blockade and anti-migraine action of flunarizine. Cephalalgia 1994; 235–40.
13. Potter D, Har D, Calder C, Storey J. A double blind, randomised, placebo-con-

trolled study of topiramate in the prophylactic treatment of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17: 109–12.

14. Bousser MG, Chick J, Fuseau E, Soisson T, Thevenet R. Combined low dose ASS and DHE in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1988; 8: 187–92.

15. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36: 695–9.

16. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high dose Riboflavin in migraine prophylaxis. *Neurology* 1998; 50: 466–70.

17. Schrader H, Stovner LJ, Helde S, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with ACE inhibitor (lisinopril) *BMJ* 2001; 322: 1–5.

18. Goadsby PJ. How do the currently used prophylactic agents work in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 85–92.

19. Diener et al. Therapie der Migräne-attacke und Migräneprophylaxe. *Akt Neurol* 2000; 27: 273–82.

20. Somerville BW. The role of oestradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22: 355–65.

21. Sjastaad O. Cluster headache syndrome. Saunders, London, 1992.

22. Vigl M. In: Wessely P (ed). *Praktischer Umgang mit Kopf- und Gesichtsschmerzen*. Springer, Wien, New York, 2000; 123ff.

23. Waldenlind E, Gustafson S, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 207–13.

24. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981; 21: 1–4.

25. Wheeler S, Carrazana E. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999; 53: 234–6.

26. Wöber Ch, Zeiler K. Idiopathische Gesichtsnervalgien. In: Wessely P (ed). *Praktischer Umgang mit Kopf- und Gesichtsschmerzen*. Springer, Wien, New York 2000; 171ff.

27. Tenser RB. Trigeminal neuralgia: mechanisms of treatment. *Neurology* 1998; 51: 17–9.

28. Lunardi G, Leandri M, Albano C, Cultrera S, Fracassi M, Rubino V, Favale E. Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1714–7.

29. Fromm GH, Chatta AS, Terrence CF. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double blind study and long term follow up. *Ann Neurol* 1984; 15: 240–4.

30. Taha JM, Tew JM Jr. Comparison of surgical treatments for trigeminal neuralgia: reevaluation of radiofrequency rhizotomy. *Neurosurgery* 1996; 38: 865–71.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)