

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. E.B. Ringelstein

**Triptanbehandlung der Migräne -
eine Vergleichsstudie zu Ansprechraten, Wirksamkeit,
Dosierungen und Applikationsformen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der
Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Stefanie Kempt
aus Münster

2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

| | |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Dekan: | Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz |
| 1. Berichterstatter: | Priv.-Doz. Dr. med. Martin Marziniak |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. med. Sonja Ständer |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 05.05.2011 |

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. E.B. Ringelstein
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Marziniak
Koreferent: Prof. Dr. med. Sonja Ständer

ZUSAMMENFASSUNG

Triptanbehandlung der Migräne - eine Vergleichsstudie zu Ansprechraten, Wirksamkeit, Dosierungen und Applikationsformen

Stefanie Kempt

Die vorliegende Studie untersucht 433 Migränepatienten aus der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Die gesicherte Diagnose einer Migräne anhand der Diagnosekriterien der IHS stellte das einzige Einschlusskriterium dar. Für die Arbeit waren Angaben zur begleitenden klinischen Symptomatik während einer Migräneattacke und zur medikamentösen Triptantherapie von besonderer Bedeutung.

Die Migräne gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und Triptane stellen die wichtigsten Medikamente für die Akuttherapie der Migräne dar. Es sprechen jedoch nicht alle Patienten auf eine Triptanbehandlung an, so dass Triptanresponder, Nonresponder und partielle Responder unterschieden werden. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals die klinischen Merkmale dieser drei Patientengruppen untersucht und es zeigte sich, dass sich diese drei Gruppen hinsichtlich ihrer klinischen Symptome in einigen Bereichen signifikant unterscheiden. So deuten z.B. eine höhere Schmerzintensität, Übelkeit und Erbrechen auf ein medikamentöses Nichtansprechen hin.

In dieser Studie wurde auch zum ersten Mal die Wirksamkeit aller sieben, in Deutschland zugelassenen Triptane untersucht und miteinander verglichen. Das best wirksame Triptan war Zolmitriptan, gefolgt von Sumatriptan und Eletriptan. Von besonderem Interesse war des Weiteren die Frage, welche Triptane bei vorherigem Nichtansprechen auf ein anderes wirksam sind. Die Gruppe der partiellen Responder war hier von Bedeutung. Es konnte nachgewiesen werden, dass auch bei vorheriger Nonresponse auf ein Triptan ein Wechsel auf ein anderes Triptan sinnvoll sein kann. Aktuell gelang es noch nicht, eine Art Behandlungsleitfaden zu erstellen, so dass weitere Studien in der Zukunft wünschenswert wären, um die Migränetherapie weiter zu optimieren.

Es wurde zudem die Wirksamkeit der unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsformen der drei Triptane Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan näher betrachtet. Diesbezüglich konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden. Hierbei muss allerdings die niedrige Patientenzahl für spezielle Untergruppen berücksichtigt werden. Es empfiehlt sich, die jeweilige medikamentöse Therapie mit dem Patienten zu besprechen und persönliche Wünsche und Vorlieben zu berücksichtigen. Auch sollte die Behandlung kontrolliert, evaluiert und gegebenenfalls umgestellt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2011

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Grundlagen..... | 2 |
| 2.1 | Migräne | 2 |
| 2.1.1 | Definition, Klassifikation und Migränesymptome | 2 |
| 2.1.2 | Epidemiologie der Migräne | 6 |
| 2.1.3 | Diagnostik der Migräne..... | 8 |
| 2.1.4 | Pathophysiologie der Migräne | 9 |
| 2.1.5 | Therapie der Migräne..... | 12 |
| 2.1.5.1 | Akuttherapie | 13 |
| 2.1.5.2 | Medikamentöse Prophylaxe..... | 18 |
| 2.1.5.3 | Nichtmedikamentöse Prophylaxe..... | 20 |
| 3 | Methodik | 22 |
| 3.1 | Patienten..... | 22 |
| 3.2 | Erhebung der Migräne- und Medikamentenanamnese..... | 22 |
| 3.3 | Definition von Respondern, Nonrespondern und partiellen Respondern .. | 25 |
| 3.4 | Statistische Verfahren | 26 |
| 4 | Ergebnisse..... | 27 |
| 4.1 | Untersuchte Gruppen..... | 27 |
| 4.1.1 | Patientengruppe | 27 |
| 4.1.2 | Beschreibung der Medikamenteneinnahme | 29 |
| 4.1.3 | Unterteilung der Patientengruppe in Responder, Nonresponder und partielle Responder..... | 34 |
| 4.2 | Vergleich der drei Patientengruppen (Responder, Nonresponder, partielle Responder) hinsichtlich ihrer klinischen Merkmale | 37 |
| 4.3 | Vergleich unterschiedlicher Dosierungen und Applikationsformen von Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan | 41 |
| 4.3.1 | Zolmitriptan..... | 41 |
| 4.3.2 | Sumatriptan | 42 |
| 4.3.3 | Rizatriptan..... | 43 |
| 4.4 | Wirksamkeit der einzelnen Triptane im Vergleich | 44 |
| 5 | Diskussion | 45 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 5.1 | Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse..... | 45 |
| 5.2 | Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang..... | 48 |
| 5.2.1 | Klinische Merkmale von Respondern, Nonrespondern und partiellen Respondern..... | 48 |
| 5.2.2 | Unterschiedliche Dosierungen und Applikationsformen von Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan | 51 |
| 5.2.3 | Wirksamkeit der einzelnen Triptane im Vergleich | 54 |
| 5.2.4 | Kritische Aspekte dieser Studie..... | 57 |
| 5.3 | Implikationen für Forschung, Diagnostik und Therapie..... | 58 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 60 |
| 7 | Literaturverzeichnis..... | 62 |
| | Danksagung | 71 |
| | Lebenslauf..... | 72 |
| | Anhang | I |
| A1 | Fragebogen Migränestudie - Seite 1 von 5 | I |
| A2 | Fragebogen Migränestudie - Seite 2 von 5 | II |
| A3 | Fragebogen Migränestudie - Seite 3 von 5 | III |
| A4 | Fragebogen Migränestudie - Seite 4 von 5 | IV |
| A5 | Fragebogen Migränestudie - Seite 5 von 5 | V |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 2.1: Alter bei Erstmanifestation von Migräne..... | 7 |
| Abb. 2.2: Trigemino-vaskulärer Reflex (May and Goadsby 2002)..... | 11 |
| Abb. 2.3: Cortical spreading depression..... | 12 |
| Abb. 4.1: Begleitsymptomatik einer Migräneattacke.. | 29 |
| Abb. 4.2: Anzahl der von den Probanden eingenommenen Triptane im Verlauf der Behandlung einer Migräne .. | 30 |
| Abb. 4.3: Einnahmehäufigkeit der einzelnen Triptane..... | 31 |
| Abb. 4.4: Ansprechrate der unterschiedlichen Triptane. Unterteilung in Responder und Nonresponder..... | 33 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| Tab. 2.1: | Analgetika und Nichtsteroidale Antirheumatika in der Migränetherapie nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008) | 13 |
| Tab. 2.2: | Antiemetika in der Migränetherapie nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008) | 14 |
| Tab. 2.3: | Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-HT-Agonisten nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008) | 16 |
| Tab. 2.4: | Substanzen der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008) | 19 |
| Tab. 2.5: | Substanzen der zweiten Wahl zur Migräneprophylaxe nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008) | 20 |
| Tab. 4.1: | Anzahl der Patienten mit und ohne Triptaneinnahme | 30 |
| Tab. 4.2: | Wirksamkeitsquotienten der einzelnen Triptane | 33 |
| Tab. 4.3: | Demographische Daten und klinische Merkmale der drei Gruppen Responder, Nonresponder und partielle Responder | 36 |
| Tab. 4.4: | Vergleich der klinischen Merkmale zwischen Respondern und Nonrespondern..... | 38 |
| Tab. 4.5: | Vergleich der klinischen Merkmale zwischen Respondern und partiellen Respondern | 39 |
| Tab. 4.6: | Vergleich der klinischen Merkmale zwischen partiellen Respondern und Nonrespondern..... | 40 |
| Tab. 4.7: | Vergleich der 2,5 und 5mg Dosierungen von Zolmitriptan | 41 |
| Tab. 4.8: | Vergleich der oralen 2,5mg Dosierung und der nasalen Applikationsform von Zolmitriptan | 41 |
| Tab. 4.9: | Vergleich der oralen 5mg Dosierung u. der nasalen Applikationsform von Zolmitriptan | 42 |
| Tab. 4.10: | Vergleich der oralen 50 und 100mg Dosierungen von Sumatriptan..... | 42 |
| Tab. 4.11: | Vergleich der oralen Applikationsformen mit der Verabreichung als Zäpfchen von Sumatriptan..... | 42 |
| Tab. 4.12: | Vergleich der oralen Applikationsformen mit der Verabreichung als Nasentropfen von Sumatriptan..... | 43 |
| Tab. 4.13: | Vergleich der oralen Applikationsformen mit der Verabreichung als subkutane Injektion von Sumatriptan | 43 |
| Tab. 4.14: | Vergleich der oralen 5 und 10mg Dosierungen von Rizatriptan | 43 |
| Tab. 4.15: | Vergleich der Wirksamkeit der Triptane | 44 |

1 Einleitung

Die Migräne ist eine sehr häufige neurologische Erkrankung, die meist junge Menschen betrifft. Sie ist gekennzeichnet durch rezidivierend auftretende intensive Kopfschmerzattacken. Migränepatienten haben einen sehr hohen Leidensdruck, da die Migräneattacken ihre Lebensqualität stark beeinträchtigen und es ihnen nicht möglich ist, normalen Tagesaktivitäten nachzugehen.

Hieraus ergibt sich auch ein großer volkswirtschaftlicher Verlust, da Betroffene während einer Migräneattacke folglich auch nicht in der Lage sind, ihre berufliche Tätigkeit auszuüben. Eine weitere Folge ist die vermehrte Inanspruchnahme ärztlicher Notdienste und damit steigender Kosten.

Triptane sind die wichtigsten Medikamente für die Akuttherapie der Migräne. Insgesamt sind in Deutschland sieben unterschiedliche Triptane zugelassen.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Ansprechrate, die Wirksamkeit sowie die unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsformen der verschiedenen Triptane.

Ein weiteres Hauptaugenmerk dieser Arbeit richtet sich auf den Vergleich von Respondern, Nonrespondern und partiellen Respondern. Wie unterscheiden sich diese drei Gruppen in ihren Symptomen? In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigen. Eine Gruppe der partiellen Responder ist bisher noch nie untersucht worden.

Wünschenswert wäre es, wenn die Behandlungsmöglichkeiten der Migräne, im speziellen die Triptantherapie als effektivste akute Therapiemöglichkeit, weiter optimiert werden könnten.

Anhand dieser Studie soll nun untersucht werden, ob es klinische Kriterien gibt, die es erlauben, Patienten mit einem höheren Risiko für das Versagen einer Triptantherapie (= Nonresponder) ausfindig zu machen.

Des Weiteren werden unterschiedliche Dosierungen und Applikationsformen der Triptane Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan miteinander verglichen, um zu klären, ob ein Wechsel auf eine höhere Dosierung bei vorheriger Nonresponse sinnvoll ist oder direkt ein anderes Triptan eingesetzt werden sollte.

Für diese Arbeit wurden insgesamt 433 Patienten aus der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster befragt und ihre Angaben miteinander verglichen.

2 Grundlagen

2.1 Migräne

2.1.1 Definition, Klassifikation und Migränesymptome

Migräne gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Es kommt zu rezidivierend auftretenden intensiven Kopfschmerzattacken mit überwiegend einseitiger Lokalisation und meist vegetativen Begleitsymptomen.

Die verschiedenen Formen der Migräne wurden erstmals 1988 von der International Headache Society (IHS) definiert. Die zweite Auflage dieser Klassifikation erschien 2004 und die Kopfschmerzerkrankungen werden in insgesamt vierzehn Hauptgruppen eingeteilt (u.a. Migräne mit und ohne Aura, retinale Migräne und periodische Syndrome in der Kindheit, die Vorläufer einer Migräne sein können).

Am häufigsten tritt Migräne ohne Aura auf. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- A. Es sind mindestens fünf Kopfschmerzattacken aufgetreten, welche die Kriterien B-D erfüllen.
- B. Die Kopfschmerzattacken halten unbehandelt oder erfolglos behandelt 4-72 Stunden an.
- C. Die Kopfschmerzattacken weisen mindestens zwei der nachfolgenden Charakteristika auf:
 - einseitiger Kopfschmerz, wobei die betroffene Seite wechseln kann,
 - pulsierender Schmerzcharakter,
 - mäßige bis starke Schmerzintensität, die normale Tagesaktivitäten erschwert bzw. unmöglich macht,
 - Verstärkung beim Treppensteigen oder bei üblicher körperlicher Aktivität.
- D. Während des Kopfschmerzes muß außerdem mindestens eine der folgenden Begleiterscheinungen auftreten:
 - Übelkeit und/oder Erbrechen,
 - Photophobie und Phonophobie.
- E. Der Kopfschmerz darf auf keine andere Erkrankung zurückzuführen sein.

Bei der Migräne mit Aura treten unmittelbar vor oder zu Beginn der Kopfschmerz-attacke charakteristische fokale neurologische Symptome auf. Es kann sich dabei um Seh-, Sprach- oder auch sensorische Störungen handeln. Die Aurasymptomatik entwickelt sich langsam über einen Zeitraum von fünf bis zwanzig Minuten und klingt definitionsgemäß nach spätestens 60 Minuten ab.

Die IHS-Klassifikation beschreibt verschiedene Typen einer Aura:

- Visuelle Aura (am häufigsten), die in Form von Flimmerskotomen auftreten kann,
- Sensibilitätsstörungen, z.B. Kribbelmissempfindungen oder aufsteigende Hypästhesien,
- Sprachstörungen (zumeist in Form einer Broca-Aphasie),
- Komplexe neuropsychologische Symptome, z.B. Agraphie und Alexie,
- Hemiparese (sehr selten).

In den meisten Fällen folgt der Aura ein Migränekopfschmerz. Es kann auch ein Kopfschmerz folgen, der nicht den Kriterien des Migränekopfschmerzes entspricht. Selten kann die Aura isoliert ohne Kopfschmerz auftreten.

Zur Gruppe der Migräne mit Aura gehört die Migräne vom Basilaristyp. Die Migräneaura ist beim Basilaristyp durch mindestens zwei der folgenden Hirnstammsymptome gekennzeichnet: Dysarthrie, Schwindel, Tinnitus, Hörminderung, Doppelbilder, Ataxie, Bewusstseinsstörung, bilaterale Seh- oder Sensibilitätsstörungen.

Bei der hemiplegischen Migräne tritt zusätzlich als Aurasymptom eine einseitige Parese auf. Diese Art der Migräne kann familiär oder sporadisch auftreten. Als familiär wird sie bezeichnet, wenn mindestens ein Verwandter ersten Grades ebenfalls übereinstimmende Attacken aufweist.

Losgelöst von der Aura treten bei einigen Patienten vor der eigentlichen Kopfschmerzphase Vorboten (Prodromi) auf. Diese Beschwerden dürfen nicht mit fokalen neurologischen Störungen verwechselt werden, sondern sie sind Zeichen einer allgemeinen Befindlichkeitsveränderung. Typischerweise treten die Symptome zwei Tage bis Stunden vor der Kopfschmerzattacke auf. Es sind Patienten mit und ohne Aura betroffen.

Die Prodromi haben entweder hemmenden oder erregenden Charakter. Zu den erregenden Symptomen zählen eine allgemeine Hyperaktivität, ausgeprägter Appetit auf meist hochkalorische Speisen, eine besonders große Empfindlichkeit der Sinnesorgane oder vermehrte Reizbarkeit. Hemmende Vorbotensymptome äußern sich u.a. in Form von Müdigkeit, Konzentrationsverlust, Depressivität oder Harn- bzw. Stuhlträgheit (Göbel 2004).

Als Triggerfaktoren werden Einflussgrößen bezeichnet, die bei Menschen mit einer Veranlagung für Migräne eine Attacke auslösen können. Sie sind nicht ursächlich an der Entstehung einer Migräne beteiligt. Es handelt sich hierbei um biologische Faktoren oder Umwelteinflüsse. Häufig wird eine Migräneattacke erst beim Zu-

sammentreffen mehrerer Faktoren ausgelöst. Ca. 90% der Migränepatienten geben Triggerfaktoren an.

Wesentliche Triggerfaktoren sind:

- hormonelle Schwankungen bei Frauen (Häufung von Migräne während der Menstruation und während des Eisprungs),
- Veränderungen im Schlaf-Wachrhythmus (u.a. Schichtdienst),
- Stress oder andere emotionale Belastungssituationen,
- Alkohol, Nikotin und Nahrungsmittel (u.a. Käse, Schokolade, Zitrusfrüchte) (Diener et al. 2000),
- Bei regelmäßigem Kaffeekonsum können auch Schwankungen des Coffein-Spiegels zu Migräneattacken führen.

Abzugrenzen von den unterschiedlichen Formen der Migräne sind die Migränekomplikationen. Das Headache Classification Subcommittee (2004) unterscheidet folgende fünf Komplikationen:

1. Chronische Migräne

Von einer chronischen Migräne spricht man, wenn ein Patient über mehr als drei Monate an mehr als 15 Tagen im Monat unter Migränekopfschmerzen leidet. Hier von abzugrenzen ist der chronische Kopfschmerz, der bei übermäßigem Gebrauch von Analgetika auftreten kann.

2. Status migränosus

Ein Status migränosus beschreibt eine Migräneattacke, die unmittelbar in die nächste übergeht oder länger als 72 Stunden ohne Unterbrechung andauert.

3. Migränöser Infarkt

Der migränöse Infarkt stellt eine Komplikation der Migräne mit Aura dar, welche hierbei definitionsgemäß länger als 60 Minuten andauert. Mit Hilfe bildgebender Verfahren lassen sich gleichzeitig ischämische Gehirnareale nachweisen.

4. Persistierende Aura ohne Infarkt

Bei der seltenen persistierenden Aura halten die Aurasymptome länger als eine Woche an. Die Symptome werden häufig beidseits wahrgenommen und können

über Monate bis Jahre persistieren. Im Gegensatz zum migränösen Infarkt wird das Gehirn nicht dauerhaft geschädigt.

5. Migralepsie

Epileptische Anfälle können durch eine Migräneaura getriggert werden. Als notwendiges Diagnosekriterium gilt, dass sich der Anfall während oder innerhalb von 60 Minuten nach einer Auraphase ereignet.

2.1.2 Epidemiologie der Migräne

In verschiedenen bevölkerungsbezogenen Studien wurden sehr ähnliche Werte für die Lebenszeitprävalenz der Migräne ermittelt

Die Epidemiologie von Kopfschmerzen in Deutschland unter Verwendung der IHS-Kriterien wurde in einer umfangreichen Studie von Göbel et al. (1994) untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass 54 Millionen Menschen in Deutschland an Kopfschmerzen leiden. Die Gesamtprävalenz der Migräne, bei der die IHS-Diagnosekriterien mit einer Ausnahme erfüllt sein mussten, betrug in der untersuchten Bevölkerungsgruppe 27,5%. Ein Anteil von 11,3% erfüllte die Kriterien der IHS vollständig.

Die Migräneprävalenz ist abhängig vom Geschlecht, Frauen sind mit 15% sehr viel häufiger betroffen als Männer mit 7%. In einer Übersichtsarbeit von Rasmussen (2001) wird ein Verhältnis von 2-3:1 angegeben.

Die Prävalenz unterscheidet sich auch mit dem Alter. Meistens tritt die erste Migräneattacke im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter auf, aber auch im Schulkindalter lässt sich bereits das Auftreten von Migräne beobachten.

Göbel et al. (1994) ermittelt in seiner Studie für die Altersgruppe von 18-35 Jahren eine Prävalenz von 30%, für die Altersgruppe von 36-55 Jahren eine Prävalenz von 27% und für die über 55-jährigen eine Prävalenz von 21%.

Bei über 45% der Frauen manifestiert sich die Migräne zwischen dem 10. und dem 19. Lebensjahr und bei 10,7% tritt die Migräne zeitgleich mit der Menarche auf (Granella et al. 1993). Bei Männern manifestiert sich die Migräne insgesamt einige Jahre früher. In einer Studie von Stewart et al. (1991) zeigte sich bei den männlichen Probanden für die Migräne mit Aura ein hoher Wert im Alter von 5 Jahren und für die Migräne ohne Aura ein zweiter Anstieg im Alter von 10-11 Jahren. Die weiblichen Probanden wiesen den ersten Peak für die Migräne mit Aura im Alter von 12-13 Jahren und den zweiten Peak für die Migräne ohne Aura im Alter von 14-17 Jahren auf.

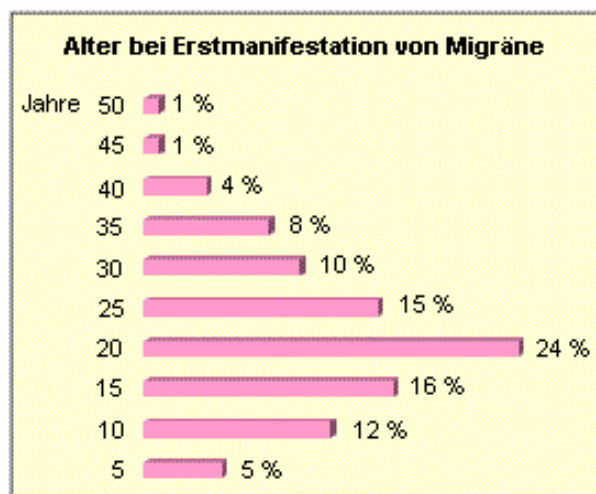


Abb. 2.1: Alter bei Erstmanifestation von Migräne

Unterschiede finden sich ebenfalls bezüglich der Migränehäufigkeit. 66% der Patienten geben eine Attackenfrequenz von ein bis zwei Tagen pro Monat an, so dass die Betroffenen im Durchschnitt an 2,82 Tagen im Monat unter Kopfschmerzen leiden. 40% der Patienten erleiden eine Attacke pro Monat, 35% drei und 25% vier oder mehr Attacken (Lipton & Stewart 1993).

Ca. 60% der Betroffenen berichten über starke Schmerzen während der Attacke und 36% beschreiben eine mäßige Schmerzintensität (Göbel et al. 1994). In einer Arbeit von Rasmussen et al. (1991) wird ermittelt, dass 85% der Patienten starken Schmerz empfinden. 14% gaben eine mäßige und nur 1% eine milde Schmerzintensität an.

Unter Verwandten ersten Grades und vor allem bei eineiigen Zwillingen wird ein signifikant häufigeres Vorkommen von Migräne beobachtet, so dass eine genetische Komponente vorhanden ist. Verwandte von Patienten mit Aura sind hierbei am häufigsten betroffen. Sie leiden viermal häufiger an einer Migräne mit Aura als die Normalbevölkerung (Russel und Olesen 1995).

2.1.3 Diagnostik der Migräne

Die Migräne ist eine Erkrankung, die anhand der Anamnese und der Symptome des Patienten diagnostiziert wird. Unerlässlich ist eine gründliche neurologische sowie eine allgemeine körperliche und internistische Untersuchung zum Ausschluß sekundärer Kopfschmerzformen. Zusätzliche Laboruntersuchungen und/oder apparative, bildgebende Verfahren wie ein Computertomogramm (CT) oder Magnetresonanztomogramm (MRT) sind nur dann erforderlich, wenn Zweifel an der Diagnose bestehen und eine andere Erkrankung ausgeschlossen werden soll.

Diagnostisch muss in erster Linie zwischen einer primären Kopfschmerz-erkrankung und einem sekundären Kopfschmerz unterschieden werden. Ein sekundärer Kopfschmerz ist Folge einer anderen Erkrankung, wie z.B. Tumoren, Traumata, Blutungen und Entzündungen. Eine kraniale Bildgebung ist indiziert bei erstmaligem und plötzlichem Auftreten von Kopfschmerzen nach dem 50. Lebensjahr oder bei kleinen Kindern, bei einer kontinuierlichen Beschwerdezunahme, bei Begleitsymptomen wie epileptischen Anfällen, Fieber oder Hypertonie oder bei Grunderkrankungen wie z.B. einem Tumorleiden oder HIV. Auch bei neurologischen Auffälligkeiten wie pathologischen Hirnnervenbefunden, Stauungspapillen oder Papillenödem sollte eine kraniale Bildgebung erfolgen (Limmroth 2003).

Im Gegensatz dazu besteht bei einer seit längerem bestehenden Migräne mit typischen Migränesymptomen und einer konstanten Schwere und Frequenz der Attacken keine Indikation für eine kraniale Bildgebung (Diener et al. 2000; Evers et al. 2008).

2.1.4 Pathophysiologie der Migräne

Bisher ist es trotz intensiver Bemühungen nicht gelungen, die Pathophysiologie der Migräne genau zu erklären. Es gibt verschiedene, sich ergänzende Hypothesen, die sich mit dem Entstehungsmechanismus dieser Erkrankung befassen.

Genetische Faktoren

Zwillingsstudien und Familienuntersuchungen zeigen, dass es eine genetische Komponente v.a. für die Migräne mit Aura gibt. Eine Kombination mit allgemeinen Umweltfaktoren trägt zur klinischen Manifestation bei (Gervil et al. 1999, Ulrich et al. 1999).

Für die Familiäre Hemiplegische Migräne (FHM) konnte ein autosomal dominanter Erbgang nachgewiesen werden. Bisher wurden drei Gene identifiziert, die an der Entstehung der FHM beteiligt sind.

Ursache für die FHM vom Typ 1 ist eine Missense Mutation der spannungsabhängigen 1A-Calcium-Kanal-Untereinheit (CACNA1A) auf dem Chromosom 19p13 (Ophoff et al. 1996).

Bei der FHM vom Typ 2 befindet sich eine Mutation auf dem Chromosom 1q13. Das Gen kodiert eine Natrium-Kalium-ATPase (De Fusco et al. 2003).

Die FHM vom Typ 3 wird bedingt durch eine Mutation des SCN1A-Gens auf Chromosom 2, welches für einen spannungsabhängigen Natriumkanal kodiert (Stam et al. 2008, Dichgans et al. 2005).

Bei einigen Familien, die molekulargenetisch untersucht wurden, konnten Loci auf den Chromosomen 4, 6, 11 und 14 gefunden werden, die migräneassoziiert erscheinen (Kors et al. 2004), denen aber noch keine funktionelle Bedeutung zugeordnet werden konnte.

Vaskuläre Hypothese

Diese Hypothese beruht darauf, dass während einer Migräneattacke eine Erweiterung der Blutgefäße beobachtet werden kann (Graham und Wolff 1938). Durch die Dilatation kranialer Blutgefäße werden Schmerz- und Dehnungsrezeptoren (freie Nervenendigungen) des Nervus trigeminus aktiviert, die sich in den Wänden dieser Blutgefäße befinden (trigeminovaskulärer Reflex) (May und Goadsby 1999). Mit dieser Hypothese lässt sich u.a. der pulsierende Charakter des Migränekopfschmerzes erklären. Eine Behandlung mit spezifischen Migränetherapeutika, die eine Gefäßkontraktion hervorrufen (Triptane, Mutterkornalkaloide) ist therapeutisch wirksam. Mutterkornalkaloide und Triptane bewirken über eine Aktivierung von Serotonin-Rezeptoren des Typs 5-HT_{1B} an der Oberfläche der Blutgefäße direkt eine Gefäßkonstriktion. Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten hemmen dagegen die gefäßerweiternden Eigenschaften des CGRP. Die Reizung des Nervus trigeminus wird über Dehnungsrezeptoren oder Chemorezeptoren der Blutgefäße in den trigeminalen Nucleus caudalis und in die Großhirnrinde projiziert und für das Schmerzempfinden verantwortlich gemacht. Für eventuelle Begleitsymptome wie Photophobie und Phonophobie wird eine Weiterleitung in den Hypothalamus angenommen, für Symptome wie Übelkeit und Erbrechen eine Projektion in die Chemorezeptoren-Triggerzone.

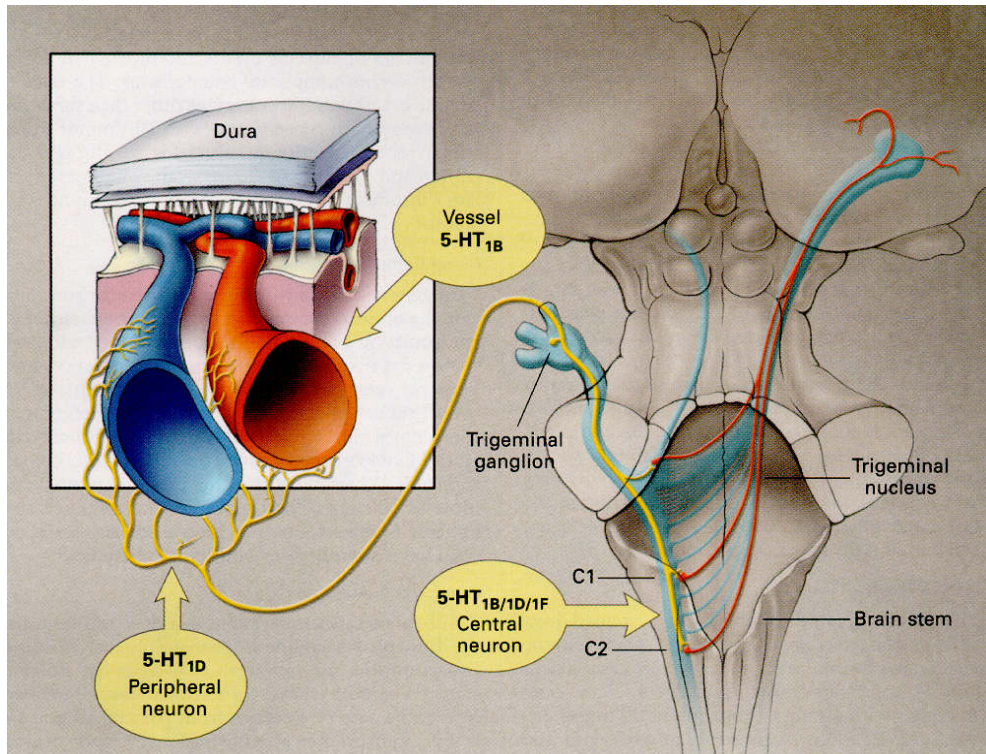


Abb. 2.2: Trigemino-vaskulärer Reflex (May and Goadsby 2002)

Neurogene Hypothese

Während eines Migräneanfalls kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z.B. Serotonin, CGRP, Substanz P) aus den trigeminalen Nervenendigungen. Es kommt zu einer sogenannten „sterilen neurogenen Entzündung“, welche durch eine Vasodilatation, eine Mastzelldegranulation und eine Gefäßpermeabilitätserhöhung mit Ödembildung gekennzeichnet ist (Geppetti et al. 2005).

Übererregbarkeitshypothese

Bei Migränepatienten wurde eine erhöhte Erregbarkeit insbesondere des occipitalen Kortex beobachtet (Aurora et al. 1998). Es kommt zu einer Freisetzung von Kaliumionen in den Extrazellullarraum, die eine Depolarisation entlang eines Bereichs der Hirnrinde bewirken (cortical spreading depression). Die Entstehung der meist visuellen Migräneaura wird mit einer Ausbreitung der Depolarisation im okzipitalen Kortex erklärt. Der Migränekopfschmerz wird gemäß dieser Theorie mit einer Projektion in den trigeminalen Nucleus caudalis erklärt (Moskowitz et al. 1993).

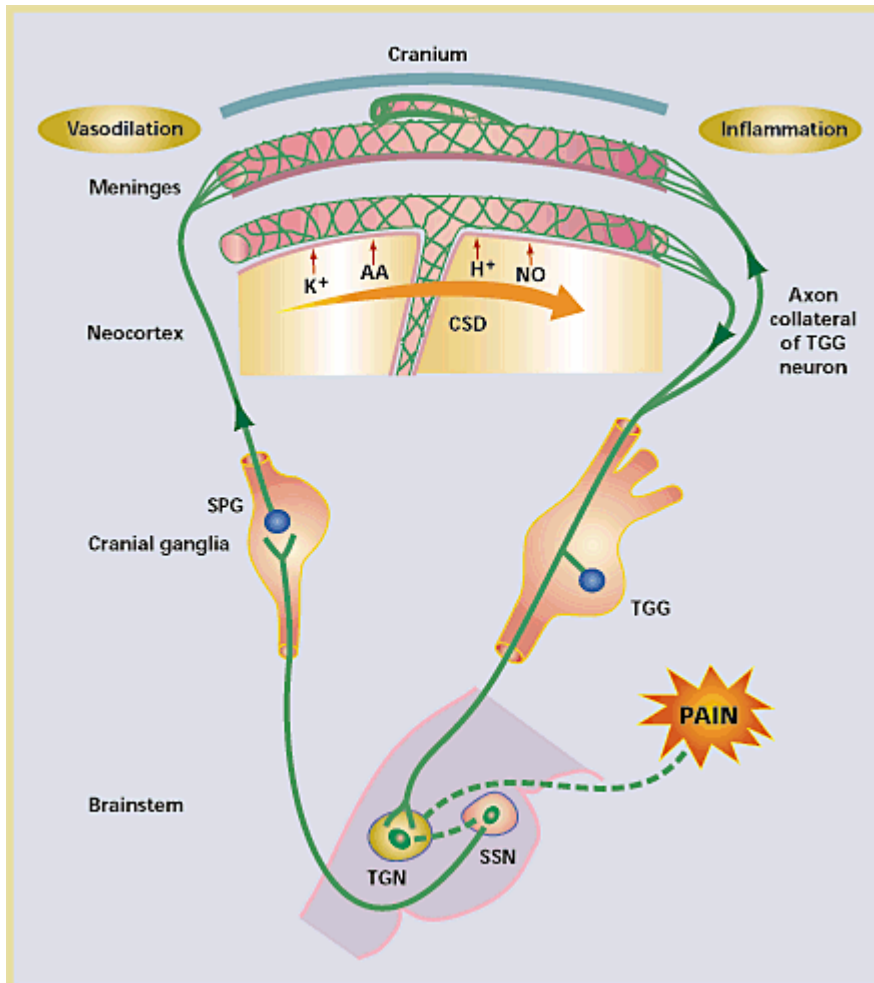


Abb. 2.3: Cortical spreading depression

2.1.5 Therapie der Migräne

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Akuttherapie und Prophylaxe. Die folgende Darstellung orientiert sich an den evidenzbasierten Leitlinien für die Therapie der Migräne, die von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) verfasst wurden (Evers et al. 2008) und an den Erläuterungen von Diener und Wessely (2003) sowie Diener und Eikermann (2003).

2.1.5.1 Akuttherapie

Ziel der Akuttherapie ist es, während einer Migräneattacke eine schnellstmögliche Schmerzfreiheit oder zumindest Linderung der Kopfschmerzen zu erreichen. Als Mittel der ersten Wahl empfiehlt die DMKG einerseits Nichtopioid-Analgetika und andererseits spezifische Migränemedikamente, die Triptane.

Nichtopioid-Analgetika

Bei leicht- und mittelgradigen Migränekopfschmerzen sind Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Paracetamol die Schmerzmittel erster Wahl. Es sollte auf eine ausreichend hohe Dosierung geachtet werden und das Analgetikum sollte in einer schnell resorbierbaren Form, z.B. als Brause- oder Kautablette eingenommen werden. Bei zu häufiger Einnahme können diese Analgetika zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch führen. Die Einnahme von Akutmedikamenten sollte daher zehn Tage pro Monat nicht überschreiten.

Einen Überblick über aktuell empfohlene Analgetika, ihre Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen gibt Tabelle 2.1.

| Arzneimittel | Dosierung [mg] | Nebenwirkungen | Kontraindikationen |
|-----------------------------|----------------|---|---|
| Acetylsalicylsäure (ASS) | 1000 | Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen, allergische Reaktionen | Magen-Darm-Ulzera, Blutungsneigung, Schwangerschaft |
| Ibuprofen | 200-600 | wie ASS, Ödeme | wie ASS (Blutungsneigung geringer), Niereninsuffizienz, Lupus erythematodes |
| Naproxen | 500-1000 | wie Ibuprofen | wie Ibuprofen |
| Diclofenac | 50-100 | wie Ibuprofen | wie Ibuprofen |
| Metamizol | 1000 | Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen, bei i.v.-Gabe Hypotonie | Erkrankungen des hämatopoetischen Systems |
| Paracetamol | 1000 | Leberschäden | Leberschäden, Niereninsuffizienz |
| ASS + Paracetamol + Koffein | 250 + 200 + 50 | wie ASS und Paracetamol | wie ASS und Paracetamol |

Tab. 2.1: Analgetika und Nichtsteroidale Antirheumatika in der Migränetherapie nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008)

Antiemetika

Viele Patienten leiden während einer Migräneattacke unter vegetativen und gastrointestinalen Begleitsymptomen (z.B. Übelkeit und Erbrechen). Antiemetika verbessern gastrointestinale Symptome, führen zur Anregung der Magenperistaltik und so zu einer besseren Resorption und Wirkung der Migränemedikamente. Wirksame Antiemetika sind Metoclopramid und Domperidon.

Eine Übersicht über Antiemetika in der Migränetherapie befindet sich in Tabelle 2.2.

| Substanzen | Dosis [mg] | Nebenwirkungen | Kontraindikationen |
|---------------|---|--|---|
| Metoclopramid | 10-20 p.o. 20 Supp. 10 i.m., i.v., s.c. | frühes dyskinetisches Syndrom, Unruhezustände | Kinder unter 14 Jahren, Hyperkinesien, Epilepsie, Schwangerschaft, Prolaktinom |
| Domperidon | 20-30 p.o. | seltener als bei Metoclopramid | Kinder unter 10 Jahren, sonst siehe unter Metoclopramid, aber geringer ausgeprägt und seltener |

Tab. 2.2: Antiemetika in der Migränetherapie nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008)

5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Triptane)

Die migränespezifischen Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (Triptane) werden zur Therapie mittelschwerer bis schwerer Migräneattacken eingesetzt. Es gibt sieben in Deutschland zugelassene Triptane: Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan. Ihre Wirksamkeit wurde in großen placebokontrollierten Studien nachgewiesen (Ferrari et al. 2001, Goadsby et al. 2002).

Triptane sind nicht nur gegen den Kopfschmerz wirksam, sondern auch gegen Begleitsymptome wie intestinale Beschwerden, Photo- und Phonophobie. Sie können zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke ihre Wirkung entfalten, scheinen jedoch eine bessere Wirksamkeit zu haben, wenn sie früh in einer Attacke verabreicht werden (Burstein et al. 2004, Dowson et al. 2004).

Bei übermäßigem Triptangebrauch kann es zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und zu einem Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch selbst bzw. einer chronischen Migräne kommen (Evers et al. 1999, Katsarava et al. 2000). Um die Gefahr eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch zu reduzieren, sollten Triptane nicht an mehr als 10 Tagen im Monat eingenommen werden, wobei hier die Einnahmetage und nicht die Dosis entscheidend sind.

Ein Problem der Triptane ist die sogenannte „headache-recurrence“ (= Wiederkehrkopfschmerz). Bei lange andauernden Migräneattacken kann es in einem Zeitraum von zwei bis 24 Stunden nach erfolgreicher Wirkung zu einem erneuten Auftreten oder einer Verschlechterung der Kopfschmerzen kommen (Ferrari 1999). Eine zweite Gabe dieser Substanz sollte erfolgen und ist i.d.R. wieder wirksam (Ferrari et al. 1994). Die Rate der Wiederkehrkopfschmerzen ist bei Triptanen mit längerer Halbwertszeit geringer als bei Triptanen mit kurzer Halbwertszeit (Geraud et al. 2003).

Die verschiedenen Triptane unterscheiden sich außerdem hinsichtlich der Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, ihrer Bioverfügbarkeit und in ihrem Nebenwirkungsprofil.

Sumatriptan ist in unterschiedlichen Applikationsformen erhältlich (oral, nasal, rektal und subkutan) und auch Zolmitriptan ist als Nasenspray verfügbar. Alle anderen Triptane können nur als Tablette eingenommen werden.

Einen Überblick über die Therapie der akuten Migräneattacke mit Triptanen bietet die Tabelle 2.3.

| Substanzen | Dosis [mg] | Nebenwirkungen | Kontraindikationen |
|-------------------|---|--|--|
| Sumatriptan | 50-100 p.o. 25 Supp. 10-20 nasal 6 s.c. | Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl. Bei s.c. Gabe: Lokalreaktion an der Injektionsstelle | Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (<12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers |
| Zolmitriptan | 2,5-5 p.o. 2,5 Schmelztablette 5 Nasenspray | wie Sumatriptan | wie Sumatriptan |
| Naratriptan | 2,5 p.o. | etwas geringer als Sumatriptan | wie Sumatriptan |
| Rizatriptan | 10 p.o. oder als Schmelztablette | wie Sumatriptan | wie Sumatriptan; Dosis 5mg bei gleichzeitiger Einnahme von Propranolol |
| Almotriptan | 12,5 p.o. | etwas geringer als Sumatriptan | wie Sumatriptan |
| Eletriptan | 20-40 p.o. | wie Sumatriptan | wie Sumatriptan |
| Frovatriptan | 2,5 p.o. | etwas geringer als Sumatriptan | wie Sumatriptan |

Tab. 2.3: Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-HT-Agonisten nach Empfehlungen der DMKG- (Evers et al. 2008)

Bei ca. einem Drittel der Patienten sind die Triptane unwirksam (sogenannte Non-responder). Hat die erste Einnahme eines bestimmten Triptans zu keiner Besserung geführt, sollte während der nächsten Attacke dieses Präparat zunächst erneut verabreicht werden. Die Konsistenz der Wirkung (= Effektivität in zwei von drei Attacken) liegt bei den Triptanen zwischen 60 und 85%. Gründe hierfür sind zum einen ihre schlechte Bioverfügbarkeit und die wechselnden Resorptionsraten während der Migräneattacken.

Der wichtigste klinische Parameter für die Wirksamkeit eines Migränemedikaments ist die Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden. Die höchste Wirksamkeit erzielt hierbei die subkutane Verabreichung von Sumatriptan 6 mg (70-80%) (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group 1991).

Zeigt ein bestimmtes Triptan in drei aufeinander folgenden Attacken keine ausreichende Wirkung, sollte ein anderes Triptan verabreicht werden bzw. eine andere Applikationsart gewählt werden. Eventuell kann damit eine bessere Ansprechrate und Wirksamkeit erzielt werden (Diener et al. 2005, Stark et al. 2000).

Mutterkornalkaloide

Mutterkornalkaloide, wie z.B. Ergotamin können ebenfalls bei einer akuten Migräneattacke eingesetzt werden. Allerdings sollten sie hauptsächlich bei sehr langen Attacken oder bei häufigem Wiederkehrkopfschmerz eingenommen werden. Im Vergleich zu den Triptanen waren die Mutterkornalkaloide in allen Studien deutlich weniger gut wirksam (Christie et al. 2002, Diener et al 2002). Außerdem wird ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse beschrieben (Wammes-van der Heijden et al. 2006).

Allgemeine Maßnahmen

Zu den allgemeinen, nichtmedikamentösen Maßnahmen, die zur Linderung der Beschwerden beitragen können gehören Reizabschirmung (z.B. Rückzug in einen ruhigen und abgedunkelten Raum), Schlaf, lokale Kälteanwendungen und Autogenes Training.

2.1.5.2 Medikamentöse Prophylaxe

Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist es, die Schwere, Häufigkeit und Frequenz der Migräneattacken zu senken. Die DMKG empfiehlt eine Prophylaxe bei:

- drei oder mehr Migräneattacken pro Monat,
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten,
- Attacken, die auf eine Akuttherapie (inkl. Triptanen) nicht ansprechen und/oder wenn die Nebenwirkungen der Therapie nicht toleriert werden,
- komplizierten Migräneattacken (z.B. mit neurologischen Ausfällen und/oder lang anhaltenden Auren),
- Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerzmitteln an mehr als zehn Tagen im Monat,
- Zustand nach migränösem Infarkt wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden.

Um von einer wirksamen Prophylaxe sprechen zu können muss die Anfallshäufigkeit um mindestens 50% abnehmen.

Zur Migräneprophylaxe werden verschiedene Medikamente verabreicht.

Zu den Mitteln der ersten Wahl zählen die Betablocker Metoprolol und Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramamat.

Mittel der zweiten Wahl sind ASS und Naproxen aus der Gruppe der NSAR, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin und Venlafaxin), das Antikonvulsivum Gabapentin und das Phytotherapeutikum Petadolex® (Pestwurz-Extrakt).

Auch bei Magnesium und Vitamin B₂ wird eine geringe prophylaktische Wirkung diskutiert.

Die Tabellen 2.4 und 2.5 geben einen Überblick über die Medikamente zur Migräneprophylaxe.

| Substanzen | Dosis [mg] | Nebenwirkungen | Kontraindikationen |
|---------------------|------------|---|---|
| Metoprolol ↑↑ | 50-200 | Müdigkeit, arterielle Hypotonie, Schlafstörungen, Schwindel, Hypoglykämie, Bronchospasmus, Magen-Darm-Beschwerden, Impotenz | <i>Absolut:</i> AV-Block, Bradykardie, Asthma bronchiale, Sick-sinus-Syndrom <i>Relativ:</i> Depression, Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation |
| Propranolol ↑↑ | 40-240 | | |
| Bisoprolol ↑ | 5-10 | | |
| Flunarizin ↑↑ | 5-10 | Müdigkeit, Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden, Depression, Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid | <i>Absolut:</i> Fokale Dystonie, Depression <i>Relativ:</i> familiäres Parkinsonsyndrom |
| Topiramamat ↑↑ | 25-100 | Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien, Geschmacksveränderungen, Psychosen, Engwinkelglaukom | <i>Absolut:</i> Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom |
| Valproinsäure ↑↑ | 600-1800 | Müdigkeit, Schwindel, Tremor, Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme, Leberfunktionsstörungen | <i>Absolut:</i> Leber- funktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekt), Alkoholmissbrauch, polyzystische Ovarien |

Tab. 2.4: Substanzen der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008)

↑↑ = Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systemische Reviews. Positive Aussage gut belegt.

↑ = Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mindestens eine adäquate, valide klinische Studie. Positive Aussage belegt.

↔ = Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann belegt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

| Substanzen | Dosis [mg] | Nebenwirkungen | Kontraindikationen |
|-----------------------------|-----------------------|--|---|
| Amitriptylin ↑ | 50-150 | Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen, Blasenstörung, innere Unruhe, Impotenz | <i>Absolut:</i> Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie <i>Relativ:</i> Herzrhythmusstörungen |
| Venlafaxin ↑ | 75-150 | Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Impotenz, arterielle Hypertonie | <i>Absolut:</i> schwere arterielle Hypertonie |
| Gabapentin ↔ | bis 2400 | Müdigkeit, Schwindel, Gewichtszunahme, Ataxie, gastrointestinale Störungen | <i>Absolut:</i> schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen |
| Naproxen ↑ | 500-1000 | Magenschmerzen | <i>Absolut:</i> Ulcus ventriculi, Blutungsneigung <i>Relativ:</i> Asthma bronchiale |
| ASS ↔ | 300 | Magenschmerzen | wie Naproxen |
| Pestwurz ↑ | 150 | Magenschmerzen, Reflux, Leberfunktionsstörungen | keine |
| Magnesium ↔ | 600 | Diarrhoe | keine |
| Vitamin B ₂ ↔ | 400 | Gelbfärbung des Urins | keine |

Tab. 2.5: Substanzen der zweiten Wahl zur Migräneprophylaxe nach Empfehlungen der DMKG (Evers et al. 2008)

2.1.5.3 Nichtmedikamentöse Prophylaxe

Wenn möglich sollte die medikamentöse Prophylaxe immer mit nichtmedikamentösen Verfahren kombiniert werden.

So können z.B. die progressive Muskelentspannung nach Jacobsen und eine Biofeedback-Therapie zur Abnahme der Attackenfrequenz führen (Penzien et al. 2005, Nestoriuc et al. 2007).

Positiv wirken sich außerdem das Ausüben von leichten Ausdauersportarten, Yoga, ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus und das Meiden individueller Triggerfaktoren, z.B. bestimmter Nahrungsmittel, aus.

Weiterhin konnte die Wirksamkeit von Akupunktur nachgewiesen werden. Im Vergleich zur medikamentösen Prophylaxe war die Wirkung ähnlich (Diener et al. 2006), jedoch wurde die Akupunktur besser akzeptiert (Streng et al. 2006).

Psychologische Behandlungskonzepte kommen insbesondere für Patienten mit chronischen langjährigen Kopfschmerzen in Frage, da diese gehäuft unter Komorbiditäten leiden (Andrasik et al. 2003). Migränepatienten haben ein höheres Risiko als Gesunde an Depressionen oder Angststörungen zu erkranken. Auch Personen mit einer Persönlichkeitsstörung leiden häufiger an Kopfschmerzen (Evers et al. 2008). Um den Erfolg in der Therapie der Migräne zu gewährleisten ist es wichtig, etwaige Komorbiditäten mitzubehandeln.

In der Migränetherapie werden v.a. Verfahren angewendet, die der Verhaltenstherapie zuzuordnen sind. Es werden unimodale Verfahren (thermale Biofeedbackbehandlung, EMG-Biofeedbacktherapie, Progressive Muskelrelaxation) und multimodale Verfahren (kognitive Verhaltenstherapie) unterschieden.

3 Methodik

3.1 Patienten

In die folgende Studie wurden konsekutiv Patienten der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster aufgenommen. Die Daten wurden während eines Besuchs der Kopfschmerzprechstunde erhoben. Die gesicherte Diagnose einer Migräne anhand der Diagnosekriterien der IHS stellte das einzige Einschlusskriterium dar.

Die Patienten wurden gebeten während ihres Besuches einen fünfseitigen Fragebogen bezüglich ihrer Migräne auszufüllen (siehe Anhang 1).

Fehlende Angaben wurden während der Kopfschmerzprechstunde ergänzt, telefonisch oder postalisch erfragt oder durch Recherchen der Krankenakten des Universitätsklinikums Münster ergänzt.

Der Antrag für diese Arbeit ist von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster begutachtet und genehmigt worden.

3.2 Erhebung der Migräne- und Medikamentenanamnese

Den Patienten wurde ein standardisierter Fragebogen zur Erhebung der Kopfschmerz- und der Medikamentenanamnese vorgelegt.

Der Fragebogen gliederte sich insgesamt in vier Teilbereiche:

Der erste Teil beinhaltete persönliche Angaben: Alter, Größe, Gewicht, Nikotin- und Alkoholkonsum, Beruf, Familienstand und Anzahl der Kinder. Der zweite Teil enthielt Fragen zu den Kopfschmerzsymptomen und beinhaltete Angaben zum Be-

ginn der Erkrankung (in Jahren), zur durchschnittlichen Attackenfrequenz (pro Monat) und zur Dauer der unbehandelten Attacke (in Stunden). Die Fragen waren offen gestellt.

Auf einer visuellen Analogskala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) ordneten die Patienten ihre durchschnittliche Schmerzintensität ein.

Ferner erfolgte eine Erhebung der Familienanamnese für Migräne. Weiterhin wurde nach neurologischen Vorerkrankungen (Schädel-/Hirn-Operationen, Schlaganfall, Hirnhautentzündung, Epilepsie und Depression) gefragt.

Als nächstes wurde erfragt, ob vor Beginn der Kopfschmerzattacke eine Aura auftritt. Wenn die Antwort positiv ausfiel, wurde die Art der Aura näher klassifiziert: visuelle Aura, Aura mit sensiblen Störungen, hemiplegische Aura oder mit anderen neurologischen Symptomen. Die Patienten konnten zusätzlich die Symptome offen beschreiben.

In Form offener Fragen wurde nach Aussagen über die Dauer der Aura und dem zeitlichen Abstand zwischen Beginn der Aura und Beginn der Kopfschmerzen gefragt und ob eine Aura mit jeder Migräneattacke auftritt oder seltener. Im letzten Fall wurde die prozentuale Häufigkeit einer Aura an den Gesamtattacken erfragt. Des Weiteren wurde erfasst, ob jeder Aura eine Migräne folgt. Damit wurde zwischen Attacken mit Aura und Auren ohne Migräne unterschieden. Bei den Antwortmöglichkeiten „ja, manchmal“ und „ja, grundsätzlich“ wurde zusätzlich die genaue Anzahl dieser Auren pro Monat erfasst.

Der nächste Fragenkomplex bezog sich auf mögliche auslösende Faktoren für eine Migräneattacke. Die Antwortmöglichkeiten „Menstruation“, „Stress“ und „Wetter“ konnten mit ja und nein beantwortet werden. Bei den Antwortmöglichkeiten „Nahrungsmittel“ und „andere“ schloss sich noch die offene Frage an, um welche Nahrungsmittel und andere Faktoren es sich handelte.

Im Folgenden wurden Fragen zu klinischen Symptomen während der Migräneattacke gestellt, die mit ja oder nein beantwortet werden konnten (Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit, Lärmempfindlichkeit, Geruchsempfindlichkeit, Verstärkung bei körperlicher Aktivität, erhebliche Einschränkung der Tagesaktivität, einseitiger Kopfschmerz oder pulsierender Kopfschmerz). Weitere Beschwerden konnten außerdem frei formuliert werden.

Weibliche Probanden wurden gebeten anzugeben, ob sich nach Absetzen oder Umsetzen eines Hormonpräparates eine Besserung der Migräne einstellte, ob sich die Migräne in den Wechseljahren besserte und ob die Migräneanfälle in einem zeitlichen Zusammenhang mit ihrer Regelblutung stehen. Wenn die letzte Frage mit ja beantwortet wurde, schlossen sich weitere Fragen hinsichtlich des genauen Zeitpunkts an.

Im dritten Gliederungspunkt wurden Medikamenteneinnahmen zur Prophylaxe erfragt. Propranolol, Metoprolol, Flunarizin, Magnesium, Valproat, Topiramid, Amitriptylin, Levetiracetam (z.B. Keppra) und Petadolex waren die erfassten Wirkstoffe. Wurden diese Fragen mit ja beantwortet, folgten weitere, zum Teil offene Fragen.

Als nächstes wurde die maximal eingenommene Dosis des jeweiligen Medikamentes erfragt, genaue Angaben zur Dauer der Einnahme (in Monaten) erbeten und Angaben hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen erfragt, die zum Abbruch der Einnahme eines Medikamentes geführt hatten. Weiterhin war die Häufigkeit der Migräneattacken (pro Monat) vor Einnahme der Prophylaxe und während der Einnahme der Prophylaxe Teil des Fragebogens. Um von einer wirksamen Anfallsprophylaxe sprechen zu können, musste die Anfallshäufigkeit um mindestens 50% abnehmen. Die Studienteilnehmer hatten weiterhin die Möglichkeit, Angaben zu anderen Medikamenten zu machen, die sie zur Prophylaxe eingenommen hatten.

Der vierte Abschnitt des Fragebogens befasste sich mit Fragen zu der medikamentösen Akuttherapie. Angaben zu folgenden Medikamenten wurden erfragt:

Zolmitriptan, Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naproxen, Aspirin, Ibuprofen, Ergotamintartrat und Paracetamol. Bei den Triptanen wurden zusätzlich Applikationsform und Dosierung untersucht. Angaben in Bezug auf die Wirkung (Antwortmöglichkeiten: keine Wirkung, Schmerzlinderung nach 2h, Schmerzfreiheit nach 2h) und ein Wiederauftreten der Migräne (Antwortmöglichkeiten: nein, ja nach < 12h, ja nach 12-24h) waren ein weiterer Gegenstand des Fragebogens.

Weiterhin wurde nach einer notwendigen weiteren Einnahme des Medikamentes gefragt. Wurde diese Frage mit „ja“ beantwortet, sollte von den Probanden die genaue Einnahmehäufigkeit angegeben werden. In der letzten Frage wurden von den Patienten Angaben gemacht, in wie vielen Attacken das Medikament geholfen hat (Antwortmöglichkeiten: in 3/3, in 2/3, in 1/3).

3.3 Definition von Respondern, Nonrespondern und partiellen Respondern

Als Responder werden definitionsgemäß Patienten bezeichnet, die unter einem schweren bis mittelschweren Migräne leiden, welche innerhalb von zwei Stunden nach Beginn einer Therapie mit einem Triptan in einen milden Schmerz oder in eine komplette Schmerzfreiheit übergeht (Dahlöf 2005, Tfelt-Hansen et al. 2000).

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten daher zu den Respondern gezählt, wenn oben genannte Definition (=Schmerzlinderung) bei allen bisher eingenommenen Triptanen in mindestens zwei von drei behandelten Migräneattacken zutraf.

Nonresponse wurde definiert als wenigstens zweimaliges Nichtansprechen auf eine Behandlung mit einem Triptan. Dodick (2005) definierte in einer Studie Nonresponse als langsamen Wirkungsbeginn, unzuverlässige Wirkung bei mehreren Migräneattacken, geringe Toleranz, das Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen oder unerwünschten Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Studie wurden diejenigen Patienten zu den Nonrespondern gezählt, bei denen noch kein Triptan in zwei von drei Attacken zu einer ausreichenden Schmerzreduktion (siehe oben) geführt hatte oder die aufgrund starker Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen mussten.

Zur Gruppe der partiellen Responder wurden in der vorliegenden Studie Patienten gerechnet, die bereits mit unterschiedlichen Triptanen behandelt worden waren und die je nach eingenommenem Triptan definitionsgemäß mal zu den Respondern und mal zu den Nonrespondern gezählt werden konnten.

3.4 Statistische Verfahren

Die Patientendaten wurden während und nach der Behandlung auf den Erhebungsbögen (siehe Anhang) von dem behandelnden Arzt dokumentiert. Anschließend wurden die Daten in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2000) eingegeben.

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software PASW Statistics 18 für Windows Release 18.0.0 (30.07.2009, Chicago) durchgeführt. Dazu wurden die Patientendaten aus der Excel-Tabelle einmalig in eine SPSS-Tabelle übernommen.

Die qualitativen und diskreten Patientenmerkmale wurden in Häufigkeiten bzw. Prozenten und die stetigen Merkmalen als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt.

Vor einer statistischen Analyse wurden die Daten von jedem stetigen Merkmal auf die Normalverteilung mit dem „Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Mittels CHI-Quadrat-Test nach Pearson wurden die Zusammenhänge zwischen zwei qualitativen bzw. diskreten Merkmalen analysiert. Die Zusammenhänge von zwei dichotomen Variablen wurden mittels des Exakten Tests nach Fisher analysiert, wenn eine Zelle eine erwartete Häufigkeit von kleiner als 5 enthielt. Mittels McNemar-

Test wurden die Zusammenhänge zwischen zwei abhängigen dichotomen Variablen analysiert.

Die Unterschiede eines stetigen Merkmals von zwei Patientengruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Daten analysiert.

Die Unterschiede eines stetigen Merkmals von drei Patientengruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test bei nicht normalverteilten Daten analysiert. Dabei wurde für den paarweisen Vergleich der Multiple-Test nach Dunn-Prozedure (Online Hilfe der PASW Statistics 18) verwendet. Das Signifikanz-Niveau war zweiseitig und bei dem p-Wert kleiner als 0.05 getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchte Gruppen

4.1.1 Patientengruppe

Die vorliegende Studie umfasst 433 Patienten, die konsekutiv in der Kopfschmerzsprechstunde des Universitätsklinikums in Münster rekrutiert wurden. Insgesamt sind 387 (89,4%) Personen weiblich und 46 (10,6%) männlich.

Das Durchschnittsalter betrug $40,2 \pm 12,6$ Jahre mit einem Minimum von 16 Jahren und einem Maximum von 82 Jahren.

Die Migräneerkrankung trat im Mittel zum ersten Mal mit $18,7 \pm 9,8$ Jahren auf. Die durchschnittliche Attackenfrequenz betrug $4,3 \pm 3,8$ pro Monat. Die mittlere Migränedauer erreichte dabei $28 \pm 22,3$ Stunden. Die durchschnittliche Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10 wurde mit $7,1 \pm 1,8$ angegeben.

76 Probanden (17,7%) gaben an, vor einer Migräneattacke immer eine Aura zu haben, 115 Patienten (26,8%) berichteten von zeitweise auftretenden Auren und 238 Personen (55,5%) gaben an, noch nie eine Aura erlebt zu haben. Im Mittel dauerte die Aura $34,4 \pm 17,3$ Minuten mit einem Minimum von 5 Minuten und einem Maximum von 90 Minuten. 124 Patienten (71,3%) gaben an, dass einer Aura immer eine Migräneattacke folgt, 45 Patienten (25,9%) berichteten von Auren auch ohne Kopfschmerz und 5 Patienten (2,9%) beschrieben die Aura grundsätzlich ohne einen begleitenden Migränekopfschmerz.

Bei den Fragen bezüglich bestehender Begleitsymptomatik wurde in 387 Fällen (91,5%) von Übelkeit berichtet. Unter Erbrechen litten 269 Personen (64%). Begleitende Lichtempfindlichkeit wurde in 369 Fällen (87,2%) angegeben. 368 Probanden (87,8%) gaben während eines Migräneanfalls eine erhöhte Lärmempfindlichkeit an. Geruchsempfindlichkeit wurde von 234 Teilnehmern (57,5%) bejaht. Eine Verstärkung bei körperlicher Aktivität gaben 299 Patienten (76,1%) an. 348 Personen (88,5%) gaben an, während der Migräneattacke unter einer erheblichen Einschränkung der Tagesaktivität zu leiden. Einseitigen Kopfschmerz beschrieben 378 Patienten (89,9%). Weiterhin schilderten 314 Personen (75,1%) pulsierende Schmerzen.

Graphisch lassen sich die begleitenden Symptome wie folgt darstellen (Abbildung 4.1).

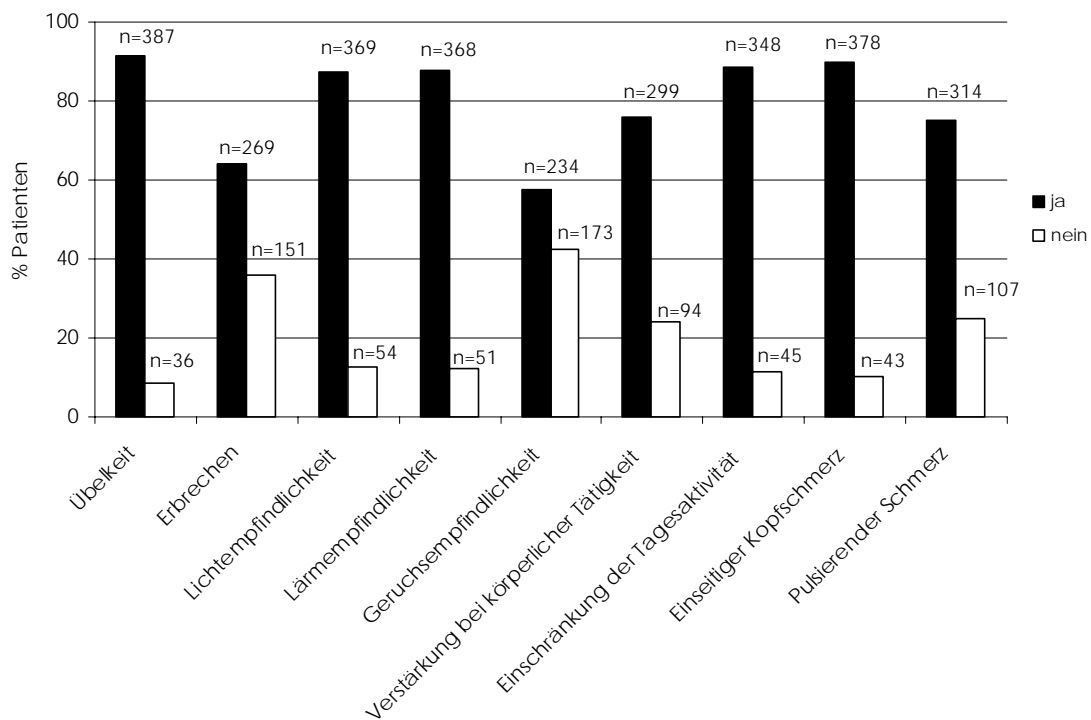


Abb. 4.1: Begleitsymptomatik einer Migräneattacke. Auf der Abszisse aufgetragen sind die in der Studie erfassten Begleitsymptome. Die Ordinate zeigt den prozentualen Anteil davon betroffener (■) bzw. nicht betroffener Probanden (□). Mehrfachnennungen der Symptome waren vorhanden. (n=433).

4.1.2 Beschreibung der Medikamenteneinnahme

Von den insgesamt 433 Teilnehmern hatten 38 bisher kein Medikament zur akuten Schmerztherapie eingenommen. Weitere 98 Personen gaben an, bislang kein Triptan eingenommen zu haben.

297 Personen hatten ein oder mehrere Triptane zur medikamentösen Akuttherapie eingesetzt.

Die tabellarische Darstellung zeigt die Triptaneinnahme bzw. Kombination mit bis zu allen sieben in Deutschland erhältlichen Triptanen und ordnet sie der Zahl der Patienten zu (Tabelle 4.1).

| Triptaneinnahme | Patientenzahl | Anzahl der Patienten [%] |
|------------------------|----------------------|---------------------------------|
| kein Medikament | 38 | 8,8 |
| kein Triptan | 98 | 22,6 |
| ein Triptan | 121 | 27,9 |
| zwei Triptane | 83 | 19,2 |
| drei Triptane | 49 | 11,3 |
| vier Triptane | 24 | 5,5 |
| fünf Triptane | 12 | 2,8 |
| sechs Triptane | 5 | 1,2 |
| sieben Triptane | 3 | 0,7 |
| Gesamt | 433 | 100 |

Tab. 4.1.: Anzahl der Patienten mit und ohne Triptaneinnahme

Graphisch stellt sich der beschriebene Sachverhalt wie folgt dar (Abbildung 4.2).

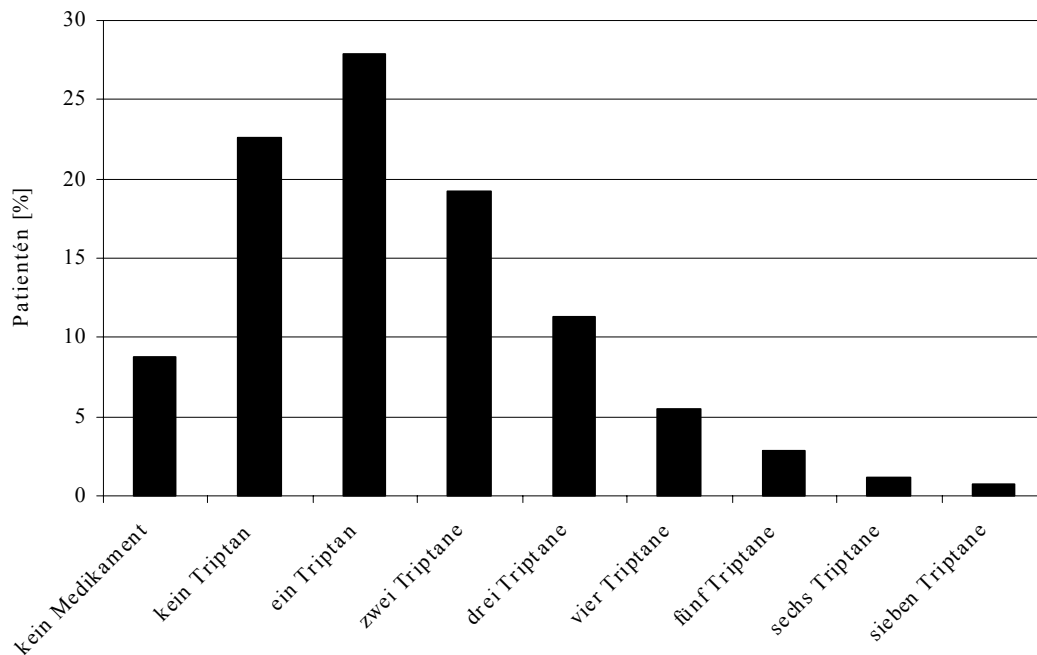


Abb. 4.2: Anzahl der von den Probanden eingenommen Triptane im Verlauf der Behandlung einer Migräne (n=433).

Um die Triptaneinnahme und die Wirkung der einzelnen Triptane besser auswerten und differenzierter betrachten zu können, wurden die 297 Patienten mit Triptaneinnahme im weiteren Verlauf der Auswertungen in die Anzahl der jeweiligen Medikamenteneinnahmen aufgeteilt.

176 Patienten hatten mehr als ein Triptan eingenommen, so dass diesen Patienten 344 zusätzliche Behandlungen entsprachen. Für die Auswertungen waren insgesamt 641 Behandlungen von Relevanz.

Die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen betrug 2,2 mit einem Minimum von einer Triptaneinnahme und einem Maximum von sieben Triptaneinnahmen.

152 Behandlungen (23,7%) wurden mit Zolmitriptan durchgeführt und 117 (18,2%) mit Sumatriptan. Den größten Anteil hatte mit 164 Behandlungen (25,6%) Rizatriptan, den geringsten Anteil mit 26 Behandlungen (4%) Eletriptan. Naratriptan wurde von 51 Patienten (8%), Almotriptan von 53 Patienten (8,3%) und Frovatriptan von 78 Patienten (12,20%) eingenommen.

Die nachfolgende Abbildung stellt den geschilderten Sachverhalt graphisch dar (Abbildung 4.3).

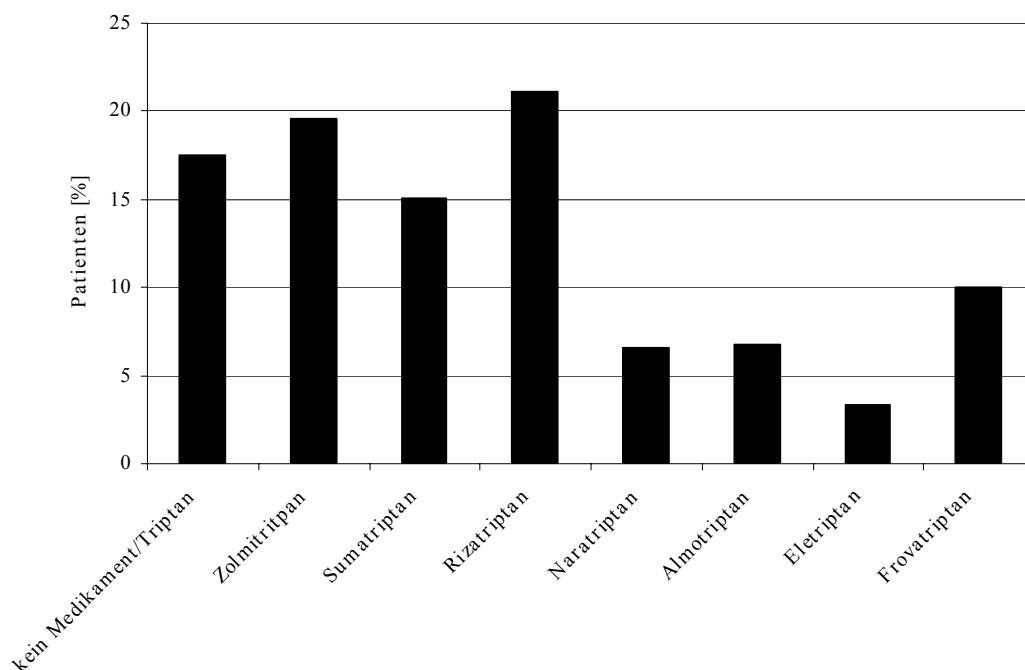


Abb. 4.3: Patientenanzahl mit unterschiedlicher Triptaneinnahme. Mehrfachnennungen waren vorhanden (n=641).

Von den 152 Teilnehmern, die **Zolmitriptan** eingenommen hatten, berichteten 99 Patienten (65,1%) über eine gute Wirkung (Response), 53 Patienten (34,9%) erfuhren keine ausreichende Schmerzlinderung (Nonresponse).

117 Probanden wurden mit **Sumatriptan** behandelt. Davon wurden 65 (55,6%) zu den Respondern und 52 (44,4%) zu den Nonrespondern gezählt.

Rizatriptan wurde 164 Patienten verabreicht, 87 (53%) mit gutem Erfolg und 77 (47%) mit keiner befriedigenden Schmerzstillung.

Von insgesamt 53 Teilnehmern wurde **Almotriptan** eingenommen. 28 (52,8%) beschrieben ein gutes Ansprechen, 25 (47,2%) dagegen ein schlechtes.

51 Patienten hatten **Naratriptan** eingenommen, wovon 26 Teilnehmer (51%) über eine gute Wirksamkeit und 25 (49%) über eine schlechte Wirksamkeit berichteten.

Von den 26 Patienten mit **Eletriptan**einnahme konnten 14 (53,8%) zu den Respondern und 12 (46,2%) zu den Nonrespondern gezählt werden.

Frovatriptan wurde von 78 Probanden eingenommen. Ein gutes Ansprechen schilderten 29 (37,2%) Patienten, 49 (62,8%) ein unzureichendes.

Graphisch wird dieser Sachverhalt in der folgenden Abbildung (Abbildung 4.4) dargestellt.

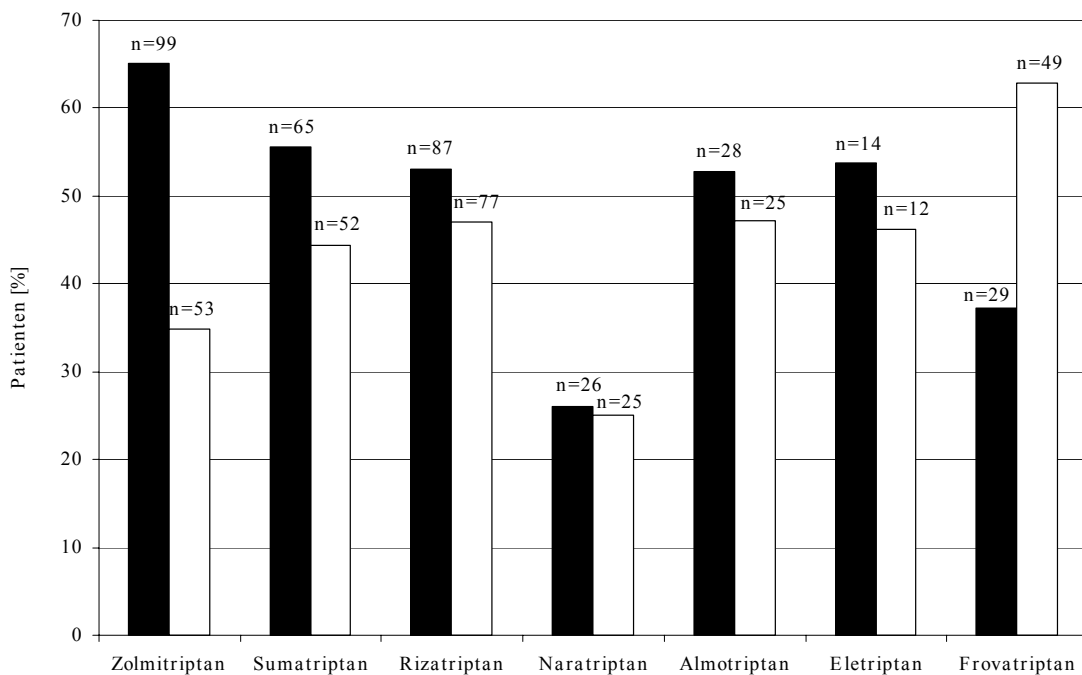


Abb. 4.4: Ansprechrates der unterschiedlichen Triptane. Unterteilung in Responder (■) und Nonresponder (□) (n=641).

Es wurde ein Wirksamkeitsquotient errechnet, indem der Quotient aus der Anzahl der Responder und der Anzahl Nonresponder der unterschiedlichen Triptane gebildet wurde. Je höher der Quotient, desto wirksamer. Die einzelnen Wirksamkeitsquotienten sind in Tabelle 4.2 dargestellt.

| Zolmitriptan | Sumatriptan | Rizatriptan | Naratriptan | Almotriptan | Eletriptan | Frovatriptan |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| 1,87 | 1,25 | 1,13 | 1,04 | 1,12 | 1,17 | 0,59 |

Tab. 4.2: Wirksamkeitsquotienten der einzelnen Triptane

Für einen Vergleich unterschiedlicher Dosierungen und Applikationsformen wurden die drei Triptane Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan näher untersucht.

Von den 152 Patienten, die mit **Zolmitriptan** behandelt wurden, entfielen 102 (67,1%) auf eine Dosis von 2,5mg. 70 Patienten (46%) wurde eine Dosis von 5mg verabreicht und 35 Teilnehmer (23%) hatten Erfahrungen mit beiden Dosierungen (2,5mg und 5mg). 40 Patienten (26,3%) wurde Zolmitriptan als Nasenspray verab-

reicht und 24 (15,8%) dieser 40 Patienten hatten Zolmitriptan ebenfalls schon einmal als Tablette eingenommen.

Sumatriptan steht in fünf unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsformen zur Verfügung. Dieses Triptan hatten 117 Patienten eingenommen, wovon 58 Behandlungen (49,6%) auf eine orale Einnahme von 50mg-Tabletten entfielen und 47 Behandlungen (40,2%) auf eine orale Einnahme von 100mg. 14 Patienten (12%) hatten beide Dosierungen eingenommen. Über eine Einnahme von Sumatriptan als 25mg Zäpfchen berichteten 22 Patienten (18,8%), über die Einnahme als Nasenspray (20mg) 31 Patienten (26,5%) und über eine subkutane Verabreichung von 6mg Sumatriptan 17 Patienten (14,5%). 26 Personen (22,2%) hatten Sumatriptan oral und in einer anderen Applikationsform erhalten.

Rizatriptan steht in 5 und 10mg Dosierungen als Tablette zur Verfügung. Insgesamt hatten es 164 Patienten eingenommen. Die Einnahme von 5mg gaben 61 Patienten (37,2%) an, über die Einnahme von 10mg berichtete mit 118 Patienten die Mehrheit von 72%. 15 Patienten (9,2%) hatten beide Dosierungen eingenommen.

4.1.3 Unterteilung der Patientengruppe in Responder, Nonresponder und partielle Responder

Von den insgesamt 297 Patienten mit Triptaneinnahme zählten 138 Patienten (46,5%) zu den Respondern, 58 Patienten (19,5%) zu den Nonrespondern und 101 Patienten (34%) zu den partiellen Respondern. Bezogen auf die Anzahl von 641 Behandlungen mit Triptanen ergaben sich dabei 204 Responder, 110 Nonresponder und 327 partielle Responder.

Die Gruppe der Responder umfasste 21 (10,3%) männliche und 183 (89,7%) weibliche Probanden. Das Durchschnittsalter betrug $41,6 \pm 12,1$ Jahre. Die Migräneerkrankung trat im Durchschnitt zum ersten Mal mit $19,4 \pm 8,9$ Jahren auf.

Zu der Gruppe der Nonresponder zählten 12 (10,9%) männliche und 98 (89,1%) weibliche Teilnehmer. Das mittlere Alter belief sich auf $39,2 \pm 11,6$ Jahre. Durchschnittlich trat die Erkrankung zum ersten Mal mit $17,9 \pm 8,5$ Jahren auf.

Die Patientengruppe der partiellen Responder beinhaltete 14 (4,3%) männliche Probanden und 313 (95,7%) weibliche. Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe betrug $41,1 \pm 10,5$ Jahre. Die Migräne manifestierte sich mit $17,5 \pm 8,8$ Jahren zum ersten Mal.

Einen Überblick über die demographischen Daten und die klinischen Merkmale dieser drei Patientengruppen vermittelt Tabelle 4.3.

| | Responder | Nonresponder | Partielle Responder |
|---|---|--|--|
| Geschlecht | 21 männlich (10,3%) 183 weiblich (89,7%) | 12 männlich (10,9%) 98 weiblich (89,1%) | 14 männlich (4,3%) 313 weiblich (95,7%) |
| Alter [Jahre] | 41,6 (σ 12,1) | 39,2 (σ 11,6) | 41,1 (σ 10,5) |
| Erstmanifestation [Jahre] | 19,4 (σ 8,9) | 17,9 (σ 8,5) | 17,5 (σ 8,8) |
| Migränehäufigkeit [Attacken/Monat] | 4,5 (σ 2,7) | 4,3 (σ 4,9) | 4,7 (σ 3,2) |
| Mittlere Migränedauer [h] | 32 (σ 22,9) | 31,1 (σ 19,1) | 36,2 (σ 28,9) |
| Schmerzintensität | 7 (σ 1,5) | 7,7 (σ 1,9) | 7,2 (σ 1,6) |
| Häufigkeit der Aura [%] | Ja: 9,3 Nein: 61,3 partiell: 29,4 | Ja: 24,5 Nein: 53,6 partiell: 21,8 | Ja: 10,7 Nein: 55,0 partiell: 34,3 |
| Dauer der Aura [min] | 31,5 (σ 15,5) | 40,0 (σ 13,7) | 30,0 (σ 13,5) |
| Übelkeit [%] | Ja: 89,6 Nein: 10,4 | Ja: 97,2 Nein: 2,8 | Ja: 97,9 Nein: 2,1 |
| Erbrechen [%] | Ja: 61,7 Nein: 38,8 | Ja: 91,7 Nein: 8,3 | Ja: 73,2 Nein: 26,8 |
| Geruchs-empfindlichkeit [%] | Ja: 45,2 Nein: 54,8 | Ja: 69,2 Nein: 30,8 | Ja: 72,8 Nein: 27,2 |
| Licht-empfindlichkeit [%] | Ja: 85,6 Nein: 14,4 | Ja: 85,2 Nein: 14,8 | Ja: 90,8 Nein: 9,2 |
| Lärm-empfindlichkeit [%] | Ja: 85,4 Nein: 14,6 | Ja: 83,2 Nein: 16,8 | Ja: 92,2 Nein: 7,8 |
| Verstärkung bei körperlicher Aktivität [%] | Ja: 82,7 Nein: 17,3 | Ja: 78,2 Nein: 21,8 | Ja: 82,1 Nein: 17,9 |
| Einschränkung der Tagesaktivität [%] | Ja: 87,8 Nein: 12,2 | Ja: 89,1 Nein: 10,9 | Ja: 93,3 Nein: 6,7 |
| Einseitiger Kopfschmerz [%] | Ja: 93,1 Nein: 6,9 | Ja: 93,5 Nein: 6,5 | Ja: 94,1 Nein: 5,9 |
| Pulsierender Schmerz [%] | Ja: 82,4 Nein: 17,6 | Ja: 79,4 Nein: 20,6 | Ja: 74,3 Nein: 25,7 |

Tab. 4.3: Demographische Daten und klinische Merkmale der drei Gruppen Responder, Nonresponder und partielle Responder

4.2 Vergleich der drei Patientengruppen (Responder, Nonresponder, partielle Responder) hinsichtlich ihrer klinischen Merkmale

Im Folgenden werden die klinischen Merkmale der drei Patientengruppen miteinander verglichen.

Zur Bestimmung der overall significance wurde bei nicht normalverteilten Daten der Kruskal-Wallis-Test und für den paarweisen Vergleich der Multiple-Test verwendet.

Zur besseren Übersicht erfolgt die Gegenüberstellung der drei Patientengruppen in tabellarischer Form (Tabellen 4.4 bis 4.6).

| | Responder versus Nonresponder | | |
|--|---|---|--------------------|
| | Responder (N=204) | Nonresponder (N=110) | Signifikanz |
| Migränehäufigkeit [Attacken/Monat] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | 4,52 (N=198) | 4,28 (N=109) | < 0,001 |
| Mittlere Migränedauer [h] <i>overall significance</i> <i>0,233</i> | 32,04 (N=187) | 31,14 (N=93) | 0,773 |
| Schmerzintensität <i>overall significance</i> <i>0,001</i> | 7,04 (N=170) | 7,74 (N=97) | < 0,001 |
| Dauer der Aura [min] <i>overall significance</i> <i>0,038</i> | 31,52 (N=46) | 40,00 (N=16) | 0,013 |
| Häufigkeit der Aura [%] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | Ja: 9,3 (N=19) Nein: 61,3 (N=125) Partiell: 29,4 (N=60) | Ja: 24,5 (N=27) Nein: 53,6 (N=59) Partiell: 21,8 (N=24) | < 0,001 |
| Übelkeit [%] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | Ja: 89,6 (N=180) Nein: 10,4 (N=21) | Ja: 97,2 (N=105) Nein: 2,8 (N=3) | 0,015 |
| Erbrechen [%] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | Ja: 61,7 (N=124) Nein: 38,3 (N=77) | Ja: 91,7 (N=99) Nein: 8,3 (N=9) | < 0,001 |
| Geruchsempfindlichkeit [%] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | Ja: 45,2 (N=85) Nein: 54,8 (N=103) | Ja: 69,2 (N=74) Nein: 30,8 (N=33) | < 0,001 |
| Lichtempfindlichkeit [%] <i>overall significance</i> <i>0,112</i> | Ja: 85,6 (N=169) Nein: 14,4 (N=29) | Ja: 85,2% (N=92) Nein: 14,8 (N=16) | 0,913 |
| Lärmempfindlichkeit [%] <i>overall significance</i> <i>0,009</i> | Ja: 85,4 (N=169) Nein: 14,6 (N=29) | Ja: 83,2 (N=89) Nein: 16,8 (N=18) | 0,615 |
| Verstärkung bei körperlicher Aktivität [%] <i>overall significance</i> <i>0,620</i> | Ja: 82,7 (N=148) Nein: 17,3 (N=31) | Ja: 78,2 (N=79) Nein: 21,8 (N=22) | 0,360 |
| Einschränkung der Tagesaktivität [%] <i>overall significance</i> <i>0,103</i> | Ja: 87,8 (N=159) Nein: 12,2 (N=22) | Ja: 89,1 (N=90) Nein: 10,9 (N=11) | 0,752 |
| Einseitiger Kopfschmerz [%] <i>overall significance</i> <i>0,888</i> | Ja: 93,1 (N=188) Nein: 6,9 (N=14) | Ja: 93,5 (N=101) Nein: 6,5 (N=7) | 0,881 |
| Pulsierender Schmerz [%] <i>overall significance</i> <i>0,087</i> | Ja: 82,4 (N=164) Nein: 17,6 (N=35) | Ja: 79,4 (N=85) Nein: 20,6 (N=22) | 0,524 |

Tab 4.4: Vergleich der klinischen Merkmale zwischen Respondern und Nonrespondern

| | Responder versus partielle Responder | | |
|---|---|---|--------------------|
| | Responder (N=204) | Partielle Responder (N=327) | Signifikanz |
| Migränehäufigkeit [Attacken/Monat] <i>overall significance</i> < 0,001 | 4,52 (N=198) | 4,70 (N=317) | 0,623 |
| Mittlere Migränedauer [h] <i>overall significance</i> 0,233 | 32,04 (N=187) | 36,17 (N=302) | 0,103 |
| Schmerzintensität <i>over-</i> <i>all significance</i> 0,001 | 7,04 (N=170) | 7,18 (N=305) | 0,275 |
| Dauer der Aura [min] <i>overall significance</i> 0,038 | 31,52 (N=46) | 29,96 (N=69) | 0,642 |
| Häufigkeit der Aura [%] <i>overall significance</i> < 0,001 | Ja: 9,3 (N=19) Nein: 61,3 (N=125) Partiell: 29,4 (N=60) | Ja: 10,7 (N=35) Nein: 55 (N=180) Partiell: 34,3 (N=112) | 0,533 |
| Übelkeit [%] <i>overall significance</i> < 0,001 | Ja: 89,6 (N=180) Nein: 10,4 (N=21) | Ja: 97,9 (N=320) Nein: 2,1 (N=7) | < 0,001 |
| Erbrechen [%] <i>overall significance</i> < 0,001 | Ja: 61,7 (N=124) Nein: 38,3 (N=77) | Ja: 73,2 (N=238) Nein: 26,8 (N=87) | 0,006 |
| Geruchsempfind- lichkeit [%] <i>overall significance</i> < 0,001 | Ja: 45,2 (N=85) Nein: 54,8 (N=103) | Ja: 72,8 (N=230) Nein: 27,2 (N=86) | < 0,001 |
| Lichtempfindlich- keit [%] <i>overall significance</i> 0,112 | Ja: 85,6 (N=169) Nein: 14,4 (N=29) | Ja: 90,8 (N=297) Nein: 9,2 (N=30) | 0,066 |
| Lärmempfindlich- keit [%] <i>overall significance</i> 0,009 | Ja: 85,4 (N=169) Nein: 14,6 (N=29) | Ja: 92,2 (N=297) Nein: 7,8 (N=25) | 0,012 |
| Verstärkung bei körper- licher Aktivität [%] <i>overall significance</i> 0,620 | Ja: 82,7 (N=148) Nein: 17,3 (N=31) | Ja: 82,1 (N=261) Nein: 17,9 (N=57) | 0,865 |
| Einschränkung der Tagesaktivität [%] <i>overall significance</i> 0,103 | Ja: 87,8 (N=159) Nein: 12,2 (N=22) | Ja: 93,3 (N=291) Nein: 6,7 (N=21) | 0,080 |
| Einseitiger Kopf- schmerz [%] <i>overall significance</i> 0,888 | Ja: 93,1 (N=188) Nein: 6,9 (N=14) | Ja: 94,1 (N=304) Nein: 5,9 (N=19) | 0,630 |
| Pulsierender Schmerz [%] <i>overall significance</i> 0,087 | Ja: 82,4 (N=164) Nein: 17,6 (N=35) | Ja: 74,1 (N=240) Nein: 25,7 (N=83) | 0,062 |

Tab 4.5: Vergleich der klinischen Merkmale zwischen Respondern und partiellen Respondern

| | Partielle Responder versus Nonresponder | | |
|--|---|---|--------------------|
| | Partielle Responder (N=327) | Nonresponder (N=110) | Signifikanz |
| Migränehäufigkeit [Attacken/Monat] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | 4,70 (N=317) | 4,28 (N=109) | < 0,001 |
| Mittlere Migränedauer [h] <i>overall significance</i> <i>0,233</i> | 36,17 (N=302) | 31,14 (N=93) | 0,332 |
| Schmerzintensität <i>overall significance</i> <i>0,001</i> | 7,18 (N=305) | 7,74 (N=97) | 0,002 |
| Dauer der Aura [min] <i>overall significance</i> <i>0,038</i> | 29,96 (N=69) | 40,00 (N=16) | 0,022 |
| Häufigkeit der Aura [%] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | Ja: 10,7 (N=35) Nein: 55 (N=180) Partiell: 34,3 (N=112) | Ja: 24,5 (N=27) Nein: 53,6 (N=59) Partiell: 21,8 (N=24) | < 0,001 |
| Übelkeit [%] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | Ja: 97,9 (N=320) Nein: 2,1 (N=7) | Ja: 97,2 (N=105) Nein: 2,8 (N=3) | 0,702 |
| Erbrechen [%] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | Ja: 73,2 (N=238) Nein: 26,8 (N=87) | Ja: 91,7 (N=99) Nein: 8,3 (N=9) | < 0,001 |
| Geruchsempfindlichkeit [%] <i>overall significance</i> <i>< 0,001</i> | Ja: 72,8 (N=230) Nein: 27,2 (N=86) | Ja: 69,2 (N=74) Nein: 30,8 (N=33) | 0,471 |
| Lichtempfindlichkeit [%] <i>overall significance</i> <i>0,112</i> | Ja: 90,8 (N=297) Nein: 9,2 (N=30) | Ja: 85,2% (N=92) Nein: 14,8 (N=16) | 0,098 |
| Lärmempfindlichkeit [%] <i>overall significance</i> <i>0,009</i> | Ja: 92,2 (N=297) Nein: 7,8 (N=25) | Ja: 83,2 (N=89) Nein: 16,8 (N=18) | 0,007 |
| Verstärkung bei körperlicher Aktivität [%] <i>overall significance</i> <i>0,620</i> | Ja: 82,1 (N=261) Nein: 17,9 (N=57) | Ja: 78,2 (N=79) Nein: 21,8 (N=22) | 0,388 |
| Einschränkung der Tagesaktivität [%] <i>overall significance</i> <i>0,103</i> | Ja: 93,3 (N=291) Nein: 6,7 (N=21) | Ja: 89,1 (N=90) Nein: 10,9 (N=11) | 0,174 |
| Einseitiger Kopfschmerz [%] <i>overall significance</i> <i>0,888</i> | Ja: 94,1 (N=304) Nein: 5,9 (N=19) | Ja: 93,5 (N=101) Nein: 6,5 (N=7) | 0,821 |
| Pulsierender Schmerz [%] <i>overall significance</i> <i>0,087</i> | Ja: 74,3 (N=240) Nein: 25,7 (N=83) | Ja: 79,4 (N=85) Nein: 20,6 (N=22) | 0,284 |

Tab. 4.6: Vergleich der klinischen Merkmale zwischen partiellen Respondern und Nonrespondern

4.3 Vergleich unterschiedlicher Dosierungen und Applikationsformen von Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan

4.3.1 Zolmitriptan

Bei einem Vergleich der beiden oralen Dosierungen 2,5mg und 5mg zeigte sich im McNemar Test kein signifikanter Unterschied ($p=1,000$). Eine bessere Wirksamkeit der 5mg Dosis konnte demnach nicht signifikant nachgewiesen werden.

| | | Zolmitriptan 5mg | | Total |
|--------------|--------------|------------------|-----------|-------|
| | | Nonresponder | Responder | |
| Zolmitriptan | Nonresponder | N=16 | N=1 | N=17 |
| 2,5mg | Responder | N=0 | N=18 | N=18 |
| Total | | N=16 | N=19 | N=35 |

Tab 4.7: Vergleich der 2,5 und 5mg Dosierungen von Zolmitriptan

Auch ein Vergleich der Verabreichung in oraler Form mit der Applikation als Nasenspray erbrachte keine statistisch wesentlichen Unterschiede. Bei einem Vergleich von Zolmitriptan 2,5mg oral und Zolmitriptan nasal ergab sich ein p-Wert von 1,000. Ein Vergleich von Zolmitriptan 5mg oral und Zolmitriptan nasal zeigte $p=0,375$.

| | | Zolmitriptan nasal 5mg | | Total |
|--------------|--------------|------------------------|-----------|-------|
| | | Nonresponder | Responder | |
| Zolmitriptan | Nonresponder | N=5 | N=2 | N=7 |
| 2,5mg | Responder | N=3 | N=8 | N=11 |
| Total | | N=8 | N=10 | N=18 |

Tab 4.8: Vergleich der oralen 2,5mg Dosierung und der nasalen Applikationsform von Zolmitriptan

| | | Zolmitriptan nasal 5mg | | |
|---------------------|--------------|-------------------------------|-----------|-------|
| | | Nonresponder | Responder | Total |
| Zolmitriptan | Nonresponder | N=4 | N=1 | N=5 |
| 5mg | Responder | N=4 | N=6 | N=10 |
| Total | | N=8 | N=7 | N=15 |

Tab 4.9: Vergleich der oralen 5mg Dosierung und der nasalen Applikationsform von Zolmitriptan

4.3.2 Sumatriptan

Bei einem Vergleich der beiden oralen Dosen 50 und 100mg konnte mit Hilfe des McNemar-Tests kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer Wirkung aufgezeigt werden ($p=0,125$). Sechs von 14 Patienten haben von der höheren Dosis profitiert.

| | | Sumatriptan 100mg | | |
|--------------------|--------------|--------------------------|-----------|-------|
| | | Nonresponder | Responder | Total |
| Sumatriptan | Nonresponder | N=8 | N=6 | N=14 |
| 50mg | Responder | N=1 | N=7 | N=8 |
| Total | | N=9 | N=13 | N=22 |

Tab 4.10: Vergleich der oralen 50 und 100mg Dosierungen von Sumatriptan

Weiterhin wurde die Gabe von Sumatriptan in Form von Tabletten mit der Verabreichung als Zäpfchen in einer Dosierung von 25mg verglichen. Mit dem McNemar-Test wurde ein p-Wert von 0,5 ermittelt.

| | | Sumatriptan Zäpfchen 25mg | | |
|--------------------------|--------------|----------------------------------|-----------|-------|
| | | Nonresponder | Responder | Total |
| Sumatriptan | Nonresponder | N=17 | N=0 | N=17 |
| oral 50mg + 100mg | Responder | N=2 | N=4 | N=6 |
| Total | | N=19 | N=4 | N=23 |

Tab 4.11: Vergleich der oralen Applikationsformen mit der Verabreichung als Zäpfchen von Sumatriptan

Es wurde des Weiteren die Verabreichung von Sumatriptan Nasentropfen mit der oralen Gabe verglichen. Signifikante Unterschiede ließen sich hier nicht feststellen (p-Wert im McNemar Test: 1,000), so dass eine gleiche Wirksamkeit postuliert werden kann.

| | | Sumatriptan nasal 20mg | | Total |
|--------------------------------------|--------------|------------------------|------------|-------------|
| | | Nonresponder | Responder | |
| Sumatriptan oral 50mg + 100mg | Nonresponder | N=14 | N=2 | N=16 |
| | Responder | N=2 | N=3 | N=5 |
| Total | | N=16 | N=5 | N=21 |

Tab 4.12: Vergleich der oralen Applikationsformen mit der Verabreichung als Nasenspray von Sumatriptan

Zuletzt wurden die Wirksamkeiten von Sumatriptan als Tablette und als subkutane Darreichungsform verglichen (im McNemar Test $p=1,000$). Eine signifikant bessere Wirkung der subkutanen Applikation konnte somit nicht nachgewiesen werden.

| | | Sumatriptan s.c. 6mg | | Total |
|--------------------------------------|--------------|----------------------|------------|-------------|
| | | Nonresponder | Responder | |
| Sumatriptan oral 50mg + 100mg | Nonresponder | N=7 | N=1 | N=8 |
| | Responder | N=0 | N=6 | N=6 |
| Total | | N=7 | N=7 | N=14 |

Tab 4.13: Vergleich der oralen Applikationsformen mit der Verabreichung als subkutane Injektion von Sumatriptan

4.3.3 Rizatriptan

Rizatriptan ist als orale Applikationsform in den Dosierungen 5 und 10mg vorhanden. Bei einem Vergleich ihrer Wirkungen konnte mit dem McNemar Test kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,500$). Von 12 Patienten profitierten zwei Personen (16%) von der Umstellung auf eine höhere Dosis.

| | | Rizatriptan 10mg | | Total |
|------------------------|--------------|------------------|-------------|-------------|
| | | Nonresponder | Responder | |
| Rizatriptan 5mg | Nonresponder | N=10 | N=2 | N=12 |
| | Responder | N=0 | N=14 | N=14 |
| Total | | N=10 | N=16 | N=26 |

Tab 4.14: Vergleich der oralen 5 und 10mg Dosierungen von Rizatriptan

4.4 Wirksamkeit der einzelnen Triptane im Vergleich

Die sieben Triptane wurden miteinander verglichen. Von besonderer Wichtigkeit war hierbei die Patientengruppe der partiellen Responder. In Form einer Kreuztabelle (Tab 4.15) wurde untersucht, bei welchen Triptanen auch bei Nonresponse auf ein anderes Triptan die höchsten Ansprechraten erzielt wurden. Besonders erfolgreich war ein Wechsel auf Zolmitriptan bei vorherigem Nichtansprechen auf Rizatriptan oder Sumatriptan. So war Zolmitriptan z.B. bei 23 Patienten wirksam, bei denen zuvor Rizatriptan zu keiner ausreichenden Schmerzlinderung geführt hatte und 19 von diesen Rizatriptan-Nonrespondern konnten erfolgreich mit Sumatriptan behandelt werden.

| Wirksame Triptane | Nicht wirksame Triptane | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| | Zolmitriptan | Sumatriptan | Rizatriptan | Naratriptan | Almotriptan | Eletriptan | Frovatriptan |
| Zolmitriptan | | N=9 | N=23 | N=12 | N=7 | N=3 | N=12 |
| Sumatriptan | N=8 | | N=19 | N=12 | N=8 | N=3 | N=14 |
| Rizatriptan | N=14 | N=13 | | N=5 | N=8 | N=3 | N=11 |
| Naratriptan | N=2 | N=1 | N=2 | | N=3 | | N=3 |
| Almotriptan | N=5 | N=4 | N=6 | N=1 | | | N=2 |
| Eletriptan | N=3 | N=2 | N=7 | N=1 | N=1 | | N=4 |
| Frovatriptan | N=3 | N=3 | N=8 | N=2 | N=3 | N=3 | |

Tab 4.15: Vergleich der Wirksamkeit der Triptane

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden 433 Migränepatienten untersucht auf Triptanresponse, Nonresponse und partielles Ansprechen in Korrelation auf ihre klinischen Merkmale.

Zusätzlich wurde ein Wirksamkeitsvergleich durchgeführt, um zu untersuchen, bei welchen Triptanen auch bei vorherigem Nichtansprechen auf ein anderes Triptan die höchsten Ansprechraten erzielt wurden. Ziel war es, eine Art Behandlungsleitfaden zu entwickeln.

Patienten wurden definitionsgemäß als Responder bezeichnet, wenn ein mittelschwerer bis schwerer Migränekopfschmerz innerhalb von zwei Stunden nach Beginn einer Triptantherapie in einen milden Schmerz oder in eine komplette Schmerzfreiheit überging (Dahlöf 2005, Tfelt-Hansen et al. 2000).

Nonresponse ist definiert als zweimaliges Nichtansprechen auf eine Behandlung mit einem Triptan und wird von David und Dodick (2005) definiert als langsamer Wirkungseintritt, unzuverlässige Wirkung bei mehreren Migräneattacken, geringe Toleranz oder unerwünschte Nebenwirkungen.

Patienten, die bereits unterschiedliche Triptane eingenommen hatten und definitionsgemäß mal zu den Respondern und mal zu den Nonrespondern gerechnet werden konnten, wurden in der vorliegenden Arbeit zur Gruppe der partiellen Responder gezählt.

Ein Vergleich von Respondern und Nonrespondern zeigt, dass Nonresponder häufiger unter Übelkeit ($p=0,015$) und Erbrechen ($p<0,001$) leiden als Responder. Auch weisen sie eine höhere Schmerzintensität ($p<0,001$) und eine erhöhte Geruchsempfindlichkeit ($p<0,001$) auf. Das Auftreten einer Aura ist bei Nonrespondern häufiger.

ger ($p < 0,001$) und auch die Dauer der Aura ist länger ($p = 0,013$) als bei Respondern. Die Anzahl der Migräneattacken pro Monat war bei den Respondern höher ($p < 0,001$). Im Hinblick auf die weiteren klinischen Merkmale wie Lichtempfindlichkeit, Lärmempfindlichkeit, Verstärkung bei körperlicher Aktivität, Einschränkung der Tagesaktivität und einseitigem Schmerz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wobei die Nonresponder eine tendenziell stärkere und schwerere Symptomatik aufwiesen.

Im Vergleich von Respondern und partiellen Respondern fiel auf, dass partielle Responder häufiger unter Übelkeit ($p < 0,001$) und Erbrechen ($p = 0,006$) leiden als Responder. Des Weiteren wird bei partiellen Respondern die Migräne häufiger von Geruchsempfindlichkeit ($p < 0,001$) und Lärmempfindlichkeit ($p = 0,012$) begleitet. Beim Betrachten der weiteren klinischen Merkmale: Migränehäufigkeit, mittlere Migränedauer, Schmerzintensität, Häufigkeit und Dauer einer Aura, Lichtempfindlichkeit, Verstärkung bei körperlicher Aktivität, Einschränkung der Tagesaktivität, einseitigem und pulsierendem Kopfschmerz konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und partiellen Respondern ermittelt werden.

Auch bei einem Vergleich von Partiiellen Respondern und Nonrespondern wurden Unterscheide bezüglich der klinischen Merkmale festgestellt. Partielle Responder haben eine höhere Migränehäufigkeit ($p < 0,001$) als Nonresponder, wohingegen Nonresponder eine höhere Schmerzintensität ($p = 0,002$) sowie vermehrte Häufigkeit ($p < 0,001$) und Dauer einer Aura ($p = 0,022$) aufwiesen. Auch begleitendes Erbrechen tritt bei Nonrespondern häufiger auf ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu leiden partielle Responder vermehrt unter Lärmempfindlichkeit ($p = 0,007$). Hinsichtlich der klinischen Merkmale mittlere Migränedauer, Übelkeit, Geruchsempfindlichkeit, Lichtempfindlichkeit, Verstärkung bei körperlicher Aktivität, Einschränkung der Tagesaktivität, einseitiger Kopfschmerz und pulsierender Schmerz konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Bei einem Vergleich unterschiedlicher Dosierungen und Applikationsformen der Triptane Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ermittelt werden.

Ein Vergleich der beiden oralen Dosierungen 2,5 und 5mg von Zolmitriptan zeigte eine gleiche Wirksamkeit ($p=1,000$). Auch eine Betrachtung von Zolmitriptan 2,5mg oral mit Zolmitriptan Nasentropfen ergab keinen Wirksamkeitsunterschied ($p=1,000$).

Bei einem Vergleich der beiden oralen Dosierungen 50 und 100mg von Sumatriptan ergab sich keine bessere Wirksamkeit für eine Dosierung ($p=0,125$). Auch die Ansprechrate von Sumatriptan oral in den Dosierungen 50 und 100mg und Sumatriptan als 25mg Zäpfchen ist gleich ($p=0,500$). Ein Vergleich von Sumatriptan oral 50 und 100mg mit Sumatriptan Nasentropfen 20mg erbrachte eine gleiche Wirksamkeit ($p=1,000$).

Bei einem Vergleich der beiden oralen Dosierungen 5 und 10mg von Rizatriptan scheint für die höhere Dosis eine bessere Wirksamkeit vorzuliegen, jedoch ist das Ergebnis auch hier nicht signifikant ($p= 0,500$).

Als weiteres Ergebnis dieser Studie zeigte sich, dass sich auch bei einem vorherigem Nichtansprechen auf ein bestimmtes Triptan ein Wechsel auf ein anderes Triptan lohnt. In dieser Studie war oft ein Wechsel auf Zolmitriptan bei Nonresponse auf Rizatriptan oder Sumatriptan erfolgreich.

5.2 Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang

5.2.1 Klinische Merkmale von Respondern, Nonrespondern und partiellen Respondern

Bisher existieren keine Studien, die die klinischen Merkmale von Respondern, Nonrespondern und partiellen Respondern untersuchen.

Es gibt Studien, die sich mit der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens einzelner Triptane wie Sumatriptan (Diener et al. 2004) oder Eletriptan (Diener et al. 2007) befassen. Außerdem existieren einige Studien, die mögliche genetische Unterschiede von Respondern und Nonrespondern untersuchen (Asuni et al. 2007) sowie genetische Veränderungen, die mit klinischen Symptomen assoziiert sind (Marziniak et al. 2007). Eine Arbeit von Sarchielli et al. (2005) befasst sich mit klinisch-biochemischen Korrelationen bei Rizatriptanrespondern und Rizatriptanonrespondern. Diese Studie postuliert, dass Triptanresponder im Gegensatz zu Patienten mit einem geringeren Ansprechen auf Triptane eine vermehrte Reizung des Nervus trigeminus und eine höhere Aktivität des parasympathischen Systems aufweisen. Ein überzeugender Beweis dieser These ist noch ausstehend.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich Responder, Nonresponder und partielle Responder hinsichtlich ihrer klinischen Merkmale unterscheiden. Es könnte daher ein Zusammenhang zwischen der Ansprechrate auf Triptane und den klinischen Symptomen der Patienten bestehen, der nicht zufällig bedingt ist.

Bei einem Vergleich von Respondern mit Nonrespondern zeigte sich, dass Nonresponder eine deutlich höhere Schmerzintensität aufwiesen und auch vermehrt unter Übelkeit, Erbrechen und Geruchsempfindlichkeit litten als Responder.

Dodick (2005) postuliert in einer Studie, dass Triptane ihre Wirkung am besten entfalten können, wenn sie früh während der Migräneattacke verabreicht werden und die Schmerzintensität mild ist. In einer anderen Studie, die die Ansprechrate auf

Eletriptan und Sumatriptan untersuchte, wurden eine starke Kopfschmerzintensität, begleitende Photo- und Phonophobie sowie Übelkeit und Erbrechen als Risikofaktoren für eine unzureichende Wirkung dieser Triptane identifiziert (Diener et al. 2007). In einer weiteren Studie wurde nach Faktoren gesucht, die für das Ansprechen auf Sumatriptan stehen (Diener et al. 2004): es wurden insgesamt sieben Faktoren gefunden, die auf eine gute Schmerzlinderung hinwiesen. Den stärksten Vorhersagewert hatte eine nur mäßige Schmerzintensität. Weitere Faktoren waren eine geringe Einschränkung der Tagesaktivität, fehlende Übelkeit und Erbrechen sowie Photo- und Phonophobie, fehlender pulsierender Schmerz und Beginn der Kopfschmerzen während des Tages.

Die Datenlage auf diesem Gebiet ist insgesamt noch unbefriedigend. Es existieren bislang keine Studien, die sich mit einem Vergleich von Respondern, Nonrespondern und partiellen Respondern hinsichtlich der klinischen Symptomatik beschäftigen. In den wenigen Studien, die Responder und Nonresponder miteinander vergleichen, wurden bisher lediglich die Triptane Sumatriptan und Eletriptan untersucht. Studien, die alle sieben Triptane erfassen, existieren bislang nicht. Ebenso finden sich in der Literatur keine Daten bezüglich partieller Responder.

Dass es allerdings nicht nur signifikante Unterschiede zwischen Triptanrespondern und Nonrespondern sondern auch zwischen Triptanrespondern und partiellen Respondern sowie zwischen Nonrespondern und partiellen Respondern gibt, konnte mit der vorliegenden Studie nachgewiesen werden (Tabellen 4.5 und 4.6).

Interessant ist, dass besonders bei den Symptomen Übelkeit, Erbrechen und Geruchsempfindlichkeit deutliche Unterschiede in allen drei Gruppen existieren (Tabellen 4.4, 4.5 und 4.6). Bei einem Vergleich von Respondern mit Nonrespondern (Tabelle 4.4) sowie partiellen Respondern (Tabelle 4.5) zeigt sich, dass Nonresponder und auch partielle Responder signifikant häufiger unter diesen Begleitscheinungen leiden, während ein Vergleich von Nonrespondern und partiellen Respondern (Tabelle 4.6) hinsichtlich der Symptome Übelkeit und Geruchsempfindlichkeit keine signifikanten Unterschiede zeigt. Allerdings leiden partielle

Responder signifikant weniger unter Erbrechen ($p=0,000$) als Nonresponder. Es stellt sich nun also die Frage, ob Triptane bei Nonrespondern und partiellen Respondern aufgrund der ausgeprägteren Begleitsymptomatik nicht wirken oder ob die begleitende Übelkeit und das Erbrechen als verstärkt empfunden werden, da die Triptane per se nicht wirksam sind.

In zwei weiteren Studien wurden diese Symptome ebenfalls als Faktoren mit einer unzureichenden Triptanwirkung in Zusammenhang gebracht (Diener et al. 2004 und 2007). Ein Erklärungsansatz hierfür bietet einerseits eine weniger gute Resorptionsrate bedingt durch begleitende Übelkeit und Erbrechen, andererseits kann auch diskutiert werden, ob die Medikamenteneinnahme zu spät in der Migräneattacke erfolgt, so dass die Triptane nicht mehr ihre optimale Wirkung entfalten können. So konnte in einer Studie von Burstein et al. (2004) gezeigt werden, dass Triptane möglichst früh zu Beginn einer Migräneattacke eingenommen werden sollten (d.h. vor dem Auftreten einer Allodynie). Es erscheint möglich, dass starke Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu usw. weitere Zeichen für das fortgeschrittenere Stadium einer Migräneattacke sind und die Wirkung der Triptane herabsetzen. Kommt es zusätzlich zur Übelkeit auch zum Erbrechen, wird auch die Medikation erbrochen und kann somit ihre Wirkung nicht mehr entfalten.

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass hinsichtlich von Häufigkeit und Dauer einer Aura signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern (Tabelle 4.4) sowie zwischen partiellen Respondern und Nonrespondern (Tabelle 4.6) bestehen. Eine Aura ist bei Nonrespondern deutlich häufiger als bei Respondern ($p<0,001$) und signifikant länger ($p=0,017$). Bei einem Vergleich von Nonrespondern und partiellen Respondern fällt das Ergebnis fast identisch aus. Nonresponder leiden signifikant häufiger ($p<0,001$) und länger ($p=0,017$) an einer Aura als partielle Responder. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich Responder und partielle Responder in diesen beiden Merkmalen nicht.

In der Ergebnisdeutung ist es zum einen möglich, dass bei Nonrespondern die Medikamenteneinnahme zu einem nicht optimalen Zeitpunkt erfolgt (Burstein et al.

2004, Dodick 2005), da Triptane während der Auraphase nicht wirken bzw. ihre Einnahme zu diesem Zeitpunkt kontraindiziert ist (Schürks und Diener 2008). Andererseits könnte durch dieses Ergebnis auch die These aufgestellt werden, dass Triptane bei Nonrespondern unzureichend wirken, eben weil diese Patienten gehäuft unter einer Aura leiden und diese außerdem von längerer Dauer ist.

5.2.2 Unterschiedliche Dosierungen und Applikationsformen von Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan

Bei einem Vergleich der unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsformen der Triptane Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihrer Wirksamkeit gefunden. Hierbei muss allerdings erwähnt werden, dass die Zahl der Probanden bei dieser Untersuchung recht klein war und das möglicherweise der entscheidende Grund für fehlende Unterschiede ist.

Bisher existieren keine Studien, die alle Applikationsformen und die unterschiedlichen Dosierungen oben genannter drei Triptane vergleichen, sondern es werden jeweils nur einzelne Triptane betrachtet.

Goadsby et al. (2006) hat die Wirkungsweise und Effektivität von Zolmitriptan Nasenspray untersucht und postuliert, dass eine intranasale Verabreichung im Vergleich zu einer Gabe in Tablettenform eine frühere und dauerhaftere Wirkung entfaltet. Die Autoren empfehlen eine intranasale Applikationsform insbesondere bei einem schnellen Beginn der Migräne und bei Patienten mit gastrointestinalen Begleitsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen.

In einer Metaanalyse von insgesamt 24 Studien (Chen et al. 2008) werden sowohl die beiden oralen Dosierungen 2,5 und 5mg von Zolmitriptan miteinander verglichen, als auch die orale mit der nasalen Applikationsart. Die orale 2,5mg Dosis erreicht im Gegensatz zur 5mg Dosis nach ein und zwei Stunden eine signifikant

geringere Schmerzfreiheit, allerdings bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schmerzlinderung nach ein und zwei Stunden sowie der anhaltenden Schmerzfreiheit.

In der vorliegenden Studie konnte für die höhere Dosierung von 5mg nur eine geringfügig bessere Wirksamkeit nachgewiesen werden, wobei ebenfalls die relativ geringe Patientenzahl ein nicht signifikantes Ergebnis herbeigeführt haben kann.

In der Metaanalyse von Chen et al. (2008) sind des weiteren Zomitriptan 2,5mg nasal und oral im Vergleich mit Zolmitriptan 5mg nasal signifikant weniger gut wirksam. Dabei scheint es weniger auf die Applikationsform anzukommen, als viel mehr auf die Dosierung.

Insgesamt lässt sich also folgern, dass sich durch die höhere Dosierung eine bessere Wirksamkeit erreichen lässt, wenngleich in den meisten Fällen auch durch die niedrigere Dosis eine ausreichende Wirkung erzielt werden kann. Zu beachten ist allerdings, dass durch eine höhere Dosierung auch die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen ansteigt (Chen et al. 2008).

Aus diesen Untersuchungen lässt sich kein allgemeingültiger Leitfaden für die medikamentöse Behandlung eines Patienten entwickeln, vielmehr ist es wichtig, individuell Wirkungen und Nebenwirkungen miteinander abzuwägen. Bei einem geringen Nebenwirkungsprofil und unzureichender Schmerzlinderung lohnt der Versuch einer Dosiserhöhung, während Nasenspray und Tabletten sich in ihrer Wirksamkeit nicht signifikant unterscheiden (Tabellen 4.7 - 4.9).

In einer Metaanalyse von Winner et al. (2005) werden die Ergebnisse von sechs Studien, die die Wirksamkeit von Sumatriptan 50 und 100mg miteinander vergleichen, zusammengefasst. In diesen Studien konnte eine signifikant bessere Wirkung der 100mg Dosierung festgestellt werden.

Zu einem anderen Ergebnis kommt eine zusammenfassende Darstellung von vier Studien (McCory et al. 2003). In keiner dieser vier Studien kann eine signifikant bessere Schmerzfreiheit oder Schmerzlinderung nach zwei Stunden der 100mg Dosierung im Vergleich zur 50mg Dosis festgestellt werden. Demgegenüber wird über eine Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen bei Gabe der 100mg Dosis berichtet. Auch Bigal et al. (2003) berichten von keiner Wirksamkeitszunahme durch die höhere Dosis, sondern nur von mehr Nebenwirkungen.

Die vorliegende Studie vergleicht weiterhin die Wirkung von Sumatriptan in Form von Tabletten mit der Verabreichung als Suppositorium (Tabelle 4.11). Hier scheint es keine Wirksamkeitsunterschiede zu geben ($p=0,5$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen die aktuellen Leitlinien (Evers et al. 2009), die eine gleich gute Wirksamkeit von Sumatriptan Suppositorien und Tabletten postulieren.

In der vorliegenden Studie wurde des Weiteren die Wirkung von Sumatriptan-tabletten im Vergleich zu Sumatriptan als subkutane Injektion untersucht. Die Subgruppe der Patienten, die beide Darreichungsformen eingenommen hatte, war mit 14 Patienten sehr klein. Interessanterweise sprach jedoch von acht Nonrespondern auf 50 oder 100mg Sumatriptan nur ein einziger auf die s.c. Gabe an. Es konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=1,000$). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, die eine bessere Ansprechrate für die subkutane Verabreichung postulieren (Tfelt-Hansen et al. 2000 und 2007). Es wird vermutet, dass der schnellere Konzentrationsanstieg im Blut für den schnelleren und besseren Effekt verantwortlich ist. Eine herabgesetzte Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt während einer Migräneattacke scheint ein weiterer möglicher Grund für eine schlechtere Wirkung der Tabletten zu sein (Tfelt-Hansen 2007). Eine subkutane Injektion wird v.a. dann empfohlen, wenn ein schneller Effekt gewünscht ist, wenngleich die meisten Patienten die orale Applikationsform als Tablette vorziehen (Tfelt-Hansen 2007). Ein weiterer Nachteil sind die höheren Kosten der Injektion (Tfelt-Hansen 2007).

Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Vergleich der Wirkungen von Rizatriptan in den Dosierungen 5 und 10mg beschäftigten. Alle Arbeiten kommen dennoch zu dem gleichen Ergebnis, nämlich dass die höhere Dosis von 10mg besser wirksam ist als die 5mg Dosis (Dooley et al. 1999, Ferrari et al. 2001, Amoozegar et al. 2009). Zwar konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungen nachgewiesen werden, jedoch steht dieses Ergebnis nicht in einem Widerspruch zu den bisherigen Veröffentlichungen. Die Patientenanzahl war mit n=26 zu gering. Ferrari et al. (2001) betrachteten in ihrer Arbeit die Daten aus sechs verschiedenen Studien. Rizatriptan 10mg war generell effektiver als die 5mg Dosis, z.B im Hinblick auf Schmerzlinderung und anhaltende Schmerzlinderung nach zwei Stunden. Nur hinsichtlich eines Nachlassens der Übelkeit gab es zwischen den beiden Dosierungen keinen Unterschied. Auch die Anzahl der Nebenwirkung war bei der höheren Dosis nur geringfügig gesteigert, so dass nach einer Zusammenschau der vorliegenden Studie und früherer Veröffentlichungen für die Praxis allgemein die Verabreichung der 10mg Dosierung empfohlen werden kann.

5.2.3 Wirksamkeit der einzelnen Triptane im Vergleich

Bislang gibt es keine Studie, die die Wirksamkeit aller Triptane miteinander vergleicht. Die Durchführung einer solchen Studie wäre sehr aufwändig und daher haben bisher nur Untersuchungen stattgefunden, die wenige Triptane einander gegenüberstellen (Edmeads 2005, Diener et al. 2005).

Bei einem Vergleich der Triptane muss auch beachtet werden, dass es eine unterschiedliche Verstoffwechslung gibt. So werden Sumatriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan und Almotriptan hauptsächlich über die MAO-A metabolisiert und Naratriptan und Eletriptan über Cytochrom P450. Auch bezüglich Anflutungsgeschwindigkeit und Halbwertszeiten gibt es teilweise große Unterschiede, die u.a. auf Wirkdauer und Wirkeintritt Einfluß haben können.

Dahlöf fasste 2005 vier Studien zusammen, die das Ansprechen auf Zolmitriptan und Rizatriptan, Eletriptan, Naratriptan und Almotriptan bei Patienten mit vorheriger Nonresponse auf Sumatriptan untersuchten. Die Schmerzlinderung nach zwei Stunden betrug bei den mit Zolmitriptan 5mg behandelten Patienten 45% und bei den Patienten mit Einnahme von Rizatriptan 10mg 58%. Die Behandlung mit Eletriptan 40mg führte in 35% zur Schmerzfreiheit nach zwei Stunden, während sie bei Naratriptan 2,5mg nur 6% betrug. Bei einer Einnahme von Almotriptan 12,5mg betrug die 2h-Schmerzfreiheit 33,3%.

Dahlöf kommt zu dem Schluss, dass es für Migränepatienten, die nicht oder nur unzureichend auf Sumatriptan ansprechen, durchaus Sinn macht, auf ein anderes Triptan zu wechseln. Nonresponse auf ein bestimmtes Triptan (hier Sumatriptan) sagt nichts über die mögliche Ansprechrate eines anderen Triptans aus. In dieser Studie scheint Almotriptan eine gute Alternative zu sein.

In einer Studie von Dodick (2005) werden ebenfalls Sumatriptan-Nonresponder untersucht und auch dieser Autor kommt zu dem Schluss, dass ein Wechsel auf ein anderes Triptan durchaus Sinn macht. Es ist jedoch nicht möglich, eine Vorhersage zu machen, welches Triptan am ehesten eine positive Wirkung haben wird. Der Autor postuliert, dass eine optimale medikamentöse Therapie erst dann möglich wird, wenn Regeln für das Wechseln einer Triptanbehandlung etabliert sind.

Goldstein et al. (2006) untersuchten in einer Arbeit die Wirkung von Eletriptan bei Patienten, die zuvor nur unzureichend auf Rizatriptan angesprochen hatten und kamen zu dem Ergebnis, dass ein Wechsel durchaus gerechtfertigt und Eletriptan in vielen Fällen wirksam ist. Goldstein et al. postulieren in dieser Studie außerdem, dass es in Zukunft interessant wäre, im Gegenzug auch den Wechsel von Eletriptan auf Rizatriptan zu untersuchen, um eine Aussage darüber machen zu können, ob ein Wechsel generell vorteilhaft ist oder ob ein spezifisches Triptan eine größere Wirksamkeit hat.

Bisher hat es allerdings keine weiteren Studien gegeben, die einen Wechsel innerhalb der Triptane näher untersucht und systematisiert haben. Hier besteht weiterhin Nachholbedarf. Wünschenswert wäre eine Art Behandlungspfad oder Leitlinie, der klinisch bei der Einstellung und/oder dem Wechsel innerhalb der Triptane Hilfeleistung leisten könnte.

Die vorliegende Studie versucht oben genannten Studien und Schlussfolgerungen Rechnung zu tragen und vergleicht die Wirkungen der einzelnen Triptane miteinander. Das best wirksame Triptan war Zolmitriptan, gefolgt von Sumatriptan und Eletriptan. Almotriptan und Rizatriptan waren annähernd gleich wirksam, Naratriptan hatte eine etwas schlechtere Wirksamkeit. Frovatriptan war deutlich weniger gut wirksam (Abbildung 4.4).

Desweiteren wurde untersucht, inwieweit welche Triptane bei vorherigem Nichtansprechen auf ein anderes wirksam sind (Tabelle 4.15) und ob es dabei gewisse Regelmäßigkeiten gibt, die es erlauben eine Art Leitfaden zu entwerfen. An oben genannter Tabelle lässt sich auch ablesen, bei wie vielen Patienten z.B. Zolmitriptan bei vorherigem Nichtansprechen auf Rizatriptan und umgekehrt Rizatriptan bei vorherigem Nichtansprechen auf Zolmitriptan wirksam war. So war Zolmitriptan bei 23 Rizatriptan-Nonrespondern wirksam, Rizatriptan allerdings nur bei 14 Zolmitriptan-Nonrespondern. Diese Art der Untersuchung hielten Goldstein et al. bereits 2006 für sinnvoll.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich feststellen, dass sich ein Wechsel innerhalb der Triptane lohnt, allerdings ist es wegen der geringen Anzahl an Patienten nicht möglich, daraus einen Behandlungsleitfaden abzuleiten. Oft waren Zolmitriptan oder Sumatriptan bei vorherigem Nichtansprechen eines anderen Triptans wirksam, allerdings muss erwähnt werden, dass manche Triptane (z.B. Eletriptan) von nur wenigen Patienten eingenommen wurden und die Ergebnisse bei einer größeren Patientenzahl deutlicher wären.

5.2.4 Kritische Aspekte dieser Studie

Insgesamt gibt es bei der vorliegenden Studie einige Aspekte, die kritisch betrachtet werden müssen.

Zum einen muss beachtet werden, dass es sich bei der Kopfschmerzambulanz der Uniklinik Münster um ein tertiäres Zentrum, also um eine Spezialambulanz handelt, die besonders von Migränepatienten mit einem hohen Leidensdruck und von vorbehandelten Patienten aufgesucht wird. Diese Patienten weisen oft eine sehr ausgeprägte Schmerzintensität und eine sehr hohe Attackenfrequenz auf und fühlen sich durch die Migräneerkrankung stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Dementsprechend ist die Triptanquote unter diesen Migränepatienten sehr hoch.

Diesbezüglich handelt es sich meistens auch um keine medikamentöse Erstbehandlung. Wir erfassten mit unserem Fragebogen vielmehr Patienten mit einer bereits seit Jahren bestehenden Kopfschmerzerkrankung.

Es muss auch erwähnt werden, dass die Patienten keine prospektiven Tagebücher über die medikamentöse Therapie ihrer Migräneattacken führten, sondern im Nachhinein befragt wurden. Dieses kann eine mögliche Fehlerquelle sein, da retrospektiv eher Ungenauigkeiten bezüglich der erinnerten Medikamentenwirkungen auftreten können.

Zuletzt möchte ich auch noch anmerken, dass zur Definition und Vergleich von Respondern, Nonrespondern und partiellen Respondern der Aspekt des Wiederkehrkopfschmerzes (Headache-Recurrence) nicht berücksichtigt wurde, sondern es wurde nur das Kriterium Ansprechrate nach zwei Stunden gewählt um die Zuteilung Responder/Nonresponder zu erreichen. Unter Headache-Recurrence versteht man ein erneutes Auftreten des Kopfschmerzes nach zunächst eingetretener Schmerzfreiheit. Dieser Punkt wurde zwar in dem Fragebogen erfasst, aber nicht in die Auswertungen mit einbezogen.

Bezogen auf die einzelnen Triptane sind die Patientengruppen trotz der initial großen Stichprobe klein, so dass diese Untersuchung nur einen Pilotcharakter aufweisen kann und Multicenterstudien sinnvoll erscheinen.

5.3 Implikationen für Forschung, Diagnostik und Therapie

Die vorliegende Arbeit erfasst erstmals Responder, Nonresponder und partielle Responder in einer Studie.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist davon auszugehen, dass sich Responder, Nonresponder und partielle Responder in ihren klinischen Merkmalen unterscheiden. Es zeigte sich, dass u.a. eine höhere Schmerzintensität, Übelkeit und Erbrechen auf ein medikamentöses Nichtansprechen hindeuten und diese Patienten somit für den behandelnden Arzt besser zu identifizieren sind. Wünschenswert wären für die Zukunft weitere Studien, die diesen Sachverhalt näher untersuchen.

Im Gegensatz zu vorherigen Studien sind in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich unterschiedlicher Dosierungen und Applikationsformen der Triptane gefunden worden. Hierbei muss allerdings die recht niedrige Patientenzahl berücksichtigt werden. Es empfiehlt sich, die jeweilige medikamentöse Therapie individuell mit dem Patienten zu besprechen und persönliche Wünsche und Vorlieben zu berücksichtigen. Auch sollte die Behandlung kontrolliert, evaluiert und gegebenenfalls umgestellt werden. Auch das Nebenwirkungsprofil muss beachtet und die jeweilige Behandlung angepasst werden.

In dieser Arbeit konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass bei vorheriger Nonresponse auf ein Triptan ein Wechsel auf ein anderes Triptan erfolgreich sein kann. In der vorliegenden Arbeit war besonders Zolmitriptan oft wirksam, es war jedoch noch nicht möglich, eine Art klinischen Leitfaden zu entwickeln. Leider gibt es bisher, trotz hoher klinischer Relevanz, nur wenige Studien, die sich mit dieser Thematik befassen haben.

Sicherlich wäre es auch interessant, eine Aussage darüber treffen zu können, ob bei unzureichender Wirkung eines Triptans eher eine Dosiserhöhung oder ein direkter Wechsel auf ein anderes Triptan Sinn macht. Allein mit den Daten dieser Arbeit kann dahingehend noch keine sichere Aussage getroffen werden, so dass weitere Untersuchungen in diese Richtung für die Zukunft wünschenswert sind.

Die Verbesserung der bestehenden Datenlage trägt dazu bei, die Migräneerkrankung in Zukunft noch effektiver behandeln zu können.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden erstmals die klinischen Merkmale von Triptanrespondern, Nonrespondern und partiellen Respondern miteinander verglichen. Des Weiteren wurde die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen und Applikationsformen von Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan erfasst sowie die Wirksamkeit aller sieben Triptane verglichen.

Die Studie erfasst insgesamt 433 Patienten aus dem Patientenkollektiv der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Die gesicherte Diagnose einer Migräne anhand der Diagnosekriterien der IHS stellte das einzige Einschlusskriterium dar. Für die vorliegende Studie waren Angaben zur begleitenden klinischen Symptomatik während einer Migräneattacke und zur medikamentösen Triptantherapie von besonderer Bedeutung.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie war, dass sich Triptanresponder, Nonresponder und partielle Responder hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik in einigen Bereichen, wie z.B. Schmerzintensität, Übelkeit oder Erbrechen signifikant unterscheiden. Somit erscheint ein Zusammenhang zwischen der Ansprechrate auf Triptane und den klinischen Symptomen nicht zufällig. Auch hinsichtlich des Auftretens einer Aura gibt es zwischen Nonrespondern und Respondern signifikante Unterschiede. Eine Aura ist bei Nonrespondern häufiger ($p < 0,001$) und länger ($p = 0,013$) als bei Respondern und bei partiellen Respondern. Es kann von daher vermutet werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Wirkung von Triptanen und dem Vorhandensein einer Aura besteht.

Bisher gibt es in der wissenschaftlichen Literatur keine Arbeiten, die sich mit dieser Thematik befassen haben. Lediglich Studien, die die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens von Sumatriptan und Eletriptan untersuchen (Diener et al. 2004 und 2007) oder genetische Unterschiede von Respondern und Nonrespondern vergleichen (Asuni et al. 2007) existieren. Die Gruppe der partiellen Responder wurde bisher in keiner Arbeit erfasst.

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede bezüglich verschiedener Dosierungen und Applikationsformen von Zolmitriptan, Sumatriptan und Rizatriptan festgestellt werden, möglicherweise aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl. Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass bei der medikamentösen Behandlung mit Triptanen auf individuelle Präferenzen der Patienten eingegangen werden muss. Auch ist es wichtig, den Behandlungserfolg zu kontrollieren und andere Applikationsformen zu testen und/oder die Dosierung zu ändern.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie die Wirksamkeit aller sieben Triptane miteinander verglichen. Bisher gibt es keine Studie, die sich mit einem Vergleich aller Triptane beschäftigt hat. Der Fokus lag bisher auf der Gegenüberstellung einzelner Triptane (Dahlöf 2005, Dodick 2005, Goldstein et al. 2006). All diese Studien sind zu dem Ergebnis gekommen, dass bei vorheriger Nonresponse auf ein Triptan ein Wechsel auf ein anderes Triptan erfolgversprechend sei.

Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Im direkten Vergleich hatte Zolmitriptan die höchste Wirksamkeit, gefolgt von Sumatriptan. Eletriptan war etwas weniger gut, Rizatriptan und Almotriptan annähernd gleich wirksam. Eine noch etwas geringere Ansprechrate wies Naratriptan auf, Frovatriptan mit deutlichem Abstand die geringste.

Ferner erfasst diese Arbeit, welche Triptane bei vorherigem Nichtansprechen auf ein anderes wirksam sind. Besonders oft waren dies Zolmitriptan und Sumatriptan.

Eine Art Behandlungspfad kann anhand dieser Ergebnisse noch nicht aufgestellt werden. Um hier genauere Aussagen treffen zu können sind weitere Untersuchungen notwendig, um Signifikanzen herauszuarbeiten und somit einen weiteren Beitrag zur Erstellung eines wünschenswerten Leitfadens bei der Behandlung von Migräneerkrankungen zu erstellen.

7 Literaturverzeichnis

1. Amoozegar F, Pringsheim T: Rizatriptan for the acute treatment of migraine: Consistency, preference, satisfaction, and quality of life. *Patient Preference and Adherence* 2009; 3: 251-258.
2. Andrasik F: Behavioral treatment approaches to chronic headache. *Neurol Sci* 2003a; 24 Suppl 2: 80-85.
3. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KMA, Bhardhwaj P, Ramadan NM: Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998; 50: 1111-1114.
4. Asuni C, Cherchi A, Congiu D, Piccardi M, Del Zompo M, Stochino M: Association study between clinical response to rizatriptan and some candidate genes. *J Headache Pain* 2007; 8: 185-189.
5. Becker WJ, on behalf of the Study Group: A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1995; 15 (Suppl 14): 271-276.
6. Bigal M, Bordini C, Antoniazzi A, Speciali J: The triptan formulations: a critical evaluation. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 313-320.
7. Burstein R, Collins B, Jakubowski M: Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19-26.
8. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkikilä M: Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs* 2003; 17: 653-667.
9. Chen L, Darren M: Meta-analysis of the efficacy and safety of zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2008; 48: 236-247.

10. Christie S et al: Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2002; 49: 20-29.
11. Dahlöf C: Clinical efficacy and tolerability of sumatriptan tablet and suppository in the acute treatment of migraine: a review of data from clinical trials. *Cephalalgia* 2001; 21: 9-12.
12. Dahlöf C, Cady R, Poole AC: Speed of onset and efficacy of sumatriptan fast-disintegrating/rapid release tablets: results of two replicate randomised, placebo-controlled studies. *Headache Care* 2004; 1: 277-280.
13. Dahlöf C: Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans-review of four trials. *Cephalalgia* 2005; 26: 98-106.
14. David W, Dodick MD: Triptan nonresponder studies: Implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45: 156-162.
15. De Fusco M, Marconi R, Silverstri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G: Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33:192–196.
16. De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM: Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009; 126: 115-132.
17. Diener HC, Brune K, Gerber WD, Pfaffenrath V, Straube A: Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 2000; 14: 269-283.
18. Diener HC et al: Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002; 47: 99-107.
19. Diener HC, Eikermann A: Behandlung der Migräneattacke. In: Diener HC (Hrsg.): *Kopfschmerzen*. Thieme, Stuttgart 2003: 41-49.

20. Diener HC, Wessely P: Migräneprophylaxe. In: Diener HC (Hrsg.): Kopfschmerzen. Thieme, Stuttgart 2003: 50-57.
21. Diener HC, Ferrari MD, Mansbach H: Predicting the response to sumatriptan. The Sumatriptan Naratriptan Aggregate Patient Database. *Neurology* 2004; 63: 520-524.
22. Diener HC et al: Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005; 45: 874-882.
23. Diener HC et al: Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 310-316.
24. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Almas M, Parsons B: Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: Analysis of the eletriptan database. *Cephalalgia* 2007; 28: 35-40.
25. Dooley M, Faulds D: Rizatriptan. A review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs* 1999; 58: 699-723.
26. Dowson A, Massiou H, Lainez J, Cabarrocas X: Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache* 2004; 44: 318-322.
27. Edmeads J: Defining response in migraine: which endpoints are important? *European Neurology* 2005; 53: 22-28.
28. Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, Ringelstein EB: Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 201-206.
29. Evers S, May A, Fritsche G, Kropp P, Lampl C, Limmroth V, Malzacher V, Sandor P, Straube A, Diener HC: Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und

- der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 933-949.
30. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS: EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2009; 16: 968-981.
 31. Färkkilä M, Olesen J, Dahlöf C, Stovner LJ, ter Brugge JP, Rasmussen S et al: Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003; 23: 463-471.
 32. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim AJ, Ashford E, Anderson BA, Nappi G: Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia* 1994; 14: 330-338.
 33. Ferrari MD: Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043-1051.
 34. Ferrari MD: How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia* 1999; 19[suppl 23]: 2-8.
 35. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ: Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675.
 36. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR: Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia* 2001; 21: 129-136.
 37. Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J: Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 869-876.
 38. Geppetti P, Capone JG, Trevisani M, Nicoletti P, Zagli G, Tola MR: CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited. *J Headache Pain* 2005; 6: 61-70.

39. Geraud G, Keywood C, Senard JM: Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43: 376-388.
40. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB: The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999; 53: 995-999.
41. Goadsby PJ: Role of naratriptan in clinical practice. *Cephalgia* 1997; 17: 472-473.
42. Goadsby PJ: The pharmacology of headache. *Prog Neurobiol.* 2000; 62: 509-525.
43. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC et al: Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. *Neurology* 2000; 54: 156-163.
44. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD: Migraine: current understanding and management. *N Engl J Med* 2002; 346: 257-270.
45. Goadsby PJ, Yates R: Zolmitriptan intranasal: A review of the pharmacokinetics and clinical efficacy. *Headache* 2006; 46: 138-149.
46. Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D: The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalgia* 1994; 14: 97-106.
47. Göbel H: *Die Kopfschmerzen*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2. Auflage 2004.
48. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al: Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 and 50 mg in migraine. *Headache* 1998; 38: 737-747.

49. Goldstein J, Tiseo P, Albert K, Li C, Sikes C: Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache* 2006; 46: 1142-1150.
50. Graham JR, Wolff HG: Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-763.
51. Headache Classification Committee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders (second edition). *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.
52. Katsarava Z, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V: Drug-induced headache (DIH) following the use of different triptans. *Cephalalgia* 2000; 20: 293.
53. Kors EE, Vanmolkot KRJ, Haan J, Frants RR, van den Maagdenberg AMJM, Ferrari MD: Recent findings in headache genetics. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 283-288.
54. Limmroth V: Diagnostik bei Kopfschmerzerkrankungen. In: Diener HC (Hrsg.). *Kopfschmerzen*. Thieme, Stuttgart 2003: 30-34.
55. Limmroth V, Diener HC. Pathophysiologie, Genetik und Klinik der Migräne. In: Diener HC (Hrsg.). *Kopfschmerzen*. Thieme, Stuttgart 2003: 35-40.
56. Markus F, Mikko K: Frovatriptan review. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 3029-3033.
57. Marziniak M, Mössner R, Kienzler C, Riederer P, Lesch KP, Sommer C: Functional polymorphisms of the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor are associated with clinical symptoms in migraineurs. *J Neural Transm* 2007; 114: 1227-1232.
58. Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, Chernyshev O: Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache* 2000; 40: 464-465.

59. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR: Comparative efficacy of eletriptan 40mg versus Sumatriptan 100mg. *Headache* 2003; 43: 214-222.
60. May A, Goadsby PJ: The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19: 115-127.
61. McCrory DC, Gray RN: Oral sumatriptan for acute migraine (review). *Cochrane Database of Systematic Review* 2003.
62. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP: Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J. Neurosci.* 1993; 13: 1167-1177.
63. Nestoriuc Y, Martin A: Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain* 2007; 128: 111-127.
64. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, HoVman SM, Lamerdin JE, Mhrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4 *Cell* 1996; 87: 543-552.
65. Pascual J: New perspectives in migraine treatment: how to treat the difficult migraine patient. *Neurologia* 2004; 19:1-7.
66. Penzien DB, Andrasik F, Freidenberg BM et al: Guidelines for trials of behavioral treatments for recurrent headache, first edition: American Headache Society Behavioral Clinical Trials Workgroup. *Headache* 2005; 45[suppl 2]: 110-132.
67. Rasmussen BK: Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 774-777.

68. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M: Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 49: 1225-1230.
69. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, Maggioni F, Rossi C, Floridi A, Calabresi P: Clinical-biochemical correlates of migraine in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia* 2005; 26: 257-265.
70. Schürks M, Diener HC: Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Der Schmerz* 2008; 22: 523-530.
71. Sheftell FD, Feleppa M, Tepper S, Volcy M, Rapoport AM, Bigal ME: Patterns of use of triptans and reasons for switching them in a tertiary care migraine population. *Headache* 2004; 44: 668.
72. Stam AH, van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD: Genetics of migraine: an update with special attention to genetic comorbidity. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 288-293.
73. Stark S et al: Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 513-520.
74. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR: Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 942-952.
75. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D: Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *AM J Epidemiol* 1991; 134: 1111-1120.
76. Streng A et al. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache* 2006; 46: 1492-1502.
77. Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S, Woessner M: Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 31-35.
78. Tfelt-Hansen P: Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993; 13: 238-244.

79. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al: Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache* 1998; 38: 748-755.
80. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR: Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy of triptans in migraine. *Drugs* 2000; 6: 1259-1287.
81. Tfelt-Hansen P, Ryan RE: Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology* 2000; 55 (Suppl 2): 19-24.
82. Tfelt-Hansen P: Parental vs. oral sumatriptan and naratriptan: plasma levels and efficacy in migraine. A comment. *J Headache Pain* 2007; 8: 273-276.
83. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group: Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 316-321.
84. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB: The inheritance of migraine with aura estimated by means of structural equation modelling. *J Med Genet* 1999; 36: 225-227.
85. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC: Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006; 67: 1128-1134.
86. Winner P, Landy S, Richardson M, Ames M: Early intervention in migraine with sumatriptan tablets 50mg versus 100mg: A pooled analysis of data from six clinical trials. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 1785-1794.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Martin Marziniak für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung dieser Promotionsarbeit bedanken. Sein Engagement und seine Hilfsbereitschaft haben mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen.

Des Weiteren danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein für die Möglichkeit, die Studie in seiner Klinik durchzuführen, sowie dem Leiter der Kopfschmerzambulanz Herrn Professor Dr. Dr. Stefan Evers.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. rer. medic Nani Osada, die mir bei den statistischen Auswertungen fachlich und menschlich eine wertvolle Hilfe war.

Ich danke meinen Eltern Rainer und Annette Kempt und meiner Schwester Christina Kempt, die mich während des gesamten Studiums unterstützt und immer ermutigt haben. Mein besonderer Dank geht hierbei an meine Mama für ihre EDV-Tipps.

Ein großes Dankeschön gilt auch meinem Freund Dr. rer. nat. Robert Poggenclas, der mir während des Entstehens dieser Arbeit immer geduldig und verständnisvoll zur Seite gestanden hat.

Meinem Hund Coco danke ich für die vielen Stunden, die er gelassen neben meinem Schreibtisch verbracht hat und für entspannende Spaziergänge zwischendurch.

Schließlich möchte ich mich noch bei allen Personen bedanken, die bereit waren an dieser Studie teilzunehmen und dadurch das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Lebenslauf

Stefanie Kempt

geb. am 29.08.1979 in Münster

evangelisch

ledig

Schulische Ausbildung

| | |
|------------|----------------------------------|
| 1986–1990 | Grundschule Everswinkel |
| 1990– 1999 | Gymnasium Laurentianum Warendorf |
| 1999 | Abitur |

Beruflicher Werdegang

| | |
|-----------|---|
| 1999–2000 | Diakonisches Jahr in den Bodelschwingschen-Anstalten, Bielefeld-Bethel |
| 2000-2003 | Ausbildung und Examen an der Krankenpflegeschule des St. Franziskus-Hospitals Münster |
| 2003 | Vollzeitbeschäftigung als examinierte Krankenschwester im St.-Rochus-Hospital Telgte |
| 2003-2010 | Teilzeitbeschäftigung als examinierte Krankenschwester im St.-Rochus-Hospital Telgte |

Studium

| | |
|-----------|---|
| 2003-2009 | Studium der Medizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster |
| 2005 | Ärztliche Vorprüfung |
| 2008-2009 | Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none">• Herz-Jesu-Krankenhaus Münster: Neurologie• Herz-Jesu-Krankenhaus Münster: Innere Medizin• Clemenshospital Münster: Chirurgie |
| 11/2009 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin |

Ärztliche Tätigkeit

| | |
|--------------|--|
| Seit 04/2010 | Assistenzärztin in der Inneren Medizin im Marienhospital Steinfurt Münster, den 18. Januar 2011 |
|--------------|--|

Anhang

A1 Fragebogen Migränestudie - Seite 1 von 5

Patientenaufkleber

Geschlecht: _____

Alter: _____

Code: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir bitten Sie, vor dem Besuch der Kopfschmerz-Sprechstunde diesen Fragebogen auszufüllen:

I. Persönliche und anamnestische Daten

1. Größe
2. Gewicht
3. Nikotin (Zigaretten/Tag)
4. Alkohol
5. Beruf
6. Familienstand
7. Anzahl der Kinder

II. Klinik

8. In welchem Alter trat das erste Mal Migräne auf? Mit Jahren
9. Wie hoch ist die Anzahl der Migräne-Attacken pro Monat (initial, ohne Prophylaxe)
.....
10. Dauer der unbehandelten Migräne-Attacken: von bis Stunden
11. Kopfschmerzintensität (1 = leichter Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz)
Bitte kreuzen Sie die Zahl an, die der Stärke Ihres durchschnittlichen Kopfschmerzes entspricht.
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩
12. Sind in Ihrer Familie mehrere Mitglieder von Migräne betroffen?
nein ja

A2 Fragebogen Migränestudie Seite 2 von 5

Wenn ja, welche Familienmitglieder sind von Migräne betroffen?

| | | | | | |
|---------------|--------------------------|----------------------------|---|--------------------------|----------------------------|
| Mutter | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> | Vater | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Schwester | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> | (Anzahl: davon betroffen:) | | |
| Bruder | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> | (Anzahl: davon betroffen:) | | |
| Tochter | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> | (Anzahl: davon betroffen:) | | |
| Sohn | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> | (Anzahl: davon betroffen:) | | |
| Nichte | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> | (Anzahl: davon betroffen:) | | |
| Neffe | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> | (Anzahl: davon betroffen:) | | |

Familie der Mutter:

| | | |
|------------|--------------------------|----------------------------|
| Großmutter | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Großvater | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Tante | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Onkel | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Cousine | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Cousin | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |

Familie des Vaters:

| | | |
|------------|--------------------------|----------------------------|
| Großmutter | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Großvater | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Tante | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Onkel | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Cousine | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |
| Cousin | ja <input type="radio"/> | nein <input type="radio"/> |

13. Sind bei Ihnen neurologische Erkrankungen bekannt? (Mehrfachnennung möglich)

| | | | | | |
|----|---------------------------|----|-----------------------|------|-----------------------|
| a) | Schädel-/Hirn-Operationen | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| b) | Schlaganfall | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| c) | Hirnhautentzündung | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| d) | Epilepsie | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| e) | Depression | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |

14. Haben Sie eine Aura (Sehstörungen, Taubheitsgefühl, Lähmung) vor Beginn der Kopfschmerzen? (Mehrfachnennung möglich)

| | | | | | |
|-----|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|-----------------------|
| (A) | NEIN, keine Aura | <input type="radio"/> | | | |
| (B) | JA | <input type="radio"/> | | | |
| a) | mit Sehstörungen | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| b) | mit sensiblen Störungen (Taubheit) | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| c) | mit Lähmungen | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| d) | mit folgenden Symptomen: | | | | |

15. Wie lange dauert die Aura?

16. Zeitlicher Abstand zwischen Beginn der Aura und Beginn der Kopfschmerzen?

.....

17. Wie oft tritt eine Aura auf?

- mit jeder Migräneattacke
- seltener, und zwar in % der Attacken

A3 Fragebogen Migränestudie - Seite 3 von 5

18. Tritt eine Aura auch ohne Kopfschmerzen auf?

- nie
- ja, manchmal, Häufigkeit: / Monat
- ja, grundsätzlich, Häufigkeit: / Monat

19. Gibt es bei Ihnen auslösende Faktoren für eine Migräneattacke?

(Mehrfachnennung möglich)

- | | | | | | |
|----|------------------------------------|----------|---|------|---|
| a) | Nein | O | | | |
| b) | ja, Menstruation | ja | O | nein | O |
| c) | ja, Stress | ja | O | nein | O |
| d) | ja, Wetter | ja | O | nein | O |
| e) | ja, Nahrungsmittel und zwar: | | | | |
| f) | ja, andere und zwar: | | | | |

20. Welche der folgenden Beschwerden haben Sie während Ihrer Migräneattacken bemerkt? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | | | | |
|----|---|----|---|------|---|
| a) | Übelkeit | ja | O | nein | O |
| b) | Erbrechen | ja | O | nein | O |
| c) | Lichtempfindlichkeit | ja | O | nein | O |
| d) | Lärmempfindlichkeit | ja | O | nein | O |
| e) | Geruchsempfindlichkeit | ja | O | nein | O |
| f) | Verstärkung bei körperlicher Aktivität | ja | O | nein | O |
| g) | erhebliche Einschränkung der Tagesaktivität | ja | O | nein | O |
| h) | einseitiger Kopfschmerz | ja | O | nein | O |
| i) | pulsierender Kopfschmerz | ja | O | nein | O |
| j) | ja, andere und zwar: | | | | |

Bei Frauen:

21. Stellte sich eine Besserung nach Absetzen oder Umsetzen eines Hormonpräparates ein?

- | | |
|---|---|
| nein | O |
| ja | O |
| noch nie ein Hormonpräparat eingenommen | O |

22. Stellte sich eine Besserung in den Wechseljahren ein?

- nein
- noch keine Wechseljahre
- ja, nämlich:

23. Stehen Ihre Migräneanfälle in einem zeitlichen Zusammenhang mit Ihrer Regelblutung?

- | | | | |
|---|---|--|--|
| <input type="radio"/> nein | | | |
| <input type="radio"/> ja, Tage vorher | <input type="radio"/> ja, am ersten Tag | <input type="radio"/> ja, Tage nachher | |

A4 Fragebogen Migränestudie - Seite 4 von 5

III. Medikamente:

24. Haben Sie zur Prophylaxe schon einmal folgende Medikamente eingenommen?

Bitte unbedingt alle Fragen vollständig beantworten bzw. ankreuzen!

| | bisher eingenommen | maximal eingenommene Dosis | Dauer der Einnahme | Anzahl der Migräneattacken vor Prophylaxe | Anzahl der Migräneattacken während Prophylaxe |
|------------------------------|--|----------------------------|--|---|---|
| Dociton (Propanolol) | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW* <input type="radio"/>Monate | pro Monat | pro Monat |
| Beloc (Metoprolol) | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW <input type="radio"/>Monate | pro Monat |pro Monat |
| Sibelium (Flunarizin) | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW <input type="radio"/>Monate | pro Monat | pro Monat |
| Magnesium | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW <input type="radio"/> Monate | pro Monat |pro Monat |
| Ergenyl / Orfiril (Valproat) | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW <input type="radio"/>Monate | pro Monat | pro Monat |
| Topamax (Topiramamat) | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW <input type="radio"/>Monate | pro Monat | pro Monat |
| Amitriptylin (Sartoten) | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW <input type="radio"/>Monate | pro Monat | pro Monat |
| Keppra (Levetiracetam) | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW <input type="radio"/>Monate | pro Monat |pro Monat |
| Pestwurz (Petadolex) | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | | <input type="radio"/> abgebrochen wegen NW <input type="radio"/>Monate | pro Monat | pro Monat |

* (NW = Nebenwirkungen)

Sonstige:

.....
.....

25. Haben Sie schon einmal in der Akutphase folgende Medikamente eingenommen?

Bitte beantworten Sie alle Fragen auf der folgenden Seite unbedingt vollständig!

A5 Fragebogen Migränestudie - Seite 5 von 5

| | Dosis in mg | Bisher eingenommen | keine Wirkung | Schmerzlinderung nach 2 h | Schmerzfreiheit nach 2 h | Wahrgenommene Migräne | Weitere Einnahme notig: | In wie vielen Abfällen tritt das Medikament? |
|------------------------------------|----------------|--|--|--|--|---|---|---|
| AscoTop (Zolmitriptan) | 2,5 5 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| AscoTop (Zolmitriptan) nasal | | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Imigran-Tabletten (Sumatriptan) | 50 100 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Imigran-Zäpfchen (Sumatriptan) | 25 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Imigran-Nasenspray | 20 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Imigran s.c. | 6 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Maxalt (Rizatriptan) | 5 10 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Naramig/Formiglan (Naratriptan) | 2,5 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Almogran (Almotriptan) | 12,5 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Relpax (Eletriptan) | 20 40 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | <input type="radio"/> <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Allegro (Frovatriptan) | 2,5 | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Aleve (Naproxen) | | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Aspirin / Godamed (ASS) | | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Ibuprofen (Ibuprofen) | | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Ergo-Kranit / Ergo-Samol | | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |
| Benuron (Paracetamol) | | ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nein O ja nach < 12 h O ja nach 12-24 h | <input type="radio"/> nein, <input type="radio"/> ja wie viele? | <input type="radio"/> 3/3 <input type="radio"/> 2/3 <input type="radio"/> 1/3 |