

# **Diplomarbeit**

## **Therapiemöglichkeiten des akuten Migräneanfalls und dessen Prophylaxe im Erwachsenenalter mit besonderem Schwerpunkt auf die verschiedenen Lebensphasen der Frau**

eingereicht von

**Lisa Mayr**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Gudrun Reiter**

und

**Dr. Markus Beitzke**

Graz, 15.07.2017

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 15.07.2017*

*Lisa Mayr eh*

# Danksagungen

Meinen aufrichtigen Dank aussprechen möchte ich:

... meinen Betreuern **Univ. Prof. Dr. Gudrun Reiter** und **Dr. Markus Beitzke**, die immer ein offenes Ohr für Fragen hatten und bei der Fertigstellung der Arbeit konstruktiv, unkompliziert und rasch zur Seite standen. Ein zusätzliches Dankeschön an Prof. Gudrun Reiter, die auch in gewisser Weise als Mentorin Hilfestellung abseits der Diplomarbeit gab.

... meinen **Eltern**, die stets meine Entscheidungen respektierten, mir den Weg in die Selbstständigkeit ermöglichten und mich dabei in jeder Hinsicht unterstützten.

... meinen **Großeltern**, die immer an mich geglaubt haben, für die kontinuierliche finanzielle und mentale Unterstützung, für das Mitfiebern und Mitfreuen.

... meinen **besten Freundinnen**, die die Studienzeit zu einer Ansammlung zahlreicher lustiger Anekdoten werden ließen, sei es bei ausgedehnten Gesprächen am Balkon, bei diversen sportlichen oder nachtschwärmerischen Aktivitäten und vielen anderen gemeinsamen Unternehmungen. Ihr habt ausreichend für Abwechslung im Studienalltag gesorgt.

... meinem **Wolfi**, auf den ich mich voll und ganz verlassen kann, mit dem einfach alles möglich ist und viel mehr Spaß macht.

... nicht zuletzt zeigen mir **meine Kinder** jeden Tag aufs Neue was wirklich zählt und ließen mich neue Ziele stecken. Danke, dass ihr alle anderen Herausforderungen im Leben so gekonnt relativiert.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Migräne wird aktuell nach der International Classification of Headache Disorders Version III- $\beta$  (ICHD-III- $\beta$ ) der International Headache Society (IHS) in Untergruppen eingeteilt. Die größten Entitäten stellen dabei die Migräne ohne Aura und die Migräne mit Aura dar. Pathophysiologisch für die Migräneentstehung relevant sind vor allem Störungen der Homöostase im Hypothalamus, die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und zahlreiche Interaktionen auf Neurotransmitterebene sowie auch (zyklische) Hormonschwankungen.

**Methoden:** Eine Literaturrecherche anhand MeSH-Terms sowie im Freitext mittels der Datenbanken PubMed, Cochrane Library, Web of Science und UpToDate wurde durchgeführt. Studien in englischer und deutscher Sprache, welche bis zum Mai 2017 publiziert waren, wurden miteinbezogen. Gängige Lehrbücher aus dem Fachgebiet der Neurologie und die aktuellsten Guidelines zur Migränetherapie wurden ebenfalls als Quellen herangezogen.

**Resultate:** In der Auswertung der Therapierichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der American Headache Society und Canadian Headache Society sowie nachfolgender Metaanalysen und randomisiert kontrollierter Studien sind im deutschsprachigen Raum in der Akuttherapie der episodischen Migräne die Triptanderivate, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Dihydroergotamin, Diclofenac-Kalium und Phenazon Mittel erster Wahl. Zur Therapie der Begleitsymptome eignen sich die prokinetischen Antiemetika Metoclopramid und Domperidon.

Migräneprophylaktika erster Wahl sind Beta-Rezeptorenblocker, Flunarizin, Topiramate, Valproinsäure und OnabotulinumtoxinA (für die chronische Migräne). Als zweite Wahl bieten sich Amitriptylin, Venlafaxin, Acetylsalicylsäure, Naproxen und Candesartan an.

In der Kurzzeitprophylaxe der menstruationsassoziierten Migräne erhielt Frovatriptan die beste Evidenz, gefolgt von Naratriptan und Zolmitriptan. Rizatriptan erzielte die besten akuttherapeutischen Erfolge bei menstruationsassoziierten Beschwerden. In der Schwangerschaft dürfen zur Akuttherapie Paracetamol und Metoclopramid, nur im zweiten Trimenon Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen eingenommen werden. Zur Prophylaxe eignen sich Metoprolol, Propranolol, Amitriptylin, Venlafaxin und Magnesium.

Kontraindiziert sind Valproinsäure, Topiramate, Candesartan und Dihydroergotamin. In der Stillzeit wurde akuttherapeutisch das geringste Risiko für Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, Metoclopramid und Sumatriptan beschrieben, in prophylaktischer Hinsicht für Amitriptylin, Propranolol und Magnesium. Kontraindiziert ist Dihydroergotamin.

Unter den nichtmedikamentösen Verfahren empfehlen sich besonders Entspannungsverfahren wie die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, die PatientInnenbildung, Akupunktur, Biofeedback und die kognitive Verhaltenstherapie. Kombiniert mit schulmedizinischen Therapieoptionen steigert sich die Effizienz.

Mehrere neuromodulierende Behandlungsverfahren befinden sich in klinischer Erprobung. Unter den neuen medikamentösen Therapiemöglichkeiten könnten sich Calcitonin-gene-related peptide (CGRP) Rezeptor-Antagonisten, monoklonale CGRP-Antikörper und Ditane durchsetzen.

**Conclusio:** Man darf gespannt sein, welche neuen Erkenntnissen die Migränerforschung in den nächsten Jahren bringen wird und in welche Richtung sich die Forschungsergebnisse jener Medikamente, welche derzeit noch in laufenden Studien erprobt werden, entwickeln. Die Migräne, ein Krankheitsbild, welches die Menschen schon seit jeher beschäftigt, wird aber auch zukünftig im Fokus der Forschung stehen und vermutlich noch lange eine spannende, herausfordernde Erkrankung bleiben.

## Abstract

**Introduction:** Migraine is a disabling neurovascular primary headache disorder classified in the International Classification of Headache Disorders Version III- $\beta$  (ICHD-III- $\beta$ ) by the International Headache Society (IHS). The most common entities are migraine with and migraine without aura. Migraine headache is caused by functional brain alterations including disturbed hypothalamic homeostasis and activation of the trigeminovascular system. Neurotransmitters, neuropeptides and also hormones are involved in the pathophysiology of the disease.

**Methods:** A literature search was performed. References were identified through PubMed, Cochrane Library, Web of Science and UpToDate with appropriate MeSH-Terms. The references from identified articles were also viewed for relevant publications. Studies in German and English language published until May 2017 were considered. In addition, recently published guidelines and neurological textbooks served as sources.

**Results:** This review provides an organized approach to current evidence of medical and non-medical therapeutic options in acute and preventive treatment of the disease.

For acute migraine therapy in episodic migraine triptans, analgetic or antiphlogistic drugs achieved first class evidence. To treat accompanying symptoms such as nausea and emesis, prokinetic and antiemetic medication is recommended.

For preventive migraine treatment,  $\beta$ -adrenergic blockers, the calcium-channel blocker flunarizine, the antiepileptic drugs topiramate and valproic acid as well as onabotulinumtoxinA (for chronic migraine) represent therapeutic options in the first-line-therapy. The next level of recommendation includes amitriptyline, venlafaxine, acetylsalicylic acid, naproxen and candesartan. Frovatriptan is recommended for the short-term prevention and rizatriptan for the acute treatment in menstruation-related migraine. During pregnancy acute treatment options include paracetamol and metoclopramid. Metoprolol, propranolol, amitriptyline, venlafaxine and Magnesium can be administered for preventive treatment. Valproic acid, topiramate and dihydroergotamine are contraindicated. During lactation therapy with paracetamol or sumatriptan and metoclopramid is safe. Dihydroergotamin is contraindicated.

Effective non-pharmacological therapeutic strategies include progressive muscle relaxation, patients' education, acupuncture, biofeedback and cognitive-behavioral therapy. Efficacy can be raised, if pharmacological and non-pharmacological treatments are combined.

New invasive and non-invasive neuromodulation techniques are being explored at the moment. Calcitonin-gene-related peptides (CGRP) receptor antagonists, monoclonal CGRP-antibodies and the Ditans are promising new therapeutic targets.

**Conclusion:** Despite remarkable efforts over the past decade advance in migraine therapy was hard to achieve. There is, however, hope that some of the therapeutic approaches, which are currently under investigation, will turn out to become effective treatment options in the future.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>DAS KRANKHEITSBILD MIGRÄNE</b>	<b>4</b>
<b>3.1</b>	<b>Definition</b>	<b>4</b>
<b>3.2</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>4</b>
<b>3.3</b>	<b>Klassifikation nach IHS-Kriterien</b>	<b>6</b>
3.3.1	Migräne ohne Aura	9
3.3.2	Migräne mit Aura	9
3.3.3	Chronische Migräne	11
3.3.4	Migränekomplikationen	12
3.3.5	Wahrscheinliche Migräne	12
3.3.6	Episodische Syndrome, die mit Migräne assoziiert sein könnten	13
<b>3.4</b>	<b>Symptomatik und Pathophysiologie der einzelnen Migränephasen</b>	<b>14</b>
3.4.1	Prodromalphase	15
3.4.2	Auraphase	19
3.4.3	Kopfschmerzphase	24
3.4.4	Remissionsphase	33
<b>3.5</b>	<b>Genderaspekte: die Rolle der Sexualhormone</b>	<b>34</b>
<b>3.6</b>	<b>Genetische Ursachen</b>	<b>38</b>
<b>3.7</b>	<b>Triggerfaktoren</b>	<b>39</b>
<b>3.8</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>41</b>
3.8.1	Standardisiertes Interview, MIDAS-Score, VARS, HIT, MSQ	41
3.8.2	Kopfschmerztagebuch	42
3.8.3	Differentialdiagnose	42
<b>3.9</b>	<b>Verlauf und Prognose</b>	<b>42</b>

<b>4</b>	<b>MEDIKAMENTÖSE AKUTTHERAPIE DES MIGRÄNEANFALLS</b>	<b>44</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine Prinzipien und Therapieziele</b>	<b>44</b>
<b>4.2</b>	<b>Kriterien zur Beurteilung der Therapieeffizienz</b>	<b>45</b>
<b>4.3</b>	<b>Medikamentöse Therapiemöglichkeiten</b>	<b>47</b>
4.3.1	Triptane	48
4.3.2	Mutterkornalkaloide	61
4.3.3	Antiemetika	64
4.3.4	Analgetika und NSAR	68
4.3.5	Andere Substanzen	80
<b>4.4</b>	<b>Überblick der Evaluation und Wirksamkeit der verschiedenen Therapieformen</b>	<b>80</b>
<b>4.5</b>	<b>Analgetikainduziertes Schmerzgedächtnis</b>	<b>83</b>
<b>5</b>	<b>MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE DER EPISODISCHEN MIGRÄNE</b>	<b>85</b>
<b>5.1</b>	<b>Indikation und Behandlungsziele</b>	<b>85</b>
<b>5.2</b>	<b>Praktische Aspekte und Prinzipien</b>	<b>86</b>
<b>5.3</b>	<b>Kriterien zur Beurteilung der Therapieeffizienz</b>	<b>87</b>
<b>5.4</b>	<b>Betablocker</b>	<b>88</b>
<b>5.5</b>	<b>Flunarizin und Kalzium-Kanalblocker</b>	<b>91</b>
<b>5.6</b>	<b>Antikonvulsiva</b>	<b>91</b>
<b>5.7</b>	<b>Antidepressiva</b>	<b>95</b>
<b>5.8</b>	<b>Analgetika</b>	<b>98</b>
<b>5.9</b>	<b>Triptane</b>	<b>98</b>
<b>5.10</b>	<b>Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer und <math>\alpha</math>-Blocker</b>	<b>99</b>
<b>5.11</b>	<b>Pflanzliche Mittel, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel</b>	<b>99</b>
<b>5.12</b>	<b>Weitere Substanzen</b>	<b>101</b>
<b>5.13</b>	<b>Onabotulinumtoxin Typ A</b>	<b>102</b>

<b>5.14</b>	<b>Prophylaxe der Migräneaura</b>	<b>103</b>
<b>5.15</b>	<b>Überblick der Evaluation und Wirksamkeit der verschiedenen Therapieformen</b>	<b>103</b>
5.15.1	Mittel der ersten Wahl	104
5.15.2	Mittel der zweiten Wahl	106
5.15.3	Unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe	109
<b>6</b>	<b>NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIEMÖGLICHKEITEN</b>	<b>110</b>
<b>6.1</b>	<b>Akupunktur</b>	<b>113</b>
<b>6.2</b>	<b>Ausdauersport</b>	<b>114</b>
<b>6.3</b>	<b>Biofeedbackverfahren</b>	<b>115</b>
<b>6.4</b>	<b>Verhaltenstherapeutisch basierte Entspannungsverfahren</b>	<b>117</b>
6.4.1	Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson	117
<b>6.5</b>	<b>Psychotherapeutische Kopfschmerzbehandlung</b>	<b>118</b>
6.5.1	Kognitive Verhaltenstherapie	118
<b>6.6</b>	<b>Osteopathie</b>	<b>119</b>
<b>6.7</b>	<b>Craniosacral Therapie</b>	<b>120</b>
<b>6.8</b>	<b>Traditionell chinesische Medizin</b>	<b>121</b>
<b>6.9</b>	<b>Phytotherapie</b>	<b>122</b>
6.9.1	Mutterkraut ( <i>Tanacetum parthenium</i> )	122
6.9.2	Pestwurz ( <i>Petasites hybridus</i> )	123
6.9.3	Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	124
6.9.4	Hagebutte ( <i>Rosa canina</i> )	124
6.9.5	Weidenrindenextrakt ( <i>Salicis cortex</i> )	125
6.9.6	Ingwer ( <i>Zingiber officinalis</i> )	125
6.9.7	Pfefferminzöl ( <i>Menthae piperitae aetheroleum</i> )	126
6.9.8	Spanischer Pfefferextrakt ( <i>Capsaicin</i> )	127
<b>6.10</b>	<b>Kräftigungstherapie und Physiotherapie</b>	<b>128</b>
<b>6.11</b>	<b>PatientInnenbildung</b>	<b>129</b>
<b>7</b>	<b>MIGRÄNE IM LEBEN DER FRAU</b>	<b>131</b>

<b>7.1</b>	<b>„Menstruelle“ Migräne</b>	<b>133</b>
7.1.1	Rein menstruelle Migräne ohne Aura	133
7.1.2	Menstruationsassoziierte Migräne ohne Aura	133
7.1.3	Östrogenentzugskopfschmerz	134
7.1.4	Pathophysiologische Hintergründe der menstruellen Migräne	134
7.1.5	Spezielle akuttherapeutische Aspekte der menstruellen Migräne	135
7.1.6	Spezielle therapeutische Aspekte der Prophylaxe der menstruellen Migräne	136
<b>7.2</b>	<b>Kontrazeption</b>	<b>139</b>
<b>7.3</b>	<b>Kinderwunsch</b>	<b>141</b>
<b>7.4</b>	<b>Schwangerschaft</b>	<b>142</b>
7.4.1	Akuttherapeutische Möglichkeiten in der Schwangerschaft	145
7.4.2	Prophylaktische Möglichkeiten in der Schwangerschaft	147
<b>7.5</b>	<b>Stillzeit</b>	<b>149</b>
7.5.1	Akuttherapeutische Möglichkeiten in der Stillzeit	151
7.5.2	Prophylaktische Möglichkeiten während der Stillzeit	152
<b>7.6</b>	<b>Menopause und Hormonersatztherapie</b>	<b>153</b>
<b>7.7</b>	<b>Brustkrebs</b>	<b>156</b>
<b>8</b>	<b>ZUKUNFTSAUSSICHTEN</b>	<b>158</b>
<b>8.1</b>	<b>Neuromodulierende Behandlungsverfahren</b>	<b>158</b>
8.1.1	Nicht invasive Neurostimulation	159
8.1.2	Invasive Neurostimulation	165
8.1.3	Neuraltherapie und therapeutische Nervenblockaden	168
<b>8.2</b>	<b>Medikamentöse Therapeutika der Zukunft</b>	<b>169</b>
8.2.1	Neue Medikamente zur Akuttherapie	169
8.2.2	Neue Medikamente zur Migräneprophylaxe	178
<b>9</b>	<b>THERAPEUTISCHE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN</b>	<b>184</b>
<b>9.1</b>	<b>Stufenplan</b>	<b>185</b>
<b>9.2</b>	<b>Stratifizierte Therapie</b>	<b>186</b>
9.2.1	Behandlungsmaßnahmen in der Prodromalphase	186

9.2.2	Behandlung der leichten bis mittelschweren Migräneattacke	186
9.2.3	Behandlung der mittelschweren bis schweren Migräneattacke	187
9.2.4	Behandlung einer sehr langen Attacke mit Recurrence	187
<b>9.3</b>	<b>Behandlung von Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>187</b>
<b>9.4</b>	<b>Behandlung der Migräneattacke als Notfall</b>	<b>188</b>
<b>9.5</b>	<b>Behandlung des Status migränosus</b>	<b>188</b>
<b>9.6</b>	<b>Behandlungsstrategien in der Migräneprophylaxe</b>	<b>189</b>
<b>9.7</b>	<b>Fehlerquellen in der Therapieplanung</b>	<b>190</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSIO</b>	<b>192</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>193</b>

## Glossar und Abkürzungen

AAN	American Academy of Neurology
Abb.	Abbildung
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
ACh	Acetylcholin
AHS	American Headache Society
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Autogenes Training
ATP	Adenosintriphosphat
AVM	Arteriovenöse Malformation
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BOLD	blood oxygen level dependent signal, Blutoxygenspiegel-abhängig
BTX-A	OnabotulinumtoxinA
BVP	Blutvolumenpuls; blood volume pulse biofeedback
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
cCT	craniale Computertomographie
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
CHS	Canadian Headache Society
CNV	contingent negative variation, kontingente negative Variation
COX	Cyclooxygenase
CSD	Cortical Spreading Depression
CT	Computertomographie
DA	Ductus arteriosus Botalli
DC	direct current, Gleichstrom
DDM	1-O-n-Dodecyl-b-D-Maltopyranoside
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DHE	Dihydroergotamin
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EEG	Elektroencephalogramm
EFNS	European Federation of Neurological Societies

EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
ER <sup>+</sup> /PR <sup>+</sup>	Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor-positiv
ER <sup>-</sup> /PR <sup>-</sup>	Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor-negativ
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera (und so weiter)
EU	Europäische Union
FHM	familiäre hemiplegische Migräne
g	Gramm
GABA	γ-Aminobuttersäure
GBD	Global Burden of Disease
Ggl.	Ganglion
griech.	griechisch
Jhd.	Jahrhundert
h	Stunde(n) (hora(e))
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count
Hertz	Hz
HRT	hormone replacement therapy, Hormonersatztherapie
5-HT	Hydroxytryptamin
ICD-10	International Classification of Diseases
ICD-10 NA	International Classification of Diseases, Neurological Application
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
i.m.	intramuskulär
iNOS	induzierbarer Stickstoffmonoxid-Synthase Inhibitor
i.v.	intravenös
HF-rTMS	high frequency-rTMS
K <sup>+</sup>	Kalium
kg	Kilogramm
KOK	kombinierte oralen Kontrazeptiva
LC	Locus coeruleus
LF-rTMS	low frequency-rTMS
MAM	menstruationsassoziierte Migräne
MAO-A	Monoaminoxidase-A

MEG	Magnet-Encephaographie
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
mGluR <sub>5</sub>	metabotroper Glutamatrezeptor-5
min	Minute(n)
MM	menstruelle Migräne
mm	Millimeter
mm/min	Millimeter pro Minute
MRM	menstrually related migraine, menstruationsassoziierte Migräne
MRT	Magnetresonanztomographie
MÜK	Medikamentenübergebrauchskopfschmerz
N.	Nervus
n. Chr.	nach Christus
Na <sup>+</sup>	Natrium
Na/K-Pumpe	Natrium-Kalium-Pumpe
Ncl.	Nucleus
ng	Nanogramm
NKA	Neurokinin A
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nNOS	neuronaler Stickstoffmonoxid-Synthase Inhibitor
NNT	number needed to treat
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	N.-occipitalis-Stimulation
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
NTS	Nucleus tractus solitarius
OCMM	oral contraceptive-induced menstrual migraine, Östrogenentzugskopfschmerz
OCT	over the counter (rezeptfrei)
ÖGN	Österreichische Gesellschaft für Neurologie
OK	orale Kontrazeptiva
PACAP	pituitary adenylate cyclase-activating peptide
PAG	periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMM	pure menstrual migraine, reine menstruelle Migräne

PMR	progressive Muskelrelaxation
PMS	prämenstruelles Syndrom
PNS	peripheres Nervensystem
p.o.	per os
RCT	randomized controlled trial, randomisiert kontrollierte Studie
RID	relative infant dose (relative Dosis des Säuglings (mg/kg)/relative Dosis der Mutter (mg/kg))
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RVM	rostrale ventromediale Medulla oblongata
s.c.	subcutan
SKG	Schweizer Kopfwehgesellschaft
SNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
sog.	sogenannte
SP	Substanz P
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SSW	Schwangerschaftswoche
sTMS	single pulse transkranielle Magnetstimulation
supp.	Suppositorium
T <sub>1/2</sub>	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TCA	trizyklisches Antidepressivum
TCK	Trigeminocervikaler Komplex (TCC, trigeminocervical complex)
TCM	Traditionell chinesische Medizin
tDCS	transcranial direct current stimulation, transkranielle Gleichstromstimulation
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TIA	transitorische ischämische Attacke
T <sub>max</sub>	Eliminationshalbwertszeit im Plasma
TMS	transkranielle Magnetstimulation
tONS	transkutane Stimulation des N. occipitalis
TRPV1	transient receptor potential vanilloid type 1
tSNS	transkranielle supraorbitale Neurostimulation
tVNS	transkutane N. vagus Stimulation
u.a.	unter anderem
UK	United Kingdom

USA	United States of America
VAS	Visual Analogue Scale
v. Chr.	vor Christus
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
VKT	Vasokonstriktionstraining
vs.	versus (gegen)
WHO	World Health Organisation
YLD	Years lost to disability
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die ägyptische Kopfschmerztherapie nach Anleitung des Papyrus.	1
Abbildung 2: Abbildung von George Cruikshank aus dem 18. Jahrhundert, als Dämonen für die Migräne verantwortlich gemacht wurden.	1
Abbildung 3: Migräneprävalenz weltweit.	5
Abbildung 4: Years of life lived with disability (YLD) weltweit betreffend Migräne bei Männern und Frauen.	6
Abbildung 5: Klassifikation der Migräne nach der ICHD-III-β.	8
Abbildung 6: Appendix der ICHD-III-β.	8
Abbildung 7: Hypothese zur Initiierung des Kopfschmerzes in der Prodromalphase durch Hypothalamus und Hirnstamm.	16
Abbildung 8: Neurochemische Leitungsbahnen, die in trigeminothalamische Neurone konvergieren.	17
Abbildung 9: Aktivierungsmuster des Gehirns während der Prodromalphase.	18
Abbildung 10: Visionen der Hildegard von Bingen aus dem 12. Jahrhundert.	20
Abbildung 11: Mögliche Abbildung der visuellen Aura auf dem visuellen Cortex.	21
Abbildung 12: Nachweis der CSD während einer anstrengungsinduzierten visuellen Aura in der fMRT.	23
Abbildung 13: Anatomie neuronaler Leitungsbahnen des trigeminovaskulären Systems.	27
Abbildung 14: Direkt und indirekt deszendierende schmerzmodulierende Projektionen des trigeminovaskulären Systems.	28
Abbildung 15: Aktivierungsmuster des Gehirns während der Migränekopfschmerz=	29
Abbildung 16: Grafische Darstellung des Auftretens von Migräne mit Aura und der reinen menstruellen Migräne in Korrelation zum Östrogenspiegel.	36
Abbildung 17: Illustration des atemgesteuerten intranasalen Verabreichungssystems.	53
Abbildung 18: Gamma-Scintigraphie.	53
Abbildung 19: Headache Recurrence.	60
Abbildung 20: Ausdauersport zur Reduktion der Migränelast über ein (einfaches) Modell sozial-kognitiver Faktoren.	114
Abbildung 21: Mutterkraut ( <i>Tanacetum parthenium</i> ).	122
Abbildung 22: Petasites hybridus, Pestwurz.	123
Abbildung 23: Migräneinzidenz und weibliche Hormone während des Menstruationszyklus (A), Schwangerschaft (B) und während des gesamten Lebensspanne (C).	132
Abbildung 24: Korrelation der Hormonkonzentrationen und Migränefrequenz während des Menstruationszyklus.	134
Abbildung 25: Veränderung der Hormonspiegel am Beispiel der kontinuierlichen Verabreichung von 0,120 mg Etonogestrel und 15 µg Ethinylestradiol über den Vaginalring mit anschließender Gabe eines Östrogenpatches (0,075 mg Östrogen).	140

**Abbildung 26: Platzierung der tSNS-Elektrode.**

**164**

**Abbildung 27: Vorgehensweise nach dem Stufenplan.**

**185**

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Vergleichender Überblick der Wirksamkeitsbeurteilung der aktuellen Guidelines in der Migränebehandlung.</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 2: Triptane zur Behandlung akuter Migräneattacken. Reihenfolge nach Jahr der Erstzulassung.</b>	<b>48</b>
<b>Tabelle 3: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede der Triptane.</b>	<b>49</b>
<b>Tabelle 4: Mutterkornalkaloide zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>62</b>
<b>Tabelle 5: Antiemetika zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>65</b>
<b>Tabelle 6: Analgetika, NSAR und Coxibe zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>68</b>
<b>Tabelle 7: Acetylsalicylsäure zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>71</b>
<b>Tabelle 8: Paracetamol zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>72</b>
<b>Tabelle 9: Ibuprofen zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>74</b>
<b>Tabelle 10: Ketoprofen zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>74</b>
<b>Tabelle 11: Metamizol zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>76</b>
<b>Tabelle 12: Coxibe zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>76</b>
<b>Tabelle 13: Diclofenac zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>77</b>
<b>Tabelle 14: Naproxen zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>79</b>
<b>Tabelle 15: Phenazon zur Behandlung der akuten Migräneattacke.</b>	<b>79</b>
<b>Tabelle 16: Kopfschmerzlinderung und Kopfschmerzfreiheit nach 2 und 24 Stunden und Recurrence Rate der Akutmedikamente in Prozent der PatientInnen und NNT (number needed to treat).</b>	<b>81</b>
<b>Tabelle 17: Betablocker in der Migräneprophylaxe.</b>	<b>89</b>
<b>Tabelle 18: Antikonvulsiva zur Migräneprophylaxe.</b>	<b>94</b>
<b>Tabelle 19: Antidepressiva zur Migräneprophylaxe.</b>	<b>97</b>
<b>Tabelle 20: Migräneprophylaktika der 1. Wahl.</b>	<b>104</b>
<b>Tabelle 21: Migräneprophylaktika der 2. Wahl.</b>	<b>107</b>
<b>Tabelle 22: Überblick (etablierter) nichtmedikamentöser Behandlungsmethoden der Migräne.</b>	<b>110</b>
<b>Tabelle 23: Medikamentöse Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne in der Schwangerschaft.</b>	<b>143</b>
<b>Tabelle 24: Medikamentöse Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne in der Stillzeit.</b>	<b>150</b>
<b>Tabelle 25: Neuromodulierende Behandlungsverfahren in der Migränetherapie.</b>	<b>158</b>
<b>Tabelle 26: Übersicht der neuen pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten für akute Migräneattacken.</b>	<b>169</b>
<b>Tabelle 27: Neue pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten in der Migräneprophylaxe.</b>	<b>178</b>

# 1 Einleitung

Das Krankheitsbild der Migräne ist keine Erkrankung der modernen Zeit, vielmehr plagten der Migränekopfschmerz und seine Begleitsymptome die Menschen seit vielen Jahrhunderten. Im Verlauf der Geschichte rankten sich vielzählige Theorien um die Gründe und Ursachen der Migräne, genauso ausgefallen waren die Therapieansätze. Der Kopfschmerz wurde etwa durch den Zorn der Götter, die Verstopfung der Sinne oder von Dämonen verursacht. So zum Beispiel bestand die ägyptische Kopfschmerztherapie darin, ein Krokodil mit Getreide im Maul um den Kopf des Leidenden zu binden, wie es auf einem Papyrus bereits 1550 vor Christus geschrieben stand. Auf diesem Dokument fand sich die erste Beschreibung eines Migräneanfalls. (1)



**Abbildung 1: Die ägyptische Kopfschmerztherapie nach Anleitung des Papyrus.**

Kopfschmerzgeplagte bekamen mit Leinen, auf dem die Namen der Götter geschrieben standen, ein Krokodil mit Getreide im Maul umgebunden. Übernommen von Göbel 2012 (1).

Auch Hippokrates (4. Jhd. v. Chr.), Aretaios von Kappadokien (1. Jhd. v. Chr.) und Galen beschäftigten sich mit der Phänomenologie der Migräne und machten sich Gedanken zu dessen Therapie. Aretaios prägte den Begriff der *Heterocranie*, Galen führte die Bezeichnung der *Hemicrania* ein und entwickelte Therapien auf Basis seiner Säftelehre – die Migräne sei bedingt durch einen Überschuss aggressiver gelber Galle, die Konsequenz waren Einläufe und Brechmittel. Auch Hildegard von Bingen (12. Jhd. n. Chr.) beschrieb in ihren Schriften Migräneanfälle mit Aura.



**Abbildung 2: Abbildung von George Cruikshank aus dem 18. Jahrhundert, als Dämonen für die Migräne verantwortlich gemacht wurden.**

Übernommen von Göbel 2012 (1).

Im 17. Jhd. n. Chr. schließlich thematisierte Thomas Willis die Theorie der vaskulären Migränegenerierung und Koffein wurde als Therapiemöglichkeit angewandt. Hubert Airy (19. Jhd.), Karl Lashley und Aristides Leão (20. Jhd.) erforschten und illustrierten die Charakteristiken der (visuellen) Migräneaura. (1,2)

Nachdem sich im 19. Jhd. die ersten Ansätze zur neurogenen Migränetheorie entwickelten, die von da an weiterverfolgt wurde, entbrannten Kontroversen zwischen Verfechtern der vaskulären und Anhängern der neurogenen Migränetheorie und Ergotalkaloide fanden ihren Einsatz in der Migränetherapie (1,2).

Der Durchbruch gelang schließlich den Schmerzforschern Graham und Wolff, die die erste richtige klinische-experimentelle Migränestudie durchführten und somit das Fundament für die heutige Migräneforschung legten. Gemeinsam mit einem anderen Kollegen identifizierte Wolff die schmerzempfindlichen Strukturen des Gehirns. (2)

In weiterer Folge wurden Kopfschmerzkliniken, nationale und internationale Kopfschmerzgesellschaften gegründet und die Migräneforschung explodierte. Genetische, vaskuläre, neuronale, molekularbiologische und epidemiologische Aspekte werden heute bis ins kleinste Detail erforscht und durch ein breiteres Verständnis der pathophysiologischen Migräneprozesse einige mögliche neue Therapeutika entwickelt und bereits etablierte (re-)evaluiert.

In den letzten Jahrzehnten hat die Komplexität und vor allem die Anzahl an Literatur zum Thema Migräne erheblich zugenommen, sodass es schwierig ist, sich einen Überblick über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu verschaffen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen daher der aktuelle Stand der Forschungsergebnisse hinsichtlich der pathophysiologischen Erkenntnisse und die darauf basierenden medikamentösen und alternativen Therapiemöglichkeiten der Migräne im Akutfall sowie deren prophylaktischen Therapieoptionen diskutiert und zusammengefasst werden. Dabei wird auch ein besonderes Augenmerk auf die unterschiedlichen Aspekte der weiblichen Lebensphasen gelegt.

## **2 Material und Methoden**

Eine Literaturrecherche mittels der Datenbanken PubMed, Cochrane Library, Web of Science und UpToDate wurde durchgeführt. Die Suche erfolgte anhand passender MeSH-Terms und im Freitext. Studien in englischer und deutscher Sprache wurden eingeschlossen, die bis zum Mai 2017 publiziert wurden. Dabei wurde auch die Referenzliste von ausgewählten Studien berücksichtigt und auf weitere relevante Studien durchsucht. Gängige Lehrbücher aus dem Fachgebiet der Neurologie und die aktuellsten Guidelines zur Migränetherapie wurden ebenfalls zur Bearbeitung herangezogen.

## **3 Das Krankheitsbild Migräne**

### **3.1 Definition**

Die Migräne ist eine neurobiologisch bedingte Funktionsstörung des Gehirns, der Dura und deren Blutgefäßen (3) und gekennzeichnet durch attackenweise wiederkehrende heftige, meist einseitig pulsierend-pochende Kopfschmerzen, welche bei körperlicher Aktivität an Intensität zunehmen. Bei einem Drittel der PatientInnen sind die Kopfschmerzen holokraniell lokalisiert. Bestehen die Schmerzen einseitig, können diese während einer Attacke (selten) oder von Attacke zu Attacke die Seite wechseln.

Typische vegetative Störungen wie Appetitlosigkeit (fast immer), Nausea (80%), Emesis (40-50%), Photophobie (60%), Phonophobie (50%) und Osmophobie (10%) können den Migräneschmerz begleiten. Zusätzlich kann der Kopfschmerz durch eine sogenannte Aura angekündigt werden. Darunter versteht man fokale neurologische Reiz- und Ausfallssymptome wie zum Beispiel Augenflimmern, Flimmerskotome, Fortifikationen, Aphasie und einseitige Sensibilitätsstörungen oder auch Paresen.

Die Dauer einer Migräneattacke beträgt definitionsgemäß 4-72 Stunden. (4)

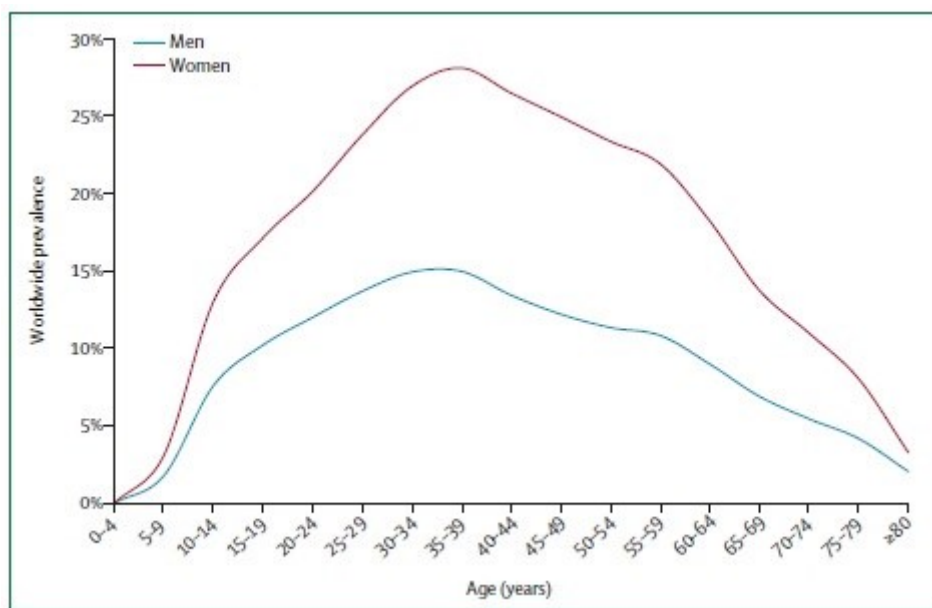
### **3.2 Epidemiologie**

Die Migräne zählt gemeinsam mit dem Spannungskopfschmerz zu den häufigsten primären Kopfschmerzerkrankungen (5). Laut WHO (World Health Organisation) leiden weltweit ca. 11% der Erwachsenen (18-65 Jahre) an Migräne, wobei Frauen drei Mal häufiger betroffen sind. Am höchsten ist die Prävalenz in Europa mit 14,6% und am niedrigsten in Afrika mit 4%. (6) Andere Studien ergeben ähnliche Ergebnisse. Lampl et al. ermittelten 2003 die Ein-Jahres-Prävalenz in Österreich. Diese betrug für erwachsene Österreicher (15 Jahre und älter) insgesamt 10,2%. In der weiblichen Population ergab sich eine Prävalenz von 13,8%, bei den Männern 6,1%. (7)

Stovner et al. ermittelten 2010 in einer Metaanalyse die Ein-Jahres-Prävalenz für Europa aus insgesamt 67 epidemiologischen Studien, davon untersuchten 33 Studien alle Altersklassen, 14 Kinder und Jugendliche und 2 über 65-Jährige. Es ergibt sich eine Prävalenz für Erwachsene von 14,7% (8% bei Männern und 17,6% bei Frauen). Bei Kindern und Jugendlichen war die Prävalenz mit 9,2% gesamt niedriger (5,2% bei Jungen und 9,1% bei Mädchen). Anzumerken ist, dass die meisten Studien, aus denen dieser Wert ermittelt wurde, nur die Diagnosen „Migräne ohne Aura“ und „Migräne mit Aura“

berücksichtigt haben. Würde man die „Wahrscheinliche Migräne“ und andere Subgruppen miteinbeziehen, würde sich der Prozentsatz vervielfachen. (8)

Dies bestätigen zwei aktuelle Studien. Zebenholzer et al. ermittelten die Prävalenz von Migräne in acht spezialisierten Kopfschmerzambulanzen in Österreich und kamen zu einem Ergebnis von 49% (9). Steiner et al. erhoben die Prävalenz aus neun europäischen Ländern und geben 36,6% für Migräne an (43,6% unter Frauen, 26,9% unter Männern), davon entfallen 22,2% auf definitive Migräne und 14,3% auf wahrscheinliche Migräne (10). Die Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz der Migräne werden ab dem Pubertätsalter sichtbar und verdeutlichen sich bis zum 30.-39. Lebensjahr, wo sie bei Frauen und Männern ihren Höhepunkt erreicht (siehe Abbildung 3) (11).



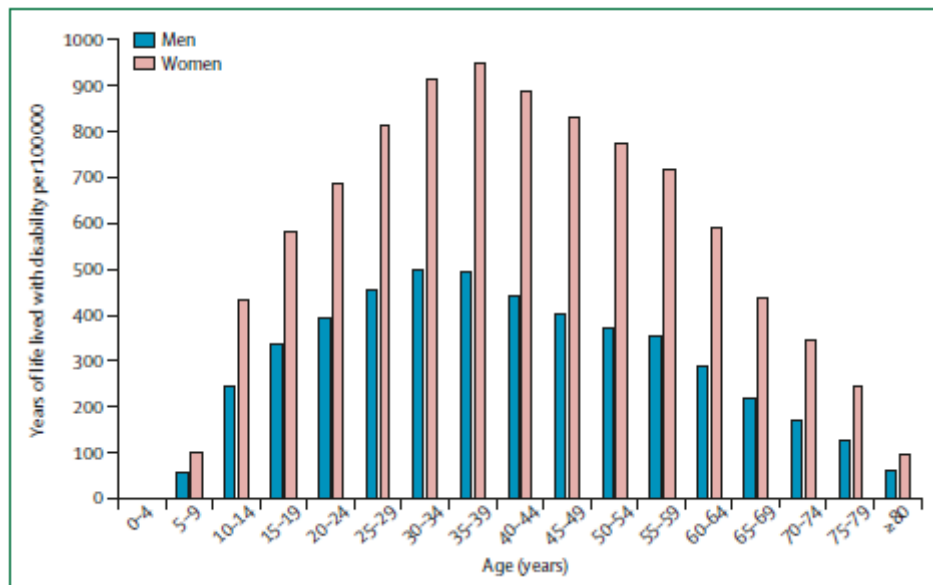
**Abbildung 3: Migräneprävalenz weltweit.**

Vetvik et al. (11) werteten die Daten der Global Burden of Disease Study 2015 (12) aus.

Bezüglich des Ersterkrankungsalters liegt mit 30% der Gipfel des Krankheitsbeginns zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr. Unter dem 5. Lebensjahr wurde so gut wie keine Migräneerkrankung beobachtet. 19% sind zum ersten Mal zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr betroffen, 18% zwischen dem 21. und 25. Lebensjahr und 23% zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr. Nur mehr 5% erkranken im Alter von 36 bis 40. Eine Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr ist sehr selten. (1)

Im Report der Global Burden of Disease (GBD) Study 2015 rangiert die Migräne, betreffend den Grund für Behinderung gemessen in durch Behinderung verlorene

Lebensjahre (YLD - years of life lived with disability), auf Platz sieben weltweit, in Westeuropa auf Platz fünf. Unter Männern belegt die Migräne diesbezüglich Platz acht, unter Frauen Platz vier. (12) Die folgende Abbildung 4 veranschaulicht die unterschiedliche Betroffenheit von Männern und Frauen bezüglich der YLD.



**Abbildung 4: Years of life lived with disability (YLD) weltweit betreffend Migräne bei Männern und Frauen.**

Vetvik et al. (11) werteten die Daten der Global Burden of Disease Study 2015 (12) aus.

### 3.3 Klassifikation nach IHS-Kriterien

Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society, IHS) wurde im Jahre 1982 gegründet und hat es sich zum Ziel gemacht, eine übersichtliche, international gültige Klassifikation aller primären und sekundären Kopfschmerzerkrankungen, kranialer Neuralgien und Gesichtsschmerzen zu erarbeiten, welche sowohl die Kommunikation und Zusammenarbeit unter Kopfschmerzforschern und Vergleichbarkeit von Studien erleichtern als auch im klinischen Alltag zur präzisen Diagnosefindung dienen sollte. Im Jahre 1988 wurde erstmalig eine Kopfschmerzklassifikation publiziert, die *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain, 1st edition* (ICHD-1). Diese wurde von allen nationalen Kopfschmerzgesellschaften übernommen. Eine zweite überarbeitete Auflage erschien im Jahre 2004. Außerdem hat die WHO ebendiese Klassifikation übernommen und in der ICD-10 (International Classification of Diseases) sowie in der ICD-10 NA (NA: Neurological Application) berücksichtigt, sodass die in der

klinischen Praxis übliche Kodierung mit der ICHD-II (International Classification of Headache Disorders) übereinstimmt. (13)

Mittlerweile existiert eine beta-Version der dritten Auflage der ICHD, welche 2013 publiziert wurde. Obwohl es sich hierbei um eine beta-Version handelt, verweist der Vorsitzende des Komitees ausdrücklich daraufhin, trotzdem die Kriterien der verbesserten ICHD-III beta zu verwenden. Der Grund für die verzögerte Veröffentlichung der Finalversion der ICHD-III-beta besteht darin, dass diese sich noch in einer Testphase befindet und mit der im Jahr 2018 erscheinenden ICD-11 der WHO synchronisiert werden soll. (14)

Grundsätzlich wird die Migräne in zwei Hauptsubtypen unterteilt: die Migräne ohne Aura und die Migräne mit Aura. Weitere vier Hauptgruppen (Chronische Migräne, Migränekomplikationen, Wahrscheinliche Migräne und Episodische Syndrome, welche mit Migräne assoziiert sein könnten) werden beschrieben und in weitere Subgruppen unterteilt. Im Folgenden werden die vielfältigen Migränemanifestationen genauer erläutert. (15)

## Classification

ICHD-3 code	Diagnosis
<b>I.</b>	<b>Migraine</b>
1.1	Migraine without aura
1.2	Migraine with aura
1.2.1	Migraine with typical aura
1.2.1.1	Typical aura with headache
1.2.1.2	Typical aura without headache
1.2.2	Migraine with brainstem aura
1.2.3	Hemiplegic migraine
1.2.3.1	Familial hemiplegic migraine (FHM)
1.2.3.1.1	Familial hemiplegic migraine type 1 (FHM1)
1.2.3.1.2	Familial hemiplegic migraine type 2 (FHM2)
1.2.3.1.3	Familial hemiplegic migraine type 3 (FHM3)
1.2.3.1.4	Familial hemiplegic migraine, other loci
1.2.3.2	Sporadic hemiplegic migraine
1.2.4	Retinal migraine
1.3	Chronic migraine
1.4	Complications of migraine
1.4.1	Status migrainosus
1.4.2	Persistent aura without infarction
1.4.3	Migrainous infarction
1.4.4	Migraine aura-triggered seizure
1.5	Probable migraine
1.5.1	Probable migraine without aura
1.5.2	Probable migraine with aura
1.6	Episodic syndromes that may be associated with migraine
1.6.1	Recurrent gastrointestinal disturbance
1.6.1.1	Cyclical vomiting syndrome
1.6.1.2	Abdominal migraine
1.6.2	Benign paroxysmal vertigo
1.6.3	Benign paroxysmal torticollis

Abbildung 5: Klassifikation der Migräne nach der ICHD-III-β (15).

<b>A1.</b>	<b>Migraine</b>
A1.1	Migraine without aura
A1.1.1	Pure menstrual migraine without aura
A1.1.2	Menstrually related migraine without aura
A1.1.3	Non-menstrual migraine without aura
A1.2	Migraine with aura (alternative criteria)
A1.2.1	Migraine with typical aura (alternative criteria)
A1.3	Chronic migraine (alternative criteria)
A1.3.1	Chronic migraine with pain-free periods
A1.3.2	Chronic migraine with continuous pain
A1.4	Complications of migraine
A1.4.5	Migraine aura status
A1.6	Episodic syndromes that may be associated with migraine
A1.6.4	Infantile colic
A1.6.5	Alternating hemiplegia of childhood
A1.6.6	Vestibular migraine

Abbildung 6: Appendix der ICHD-III-β (15).

### 3.3.1 Migräne ohne Aura

*Früher verwendete Begriffe:* Einfache Migräne, Hemikranie

*Englisch:* common migraine

Hierbei handelt es sich um eine wiederkehrende Kopfschmerzkrankung. Die diagnostischen Kriterien beinhalten:

- Dauer der Attacke: 4-72 Stunden
- Mindestens zwei der folgenden Kopfschmerzcharakteristiken
  - unilaterale Lokalisation
  - pulsierende Qualität
  - moderate bis starke Intensität
  - Verschlimmerung bei körperlicher Routineaktivität (Gehen, Stiegensteigen) und dessen Vermeidung
- Während der Kopfschmerzattacke tritt zumindest eins der folgenden Phänomene auf:
  - Nausea und/oder Emesis
  - Photophobie und Phonophobie

Treten mindestens fünf Attacken auf, die die beschriebenen Kriterien erfüllen und liegt ein normaler neurologischer Befund vor, so spricht man von einer Migräne ohne Aura.

Die Migräne ohne Aura ist oft sehr eng mit der menstruellen Migräne vergesellschaftet. Da noch Unklarheit darüber besteht ob diese eine eigene Entität darstellt, werden die Kriterien dazu in der Appendix der ICHD-III gelistet. (15) In dem gesonderten Kapitel 7.1 wird noch genauer darauf eingegangen.

### 3.3.2 Migräne mit Aura

*Früher verwendete Begriffe:* Migraine accompagnée, ophtalmische, hemiparästhetische, hemiplegische oder aphasische Migräne, komplizierte Migräne

*Englisch:* migraine with aura

Im Gegensatz zur Migräne ohne Aura stehen hier die vielfältigen Auraphänomene im Vordergrund, welche dem Kopfschmerz vorausgehen. Sämtliche Symptome treten unilateral auf und sind vollständig reversibel.

Die diagnostischen Kriterien sind erfüllt, wenn mindestens zwei Attacken mit den folgenden Merkmalen auftreten:

- Mindestens ein oder mehr der folgenden reversiblen neurologischen Symptome:
  - visuelle Aura (Fortifikationen, Skotome)
  - sensible Aura (Parästhesien, Taubheitsgefühl)
  - Sprach- und Sprechstörungen (Aphasie, Dysarthrie)
  - motorische Aura (z.B. Halbseitenlähmung)
  - den Hirnstamm betreffende Aura
  - retinale Aura (Augenflimmern, Lichtblitze, Skotome, Blindheit)
- Mindestens zwei der folgenden Charakteristiken:
  - Mindestens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über mehr als 5 Minuten und/oder zwei oder mehr Symptome treten in Folge auf.
  - Jedes Aurasymptom dauert 5-60 Minuten.
  - Mindestens ein Aurasymptom ist unilateral.
  - Auf die Aura folgt innerhalb von 60 Minuten der Kopfschmerz oder die Aura wird bereits vom Kopfschmerz begleitet. (15)

Unter dem Überbegriff „Migräne mit Aura“ laufen noch einige Subtypen. Diese werden im Folgenden beschrieben, wobei die bereits gelisteten Kriterien auch für die folgenden Subtypen gelten, es sei denn, es werden gesonderte Merkmale beschrieben.

### **Migräne mit typischer Aura**

Die Aura besteht nur aus den ersten drei der oben genannten Auraphänomenen. Bei der **typischen Aura mit Kopfschmerz** begleitet oder folgt der Aura innerhalb von 60 Minuten der Kopfschmerz, welcher migränetypisch sein kann, aber nicht muss. Im Gegensatz dazu fehlt jeglicher Kopfschmerz bei der **typischen Aura ohne Kopfschmerz**. (15)

### **Migräne mit Hirnstammaura**

*Früher verwendete Begriffe:* Basilarismigräne, Migräne vom Basilaristyp, Basilarisarterienmigräne

Die reversiblen Aurasymptome müssen eindeutig dem Hirnstamm zuzuordnen sein, wobei eine motorische Schwäche oder retinale Symptome gegen diese Diagnose sprechen. Zu den

Hirnstammsymptomen zählen Dysarthrie, Vertigo, Tinnitus, Hypakusis, Diplopie, Ataxie und Bewusstseinsstörungen. (15)

### **Hemiplegische Migräne**

*Früher verwendete Begriffe:* Migräne mit Aura, die eine motorische Schwäche einschließt

Die Aura besteht sowohl aus einer vollständig reversiblen motorischen Schwäche als auch aus vollständig reversiblen visuellen und sensiblen Symptomen und/oder Sprach- und Sprechstörungen. Die motorischen Symptome können bis zu 72 Stunden andauern.

Hat ein Verwandter ersten oder zweiten Grades ebenfalls Migräneattacken mit motorischer Schwäche, spricht man von einer **familiären hemiplegischen Migräne (FHM)**. Diese kann man noch mal in 4 Gruppen unterteilen. **FHM Typ 1, Typ 2** und **Typ 3** weisen jeweils eine bestimmte Genmutation auf, beim **vierten Typ** wurde noch keine spezifische Mutation identifiziert.

Die **sporadische hemiplegische Migräne** entspricht den gleichen klinischen Merkmalen der FHM, allerdings gibt es keine positive Familienanamnese. (15)

### **Retinale Migräne**

Die retinale Migräne ist eine sehr seltene Erkrankung, gekennzeichnet durch wiederholte reversible Attacken monokulärer Sehstörungen (z. B. Augenflimmern, Skotome oder Blindheit), die mit einem Migränekopfschmerz assoziiert sind (15).

### **3.3.3 Chronische Migräne**

Eine chronische Migräne besteht, wenn der Kopfschmerz (dazu zählen sowohl Spannungskopfschmerz als auch Migränekopfschmerz) an mindestens 15 Tagen oder mehr pro Monat für mehr als 3 Monate auftritt. An mindestens 8 Tagen pro Monat muss der Kopfschmerz die wesentlichen Charakteristika eines typischen Migränekopfschmerzes aufweisen.

In den meisten Fällen resultiert eine chronische Migräne aus Medikamentenübergebrauch. Nach Absetzen der Medikamente werden ca. 50% der Patienten einem Subtyp der episodischen Migräne zugeordnet. Bessert sich die Symptomatik nach Medikamentenentzug nicht, bleibt die Diagnose chronische Migräne bestehen. (15)

### **3.3.4 Migränekomplikationen**

#### **Status migraenosus**

Es handelt sich um eine stark beeinträchtigende Migräneattacke, die mehr als 72 Stunden andauert (15).

#### **Persistierende Aura ohne Hirninfarkt**

Persistieren ein oder mehrere Aurasymptome für eine Woche oder länger ohne dass in der Bildgebung ein Hirninfarkt nachgewiesen werden kann, spricht man von einer persistierenden Aura ohne Hirninfarkt. Oft sind diese Symptome bilateral und dauern Monate oder sogar Jahre an. (15)

#### **Migränöser Infarkt**

Die Diagnose migränöser Infarkt wird gestellt, wenn ein oder mehrere Aurasymptome länger als eine Stunde andauern und wenn während genau dieser Migräneattacke mit Aura ein Hirninfarkt auftritt. Die ischämische Läsion muss in einem relevanten Hirnareal mittels radiologischer Untersuchungen nachgewiesen und eine mögliche andere Ursache für den Hirninfarkt ausgeschlossen werden können. (15)

Einige Studien belegen ein zweifach erhöhtes Risiko für PatientInnen mit Migräne mit Aura, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Hierbei handelt es sich aber per definitionem nicht um einen migränösen Infarkt. Die Mechanismen für das erhöhte Risiko sind noch unklar. Bei der Migräne ohne Aura hingegen konnte keine Assoziation zum ischämischen Infarkt hergestellt werden. (15,16)

#### **Zerebrale Krampfanfälle, durch Migräneaura getriggert**

Hierbei handelt es sich um epileptische Anfälle, die während oder bis zu einer Stunde nach einer Migräneattacke mit Aura auftreten. Dieses seltene Phänomen wird auch als *Migralepsie* bezeichnet. (15)

### **3.3.5 Wahrscheinliche Migräne**

*Früher verwendete Begriffe:* Migräneartige Störung

In dieser Gruppe wird zwischen der **wahrscheinlichen Migräne ohne Aura** und der **wahrscheinlichen Migräne mit Aura** unterschieden. Hierzu zählen sämtliche Symptomkonstellationen, welche alle notwendigen Kriterien einer Migräne bis auf eines erfüllen und deshalb nicht eindeutig zugeordnet werden können. (15)

### **3.3.6 Episodische Syndrome, die mit Migräne assoziiert sein könnten**

*Früher verwendete Begriffe:* Periodische Syndrome in der Kindheit

Diese Krankheitsgruppen treten in der Regel bei PatientInnen auf, die bereits unter einer Migräne mit oder ohne Aura leiden oder eine erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen, eine solche zu entwickeln.

#### **Wiederkehrende gastrointestinale Störungen**

*Früher verwendete Begriffe:* chronische Bauchschmerzen, funktionelle Bauchschmerzen, funktionelle Dyspepsie, Reizdarmsyndrom

Beim **zyklischen Erbrechen** kommt es zu wiederkehrenden, episodischen Attacken sehr starker Übelkeit und Erbrechen in vorhersagbaren Zeitabständen. Die Attacken können von Blässe und Lethargie begleitet werden. Zwischen den Attacken herrscht komplette Beschwerdefreiheit. Während einer Attacke übergeben sich die PatientInnen mindestens vier Mal pro Stunde und diese dauert mindestens eine Stunde bis zu 10 Tage.

Das Krankheitsbild der **abdominellen Migräne** ist gekennzeichnet durch episodisch auftretende mittellinienbetonte, periumbilicale oder diffuse Bauchschmerzen von mittlerer bis starker Intensität und dumpfer Qualität. Die Attacken sind verbunden mit vasomotorischen Symptomen, Appetitlosigkeit, Nausea, Emesis oder Blässe mit dunklen Ringen unter den Augen und dauern 2-72 Stunden. Kopfschmerzen treten nicht auf. Zwischen den Episoden besteht Beschwerdefreiheit.

Diese Zustandsbilder werden vor allem in der Kindheit beobachtet. Die meisten Kinder, die unter einer abdominalen Migräne leiden, entwickeln im späteren Leben einen Migränekopfschmerz. (15)

### **Benigner paroxysmaler Schwindel**

Es treten ohne Vorwarnung wiederkehrende kurze Schwindelattacken auf, die mit Nystagmus, Ataxie, Erbrechen, Blässe oder Ängstlichkeit assoziiert sein können und sich nach Minuten oder Stunden spontan wieder zurückbilden. Betroffen sind ansonsten gesunde Kinder. (15)

### **Benigner paroxysmaler Torticollis**

Dieses Krankheitsbild kann sich bei Kindern oder Kleinkindern bereits ab dem ersten Lebensjahr manifestieren und ist gekennzeichnet durch monatlich wiederkehrende Episoden einer Kopfschiefelage mit oder ohne leichter Rotation, begleitet von Blässe, Reizbarkeit, Malaise, Erbrechen oder Ataxie. Die Remission erfolgt nach Minuten oder Tagen spontan. (15)

## **3.4 Symptomatik und Pathophysiologie der einzelnen Migränephasen**

Eine Migräneattacke kann in bestimmten Phasen ablaufen, beginnend mit der sogenannten *Prodromalphase* oder *Vorbotenphase*, gefolgt von einer *Auraphase*, einer *Kopfschmerzphase* und mit einer *Remissions-* oder *Rückbildungsphase* abschließen. Die Zeit zwischen den einzelnen Phasen wird als *Migräneintervall* bezeichnet. Diese Phasen können in der genannten Reihenfolge ablaufen, es können aber auch welche ausbleiben. Dies ist von PatientIn zu PatientIn und auch von Attacke zu Attacke variabel.

Besonders charakteristisch in allen Phasen ist ein allmähliches Zunehmen und allmähliches Abnehmen der neurologischen Symptome. Ebenfalls besonders bezeichnend für die Migräne im Gesamten ist das wiederkehrende anfallsartige Auftreten. (1)

Die der Migräne zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen erweisen sich als sehr komplex und vielschichtig und sind noch nicht geklärt. An vielen verschiedenen Erklärungsansätzen wird intensiv geforscht. In der facettenreichen Neurobiologie der Migräneentstehung sind neben einer genetischen Komponente in einigen neuroanatomischen Strukturen verschiedene Neurotransmitter, Neuropeptide und neurophysiologische Prozesse involviert. Im Rahmen einer Migräneattacke kommt es zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität und der cerebralen Durchblutung und zu einer sterilen neurovaskulären Entzündung. (17)

### 3.4.1 Prodromalphase

#### 3.4.1.1 Symptomatik der Prodromalphase

Abhängig vom Studiendesign erleben 30-80% aller MigränepatientInnen eine Vorbotenphase mit psychovegetativen Funktionsstörungen zwei Tage bis ein bis zwei Stunden vor der eigentlichen Kopfschmerzphase bzw. Auraphase. Frauen sind häufiger betroffen. (18) Am häufigsten wird von Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Phonophobie, vermehrtem Gähnen, erhöhter Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Nackensteifigkeit und Übelkeit berichtet. Außerdem können innere Unruhe, Lichtempfindlichkeit, Verlangen nach bestimmten Nahrungsmitteln oder Hunger und gastrointestinale Symptome auftreten und eine noch viel größere Bandbreite an kognitiven und physischen Symptomen.

Es gilt, die sogenannten Prodromi nicht mit Auraphänomenen oder Triggerfaktoren zu verwechseln.

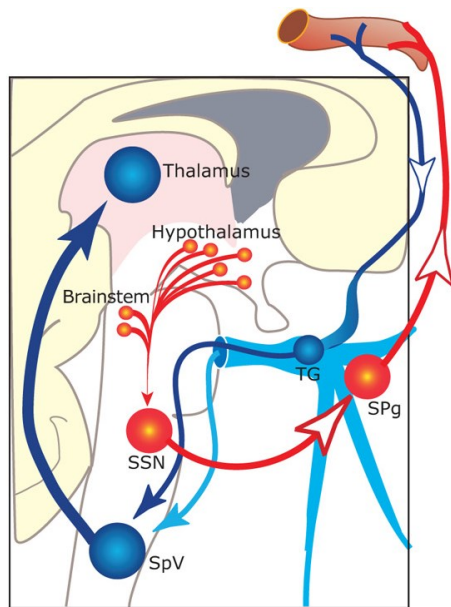
Zudem ist es wichtig, diese vorwarnenden Symptome ernst zu nehmen, da der Großteil der PatientInnen durch diese das Eintreten des Kopfschmerzes bis zu 12 Stunden zuvor korrekt voraussagen kann. Nun bedarf es weiterer Studien mit dieser PatientInnengruppe, um herauszufinden, ob eine therapeutische Intervention während der Prodromalphase zuverlässig dem Kopfschmerz vorbeugen kann, denn diese früheste klinische Phase der Migräne würde sich als günstiges Therapiefenster anbieten, um neue Therapiestrategien zu entwickeln. (19)

#### 3.4.1.2 Pathophysiologie der Prodromalphase

Für die Symptome in der Prodromalphase werden Fehlfunktionen des **Hypothalamus**, des **Hirnstamms**, des **limbischen Systems** und des **Cortex** angenommen sowie eine gesteigerte **dopaminerge Aktivität** (17).

Im Wesentlichen bestehen zwei Hypothesen, wie die Neurone aus Hypothalamus und Hirnstamm den Kopfschmerz triggern können. Zum einen wird angenommen, dass hypothalamische Neurone auf Veränderungen in der physiologischen und emotionalen Homöostase durch Aktivierung meningealer Nozizeptoren reagieren, indem die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus zugunsten des letzteren gestört wird. Dadurch werden Acetylcholin (ACh), vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und Stickstoffmonoxid (NO) aus postganglionären parasympathischen Neuronen des Ggl. sphenopalatinum

freigesetzt, was zur Dilatation intrakranieller Blutgefäße, Plasmaextravasation und Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren führt. Dies wird in der folgenden Grafik (Abbildung 7) gut veranschaulicht. (17)



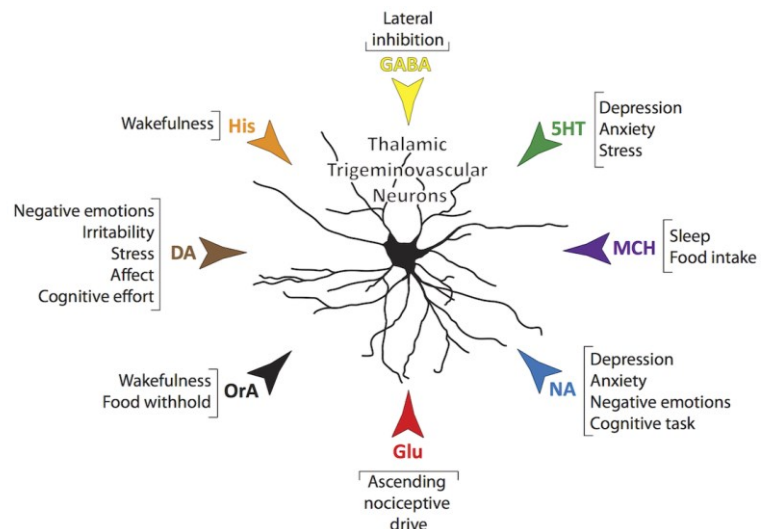
**Abbildung 7: Hypothese zur Initiierung des Kopfschmerzes in der Prodromalphase durch Hypothalamus und Hirnstamm.**

Neuronen aus Hypothalamus und Hirnstamm aktivieren parasympathische Neuronen im SSN, welche die Impulse zum Ggl. sphenopalatinum weiterleiten. Dessen parasympathische Neuronen innervieren die meningealen Gefäße und triggern dort die Freisetzung von ACh, VIP und NO. In weiterer Folge werden die meningealen Nozizeptoren aktiviert und leiten die Impulse über das Ggl. trigeminale und den Ncl. spinalis nervi trigemini zum Thalamus und werden schließlich als Kopfschmerz bewusst.

SPg, Ggl. sphenopalatinum; SpV, Ncl. spinalis nervi trigemini; SSN, Ncl. salivatorius superior; TG, Ggl. trigeminale.

Modifiziert nach Burstein et al. 2015 (17).

Die zweite Hypothese besagt, dass einige Neurotransmitter aus Hypothalamus und Hirnstamm die Schwelle für die Weiterleitung nozizeptiver trigeminovaskulärer Signale vom Thalamus zum Cortex herabsetzen, wenn deren Homöostase in Schwankung gerät. Die vielen neurochemischen Leitungsbahnen, die in der nachfolgenden Grafik (Abbildung 8) veranschaulicht werden, laufen vom Hypothalamus aus in trigeminothalamischen Neuronen zusammen und können die Erregbarkeit thalamocorticaler Neurone modulieren. (20)



**Abbildung 8: Neurochemische Leitungsbahnen, die in trigeminothalamische Neurone konvergieren.**

Trigeminothalamische Neurone erhalten Afferenzen vom Hypothalamus, die Dopamin, Histamin, Orexin A und Melanin konzentrierendes Hormon enthalten. Afferenzen vom Hirnstamm enthalten Noradrenalin und Serotonin. Neurotransmitter wie Dopamin, niedrige Konzentrationen von Serotonin, Noradrenalin, Histamin und Orexin A wirken sich exzitatorisch auf die thalamische Aktivität aus, hohe Serotoninkonzentrationen und Melanin konzentrierendes Hormon haben einen inhibierenden Effekt.

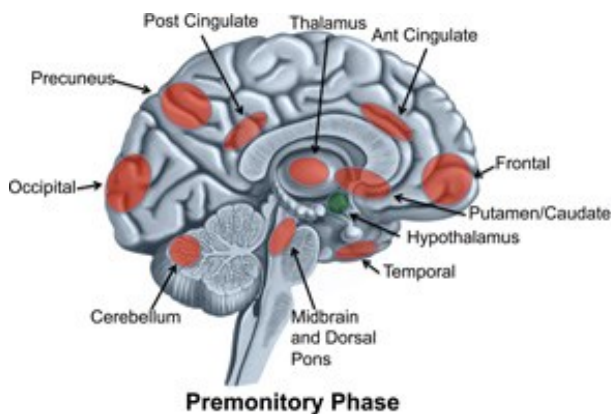
Glu, Glutamat; OrA, Orexin A; DA, Dopamin; His, Histamin; GABA,  $\gamma$ -Aminobuttersäure; 5HT, 5-Hydroxytryptamin; MCH, Melanin konzentrierendes Hormon; NA, Noradrenalin.

Modifiziert nach Nosedá et al. 2014 (20).

Neben den in der Abb. 8 angeführten Neurotransmittern und Neuropeptiden spielt vor allem **Dopamin** eine tragende Rolle in der Prodromalphase. Es besteht Evidenz, dass im Ganglion trigeminale (Ggl. trigeminale) Dopaminrezeptoren vom Typ D<sub>2</sub> (DRD<sub>2</sub>) existieren und Dopamin über den DRD<sub>2</sub> inhibitorisch auf trigeminocervikale Neurone wirkt. Außerdem erhält der trigeminocervikale Komplex (TCK) im Hinterhorn des Rückenmarks dopaminerge Afferenzen vom Hypothalamus (21), ebenso der Thalamus (22). Es wird angenommen, dass MigränepatientInnen unter einer chronischen dopaminergen Unteraktivität leiden. Durch die dopaminerge Dysfunktion entsteht eine erhöhte Sensibilität für Dopamin. (23) Wird während einer Migräneattacke vermehrt Dopamin freigesetzt, werden DRD<sub>1</sub> (exzitatorisch) und DRD<sub>2</sub> (inhibitorisch) im Thalamus aktiviert, was zu einer Entladung somatosensorischer thalamischer Neuronen führt (20). Dies bedeutet, dass ein erhöhter Dopaminspiegel einerseits eine pathogene Wirkung hinsichtlich der Symptome in der Prodromalphase hat und andererseits einen antinozizeptiven Effekt im TCK. Deshalb werden Dopaminagonisten als prophylaktische Medikation eingesetzt und Dopaminantagonisten als Akuttherapie. (23)

Denuelle et al. fanden 2008 erstmals in einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Untersuchung während spontanen Migräneattacken (innerhalb 4 Stunden nach Kopfschmerzbeginn) neben einer bereits bekannten gesteigerten Aktivität in Pons und Mittelhirn, dass auch der Hypothalamus involviert ist (24).

Auch in einer Studie von Maniyar et al. konnte mittels einer PET-Untersuchung nachgewiesen werden, dass während der Prodromalphase in mehreren Hirnarealen eine erhöhte Aktivität im Sinne eines vermehrten regionalen Blutflusses zu beobachten ist. Dazu zählen u.a. der Hypothalamus, Areale im tegmentalen Mittelhirn (u.a. die Substantia nigra), das periaquäduktale Grau, der dorsale Pons (u.a. der Locus coeruleus) und verschiedene Bereiche im Cortex (Cortex frontalis, temporalis und occipitalis). (25)



**Abbildung 9: Aktivierungsmuster des Gehirns während der Prodromalphase.**

Die Aktivität des Hypothalamus (grün) kommt nur in der Prodromalphase vor.

Modifiziert nach Schwedt et al. 2015 (26).

In einer weiteren PET-Studie, die das Symptom Übelkeit während der Prodromalphase genauer untersuchte, zeigte sich vermehrte Aktivität in Bereichen der Medulla oblongata (Ncl. tractus solitarius (NTS), Ncl. dorsalis nervi vagi und Ncl. ambiguus) und im periaquäduktalen Grau. Der NTS erhält Afferenzen vom N. vagus und aus der Area postrema, ebenso bestehen funktionelle Verbindungen zu trigeminovaskulären Neuronen und zum Hypothalamus. Diese Resultate lassen vermuten, dass die Übelkeit in der Prodromalphase unabhängig vom nachfolgenden Schmerzgeschehen stattfinden kann und im Anschluss während der Kopfschmerzphase durch die Aktivierung trigeminovaskulärer Neurone noch verstärkt wird. (27) Diese Ergebnisse legen nahe, dass in dieser Phase eine veränderte neuronale Aktivität vorliegt und die genannten Strukturen einige Symptome erklären können, wie folgt.

Der Hypothalamus hat eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase und des circadianen Rhythmus. Kommt es zu Abweichungen in den **hypothalamischen Regelkreisen**, reagiert das „Migränegehirn“ sehr sensibel darauf und es drückt sich in Müdigkeit, depressiver Verstimmung, erhöhter Reizbarkeit, Verlangen nach bestimmten Nahrungsmitteln und vermehrtem Gähnen aus. Die Areale im **Hirnstamm** können für die Nackensteifigkeit und Muskelverspannungen verantwortlich gemacht werden und die Bereiche im **Cortex** für die Überempfindlichkeit für Licht, Lärm und Gerüche. Veränderungen im **limbischen System** werden durch Stimmungsschwankungen und Lustlosigkeit bemerkbar. (17)

Auch **Dopamin** scheint eine wesentliche Rolle in dieser frühen Migränephase zu spielen, denn vermehrtes Gähnen, Übelkeit, Erbrechen und weitere gastrointestinale Störungen werden durch diesen Neurotransmitter beeinflusst bzw. hervorgerufen (21).

In therapeutischer Hinsicht ist die hypothalamische Regulierung von Dopamin, Orexin, Somatostatin, GABA und Serotonin von besonderer Relevanz (28).

Des Weiteren geht aus einigen Studien mit neurophysiologischen Untersuchungen hervor, dass sich das Migränegehirn bei mehrmaliger Reizwiederholung nicht in dem Maße habituiert wie bei gesunden ProbandInnen. Das Gehirn bleibt also in Dauerbereitschaft und kann sozusagen nicht abschalten. Die **gesteigerte Exzitabilität** wurde nicht nur während der Migräneattacke sondern auch interiktal beobachtet. Man spricht auch von einer sog. **kortikalen Dysexzitabilität**, vermutlich basierend auf einer glutamatergen Hyperaktivität. Die fehlende Balance zwischen inhibitorischer und exzitatorischer Aktivität könnte es endogenen und exogenen Stimuli ermöglichen, eine Migräneattacke in Gang zu setzen. (29)

### 3.4.2 Auraphase

#### 3.4.2.1 Symptomatik der Auraphase

Ca. 10% der PatientInnen leiden unter einer Migräne mit Aura, bis zu 20% erleben sporadisch eine Aura im Rahmen der Migräneerkrankung (30). Betroffen können sämtliche neurologische und psychologische Funktionen des Zentralnervensystems (ZNS) sein. Charakteristisch für die Entwicklung der Aurasymptome ist, dass sie allmählich beginnen sich auszubreiten und dann intensivieren, um danach wieder abzuklingen.

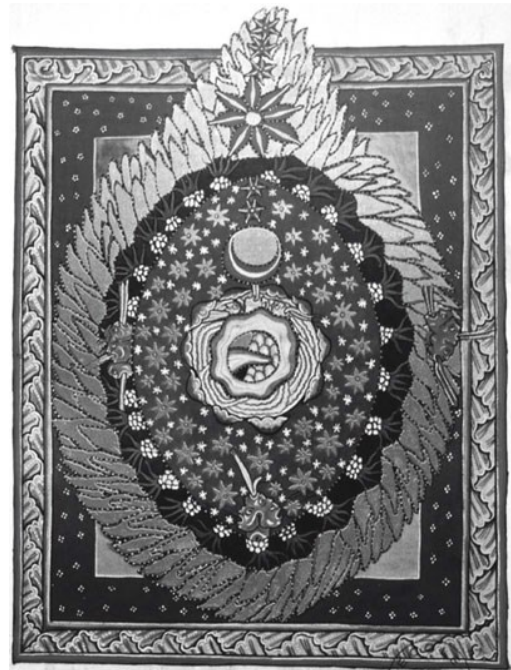
Mit 90% ist die *visuelle Aura* die am häufigsten auftretende. Zu den Symptomen zählen Wahrnehmungen von leuchtenden Funken, Blitzen, Zick-Zack Linien, Kreisen und Vogelschwärmen, die sich im Gesichtsfeld bewegen. Diese können sich zu Skotomen bzw. Flimmerskotomen oder Fortifikationsspektren weiterentwickeln und in einer kompletten Hemianopsie enden. (1)

Die zweithäufigste Migräneaura ist die *sensorische Aura* mit einer Häufigkeit von 30-40%. Mögliche Phänomene sind Kribbelparästhesien, Anästhesien und flimmernde und vibrierende Empfindungen, welche sich meist von distal nach proximal ausbreiten, typischerweise von den Fingerspitzen bis zur Zunge.

*Motorische Auren* kommen in 10-20% vor und treten vor allem im Rahmen der Migräne mit Hirnstammaura und den Subformen der hemiplegischen Migräne auf. Sie sind selten isoliert anzutreffen und treten nahezu regelmäßig mit sensorischen Störungen kombiniert auf. Die möglichen Defizite umfassen Muskelschwäche, Ataxie, Dystonien, Dyssynergien, Koordinationsschwierigkeiten oder Apraxie bis hin zur Parese. Die Ausbreitung erfolgt von proximal nach distal.

Weitere Wahrnehmungsstörungen betreffen den olfaktorische, gustatorischen und akustischen Sinn und die Zeitwahrnehmung. Sprach- und Sprechstörungen finden sich im Sinne einer Aphasie oder Dysarthrie. Ebenso treten Bewusstseinsstörungen, Veränderungen im Affekt und neuropsychologische Störungen auf.

Migräneauraen können sich in allen möglichen Kombinationen präsentieren, dabei lösen sie sich konsekutiv ab. Typisch wäre zum Beispiel zu Beginn eine visuelle Aura, gefolgt von Schwindel, dann sensorische und abschließend motorische Störungen. Im Mittel dauert eine Aura 20-30 Minuten, aber nicht länger als eine Stunde. Tritt eine Kombination von Aurasymptomen auf, so beschränkt sich die Dauer in Summe für gewöhnlich auf vier Stunden. (1)



**Abbildung 10: Visionen der Hildegard von Bingen aus dem 12. Jahrhundert.**

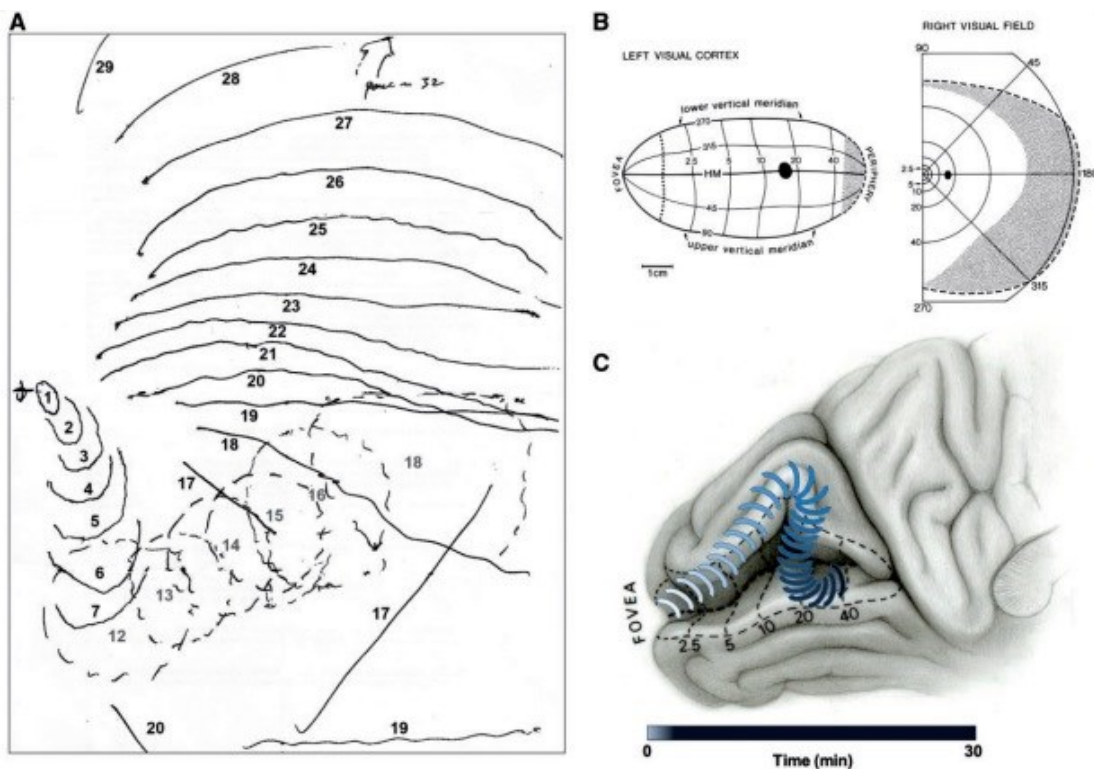
Anlehnung an die visuelle Aura.

Übernommen von Göbel 2012 (1).

### 3.4.2.2 Pathophysiologie der Auraphase

Das pathophysiologische Korrelat zur Aura wird als „**Cortical spreading Depression**“ (CSD) (siehe Abbildung 11) bezeichnet. Dieses Phänomen gilt neben einigen anderen Auratheorien als die wahrscheinlichste Ursache der Aura, definitiv bewiesen ist sie nicht. (31)

Die CSD konnte im Tierversuch am Kaninchen bereits 1944 von Leão experimentell nachgewiesen werden und tritt beim Menschen nach Subarachnoidalblutungen, ischämischen Hirninfarkten und Schädelhirntraumata auf (31,32). Aufgrund der gleichen Ausbreitungsgeschwindigkeit der CSD und szintillierenden Skotomen von 3-6 mm/min wurde die CSD mit der Migräneaura in Verbindung gebracht (33).



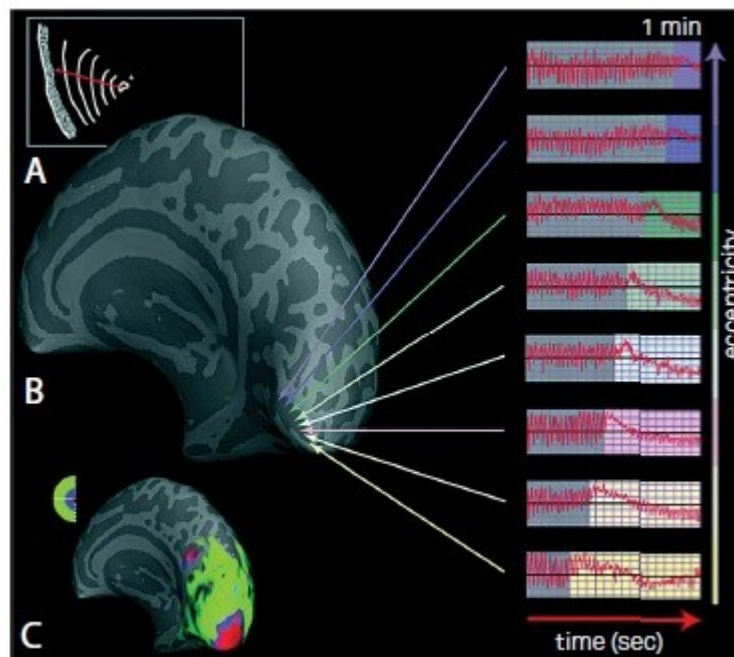
**Abbildung 11: Mögliche Abbildung der visuellen Aura auf dem visuellen Cortex.**

A: Skizzierte Ausbreitung der visuellen Aura. Die durchgehenden Linien stellen die Wanderung der szintillierenden Skotome dar, die gestrichelten Skotome ohne Szintillationen. B: Schematische Abbildung der retinalen visuellen Gesichtsfelder auf dem aufgetragenen visuellen Cortex (V1). C: Versuch einer Darstellung der Skizze (A) auf dem Cortex occipitalis im Sulcus calcarinus. Beim Übergang der Ausbreitungswelle von V1 auf V2 verschwinden die visuellen Phänomene für ein paar Minuten (Min. 7-12), um in V2 als Skotome fortzubestehen und bei Wiedereintritt in V1 wieder in Flimmerskotome überzugehen. Übernommen von Hansen et al. 2013 (34).

Es handelt sich dabei um eine kurze sich langsam über den cerebralen Cortex ausbreitende Depolarisationswelle glialer Zellen und Neurone, gefolgt von einer länger dauernden (15-30 min) Supprimierung der corticalen Aktivität. Die massive Depolarisation glialer und neuronaler Membranen geht mit Störungen der Ionenströme einher. (35,36) Es wurden erhöhte extrazelluläre  $K^+$ - und Glutamatkonzentrationen nachgewiesen, genauso wie eine Reduktion der extrazellulären  $Na^+$ -Konzentration. Im Intrazellulärraum wurde ein Anstieg von  $Na^+$  und  $Ca^{2+}$  beobachtet. Diese Ionenverschiebungen bewirken Potentialveränderungen der Gleichstrombewegungen (DC-Shifts (direct current)), welche mittels Magnet-Encephalographie (MEG) bei MigränepatientInnen im Anfall ableitbar sind. (36)

Auch den Astrozyten wird eine potentielle Rolle in der der Initiierung der CSD zugeschrieben, wie genau ist noch Gegenstand der Forschung (31). Zugleich wird auch angenommen, dass die Astrozyten eine Pufferfunktion hinsichtlich ionischer und neurochemischer Veränderungen haben und somit beitragen, die CSD zu unterdrücken (36).

In Studien, die die hämodynamischen Veränderungen in der Auraphase im Gehirn des Menschen mittels bildgebender Verfahren (funktionelles MRT, SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie)) untersuchten (siehe Abbildung 12), zeigte sich initial ein Anstieg gefolgt von einer Reduktion des zerebralen regionalen Blutflusses („spreading oligoemia“). Die Hypoperfusion startet in der posterioren Gehirnhälfte im occipitalen Cortex (visuelle Aurasymptome) und kann sich nach parietal (sensorische Aurasymptome im somatosensorischen Cortex (z.B. Parästhesien, Sprachstörungen im Wernicke-Areal)) und frontal (motorische Aurasymptome im motorischen Cortex, Sprechstörungen im Broca-Areal) über die Hemisphären ausbreiten. Dabei wandert die CSD von visuellen zu sensorischen Arealen oder hat gar einen multifokalen Ursprung. (4,37)



**Abbildung 12: Nachweis der CSD während einer anstrengungsinduzierten visuellen Aura in der fMRT.**

A: Zeichnung der Ausbreitung der Szintillationen im linken Gesichtsfeld über 20 min. Das kleine weiße Kreuz stellt den Fixierungspunkt dar, die rote Linie gibt die Richtung der Ausbreitung an. B: Rekonstruktion des Gehirns des Patienten über MRT-Daten. Das BOLD-Signal (Blutoxygenspiegel-abhängig) entwickelt sich entlang zusammenhängender anatomischer Regionen im Cortex occipitalis von posterior nach anterior. Dies stimmt mit der Progression der Symptome von zentral nach peripher im visuellen Gesichtsfeld (A und C) überein. Die Veränderung des BOLD-Signals kann als initialer Anstieg des Blutflusses, gefolgt von einer Reduktion interpretiert werden („spreading oligoemia“, ähnlich der spreading depression).

Übernommen von Hadjikhani et al. (2001) (38).

Man nimmt an, dass das Auftreten von positiven Symptomen wie die Zick-Zack-Linien mit der Depolarisationswelle der CSD korreliert und die anschließenden negativen Symptome wie Skotome und verschwommene Sicht mit der verminderten corticalen Aktivität. Ähnlich verhält es sich bei sensorischen Symptomen, wo zuerst Parästhesien auftreten, um sich in ein Taubheitsgefühl weiterzuentwickeln. (31) Es besteht auch die Möglichkeit, dass visuelle Auraphänomene nach ihrem Auftreten für ein paar Minuten verschwinden und dann in neuer Form wiederkommen. Dann spricht man von einer möglichen „stummen Aura“. (39)

Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Aura bzw. CSD und dem Migränekopfschmerz besteht ist unklar. Die CSD bedingt die Freisetzung exzitatorischer und proinflammatorischer Mediatoren wie NO, CGRP, Glutamat, Eicosanoide, Kalium und

Adenosintriphosphat (ATP). All diese Faktoren sind in der Lage, meningeale und perivaskuläre nozizeptive Signalwege zu sensibilisieren und zu aktivieren und in weiterer Folge das trigeminovaskuläre System. (31,32)

Anhand von Studien mit Tierversuchen konnte also herausgefunden werden, dass die CSD sowohl periphere trigeminale als auch zentrale Schmerzsignalwege in Gang setzen kann. Ob ihr auch die Rolle als Kopfschmerztrigger zugeschrieben werden kann ist allerdings unklar und umstritten, da sowohl die Migräneaura als auch der Migränekopfschmerz unabhängig voneinander auftreten kann und somit eigene Entitäten darstellen. (31,32) Ein weiteres Argument für die neurophysiologische Unabhängigkeit von Aura und Migränekopfschmerz besteht in der Tatsache, dass einige Medikamente in der präventiven Behandlung der Aura sehr gut wirken, auf den Kopfschmerz aber wenig Einfluss haben. Umgekehrt zeigen mehrere Akuttherapeutika keinen Effekt auf die Aura. (28)

### **3.4.3 Kopfschmerzphase**

#### **3.4.3.1 Symptomatik der Kopfschmerzphase**

Für den Migränekopfschmerz sind ein pulsierend-pochender Charakter und eine unilaterale Lokalisation, frontotemporal und periorbital, typisch (1). Allerdings besteht eine enorme Variabilität in der Ausprägung des Kopfschmerzes. So tritt der Kopfschmerz bei einem Drittel der PatientInnen holokraniell auf oder kann von Attacke zu Attacke oder innerhalb einer Attacke die Seite wechseln. Der Schmerzcharakter kann vor und nach dem Höhepunkt der Migräneattacke ein diffus dumpf-drückender Schmerz sein und eine geringere Intensität aufweisen. Zu Beginn der Attacke sind die Schmerzen auch oft nuchal und occipital lokalisiert. (1,3) In einer aktuellen prospektiven Studie belegen Viana et al., dass sämtliche Charakteristika einer Migräneattacke nicht einmal innerhalb eines/r Patienten/in in drei aufeinanderfolgenden Attacken gleichermaßen in Erscheinung treten (40). Die Dauer einer Attacke kann sich über 4-72 Stunden erstrecken, beträgt aber durchschnittlich einen Tag. Die Attackenfrequenz ist ebenfalls nicht konstant, im Schnitt treten ein bis zwei Attacken pro Monat auf.

Wesentlich ist die Zunahme der Schmerzen bei körperlicher Aktivität. Heben von Gegenständen oder Treppensteigen ist dazu schon ausreichend, ebenso wie Husten, Niesen oder Erbrechen.

Vervollständigt wird der Symptomenkomplex durch die vielfältigen vegetativen Begleiterscheinungen. Die „Kardinalsymptome“ darunter sind Übelkeit, Licht- und

Lärmüberempfindlichkeit, weswegen sich die Betroffenen für die Dauer der Attacke am liebsten an einen dunklen, ruhigen Ort zurückziehen. Des Weiteren können die Betroffenen unter Erbrechen oder Appetitlosigkeit und Geruchsüberempfindlichkeit leiden, fahl und blass mit geröteten oder tränenden Augen imponieren, über Bauchschmerzen und vermehrte oder verminderte Darm- und Harnblasentätigkeit klagen, sind schläfrig, müde, depressiv und kognitiv verlangsamt oder beeinträchtigt. (1)

### 3.4.3.2 Pathophysiologie des Migränekopfschmerzes

Lange Zeit bestanden verschiedene Hypothesen um den Migränekopfschmerz. So gab es die Verfechter der vaskulären Migränetheorie und die der Hypothese der neurogenen Entzündung (1). Lange Zeit bewährte sich die Theorie von Harald Wolff, der die 2-Phasentheorie der Migräne postulierte. Diese besagt, dass durch einen Trigger eine Vasokonstriktion auftritt, wodurch die Aura ausgelöst würde, die anschließende Vasodilatation sei für die perivaskuläre Schmerzrezeptorreizung und Kopfschmerzentstehung verantwortlich. (2)

Inzwischen ist aber klar, dass nicht ein einzelner pathophysiologischer Mechanismus hinter diesem komplexen Geschehen stecken kann, sondern vielmehr das Zusammenspiel vieler verschiedener Prozesse auf neuronaler, vaskulärer und molekularer Ebene (41). Der in der Prodromalphase eingeleitete Prozess mittels Aktivierung einiger Hirnareale, parasymphischer Neurone und bestimmter Neurotransmitter und Neuropeptide nimmt in der Kopfschmerzphase seine Fortsetzung in der Weiterleitung und Bewusstwerdung der Schmerzen.

Ausschlaggebend hierfür ist die Aktivierung des **trigeminovaskulären Systems**. Beteiligte Strukturen sind schmerzempfindliche intrakranielle Strukturen wie arterielle Gefäße, die Sinus der Dura mater und die großen intracerebralen Arterien; das Hirngewebe und die Pia mater sind hingegen schmerzlos. Von neuronaler Seite sind es der N. trigeminus, zugehörig das Ggl. trigeminale und der Ncl. spinalis nervi trigemini, im Hirnstamm lokalisierte Kerngebiete, Thalamus, Cortex und Insel. (42)

Die folgende Beschreibung über die nozizeptive Reizweiterleitung im trigeminovaskulären System ist in Abbildung 13 dargestellt: Aus dem Ggl. trigeminale entspringende unmyelinisierte C-Fasern und dünn myelinisierte A $\delta$ -Fasern innervieren die oben genannten schmerzempfindlichen Strukturen und verlaufen hauptsächlich mit dem

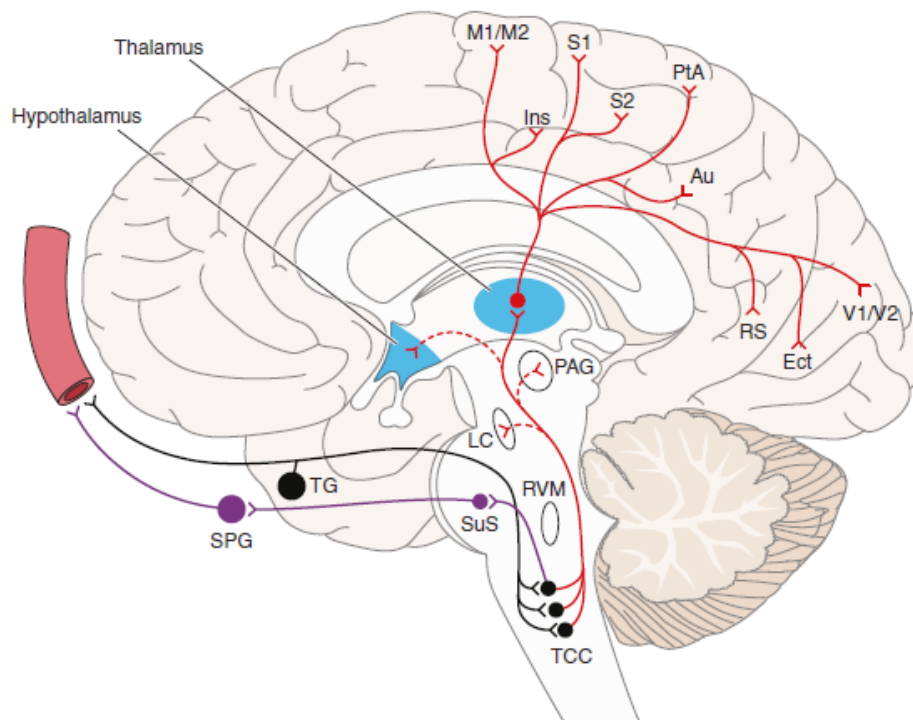
ophthalmischen Ast des N. trigeminus zur Dura (schwarze Bahn). Zusätzlich wird die Dura auch von den oberen beiden Spinalganglien innerviert. (28)

Die Erregung meningealer nozizeptiver Rezeptoren wird über das Ggl. trigeminale in den TCK (TCC, trigeminocervical complex) geleitet, welcher aus den Hinterhörnern der Segmente C1-C3 und aus dem kaudalen Teil des Ncl. spinalis nervi trigemini besteht, wo diese meningealen nozizeptiven Afferenzen mit trigeminalen Neuronen konvergieren, welche Reize der Gesichtshaut und Gesichtsmuskulatur weiterleiten. Im TCK erfolgt die nozizeptive Transmission mittels synaptischer Übertragung auf Neurone zweiter Ordnung (sekundäre Neurone), welche in weiterer Folge über den trigeminothalamischen Trakt (rote Bahn) zum Thalamus projizieren. Außerdem bestehen vom TCK pro- oder antinozizeptiv modulierende Verbindungen (in der Abbildung rotgestrichelten Linien) zur rostralen ventromedialen Medulla oblongata (RVM), zum Locus coeruleus (LC), zum periaquäduktalen Grau (PAG) und zu hypothalamischen Kerngebieten. (43)

Die thalamocorticalen Neurone (rote Bahnen) übermitteln ihre Information an den primären und sekundären motorischen Cortex (M1/M2), an den somatosensorischen Cortex (S1/S2), an den auditorischen (Au), visuellen (V1/V2), olfaktorischen (Ect, ectorhinal) und parietalen Assoziationskortex (PtA) (28,42) sowie an den insulären Cortex (Ins) und an den anterioren cingulären Cortex (ACC, in der Abbildung nicht markiert). (42)

Als zentrale Schnittstelle der Schmerzverarbeitung gilt der Thalamus, von wo aus alle ankommenden Schmerzreize integriert und weitergeleitet werden (43). Zur bewussten Wahrnehmung der Kopfschmerzen werden die ankommenden Reize im Neocortex prozessiert, die Aktivierung des ACC und des insulären Cortex ist mit dem emotionalen Umgang des Schmerzempfindens assoziiert (42). Die Beteiligung der Assoziationscortices kann die während der Migräneattacke vorkommenden kognitiven, visuellen und motorischen Einschränkungen erklären, genauso wie Symptome wie Allodynie, Photophobie, Phonophobie und Osmophobie (28).

Weiters besteht eine Verbindung vom TCK zum Ncl. salivatorius superior (SuS) (violette Bahn), der parasymphatische Neuronen enthält und Teil des trigeminalen autonomen Reflexbogens ist. Über das Ggl. sphenopalatinum (SPG) werden intra- und extrakranielle Strukturen wie Gefäße, Dura mater und die Tränendrüse innerviert. Im Ggl. sphenopalatinum nachgewiesene 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren und CGRP-Rezeptoren bieten hier einen therapeutischen Angriffspunkt. (28)



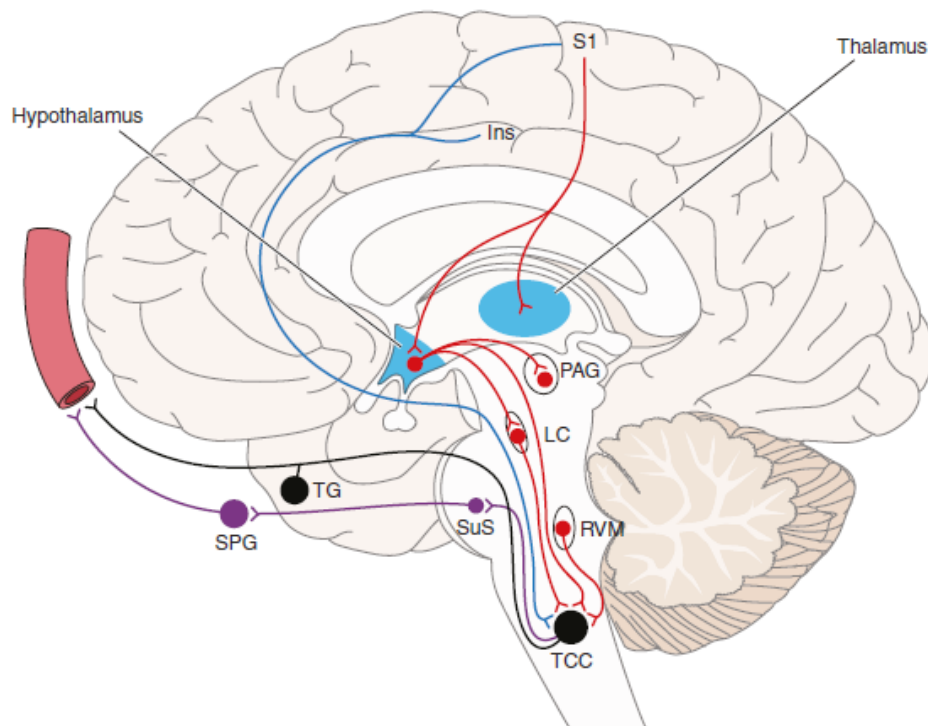
**Abbildung 13: Anatomie neuronaler Leitungsbahnen des trigeminovaskulären Systems.**

Detaillierte Erklärung im Text oben. Schwarze Leitungsbahnen: pseudounipolare trigeminale primäre Afferenzen zu intra- und extrakraniellen Gefäßen und zum TCC (TCC). Rote Leitungsbahnen: Neuronen zweiter Ordnung projizieren über den Tractus trigeminothalamicus in den Thalamus und über den Tractus trigeminohypothalamicus in den Hypothalamus. Thalamocorticale Neurone dritter Ordnung projizieren in corticale Regionen. Rot gestrichelt Leitungsbahnen: Direkte und indirekte ascendierende Projektionen vom TCC zum LC, PAG und zur RVM. Violette Leitungsbahnen: Reflexverbindung von Ggl. trigeminale (TG) über den TCC zum Ncl. salivatorius superior (Sus), von wo aus via dem Ggl. sphenopalatinum (SPG) die kranialen Gefäße parasympathisch innerviert werden. Alle weiteren Abkürzungen im Text.

Übernommen von Goadsby et al. (43).

Einen wesentlichen Einfluss auf die Weiterleitung nozizeptiver Information durch spinothalamische Neurone nehmen **deszendierende inhibitorische Kontrollzentren**, die wie endogene Schmerzhemmsysteme agieren. Es handelt sich einerseits um den LC und andererseits um das PAG und die RVM (42). Diese Hirnstammareale können durch opioiderge (RVM), serotonerge (Raphe-Kerne), noradrenerge (LC) und GABA-erge Interneurone spinothalamische Neurone inhibitorisch beeinflussen und so antinozizeptive Effekte entfalten (28). Eine fehlende Hemmung dieser Areale zur Migräneinitiation wird in der Literatur diskutiert. Umgekehrt kann man auch annehmen, dass das Abklingen des Kopfschmerzes durch die Aktivierung der deszendierenden Inhibition gesteuert wird. (42) Diese schmerzmodulierenden Leitungswege werden in der Abbildung 14 veranschaulicht: Der direkte Leitungsweg (blaue Bahn) projiziert vom primären somatosensorischen (S1)

und insulären (Ins) Cortex in den TCK. Indirekte Leitungswege (rote Bahnen) entspringen ebenfalls im S1, projizieren in den Hypothalamus und von dort einerseits indirekt über den LC in den TCK, andererseits direkt in den TCK sowie in das PAG. Über den corticothalamischen Regelkreis von S1 zum Thalamus (rote Bahn) existiert eine weitere Möglichkeit, in trigeminothalamische Prozesse einzugreifen. (43) Nicht eingezeichnet ist die Verbindung vom Hypothalamus über das PAG über die RVM in den TCK (28).



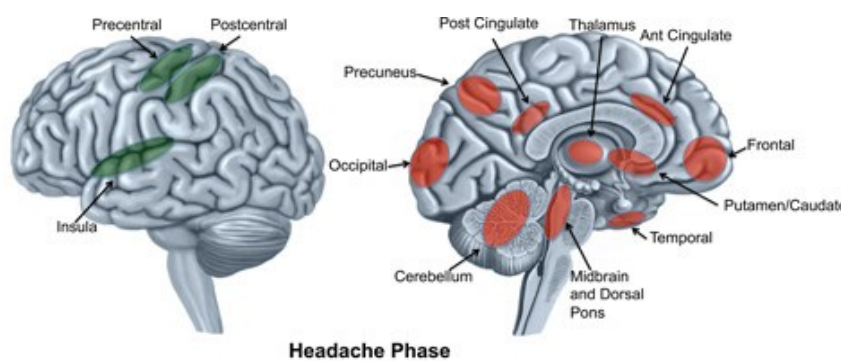
**Abbildung 14: Direkt und indirekt deszendierende schmerzmodulierende Projektionen des trigeminovaskulären Systems.**

Rote Leitungsbahnen: Indirekte corticothalamische und corticohypothalamische Projektionen über PAG, LC und RCM in den TCK. Blaue Leitungsbahn: Direkte Projektionen vom primären somatosensorischen und vom insulären Cortex in den TCK. Schwarze Leitungsbahn: pseudounipolare trigeminale primäre Afferenzen zu intra- und extrakraniellen Gefäßen und zum TCK (TCC). Violette Leitungsbahn: Reflexverbindung von Ggl. trigeminale (TG) über den TCK zum Ncl. salivatorius superior (Sus), von wo aus via dem Ggl. sphenopalatinum (SPG) die kranialen Gefäße parasympathisch innerviert werden. Weitere Beschreibung im Text oben. Modifiziert nach Goadsby et al. 2017 (43).

Weiller et al. bestätigten 1995 erstmals eine veränderte Hirnaktivität während spontanen Migräneattacken von neun PatientInnen in einer PET-Untersuchung. Es zeigte sich ein vermehrter regionaler cerebraler Blutfluss im cingulären Cortex, im auditorischen Assoziationscortex, am Übergang vom parietalen zum occipitalen Cortex in der Nähe des

visuellen Assoziationscortex, sowie im Mittelhirn, im Pons in der Nähe des PAG und in den Raphe-Kernen. Nach Gabe von Sumatriptan und Eintritt von Schmerzfreiheit und Remission von Photo- und Phonophobie persistierte nur die vermehrte Aktivität in Hirnstammbereichen. (44) Die vermehrte Aktivität dieser Hirnareale während einer Migräneattacke ist kongruent mit den funktionell-anatomischen Gegebenheiten.

In einem Review von Schwedt et al. werden die Ergebnisse sämtlicher PET und MRT Untersuchung bezüglich veränderter Hirnaktivität während einer Migräneattacke in der folgenden Abbildung 15 zusammengefasst (26).



**Abbildung 15:**  
**Aktivierungsmuster des Gehirns während der Migränekopfschmerzphase.**

Die Aktivierung des precentralen, postcentralen und insulären Cortex (grün) scheinen Alleinstellungsmerkmal während der Kopfschmerzphase zu haben. Modifiziert nach Schwedt et al. 2015 (26).

Um das trigeminovaskuläre System nun in Gang zu setzen, bedarf es einiger Neurotransmitter, Neuropeptide und inflammatorischer Mediatoren. Wie bereits im Kapitel 3.4.1.2 beschrieben, trägt ein Ungleichgewicht im Hypothalamus zur Aktivierung parasympathischer Neurone im Ggl. sphenopalatinum bei, welche die meningealen Nozizeptoren mittels VIP, ACh, NO und „pituitary adenylate cyclase-activating peptide“ (PACAP) reizen. Ebenso tragen die Neurone aus dem Ggl. trigeminale in den Meningen das ihrige bei. Das geschieht, indem die erwähnten Neuronen vasoaktive Neuropeptide wie CGRP, Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA) und PACAP ausschütten, welche eine Vasodilatation duraler und pialer Gefäße bewirken können. Gemeinsam mit der stattfindenden Mastzelldegranulation mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Serotonin und Zytokinen, Thrombozytenaggregation und der venösen Plasmaextravasation ergibt dies die sogenannte **sterile neurogene Entzündung**, welche eine Sensibilisierung peripherer trigeminovaskulärer Neurone bedingt. In der Literatur wird die Theorie der neurogenen Entzündung zum momentanen Zeitpunkt als

pathophysiologisches Korrelat des Migränekopfschmerzes unterstützt. (28,42) Zudem greifen einige Therapeutika u.a. erfolgreich in den Prozess der neurogenen Entzündung ein. Dazu zählen Triptane, das Mutterkorn und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (28).

Von der **vaskulären Migränetheorie** hat man mittlerweile Abstand genommen. Man nahm an, dass die Migräneattacke durch eine cerebrale Vasodilatation begünstigt wird und durch medikamentös erreichte Vasokonstriktion Besserung erzielt werden kann (42). Es wurde vermutet, dass die Dehnung der Blutgefäße die perivaskulären Nervenendigungen aktiviere und dadurch der Kopfschmerz entstehe. Zudem erklärte man sich so den pulsierenden Kopfschmerz, der die Folge der pulsierenden Arterien sei. (45)

Heute ist bekannt, dass nicht die Vasodilatation an sich den Kopfschmerz auslöst, sondern wohl ein Epiphänomen im Rahmen der Ausschüttung vasoaktiver Substanzen zu sein scheint. Außerdem ergaben neue Messungen, dass die Frequenz der pulsierenden Schmerzen nicht mit der Pulsfrequenz kongruent ist und dass die Phasen der cerebralen Hypo- und Hyperperfusion nicht direkt mit der Kopfschmerzphase im Zusammenhang stehen. (42) So zeigten Schoonman et al. mittels einer MR-Angiographie, dass während einer experimentellen NO-induzierten Migräneattacke die cerebrale Vasodilatation meningealer Arterien bereits vor Auftreten des Migränekopfschmerz abgeklungen ist (46). In einer Studie von Amin et al. wurden MR-Angiographien während spontanen Migräneattacken durchgeführt, welche keine Dilatation meningealer Arterien ergaben, aber eine leichte Dilatation intrakranieller Gefäße (47).

Einige PatientInnen (ca. zwei Drittel) beschreiben, während einer Migräneattacke an kutaner Allodynie und unter einer Hyperalgesie der betroffenen Kopf- und Gesichtshaut zu leiden, aber auch Regionen des restlichen Körpers können betroffen sein. Auslösende Faktoren sind banale Tätigkeiten wie Haare kämmen, rasieren, duschen oder anziehen. Die **periphere und zentrale Sensitiverung** trigeminovaskulärer und trigeminothalamischer Neurone wird für die Begleitsymptome der Hypersensibilität verantwortlich gemacht. (28)

Im Folgenden wird nun der Einfluss der wichtigsten beteiligten Neuropeptide und von Serotonin erläutert.

**CGRP** rückt immer mehr in den Fokus der Forschung und wird sowohl als eins der Schlüsselement in der Migränepathophysiologie als auch als vielversprechender

Angriffspunkt für neue Migränetherapeutika gehandelt. Dieses Neuropeptid wird u.a. im ZNS im Ggl. trigeminale und in dessen C- und A $\delta$ -Fasern, im TCK und im LC exprimiert. (48) Die höchsten Konzentrationen von CGRP wurden im Hinterhorn des Rückenmarks und im Ncl. spinalis nervi trigemini gefunden (49).

Sowohl während spontanen als auch bei NO-induzierten Migräneattacken fanden einige Studien einen erhöhten CGRP-Spiegel im Blutserum und im Speichel (50-52), aber auch interiktal (53). Durch die Gabe von Triptanen sinkt der CGRP-Spiegel (54). Eine Studie hingegen fand iktal keinen CGRP-Anstieg im Blut (55). Bei einer intravenösen Injektion von CGRP reagieren MigränepatientInnen mit moderaten bis schweren Migränekopfschmerzen – Nicht-MigränepatientInnen hingegen nur mit einem leichten Kopfschmerzempfinden –, durch Triptane konnte wiederum eine Besserung erzielt werden. Dies könnte ein Hinweis auf eine CGRP-Hypersensibilität von MigränepatientInnen sein. (54)

Im Wesentlichen trägt CGRP über die Vasodilatation cerebraler arterieller Gefäße – CGRP ist das potenteste vasodilatatorische Peptid – und der Verstärkung der neurogenen Entzündung mittels indirektem Einfluss auf die Plasmaextravasation und Triggerung der Mastzelldegranulation zur Entwicklung der peripheren Sensitivierung bei, was sich klinisch im pochenden Migränekopfschmerz manifestiert. Die zentrale Sensitivierung läuft im TCK und im Thalamus ab, wo CGRP präsynaptisch die Glutamatausschüttung stimuliert, was in einer Allodynie den Kopfbereich oder auch den ganzen Körper betreffend resultiert. (48,54) Auch das Symptom der Photophobie könnte mit CGRP assoziiert sein (56,57). Zudem wird CGRP als möglicher Biomarker für akute und chronische Migräne diskutiert (58,59).

Es befinden sich mehrere CGRP-Antagonisten und monoklonale CGRP-Antikörper zum therapeutischen Einsatz in Entwicklung und klinischer Erprobung (54). Da beide Substanzgruppen gar nicht oder nur zu einem sehr geringen Anteil die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, wird der Wirkmechanismus dieser in intra- und extrakraniellen Gefäßen, Mastzellen in der Dura und peripheren Teilen des trigeminalen Systems vermutet (60).

**VIP**, freigesetzt vom Ggl. sphenopalatinum, ist ein Neuropeptid des parasympathischen Nervensystems und ein sehr potenter Vasodilatator craniocervicaler Blutgefäße.

Klinische Studien ergaben einen erhöhten VIP-Plasmaspiegel während spontanen Migräneattacken mit parasympathischen Symptomen wie Tränenfluss, Rhinorrhö und

Augenlidödeme. Auch interiktal fand man bei MigränepatientInnen im Vergleich zu Gesunden einen erhöhten VIP-Plasmaspiegel. Nach Gabe von Sumatriptan während einer Migräneattacke sank der VIP-Plasmaspiegel signifikant. (48)

**Substanz P** ist im ZNS, u.a. in trigeminalen Nervenfasern, im LC, im PAG und im Ncl. spinalis nervi trigemini, und auch im peripheren Nervensystem (PNS) weit verbreitet, hat eine wichtige Rolle in der Schmerzweiterleitung und trägt im Rahmen der neurogenen Entzündung zur Plasmaextravasation und zur Vasodilatation bei. Oftmals wird Substanz P gemeinsam mit CGRP freigesetzt. Unter experimentellen Bedingungen blockieren Antagonisten des Neurokinin-1 Rezeptors, der Rezeptor von Substanz P, eben genannte Prozesse, ebenso wie die Aktivierung trigeminothalamischer Neurone, zeigten aber keinen Effekt in klinischen Studien. Daher ist die Rolle von Substanz P in der Migränepathophysiologie umstritten. (48,54)

Des Weiteren wird der Einfluss von **PACAP**, **Orexin A und B**, **Nociceptin**, **Somatostatin** und **Neuropeptid Y** auf pathophysiologische Migräneprozesse in der Literatur erforscht und diskutiert, die Evidenz dazu ist gering – ausgenommen PACAP (48). Da es für PACAP bis dato noch keinen konkreten therapeutischen Ansatz gibt, sei an dieser Stelle auf einschlägige Fachliteratur verwiesen.

Auch **Serotonin** ist ein Schlüsselmolekül in der Neurobiologie der Migräne, wird schon lange erforscht und dessen Rolle in der Migränepathophysiologie diskutiert. Abhängig vom Subtyp des Serotoninrezeptors (Hydroxytryptamin-Rezeptor = 5-HT) ist Serotonin in der Lage Schmerzempfinden zu fördern oder zu unterdrücken. Die Theorien und Erklärungsansätze über die Interaktion zwischen Serotonin und seiner Fähigkeit zur Schmerzmodulation sind sehr komplex und zahlreich. Die Migränepathophysiologie betreffend geht man davon aus, dass Serotonin im ZNS in hoher Konzentration durch dessen inhibitorischen Effekt hauptsächlich analgetisch wirkt. Unter MigränepatientInnen fanden einige Studien interiktal erniedrigte Serotoninkonzentrationen und einen transitorischen Anstieg während der Migräneattacke. (61) Zu Beginn eines Anfalls tritt Serotonin aus Thrombozyten, Mastzellen, den Speichern in Darmwand und Gehirn aus und bedingt somit die initiale intrakranielle Vasokonstriktion. Der anschließende Serotoninabfall im Blut führt zur Vasodilatation und löst damit den Schmerz aus. (62)

Möglicherweise resultiert aus einem interiktal niedrigen Serotoninspiegel eine fehlende Inhibition von Schmerzsignalen auf periphere Nozizeptoren, wodurch die Schwelle zur Schmerzentstehung generell gesenkt ist. In weiterer Folge wird angenommen, dass MigränepatientInnen durch den interiktal niedrigen serotonergen Tonus hypersensibel auf einen Serotoninanstieg reagieren, z.B. durch Bindung des Serotonins an pronozizeptive 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren. (61)

Schließlich werden 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (die sogenannten Triptane) für die Akuttherapie der Migräne eingesetzt und Serotoninantagonisten (5-HT<sub>2A/2C</sub>-Antagonisten) in der prophylaktischen Therapie. 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, die Antiemetika, finden ebenfalls ihren Einsatz in der Akuttherapie. (1) Die Aktivierung von 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren, die u.a. im Ggl. trigeminale und im Ncl. spinalis nervi trigemini exprimiert werden, bewirken dort eine Inhibition der Neuronen ohne einen vasokonstriktorischen Effekt aufzuweisen. Ein vielversprechender 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoragonist befindet sich in Entwicklung und bereits in der klinischen Testphase. (63)

### **3.4.4 Remissionsphase**

#### **3.4.4.1 Symptomatik der Remissionsphase**

Befindet sich der Kopfschmerz im Abklingen, schließt sich bei den meisten PatientInnen die Remissions- oder Postdromalphase für ein paar Stunden oder sogar ein bis zwei Tage an. Es präsentieren sich am häufigsten Erschöpfung, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, kognitive Schwierigkeiten und ein Stimmungswechsel. Ferner wird über Benommenheit, eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit des Kopfes und gastrointestinale Symptome berichtet. Viele PatientInnen benötigen Schlaf, um sich von den Strapazen der Attacke ausreichend erholen zu können. (1,64) Je nach Studie gaben 68% (65) bis zu 81% (66) der Befragten an, Symptome der Postdromalphase zu kennen.

#### **3.4.4.2 Pathophysiologie der Remissionsphase**

Die Literatur zur Remissionsphase der Migräne existiert bis dato nur spärlich und bildgebende Untersuchungen in dieser Phase gibt es noch nicht. Möglicherweise, aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome zur Prodromalphase, persistieren die funktionellen Gehirnveränderungen im Hirnstamm aus der Prodromalphase bis in die Remissionsphase oder die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse sind gänzlich anderer Natur (67).

### 3.5 Genderaspekte: die Rolle der Sexualhormone

Nicht nur die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen 2-3 mal höher als bei Männern, auch über eine längere Attackendauer, ein erhöhtes Risiko für wiederauftretende Kopfschmerzen (Headache Recurrence), schwerwiegendere Beeinträchtigung und eine länger dauernde Erholungsphase bei Frauen wird berichtet. Es wird angenommen, dass Hormonschwankungen, insbesondere von Östrogen, in der reproduktiven Phase der Frau mitverantwortlich dafür sind. Pubertät, Menstruation, hormonelle Verhütung, Schwangerschaft, Menopause und Hormonersatztherapie beeinflussen den Verlauf der Migräne wesentlich. (11)

Wie bereits erwähnt, steigt die Prävalenz bei Mädchen mit Beginn der Menarche wesentlich stärker an als bei Jungen, erreicht ihren Peak zwischen dem 30.-40. Lebensjahr und erst postmenopausal wird eine deutliche Besserung oder gar ein Sistieren der Migräneattacken verzeichnet. Bei Männern verhält sich der Kurvenverlauf ähnlich, wobei die Prävalenz während des Peaks nur die Hälfte der der Frauen beträgt. (11)

Die Korrelation von **Sexualhormonen** und Migräne ist gut dokumentiert. Sowohl Östrogene als auch Androgene beeinflussen das Auftreten und den Verlauf von Migräneattacken. Eine Vielzahl hormoneller wie nicht hormoneller Faktoren scheint das Auftreten der Migräneattacken im perimenstruellen Zeitfenster zu begünstigen. Der Hauptauslöser der **reinen menstruellen Migräne** (die Migräneattacke ereignet sich 2 Tage vor bis 3 Tage nach Menstruationsbeginn) ist vermutlich der plötzliche **Östrogenabfall** in der späten Lutealphase unmittelbar vor Menstruation. Als Reaktion auf den Östrogenentzug tritt eine Sensibilisierung des trigeminalen Systems ein, die über folgende Prozesse zustande kommen kann. (68)

**Östrogen** beeinflusst die Aktivität sämtlicher *Neurotransmittersysteme* inhibitorisch wie exzitatorisch, was wiederum die Schwelle zur Migräneauslösung herabsetzen kann. Ein erhöhter Östrogenspiegel verstärkt die Wiederaufnahme von Glutamat in zentralen Synapsen, wodurch sich perimenstruell eine erhöhte glutamaterge Erregbarkeit ergibt. Gleichzeitig erhöht Östrogen generell den glutamatergen Tonus, trägt zur Ausbildung neuer glutamaterger Synapsen bei und wirkt somit auch exzitatorisch. Betreffend das Opioidsystem vermag Östrogen die antinozizeptiven Effekte von Opioiden zu verstärken, welche dann perimenstruell vermindert sind. Weiters steigert Östrogen die Serotoninsynthese und setzt den Serotonin-Reuptake herab. Progesteron wirkt

inhibitorisch, indem es das GABA-erge Neurotransmittersystem ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) aktiviert, die neuronale Inhibition durch Progesteron ist also in der Mitte der zweiten Zyklushälfte am höchsten. (68)

Außerdem werden neben der Theorie zum Ungleichgewicht im Neurotransmitterhaushalt und den zyklusbedingten Hormonschwankungen ein *Magnesiummangel* und vermehrte *Prostaglandinausschüttung* sowie *Neuropeptidsynthese* zum Menstruationszeitpunkt als potentielle pathophysiologische Mechanismen der reinen menstruellen Migräne diskutiert (68).

Des Weiteren wurde eine verminderte CGRP-Freisetzung während gleichzeitigem erhöhtem Östrogenspiegel festgestellt, was wiederum ein Argument für die vermehrte Attackenfrequenz nach Östrogenabfall darstellt (69).

Im menschlichen Gehirn wurden **Östrogenrezeptoren und Östrogenbiosynthese** in den für die Migräneentstehung relevanten Arealen nachgewiesen, so z.B. im Hypothalamus, Thalamus, Ncl. accumbens, Amygdala, Cortex frontalis, Hippocampus, Cerebellum und Hirnstamm (70).

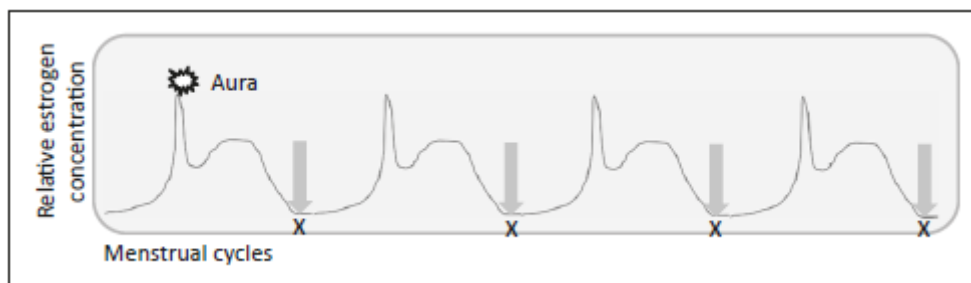
Es wird angenommen, dass Östrogen und seine Rezeptoren im Ncl. spinalis nervi trigemini und im Thalamus die Erregbarkeit trigeminaler Afferenzen fördern, was wiederum zur Sensibilisierung der sensorischen Weiterleitung von Schmerzreizen führt (68,70). Dies würde die generell erhöhte Prävalenz der Migräne bei Frauen erklären. Zumal **Testosteron** und seine synthetischen Derivate sowohl bei Männern als auch Frauen verbessernd zur Migräne beitragen. (70) Testosteron erhöht die serotonerge Aktivität, ebenso die Schwelle zur Auslösung einer CSD und besitzt sowohl antinozizeptive als auch antiinflammatorische Eigenschaften (11).

Es wurde herausgefunden, dass der Plasmaöstrogenspiegel von Frauen mit **Migräne mit Aura** während des Zyklus erhöht ist. Zusätzlich ist aufgefallen, dass die Attackenhäufigkeit zu Zeitspannen erhöhten Östrogenspiegels zunimmt, wie z.B. während der Ovulation, unter Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva und auch während der Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon. (36) Im Tierversuch konnte herausgefunden werden, dass weibliche Mäuse eine niedrigere Schwelle für die Auslösung einer CSD besitzen als die männlichen. Daher wird Östrogen dafür verantwortlich gemacht, die Empfindlichkeit für die Auslösung einer CSD zu erhöhen, Testosteron hat einen gegenteiligen Effekt. (31) In einer aktuellen Studie am Rattenmodell konnte gezeigt

werden, dass die Injektion von Serotonin (genauer gesagt 5-Hydroxytryptophan) bei weiblichen Versuchstieren nur in Anwesenheit von Östrogen in der Lage war, die Schwelle zur Auslösung einer CSD zu erhöhen, während die bloße erhöhte Östrogenkonzentration die Auslösung einer CSD erleichterte und ein Östrogenabfall diese normalisierte. (71)

Diese Ergebnisse könnten erklären, warum bei der Migräne mit Aura und bei zyklusunabhängigen Migräneformen sich ein erhöhter Östrogenspiegel generell negativ auszuwirken und die Symptomatik eher zu verschlimmern scheint. Bei der reinen menstruellen Migräne ohne Aura hingegen könnte Östrogen gemeinsam mit anderen Faktoren einen protektiven Einfluss während Zyklusphasen erhöhten Östrogenspiegels haben. Die Tatsache, dass die reine menstruelle Migräne ohne Aura auftritt, lässt sich auf den Östrogenabfall zur Menstruation zurückführen und umgekehrt das Auftreten der Migräne mit Aura während der Schwangerschaft auf den erhöhten Östrogenspiegel.

Dies legt die Vermutung nahe, dass Östrogen alleine nicht in der Lage ist, Migräneattacken auszulösen oder zu unterbinden, sondern dass die Generierung einer Attacke ein multifaktorielles Zusammenspiel vieler verschiedener Komponenten ist.



**Abbildung 16: Grafische Darstellung des Auftretens von Migräne mit Aura und der reinen menstruellen Migräne in Korrelation zum Östrogenspiegel.**

Die Migräne mit Aura tritt vorwiegend zu erhöhtem Östrogenspiegel auf, wohingegen die reine menstruelle Migräne und die menstruationsassoziierte Migräne in erster Linie zu Zeitpunkten niedrigen Östrogenspiegels vorkommen (markiert mit X). Übernommen von Calhaun et al. 2012 (72).

In aktuellen Studien mittels **Bildgebung** konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in Gehirnfunktion und Strukturveränderungen nachgewiesen werden. So fanden Faria et al. mittels MRT erstmalig heraus, dass bereits bei 10-16-Jährigen weiblichen Migränepatientinnen im Vergleich zu männlichen Patienten und weiblichen und männlichen gesunden ProbandInnen in einigen Hirnregionen (u.a. primärer somatosensorischer Cortex, motorische Areale, Precuneus, Basalganglien und Amygdala)

vermehrt graue Substanz ausgebildet war. Diese Gehirnregionen sind in die emotionale und propriozeptive Verarbeitung von nozizeptiven Reizen involviert, vor allem der Precuneus ist an der sensomotorischen, kognitiven und visuellen Verarbeitung beteiligt, was nahe legt, dass ein geschlechtsspezifischer Phänotyp der Migräne existieren könnte und dass Sexualhormone als wesentlicher Modulator agieren könnten. Allerdings berücksichtigte die Studie nicht, ob die Mädchen bereits menstruierten oder nicht. (73)

Maleki et al. untersuchten in ihrer Studie mittels MRT erwachsene weibliche und männliche MigränepatientInnen und gesunde ProbandInnen beider Geschlechter. Im Vergleich von weiblichen Migränepatientinnen zu allen anderen Gruppen fielen vor allem corticale Verdickungen im posterioren Inselcortex und im Precuneus auf. In der Insula werden propriozeptive, emotionale und nozizeptive Reize verarbeitet. Bei männlichen Migränepatienten konnte ein vermindertes Volumen im parahippocampalen Cortex im Vergleich zu allen anderen Gruppen nachgewiesen werden. Dort werden u.a. Stress und Angst verarbeitet. Frauen mit Migräne reagierten in Regionen wie Amygdala und Parahippocampus vermehrt auf thermischen Schmerz. Maleki et al. schlagen vor, dass unterschiedliche Effekte der Sexualhormone auf den Hippocampus, unterschiedliches Ansprechen der Therapie auf Neurotransmittersysteme und verschiedene Reaktionen auf intermittierenden Stress wie die Migräneattacken zu den Strukturveränderungen beitragen könnten. Auch in dieser Studie wurde bei Frauen der Menstruationsstatus nicht erhoben. (74)

Interessant ist der Aspekt hinsichtlich Transgender-MigränepatientInnen und homosexueller Patienten. Eine niederländische Studie fand mittels Fragebogen eine Prävalenz von 26% bei Männern, die sich zur Frau umoperieren ließen und Anti-Androgene und Östrogene erhielten. Die Prävalenz der Frauen in der Studienpopulation betrug 25%. (75) Männliche Homosexuelle weisen im Vergleich zu heterosexuellen Männern neben einer erhöhten Migräneinzidenz (15,5% vs. 7,2%) auch einen niedrigeren Testosteronspiegel auf (70).

Hinsichtlich eines besseren pathophysiologischen Verständnisses der Migräne und in weiterer Folge dessen Therapie wäre es sinnvoll, Männer und Frauen gleichermaßen zu Studienteilnahmen zu rekrutieren, weil oftmals der weibliche Anteil weit überwiegt. Dies liegt u.a. auch daran, dass weibliche Migränepatientinnen viel eher medizinischen Rat suchen als Männer, da die Migräne im Volksmund als typische Frauenkrankheit

abgestempelt wird. Dies könnte dazu führen, dass die Migräne unter Männern gar unterdiagnostiziert ist. Zusätzlich sollte zukünftig die Datenauswertung von Studien geschlechtsspezifisch erfolgen. (11) Nicht zuletzt ist das Wissen um die unterschiedlichen Auswirkungen der Sexualhormone besonders relevant für die Therapiegestaltung der hormonabhängigen Migräneattacken.

### 3.6 Genetische Ursachen

Da die Migräne eine multifaktorielle Erkrankung ist, ist es besonders schwierig verantwortliche Gene zu identifizieren. Viele genetische Faktoren tragen begünstigend zur Migräneentstehung bei und spielen mit vielzähligen endogenen und exogenen Faktoren zusammen. Eine alleinige genetische Prädisposition reicht nicht aus, um Attacken zu bedingen.

Bekannt ist eine familiäre Häufung bei Migräneerkrankungen, wodurch der Verdacht auf einen genetischen Hintergrund der Erkrankung erst geweckt wurde. Epidemiologische Studien ergeben, dass Verwandte ersten Grades von PatientInnen mit Migräne ohne Aura ein 1,9-fach erhöhtes Risiko haben eine Migräne ohne Aura zu entwickeln und ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für eine Migräne mit Aura. Verwandte ersten Grades von PatientInnen mit Migräne mit Aura haben ein 4-fach erhöhtes Risiko für ebendiese Erkrankung, aber keines für Migräne ohne Aura.

Bei der seltenen autosomal dominant vererbten FHM konnten bereits verantwortliche Gene identifiziert werden. Beim *Typ 1 der FHM* liegt eine Mutation auf *Chromosom 19p13* vor. Das *CACNA1A-Gen* codiert die  $\alpha_1$ -Untereinheit der spannungsabhängigen P/Q Calciumkanäle, welche im ZNS weit verbreitet sind. Dasselbe Gen ist mit episodischer Ataxie bei Kleinhirnwurmatrophie und Epilepsie assoziiert. Die spannungsabhängigen P/Q-Typ Calciumkanäle vermitteln die Glutamatfreisetzung, sind in die CSD involviert und könnten an der Initiierung der Migräneaura beteiligt sein.

Für den *Typ 2 der FHM* ist das *ATP1A2-Gen auf Chromosom 1q21-23* verantwortlich. Der Defekt betrifft die  $\alpha_2$ -Untereinheit der Natrium-Kaliumpumpe. Dieser reduziert die Affinität von Kalium für Na/K-Pumpe und vermindert so die Beseitigung von Kalium und Glutamat aus dem Extracellulärraum.

Auf *Chromosom 2q24* wurde eine Mutation auf dem *SCN1A-Gen* gefunden, verantwortlich für den *Typ 3 der FHM*. Dieses Gen codiert die  $\alpha_1$ -Untereinheit der neuronalen spannungsabhängigen Natriumkanäle. Daraus resultiert eine exzessive Neuronenaktivitäten, welche die CSD begünstigen könnte, bedingt unter anderem durch

eine erhöhte Kaliumkonzentration im Extracellulärraum und in weiterer Folge durch die Depolarisation. Zusätzlich könnte die Freisetzung von Glutamat gesteigert werden. (76)

Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Gene die Freisetzung von Neurotransmittern, den Reuptake von Glutamat aus dem synaptischen Spalt und die Generierung von Aktionspotentialen regulieren (77).

Auch für die Migräne mit und ohne Aura wurden bereits genetische Risikofaktoren entdeckt. Zu erwähnen ist eine Genvariante auf *Chromosom 8q21*, welche über die benachbarten Gene MTDH und PGCP die Glutamataktivität steuert. Auch auf den *Chromosomen 1, 2 und 12* wurden Auffälligkeiten festgestellt.

Eine wichtige Rolle kommt auch dem *TRESK Kaliumkanal*, kodiert vom *KCNK18 Gen*, zu. Er wird im ZNS, unter anderem auch im Ggl. trigeminale, exprimiert, moduliert das Membranruhepotential und die neuronale Erregbarkeit und spielt eine wichtige Rolle in der Schmerzweiterleitung. Dieser Kaliumkanal wird als potentieller therapeutischer Angriffspunkt gesehen, für den Agonisten entwickelt werden sollen, die die Erregbarkeit von TRESK-exprimierenden Neuronen modulieren können. (76)

### **3.7 Triggerfaktoren**

Unter Triggerfaktoren kann man all jene Stimuli zusammenfassen, die durch die spezifische Reaktionsbereitschaft eines/r Migränepatienten/in in einem zeitlichen Zusammenhang die Migränekaskade ins Rollen bringen. Doch selbst wenn man seine individuellen Triggerfaktoren kennt, kann man durch deren Umgehen das Auftreten von Migräneattacken nicht gänzlich vermeiden, denn die meisten Attacken geschehen ohne erkennbare äußere Umstände. Umgekehrt löst kein Triggerfaktor obligatorisch eine Migräneattacke aus. In der Literatur werden vielzählige potentielle Triggerfaktoren erwähnt, die wenigsten davon sind wissenschaftlich belegt. Hinzu kommt, dass nicht nur von PatientIn zu PatientIn der Einfluss der Triggerfaktoren variiert, sondern auch beim einzelnen Betroffenen selbst. (1,78)

In einer Studie von Kelman et al. geben 75% der Untersuchten an, Triggerfaktoren zu haben. Der Anteil erhöhte sich auf bis zu 94,6%, als die PatientInnen eine Liste potentieller Triggerfaktoren zum Auswählen bekamen. Durchschnittlich trafen pro PatientIn 6,7 Trigger zu. (79)

Die in der Literatur am häufigsten angegebenen Triggerfaktoren sind Stress, intensive Emotionen, zu viel oder zu wenig Schlaf, Gerüche, ausgelassene Mahlzeiten, Wetterwechsel, hormonelle Veränderungen im Rahmen der Menstruation und Erschöpfung (79-82).

Im Vergleich zwischen Migräne mit und Migräne ohne Aura fanden Iliopoulos et al. und Zivadinov et al., dass bei der Migräne mit Aura eine höhere Anzahl an möglichen Triggerfaktoren angegeben wurde (81,83). Im Gegensatz dazu fanden Wöber et al. keinen Unterschied (81,83,84). 11 bestimmte Trigger zeigten eine statistisch signifikante Assoziation mit Migräne mit Aura auf, darunter Schlaf, hormonelle Veränderungen bei Frauen, Stress und spezifische Umweltfaktoren. Ursächlich dafür soll eine bestimmte Korrelation der Trigger mit der CSD sein. (81)

Borkum verfasste ein umfangreiches Review zu sehr vielen in der Literatur aufgezählten Triggerfaktoren und postuliert die Generierung von oxidativem Stress im Gehirn als pathophysiologischen gemeinsamen Nenner. Folgende Faktoren wurden hinsichtlich ihrer Evidenz dazu positiv untersucht:

- **Alimentäre Faktoren:** Alkohol, Wasserentzug, Glutamat, Aspartam, Tyramin, Phenylethylamin, Flavonoide, Nitrate
- **Umweltfaktoren:** Lärm, Wetter, Luftverschmutzung
- **Physische Faktoren:** Hypoglykämie, Hypoxie, Infektionen, Östrogen
- **Verhaltensfaktoren:** unregelmäßiger Schlafrhythmus, mentale Überforderung, Stress, täglicher Ärger
- **Pharmakologisch:** Nitroglycerin (85)

Den meisten Triggerfaktoren ist gemein, dass nicht der Triggerfaktor an sich das auslösende Moment ist, sondern vielmehr eine plötzliche Veränderung des gewohnten Lebensrhythmus. So treten zum Beispiel vermehrt Migräneattacken am Samstag auf, weil oftmals länger geschlafen wird, der Stress nachlässt, andere Lebensmittel eingenommen werden etc. (1) Zudem bedarf es oft des gleichzeitigen Auftretens mehrerer Triggerfaktoren, um einen aggravierenden Effekt zu erzielen. So berichten beispielsweise Frauen, dass Rotwein zu trinken kein Problem darstelle, es sei denn sie befinden sich in ihrer prämenstruellen Woche, denn dann löse Rotwein Migräneattacken aus. Ein anderes

Beispiel wäre, dass Alkoholkonsum eher dann eine Migräneattacke herbeiführt, wenn dies zeitgleich zu einem stressgeladenen Anlass geschieht. (86)

### **3.8 Diagnostik**

In der Regel ist eine präzise Anamnese ausreichend, um eine korrekte Diagnose stellen zu können. Wesentliche Diagnosekriterien sind die Phänomenologie des Kopfschmerzes, die Symptomkonstellation, der Verlauf, das Manifestationsalter und eine familiäre Häufung. Ein neurologischer Status und eine allgemeine körperliche Untersuchung sind natürlich auch notwendig. Verändert sich das Beschwerdebild im weiteren Verlauf deutlich, muss die Diagnose erneut überprüft werden. (5) Ist die Anamnese typisch für eine Migräneerkrankung, sind weitere apparative Zusatzuntersuchungen mittels MRT oder CT nicht indiziert (3).

#### **3.8.1 Standardisiertes Interview, MIDAS-Score, VARS, HIT, MSQ**

Diener empfiehlt im Rahmen der Anamnese ein *standardisiertes Interview* durchzuführen (30).

Zur besseren Identifikation einer Migräneaura wurde die *Visual Aura Rating Scale (VARS)* entwickelt. Beurteilt werden dabei die Dauer, der allmähliche Anstieg, Vorhandensein von Skotomen, Zick-Zack Linien und ein unilaterales Auftreten der Aura.

Stewart und Lipton entwickelten 1999 den *Migraine Disability Assessment Questionnaire (MIDAS)*, um das Ausmaß der Beeinträchtigung im alltäglichen Leben zu quantifizieren. Dieser hat sich aufgrund seiner Validität und guter Korrelation zwischen klinischer Diagnose und Therapie bereits in vielen Ländern etabliert. Die fünf Fragen richten sich an Aktivitäten in der Schule oder Arbeit, Haushaltsarbeiten und familiäre, soziale und Freizeitaktivitäten.

Der *Headache Impact Test (HIT-6)* ist ein ähnliches Instrument. Er wird zu Therapiebeginn und danach alle vier Wochen durchgeführt und stellt somit einen guten Parameter für das Therapieansprechen dar.

Des Weiteren ist der *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ v2.1)* zu erwähnen, welcher in 14 Fragen die Einschränkungen des täglichen Lebens aufgrund der Migräne misst. (87)

Der *Migraine Interictal Burden Scale (MIBS-4)* misst die Belastung durch die Migräne in der attackenfreien Zeit (88).

### **3.8.2 Kopfschmerztagebuch**

Kopfschmerztagebücher zu führen ist dann sinnvoll, wenn man sich der Diagnose hinsichtlich des Kopfschmerztyps nicht ganz sicher ist oder den Therapieerfolg der Akuttherapie sowie der Prophylaxe evaluieren möchte. Der/die PatientIn wird dabei gebeten, über einen Zeitraum von 1-2 Monaten Häufigkeit, Dauer, Intensität und Begleiterscheinungen zu dokumentieren, ebenso wie die eingenommene Medikation und deren Wirksamkeit. (3)

In einer aktuellen Studie fanden Jensen et al. heraus, dass die Verwendung eines Kopfschmerztagebuchs für die Dauer eines Monats bereits vor einem Arztbesuch nützlich ist, um dann kombiniert mit einem ausführlichen Gespräch zu 96% zur richtigen Diagnose zu kommen (89).

### **3.8.3 Differentialdiagnose**

Treten für eine primäre Kopfschmerzerkrankung atypische Symptome auf oder betrifft die Hemikranie immer dieselbe Seite und hat der/die PatientIn zusätzliche Risikofaktoren, zum Beispiel kardiovaskulärer Natur, sind differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen und wenn nötig, bildgebende Verfahren einzuleiten. Besondere Vorsicht gilt auch bei PatientInnen mit bereits bestehender Migräne, wenn sich die Kopfschmerzen verändern oder zusätzliche neurologische Symptome oder Ausfälle in Erscheinung treten.

In Betracht zu ziehen sind beispielsweise eine transitorische ischämische Attacke, eine arteriovenöse Malformation, ein Aneurysma, eine Arteriitis temporalis oder cranialis, eine Karotidisdissektion, eine hypertensive Krise, eine Meningitis oder Encephalitis und Subarachnoidalblutungen oder sämtliche andere cerebrale Blutungen. (1,5)

### **3.9 Verlauf und Prognose**

Es ist sehr schwer, den Verlauf eines/einer Migräneerkrankten vorauszusagen. Von einem einmaligen Ereignis bis zu einer langandauernden Erkrankung ist alles möglich. Die Migräne kann gleich bleiben, sich deutlich verbessern und zu einem beliebigen Zeitpunkt sogar sistieren oder aber auch verschlechtern und nach einer längeren Remissionsperiode wieder zum Ausbruch kommen. Aus den Statistiken geht hervor, dass insbesondere Frauen zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr den Höhepunkt der Attackenfrequenz erleben, danach ebbt sie langsam ab, um nach der Menopause aufzuhören. Bei Männern verhält es sich ähnlich. (3)

In einer Langzeitstudie von Bille wurde der Verlauf von an Migräne erkrankten Schulkindern 40 Jahre lang weiterverfolgt. Daraus ergab sich, dass die Erkrankungen ab einem Alter von 11 Jahren zunahmen. 23% der Erkrankten waren vor dem 25. Lebensjahr wieder gesund, dabei mehr Jungen als Mädchen. Um das 50. Lebensjahr litt noch immer mehr als die Hälfte unter Migräne. (90)

In einer weiteren Langzeitstudie sistierte die Migräne bei einem Viertel der untersuchten PatientInnen nach einem Beobachtungszeitraum von 15-20 Jahren. Bei 40% wurde eine Verbesserung verzeichnet. (91)

## 4 Medikamentöse Akuttherapie des Migräneanfalls

Bedingt durch die vielen pathophysiologischen Theorien und betroffenen anatomischen Strukturen, gibt es eine Vielzahl potentieller therapeutischer Angriffspunkte: intra- und extrakranielle Gefäße und ihre Innervation, die Neuronen des trigeminovaskulären Systems, modulierende Kerngebiete im Hirnstamm, Diencephalon und Cortex und nicht zuletzt eine Bandbreite an Neurotransmittern und Neuropeptiden (28). Da die pathophysiologischen Grundlagen der Migräne auf verschiedenen Netzwerken auf unterschiedlichen Ebenen aufbauen und dadurch ein großer Spielraum an Interaktionen sowohl anatomisch funktionell wie pharmakologisch gegeben ist, gestaltet sich die pharmakologische Therapie der Migräne als nicht immer einfach und zufriedenstellend. Im folgenden Kapitel werden der Wirkmechanismus und die Wirksamkeit neuer und bereits etablierter Migränemedikamente beschrieben.

### 4.1 Allgemeine Prinzipien und Therapieziele

Da die Migräne in den meisten Fällen eine Langzeiterkrankung ist, gilt es den/die Patient/in ausführlich über die vorliegende Erkrankung aufzuklären und mögliche medikamentöse wie nicht-medikamentöse Therapieoptionen aufzuzeigen. Im **Beratungsgespräch** sollten Triggerfaktoren und deren Erkennung und Vermeidung angesprochen werden genauso wie eine Reduktion der Anfallsbereitschaft durch einen regelmäßigen Tagesablauf mit geregelten Essenszeiten und einem gleichmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus, sportlicher Betätigung, Vermeidung von Stress und das Erlernen eines Entspannungstrainings thematisiert werden. (1) Der/die Patient/in selbst kann also durchaus durch seinen Lifestyle erheblichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen. Deswegen und auch aufgrund der nötigen Compliance ist die PatientInnenedukation von sehr hoher Relevanz in der langfristigen Therapieplanung.

Die Behandlung der Migräneattacken erfordert ein **individuelles Therapiekonzept** unter Berücksichtigung möglicher Komorbiditäten, der Intensität der Migräneattacken und möglicher Begleitsymptome, unerwünschter Nebenwirkungen und Kontraindikationen (42). Sie sollte auf dem Drei-Säulen-Prinzip aufbauen, welches die Behandlung der akuten Attacke, die medikamentöse Prophylaxe und schließlich nicht medikamentöse Maßnahmen beinhaltet (41).

Das **Behandlungsziel** sieht eine Kopfschmerzfreiheit und Rückkehr zu zuvor ausgeführten Tätigkeiten innerhalb von 2 Stunden nach Medikamenteneinnahme vor. Dabei spielt der

**Einnahmezeitpunkt** des Medikaments eine wesentliche Rolle. Prinzipiell wird empfohlen, die Migräne- und Schmerzmittel so früh wie möglich zu Beginn einer Attacke einzunehmen, da so die beste Wirksamkeit gegeben ist. Dies gilt vor allem für Triptane. Voraussetzung dafür ist, dass die PatientInnen in der Lage sind, die Migräne verlässlich von anderen Kopfschmerzarten differenzieren zu können. Außerdem sollen Triptane nicht während der Auraphase eingenommen werden. Besonders wichtig zu beachten ist, dass die Medikation nicht an mehr als 10 Tagen pro Monat eingenommen wird, um dem Risiko eines Medikamenten-induzierten Kopfschmerzes vorzubeugen. (78)

Für ein optimales Therapieansprechen muss auf eine ausreichend hohe Dosis geachtet werden und auch die geeignete Applikationsform, (per os (p.o.), subcutan (s.c.), Nasenspray, Suppositorien (supp.), auflösbare Tabletten) orientiert sich an den spezifischen Bedürfnissen der PatientInnen. So ist es sinnvoll, für PatientInnen, die leicht oder früh erbrechen, eine nicht orale Darreichungsform zu wählen. (42)

Das Führen eines Kopfschmerztagesbuchs ist essentiell und dient der Analyse der Therapieeffektivität bei den ärztlichen Kontrollbesuchen (1).

Wichtig sind auch **allgemeine Therapiemaßnahmen** wie die **Reizabschirmung** durch Rückzugsmöglichkeiten in einen abgedunkelten, ruhigen Raum während einer Migräneattacke und die Ausübung von Entspannungsverfahren bereits in der Prodromalphase (1).

## 4.2 Kriterien zur Beurteilung der Therapieeffizienz

Zur Durchführung von randomisierten, (placebo-)kontrollierten Studien (RCT, randomized controlled trial) wird die Verwendung der etablierten Kriterien der International Headache Society Clinical Trial Guidelines empfohlen, um den untersuchten Wirkstoff in der akuten Migränetherapie als wirksam beurteilen zu können. Um in der Migränetherapie als erfolgreich behandelt zu gelten, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Schmerzfreiheit nach 2 Stunden
- Besserung der Kopfschmerzen von moderater oder schwerer Intensität zu geringer Intensität oder schmerzfrei nach 2 Stunden
- kontinuierliche Wirksamkeit in zwei von drei Attacken
- erweiterte (prolongierte) Schmerzfreiheit von 48 Stunden
  - keine Headache Recurrence innerhalb von 48 Stunden

- keine weitere Medikamenteneinnahme innerhalb von 24 Stunden nach Behandlungsbeginn nötig

(92,93)

Es bestehen mehrere gültige Guidelines zur Akuttherapie der Migräne. Zu den wichtigsten zählen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012 (94), welche gemeinsam mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) und der Schweizer Kopfwehgesellschaft (SKG) entwickelt wurden, und u.a. auch eine Fortentwicklung der Leitlinien der European Federation of Neurological Societies (EFNS) von 2009 (92) sind, die Recommendations der Canadian Headache Society (CHS) von 2013 (95) und die Guideline der American Headache Society (AHS) von 2015 (96), welche eine Weiterentwicklung der im Jahr 2000 publizierten Guideline der American Academy of Neurology (AAN) (97) ist.

Die Guidelines zur akuten und prophylaktischen Migränebehandlung verwenden jeweils eigene Kriterien zur Wirksamkeitsbeurteilung der Medikamente, die sich aber größtenteils decken. Die folgende Tabelle 1 soll dazu einen Überblick verschaffen.

**Tabelle 1: Vergleichender Überblick der Wirksamkeitsbeurteilung der aktuellen Guidelines in der Migränebehandlung.**

Wirksamkeit	↑↑	↑	↔	↓
<b>DGN Guideline 2012 (94)</b>	<u>Level A:</u> Medikamente erster Wahl; Wirksamkeit durch mindestens zwei randomisierte kontrollierte Studien belegt	<u>Level B:</u> Medikamente zweiter Wahl; Wirksamkeit durch mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie belegt, weniger effektiv als Level A oder mehr Nebenwirkungen	<u>Level C:</u> Medikamente dritter Wahl; wahrscheinlich effektiv, keine Studien mit befriedigendem Design oder widersprüchliche Ergebnisse	Keine Wirkung in placebokontrollierten Studien nachgewiesen

Wirksamkeit	↑↑	↑	↔	↓
<b>AHS Guideline 2015 (96)</b>	<u>Level A:</u> Wirksamkeit in mindestens zwei Klasse I* Studien bewiesen	<u>Level B:</u> Medikamente sind wahrscheinlich effektiv, Wirksamkeit in einer Klasse I oder zwei Klasse II Studien belegt	<u>Level C:</u> Medikamente sind eventuell effektiv oder ineffektiv, Wirksamkeit in einer Klasse II oder zwei Klasse III Studien belegt	<u>Level U:</u> Widersprüchliche Datenlage, eine klare Empfehlung für oder gegen das Medikament ist nicht möglich; Medikamente wahrscheinlich nicht effektiv
<b>CHS Guideline 2013 (95)</b>	Strong Recommendation + High Quality Evidence  Strong Recommendation + Moderate Quality Evidence  Strong Recommendation + Low Quality Evidence	Weak Recommendation + High Quality Evidence  Weak Recommendation + Moderate Quality Evidence	Weak Recommendation + Low Quality Evidence	Very Low Level of Evidence

\* Klasse I: randomisierte, kontrollierte Studien

Klasse II: randomisierte, kontrollierte Studien, denen ein Qualitätsmerkmal der Klasse I fehlt oder Kohortenstudien

Klasse III: kontrollierte Studien

### 4.3 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Für die Behandlung des akuten Migräneanfalls stehen einerseits hochspezifische Migränetherapeutika wie die Triptane und die teilweise spezifischen Migränemittel der Mutterkornalkaloide zur Verfügung, andererseits unspezifische Medikamente wie Analgetika und NSAR und Antiemetika zur Therapie der Begleitsymptome (30). Einige Substanzen sind als Monotherapie gut wirksam, andere liefern bessere Ergebnisse in Kombinationstherapie (94).

Im Folgenden werden zur Evidenz der Wirksamkeit der einzelnen Medikamente die gültigen Guidelines und aktuellsten Metaanalysen sowie Cochrane Reviews herangezogen, ebenso die jeweils danach publizierten RCTs.

### 4.3.1 Triptane

Triptane, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, sind migränespezifische Medikamente, welche als Mittel erster Wahl bei mittelschweren und schweren Migräneattacken zum Einsatz kommen. Zur Auswahl stehen Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan. Die Wirksamkeit aller wurde bereits in großen placebokontrollierten Studien belegt. Alle aktuellen Guidelines (94-96,98) und aktuellen systematischen Reviews (99,100) stufen alle Triptane als Mittel erster Wahl (↑↑) ein. (94) Die folgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die im deutschsprachigen Raum erhältlichen Triptane.

**Tabelle 2: Triptane zur Behandlung akuter Migräneattacken. Reihenfolge nach Jahr der Erstzulassung. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Sumatriptan</b> (z.B. Imigran®)	p.o.	50 100	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	Schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina Pectoris, Myokardinfarkt, TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren; Schwangerschaft und Stillzeit	↑↑
	supp.	25			
	Nasen= spray	10 20			
	s.c.	6	Lokalreaktion an der Injektionsstelle		
<b>Zolmitriptan</b> (z.B. Zomig®)	p.o.	2,5 5	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan	↑↑
	Schmelz- tablette	2,5			
	Nasen= spray	5			
<b>Naratriptan** ***</b> (z.B. Naramig®)	p.o.	2,5	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan	↑↑
<b>Rizatriptan</b> (z.B. Maxalt®) (z.B. Maxalt Rapitab®)	p.o.	10	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan, Dosis 5 mg bei gleichzeitiger Einnahme von Propranolol	↑↑
	Schmelz- tablette	10			

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Almotriptan**</b> , *** (z.B. Almogran®)	p.o.	12,5	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan	↑↑
<b>Eletriptan</b> (z.B. Relpax®)	p.o.	20 40	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan	↑↑
<b>Frovatriptan</b> (z.B. Frovalan®, Eumitan®)	p.o.	2,5	geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan	↑↑

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

\*\* Naratriptan und Almotriptan sind in Deutschland auch OCT (over the counter, rezeptfrei) erhältlich (94)

\*\*\* in Österreich nur nach chefärztlicher Bewilligung erhältlich

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede der einzelnen Triptane und das individuelle Ansprechen (Effektivität, Nebenwirkungen, Recurrence, Responder/Non-Responder) auf Triptane bedingen die Entscheidung, welches Triptan für welche/n Patienten/in das geeignete Therapeutikum darstellt (42,99,100). So wird beispielsweise empfohlen, ein Triptan erst dann als ineffektiv einzustufen, wenn es in drei aufeinanderfolgenden Attacken auch in höherer Dosierung oder, falls verfügbar, in anderer Darreichungsform nicht geholfen hat. Für den/die Patienten/in bietet sich dann ein anderes Triptan an. (1,98) Eine weitere Behandlungsstrategie besteht in der Zugabe eines NSAR wie z.B. Naproxen, wenn das Triptan allein die gewünschte Wirksamkeit nicht erreicht. Diesbezüglich ist die Evidenz zur Kombination von Sumatriptan und Naproxen am höchsten (siehe Kapitel 4.3.1.1). (100,102)

**Tabelle 3: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede der Triptane.**

Triptan	Maximale Tagesdosis (1,101)	Rezeptoren (103)	Bioverfügbarkeit (1,99)	T <sub>max</sub> (99,100)	T <sub>1/2</sub> (99)	Recurrence Rate (1)
<b>Sumatriptan</b> 50-100 mg p.o.	300 mg	5-HT <sub>1D</sub> 5-HT <sub>1B</sub> 5-HT <sub>1F</sub> 5-HT <sub>1A</sub>	15%	2-3h	2h	32%
6 mg s.c.	12 mg		97%	12-15 min	2h	45%
20 mg nasal	40 mg		17%	1-1,5h	2h	-
25 mg supp.	50 mg		-	-	-	-
<b>Zolmitriptan</b> 2,5 mg	10 mg	5-HT <sub>1D</sub> 5-HT <sub>1B</sub> 5-HT <sub>1F</sub> 5-HT <sub>1A</sub>	40%	2-3h	2,5-3h	32%
<b>Naratriptan</b> 2,5 mg	5 mg	5-HT <sub>1D</sub> 5-HT <sub>1B</sub> 5-HT <sub>1F</sub> 5-HT <sub>1A</sub>	63% (Männer) 74% (Frauen)	2-3h	6h	20%

Triptan	Maximale Tagesdosis (1,101)	Rezeptoren (103)	Bioverfügbarkeit (1,99)	T <sub>max</sub> (99,100)	T <sub>1/2</sub> (99)	Recurrence Rate (1)
<b>Rizatriptan</b> 10 mg	20 mg	5-HT <sub>1D</sub> 5-HT <sub>1B</sub> 5-HT <sub>1F</sub>	45%	1-2h	2h	40%
<b>Almotriptan</b> 12,5 mg	12,5 mg	5-HT <sub>1D</sub> 5-HT <sub>1B</sub>	70%	1,5-3h	3,5h	23%
<b>Eletriptan</b> 40 mg	80 mg	5-HT <sub>1D</sub> 5-HT <sub>1B</sub> 5-HT <sub>1F</sub> 5-HT <sub>1A</sub> 5-HT <sub>1E</sub> 5-HT <sub>2B</sub> 5-HT <sub>7</sub>	50%	1,5-2h	4h	23%
<b>Frovatriptan</b> 2,5 mg	5 mg	5-HT <sub>1D</sub> 5-HT <sub>1B</sub>	30%	2-4h	26h	25%

h, Stunde(n)

T<sub>1/2</sub>, Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration

T<sub>max</sub>, Eliminationshalbwertszeit im Plasma

Triptane können jederzeit während einer Migräneattacke – außer während der Auraphase, weil die Triptane keinen Einfluss auf die Aurasymptome haben, sie bei zu früher Gabe in der Kopfschmerzphase nicht mehr effektiv agieren können und in der Auraphase keine vasokonstriktorischen Substanzen verabreicht werden sollten – eingenommen werden, weisen aber eine bessere Wirksamkeit auf, je früher sie eingenommen wurden (1,42,94). Zusätzlich wird dann der Wirkeintritt beschleunigt und die Recurrence Rate gesenkt (1). Optimal wäre der Zeitpunkt, wenn der Kopfschmerz noch leicht ist bzw. zu Beginn der Schmerzphase. Dazu ist es auch erforderlich, dass die PatientInnen die Kopfschmerzen eindeutig als Migräneattacke identifizieren können. Um einem Triptanübergebrauch vorzubeugen, sollen sie nicht an mehr als zehn Tagen im Monat und nicht an mehr als drei Tagen hintereinander verabreicht werden. (94)

Die **Wirkung der Triptane** beruht auf drei Hauptmechanismen. Zum einen blockieren sie über 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren die Freisetzung vasoaktiver Peptide wie Substanz P und CGRP trigeminaler nozizeptiver Afferenzen. Weiters werden über 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren und CGRP im Ggl. sphenopalatinum die trigeminovaskuläre Aktivierung und autonome Symptome moduliert.

Zum anderen verhindern sie über 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren die Vasodilatation cranialer arterieller Gefäße.

Nicht zuletzt inhibieren sie die dural-nozizeptive Aktivierung von Neuronen aus dem TCK, was einen reinen neuronalen Mechanismus ohne vaskulären Effekt darstellt. Auch tierexperimentell wird die neurogene Entzündung durch Triptane gehemmt.

Zusätzlich tragen die Triptane ausgleichend durch Aktivierung der Serotoninrezeptoren gegen das Ungleichgewicht im Serotoninhaushalt bei. (28,42,104,105)

Auch der Agonismus mancher Triptane (Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Eletriptan) an 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren, welche u.a. im NTS lokalisiert sind, spielt eine erhebliche Rolle (103,106).

Eine aktuelle Studie von Kröger und May (107) stellte fest, dass im Vergleich von Sumatriptan, ASS und Placebo in der fMRT unter Sumatriptan nach trigemino-nozizeptiver Stimulation ein erhöhtes BOLD-Signal in trigeminalen Kerngebieten und im Thalamus zu vermerken war. Dies könnte hinweisend auf den kopfschmerzspezifischen Effekt von Sumatriptan sein.

#### **4.3.1.1 Sumatriptan**

Mit Sumatriptan kam 1991 das erste Triptan auf den Markt, hat bis heute den größten Marktanteil und stellt gewissermaßen den Standard dar, mit dem andere Therapeutika in ihrer Wirksamkeit verglichen werden (1,105). Diese Substanz gibt es in oraler, subcutaner und intranasaler Applikationsform sowie als Suppositorium und als transdermales Patch. (99,105) Als einziges Triptan vermag es die Blut-Hirn-Schranke nicht zu passieren (108).

Zur Verabreichung von **oralem Sumatriptan** bietet sich die **Filmtablette mit 50 mg oder 100 mg** an. Die Wirkung tritt nach 45-60 min ein. (94)

Die Cochrane Analyse von Derry et al. (109) ermittelte für beide Dosierungen, dass die Effektivität in der Behandlung des Migränekopfschmerzes und dessen Begleitsymptome gegeben ist. Zwar ist unter der höheren Dosierung eine größere Wirksamkeit zu verzeichnen, diese geht aber auch mit mehr Nebenwirkungen einher. Sumatriptan zum Zeitpunkt milder bzw. moderater bis schwerer Kopfschmerzen verabreicht, ergab für 30% bzw. 45-60% der PatientInnen nach 2h Schmerzfreiheit, für 60-70% Schmerzlinderung nach 2h. Prolongierte Schmerzfreiheit (24h) genossen 20-30%, prolongierte Schmerzlinderung (24h) ungefähr 35%. Andere Triptane und auch ASS überragen

Sumatriptan in einigen Endpunkten, die Unterschiede waren aber nicht immer statistisch signifikant, am ehesten noch bei Eletriptan und Rizatriptan. (109)

Die Metaanalyse von Xu et al. (110) ergab, dass Sumatriptan im Vergleich mit anderen Triptanen und NSAR das höchste Vorkommen von Nebenwirkungen aufweist.

Da die Bioverfügbarkeit mit 14% sehr gering und die Recurrence Rate mit 32% eher hoch ist, eignet sich Sumatriptan p.o. zur Behandlung kurzer Migräneattacken. (1)

Im aktuellen Cochrane Review von Law et al. (111) wurde die Wirksamkeit von **Sumatriptan 50 mg oder 85 mg in Kombination mit Naproxen 500 mg** untersucht. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie effektiver ist als die jeweilige Monotherapie, der Benefit der Sumatriptan-Monotherapie gegenüber aber gering ist.

Bei 58% der PatientInnen gelang eine Schmerzlinderung nach 2h (Sumatriptan allein 52%, Naproxen allein 44%) und auch hinsichtlich der Besserung der Begleitsymptome war die Kombination effektiver. 37% profitierten von einer prolongierte Schmerzfreiheit (24h), wenn die Kombinationstherapie zum Zeitpunkt milder Kopfschmerzen verabreicht wurden, 20% zum Zeitpunkt moderater bis schwerer Kopfschmerzen, 43% berichteten von prolongierter Schmerzlinderung (24h). Ebenso traten Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie, aber auch mit Sumatriptan allein, häufiger auf als bei Placebo oder Naproxen allein. (111)

Xu et al. (110) wiesen in ihrer Metaanalyse ebenfalls nach, dass Sumatriptan/Naproxen zwar wenig Einfluss auf die Wirksamkeit von Sumatriptan hat, die Recurrence Rate in der Kombination aber signifikant reduziert werden kann.

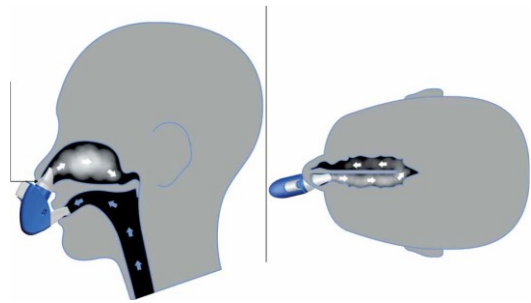
Es besteht auch die Möglichkeit, sich den Wirkstoff **Sumatriptan 25 mg rektal** als Zäpfchen zu verabreichen, was besonders bei Übelkeit und Erbrechen sinnvoll ist. Wie bei Tabletten oder Sprays ist eine erneute Anwendung nach neuerlichen Kopfschmerzen erlaubt. (1) Eine aktuelle Cochrane Analyse bewertet Sumatriptan supp. auch bei begrenzter Datenlage als effektive Therapieoption für Migränekopfschmerzen. Ca. 70% erfahren eine Schmerzlinderung nach 2h und 40% sind nach 2h schmerzfrei. Der Einfluss auf die Begleitsymptome konnte nicht ermittelt werden. (112)

Die Verabreichung von Sumatriptan als **Nasenspray 10 oder 20 mg** bringt 52,6% der PatientInnen eine Schmerzlinderung und 21,2% Schmerzfreiheit nach 2h (102). Über die

Nasenschleimhaut resorbiert erreicht es nach 1h die maximale Plasmakonzentration, die Bioverfügbarkeit ist mit 17% sehr gering (99).

In einer aktuellen Cochrane Analyse wurde Sumatriptan Nasenspray für effektiv in der Bekämpfung des Kopfschmerzes und dessen Begleitsymptome befunden (113). Besonders geeignet ist diese Applikationsform für PatientInnen mit Übelkeit und Erbrechen (1).

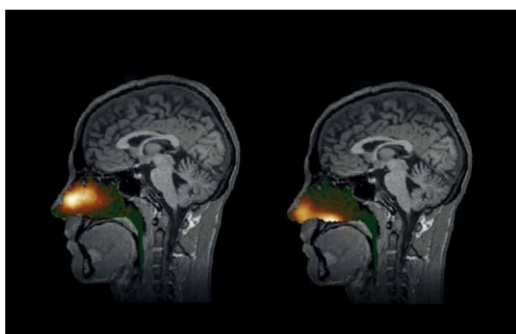
**AVP-825**, eine in den USA erprobte und erhältliche neue Darreichungsform von Sumatriptan (Onzetra® Xsail®) mittels eines atemgesteuerten Geräts, mit dem man sich Sumatriptan-Nasenpulver (22 mg, wovon 16 mg am Wirkort ankommen) in die Nase bläst, erzielte in einer placebokontrollierten RCT und in einer RCT im Vergleich mit oralem Sumatriptan 100 mg teils signifikant bessere Ergebnisse. Am häufigsten wurde bezüglich der Nebenwirkungen von schlechtem Geschmack des Produkts, Rhinorrhoe und von einem unbehaglichen Gefühl in der Nase berichtet,



**Abbildung 17: Illustration des atemgesteuerten intranasalen Verabreichungssystems.**

Seitenansicht: Das Nasenstück dichtet die Nasenlöcher ab, der weiche Gaumen schließt automatisch beim Ausblasen. Horizontalschnitt: Bidirektionale Verteilung des Nasenpulvers. Übernommen von Cadv 2015 (114).

ansonsten wurde das Sumatriptan-Nasenpulver gut vertragen. Der Vorteil gegenüber des liquiden Nasensprays besteht in der breitgefächerten Verteilung des Pulvers auf der Nasenschleimhaut in der gesamten Nasenhöhle bei gleichzeitiger Abdichtung der Nasenlöcher und des weichen Gaumens, sodass der Wirkstoff nicht in Oropharynx und Lunge gelangt oder wieder aus der Nase rinnt (siehe Abbildung 17).



**Abbildung 18: Gamma-Scintigraphie.**

Vergleich der Wirkstoffverteilung von Sumatriptan-Nasenpulver mit dem atemgesteuerten Gerät (links im Bild) und der Verabreichung mit dem liquiden Nasenspray (rechts im Bild). Übernommen von Cady 2015 (114).

Daraus resultieren eine höhere Bioverfügbarkeit und auch ein schnellerer Wirkeintritt. Der Vorteil zum oralen Sumatriptan ergibt sich in der geringeren Dosis des Wirkstoffs bei gleicher oder besserer Wirksamkeit und weniger systemischen Nebenwirkungen. (115,116)

Ein weiterer neuer Nasenspray, **DFN-02**, bestehend aus Sumatriptan 10 mg mit dem Zusatz von 1-O-n-Dodecyl-b-D-Maltopyranoside (DDM, Intravail A-3™), ein Hilfsstoff zur Resorptionsverstärkung, hat sich in der klinischen Erprobung als effektiv erwiesen und zeigt einen raschen Anstieg (bereits nach 10 min) in der Plasmakonzentration (117,118).

**Sumatriptan 6 mg subcutan** appliziert verspricht den schnellstmöglichen Wirkeintritt. Eine Attackenkupierung gelingt bereits nach 30 min, nach 10-12 min wird die höchste Plasmakonzentration erreicht. Mittels eines Autoinjektors oder Glaxopens können die PatientInnen die Dosis selbst spritzen. (1)

Die Cochrane Analyse ergibt, dass Sumatriptan subcutan 6 mg in der Therapie des Migränekopfschmerzes und dessen assoziierten Symptome effektiv ist. Ungefähr 60% der PatientInnen waren nach 2h schmerzfrei, 80% schmerzgelindert. Nach 24h waren noch 31% schmerzfrei. Die hohe Wirksamkeit geht mit einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen einher. (119)

Besonders für berufstätige PatientInnen bringt diese Applikationsform große Vorteile mit sich (z.B. Möglichkeit der weiteren Ausübung der Berufstätigkeit bis zum Dienstschluss). Im Falle einer Headache Recurrence, die mit 45% bei Sumatriptan s.c. sehr wahrscheinlich ist, kann entweder eine weitere Injektion oder auch alternativ Sumatriptan p.o. oder ein anderes Analgetikum eingenommen werden. (1)

In einer neuen Studie von Cady et al. (120) wurde Sumatriptan s.c. 6 mg mit 3 mg verglichen. Bei der niedrigeren Dosierung fiel die geringere Inzidenz von Nebenwirkungen positiv auf, hinsichtlich der Effektivität waren beide Dosierungen ähnlich.

Kürzlich wurde in den USA und Europa ein nadelfreies Injektionssystem (Sumavel® DosePro®) zur Applikation von subcutanem Sumatriptan zugelassen, Studien zu Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit liegen aber noch keine vor (119). Es wurde aber bereits nachgewiesen, dass das nadelfreie System bioäquivalent mit dem herkömmlichen Nadelsystem ist (121,122).

Im Jahre 2013 ließ die FDA **Sumatriptan als transdermales Patch** (Zecuity®) zu. Gedacht ist es für MigränepatientInnen, die unter anhaltender Übelkeit leiden und/oder

keine oralen Präparate zu sich nehmen können bzw. um die Problematik einer möglichen Gastrostase zu umgehen. Am Oberarm oder am Oberschenkel platziert wird kontinuierlich über einen Zeitraum von 4h eine Dosis von 6,5 mg über einen elektrischen Gradienten unter die Haut übertragen. Man spricht deshalb auch von einem iontophoretischen Patch. Die klinische Wirksamkeit wurde in RCTs nachgewiesen, transdermales Sumatriptan ist dem Placebo überlegen. Dabei sind 18% nach 2h schmerzfrei und 53% der PatientInnen waren schmerzgemildert. Dies ist im Vergleich mit den herkömmlichen Darreichungsformen von Sumatriptan sehr niedrig.

Zu den klassischen Nebenwirkungen der Triptane (geringer als bei subcutaner Applikation, da geringere Plasmakonzentration) kommen noch mögliche Hautirritationen wie Schmerzen, Jucken und Überwärmung hinzu. (123-125)

In Österreich ist das transdermale Patch zurzeit nicht erhältlich (101).

Zusammenfassend kann man sagen, dass alle etablierten Applikationswege von Sumatriptan klinisch effektiv sind. Am wirksamsten und v.a. schnellsten hinsichtlich Schmerzfreiheit nach 2h ist die subcutane Form. Bezüglich Schmerzlinderung nach 2h schneiden Sumatriptan 100 mg p.o., 6 mg sc., 25 mg supp. und 20 mg intranasal am besten ab. (105)

#### **4.3.1.2 Zolmitriptan**

Zolmitriptan gibt es als Filmtablette (2,5 mg und 5 mg), Schmelztablette (2,5 mg) oder Nasenspray (5 mg), der Wirkeintritt ist beim Nasenspray bereits nach 15 min zu verzeichnen, nach oraler Applikation nach 45-60 min (94,100). Im Gegensatz zu Sumatriptan vermag Zolmitriptan die Bluthirnschranke zu überwinden. Gibt es mit der Startdosis von 2,5 mg keinen Therapieerfolg, wird in der nächsten Attacke ein Therapieversuch mit 5 mg p.o. oder 5 mg Nasenspray empfohlen. Bei schweren Migräneattacken kann auch initial die Dosis von 5 mg verabreicht werden. (1)

Aus dem Cochrane Review von Bird et al. geht hervor, dass die Effektivität (↑↑) aller Formulierungen und Dosierungen von Zolmitriptan gegeben ist, sowohl bezüglich der Kopfschmerzreduktion als auch bezüglich der Besserung der Begleitsymptome. Die Wirkung von Zolmitriptan 2,5 mg bzw. 5 mg ist vergleichbar mit der von Sumatriptan 50 mg. (126)

In der aktuellen Metaanalyse von Xu et al. (110) sticht Zolmitriptan in keinen Parametern sonderlich hervor, Cameron et al. (102) fanden, dass die Formulierung als Schmelztablette in den Endpunkten Schmerzfreiheit und Schmerzlinderung nach 2h besser wirkte als die Filmtablette oder der Nasenspray und Thorlund et al. (127) ermittelten für Zolmitriptan das zweitbeste Outcome unter den Triptanen in den Endpunkten prolongierte Schmerzfreiheit und prolongierte Schmerzlinderung, Platz drei für Schmerzfreiheit nach 2h und Platz vier für Schmerzlinderung nach 2h.

Für PatientInnen, die unter starker Übelkeit oder Erbrechen leiden, eignet sich die Gabe der Schmelztablette oder des Nasensprays sehr gut (1).

An der Anwendung eines transdermalen Patches mit Zolmitriptan wird geforscht (128).

#### **4.3.1.3 Naratriptan**

Naratriptan ist als Filmtablette in einer Dosierung von 2,5 mg (in Deutschland als Formigran® rezeptfrei, in Österreich nur nach chefärztlicher Bewilligung) erhältlich.

Die Anwendung von Naratriptan ist sicher und gut verträglich. Mit nur 20% hat Naratriptan die **niedrigste Recurrence Rate** von allen Triptanen, zeigt unter weiblichen PatientInnen die höchste Bioverfügbarkeit (74%; Männer 63%) und nach Frovatriptan die zweitlängste Halbwertszeit mit 6h (1). Trotzdem belegt Naratriptan in fast allen klinischen Endpunkten den letzten oder vorletzten Platz, nur im Endpunkt prolongierte Schmerzlinderung liegt es auf Platz zwei (102).

Bei der menstruellen Migräne hingegen wirkt Naratriptan sehr gut (129). Naratriptan eignet sich besonders für PatientInnen, die häufig unter einer Headache Recurrence und langdauernden Migräneattacken leiden, nur geringgradig mit Übelkeit und Erbrechen zu kämpfen haben oder erstmalig mit einem Triptan behandelt werden (1).

Das Nebenwirkungsprofil ist sehr günstig und deutlich geringer als bei anderen Triptanen (1). In der Literatur gibt es allerdings auch Case Reports, die von einer Naratriptan-induzierten ischämischen Colitis bei PatientInnen ohne kardiovaskulärer Risikofaktoren berichten (130,131). In einem Fall korrelierte das Auftreten der ischämischen Colitis vermutlich mit der gleichzeitigen Einnahme von Naratriptan und oraler Kontrazeptiva (132).

#### **4.3.1.4 Rizatriptan**

Rizatriptan ist als Filmtablette oder als Schmelztablette in einer Dosierung von 10 mg verfügbar und hat sich in seiner Anwendung durch seine hohe Effektivität bewährt. Es ist gemeinsam mit Eletriptan das am raschesten wirksame orale Triptan mit einem Wirkeintritt nach 30 min, der maximale Wirkspiegel wird bereits innerhalb 1h erreicht, die Plasmahalbwertszeit mit 2h ist aber auch am geringsten. (1,94) Die Resorption von Rizatriptan im Gastrointestinaltrakt wird auch nicht von einer möglichen Gastrostase während einer Migräneattacke beeinflusst (133).

Sehr gute Ergebnisse erzielt Rizatriptan in den Endpunkten Schmerzfreiheit und Schmerzlinderung nach 2h, hier liegt es fast gleichauf mit Eletriptan. Als Schmelztablette überragt Rizatriptan alle anderen orale Formulierungen mit 69% Schmerzlinderung nach 2h und 50,2% Schmerzfreiheit nach 2h am meisten. Auch hinsichtlich der Freiheit von Übelkeit nach 2h liegt Rizatriptan vorn. (102,110) Dafür weist es eine sehr hohe Recurrence Rate von 40% auf (1). Bezüglich der prolongierten Schmerzfreiheit und – linderung fällt Rizatriptan in den Mittelbereich zurück (127).

Rizatriptan ist vor allem dann indiziert, wenn ein schneller Wirkeintritt erwünscht ist, im Falle von Übelkeit und Erbrechen bietet sich die Schmelztablette an (99). Zu beachten gilt, dass PatientInnen, die Propranolol zu sich nehmen, die Rizatriptandosis auf 5 mg reduzieren müssen, ebenso PatientInnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Da Rizatriptan koronare und pulmonale Gefäße nicht im gleichen Ausmaß wie Sumatriptan beeinflusst, fällt das Nebenwirkungsprofil auch günstiger aus. (1)

Laut Protokoll ist eine Cochrane Analyse zu Rizatriptan in Arbeit (134).

#### **4.3.1.5 Almotriptan**

Almotriptan ist als Filmtablette in einer Dosierung von 12,5 mg im deutschsprachigen Raum seit 2001 (in Deutschland als Dolortriptan® rezeptfrei, in Österreich nur nach chefärztlicher Bewilligung) erhältlich, der Wirkeintritt erfolgt nach 45-60 min, zeichnet sich durch eine sehr hohe orale Bioverfügbarkeit (70%) und eine sehr niedrige Recurrence Rate (23%) aus. (1,94,101) Da der konstringierende Effekt von Almotriptan bei kardialen Gefäßen nicht so ausgeprägt ist wie z.B. bei Sumatriptan, ergeben sich weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen, zumal sich der therapeutische Effekt von Almotriptan auch auf die neurogenen Entzündungsmechanismen konzentriert. Am häufigsten wurde

bzgl. Nebenwirkungen in klinischen Studien von Übelkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Schläfrigkeit, Erbrechen und Parästhesien berichtet. Auffallend ist die niedrige Inzidenz von Brustsymptomen wie Engegefühl im Brust- und Halsbereich. (135)

In einer schon älteren Metaanalyse (Vergleich aller Triptane untereinander außer Frovatriptan) von Ferrari et al. 2002 (136) ging Almotriptan als das Triptan mit den wenigsten Nebenwirkungen und der besten Rate prolongierter Schmerzfreiheit als klarer Favorit hervor. Eine Metaanalyse von 2007 (137) ergibt, dass Almotriptan 12,5 mg gleich wirksam ist wie Sumatriptan 100 mg und Zolmitriptan 2,5 mg, die Nebenwirkungsrate war gleich niedrig wie die der Placebogruppe. Was den Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2h betrifft, überragt Sumatriptan 50 mg aber Almotriptan 12,5 mg.

In den aktuellen Metaanalysen wurde Almotriptan von Eletriptan und Rizatriptan abgehängt, in sämtlichen Parametern ist Almotriptan nun im besseren Mittelfeld anzutreffen (102,110,127).

Almotriptan stellt eine ideale Wahl für PatientInnen dar, welche ein anderes Triptan nicht vertragen oder mit einer unspezifischen Therapie nicht ausreichend behandelt sind. Insgesamt ist die Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments sehr gut. (135)

Die Möglichkeit, Almotriptan malat über Iontophorese mittels eines transdermalen Patches zu verabreichen, ist Gegenstand der Forschung (138).

#### **4.3.1.6 Eletriptan**

Eletriptan wurde von der FDA 2002 zugelassen und ist somit ein relativ junges Triptan (103). Als Filmtablette stehen die Dosierungen 20 mg und 40 mg zur Verfügung, ein Wirkeintritt ist bereits nach 30 min zu vermerken. Die Anwendung von Eletriptan gilt als sicher und gut verträglich und ist das Triptan der Wahl für kardiovaskuläre RisikopatientInnen und Nonresponder auf andere Triptane. Die Nebenwirkungen sind unter den oralen Triptanen am häufigsten, aber generell leicht bis moderat ausgeprägt, transient und betreffen hauptsächlich die Aktivität des ZNS (Müdigkeit, Schwindel, Kraftlosigkeit, Übelkeit etc.). (103)

In der vorliegenden Metaanalyse von Xu et al. (110), in der Triptane untereinander und mit NSAR verglichen wurden, erweist sich Eletriptan als das am besten bewertete Triptan. Vor

allem im Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2h und Abwesenheit von Übelkeit übertrumpfte es alle anderen Triptane. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Eletriptan die **beste Effektivität** bei akzeptabler Verträglichkeit bietet und erklären die überragende Wirkung mit der höheren Rezeptoraffinität von Eletriptan im Vergleich zu den restlichen Triptanen. Eletriptan kann nicht nur die Blut-Hirn-Schranke passieren, auch die Bioverfügbarkeit und die Plasmahalbwertszeit sind höher als die manch anderer Triptane. Weiters schlagen die Autoren vor, möglicherweise eine noch bessere Wirkung in der Kombination mit Naproxen erreichen zu können.

Diese Meinung deckt sich mit den Ergebnissen aus den Metaanalysen von Thorlund et al. (127) und Cameron et al. (102), die für Eletriptan in den Endpunkten Schmerzfreiheit nach 2h (39%) sowie prolongierte Schmerzfreiheit (33%) und Schmerzlinderung (47%) nach 24h das beste Outcome ermittelten. Rizatriptan als Tablette liegt mit Eletriptan bei 37% Schmerzfreiheit nach 2h fast gleich auf, als Schmelztablette aber mit 50% vor Eletriptan (102).

Laut Protokoll ist eine Cochrane Analyse zu Eletriptan in Arbeit (104).

#### **4.3.1.7 Frovatriptan**

Frovatriptan ist als Filmtablette mit 2,5 mg erhältlich und fällt vor allem mit der höchsten oralen Halbwertszeit von 26 Stunden und der damit korrelierenden sehr niedrigen Recurrence Rate von 10-25% auf. Die Nebenwirkungen fallen moderat und vorübergehend aus. Unter den Triptanen besitzt Frovatriptan die höchste Potenz an 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren. Ebenfalls wurde ein Agonismus an 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren nachgewiesen, die u.a. an koronaren Gefäßen eine Vasodilatation bewirken und somit den vasokonstriktorisches Effekt durch die 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren relativieren, wodurch sich das sehr günstige Nebenwirkungsprofil von Frovatriptan ergibt. (139)

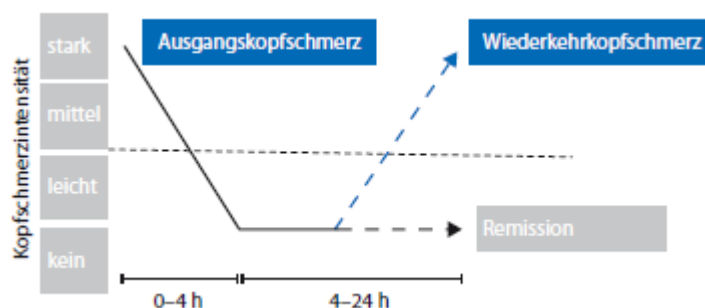
Da das langsam anflutende Frovatriptan in den Endpunkten Schmerzfreiheit (Platz drei) und Schmerzlinderung (letzter Platz) nach 2h nicht so gut abschneidet (102,127), untersuchte eine RCT (140) die Kombination von Frovatriptan 2,5 mg mit dem schnell wirksamen Dexketoprofen 25 bzw. 37,5 mg mit dem Ergebnis, dass die Kombinationstherapie effektiver (Schmerzfreiheit nach 2h (51% vs. 29%) und 24h (43% vs. 24%), Schmerzlinderung nach 2h (64% vs. 80-84%)), die Recurrence Rate aber höher (29% vs. 22%) als die der Monotherapie war. Vor allem war der Wirkeintritt mit der Kombinationstherapie wesentlich schneller, sie wurde auch ähnlich gut vertragen wie die Monotherapie, Nebenwirkungen kamen etwas häufiger vor.

Aufgrund der langanhaltenden Wirkung eignet sich Frovatriptan besonders für langdauernde Attacken und PatientInnen, die häufig mit einer Headache Recurrence zu kämpfen haben (1) und auch als prophylaktische Maßnahme bei der menstruellen Migräne (129).

#### 4.3.1.8 Recurrence und Nebenwirkungen der Triptane

Unter einer Headache Recurrence, kurz Recurrence, versteht man **wiederkehrende Kopfschmerzen** bzw. eine Verschlechterung zunächst gelinderter Kopfschmerzen innerhalb von 24h nach initial positiver Wirksamkeit der Akutmedikation (30). Das Phänomen des Wiederkehrkopfschmerzes wird vor allem unter Einsatz von Triptanen (15-40%) beobachtet (siehe Tabelle 3 in 4.3.1 Triptane), kann aber grundsätzlich auch bei jeder anderen akuten Migränemedikation auftreten (1,94).

Dabei weisen Triptane wie Frovatriptan und Naratriptan, welche eine deutlich längere Halbwertszeit haben (100), eher geringere Recurrence-Raten auf. Frühestens 6h nach einer Triptangabe kann laut DGN eine zweite Dosis verabreicht werden. (94) Becker gibt für Frovatriptan und Naratriptan 4h und für alle anderen Triptane nur 2h an (100). Der Austria Codex erlaubt eine zweite Dosis bei Sumatriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan, Eletriptan und Frovatriptan bereits nach 2h (101).



**Abbildung 19: Headache Recurrence.**

Nach initialer Besserung der Kopfschmerzen kehren diese innerhalb von 4-24 Stunden wieder. Modifiziert nach Göbel 2012 (1).

Im Falle der Triptane sind mögliche **therapeutische Strategien**, bei starkem Wiederkehrkopfschmerz eine zweite Dosis des Triptans zu verabreichen, bei schwachem Wiederkehrkopfschmerz wird die additive Einnahme eines Analgetikums empfohlen (30). Die Umstellung auf ein Triptan mit längerer Halbwertszeit ist eine weitere Option (78).

Analgetika und Antiemetika können je nach Bedarf nachdosiert werden. Dabei gilt es für alle Wirkstoffe, die Tageshöchstdosis nicht zu überschreiten. (30)

Im Falle einer länger als 72h dauernden Migräneattacke, ist es ratsam die Differentialdiagnose „Status migränosus“ in Betracht zu ziehen. Hierfür wird eine Cortisontherapie empfohlen (siehe auch Kapitel 9.5). (1)

Typische **Nebenwirkungen** der Triptane sind (vergleiche Tabelle 2 in 4.3.1 Triptane) ein allgemeines Schwächegefühl, Schwindel, Parästhesien, leichte Übelkeit oder Engegefühl der Brust und im Halsbereich, wobei es sich aber nicht um Spasmen der Koronararterien handelt. Normalerweise fallen die Nebenwirkungen mild bis moderat aus und sind vorübergehend. Im Falle einer starken serotonergen Begleitmedikation wie mit Antidepressiva sind die Triptane Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan zu bevorzugen, da Rizatriptan und Sumatriptan über das MAO-A-System (Monoaminoxidase-A) metabolisiert werden und dadurch zu erhöhten Wirkspiegeln und Nebenwirkungen der Antidepressiva führen und unter Umständen ein serotonerges Syndrom auslösen können.

**Kontraindiziert** sind Triptane bei kardiovaskulären, cerebrovaskulären und peripheren vaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren. Außerdem dürfen Triptane (und DHE) nicht bei hemiplegischer Migräne und Migräne mit Hirnstammaura verabreicht werden. (1,94,141)

### 4.3.2 Mutterkornalkaloide

Mutterkornalkaloide (Ergotalkaloide) galten vor Einführung der Triptane als klassisches Migränemittel und waren in der Migränebehandlung weit verbreitet, da sie die einzigen Substanzen für ansonsten nicht ausreichend therapierbare Migräneattacken darstellten (30,78). Die 1926 eingeführten Ergotamine waren die ersten migränespezifischen Medikamente (99), die Wirkstoffe sind in der Ähre des Mutterkorns (*Secale cornutum*) enthalten (1). Ihre pharmakologische Wirkung ist breitgefächert. Sie interagieren mit  $\alpha$ -Adrenozeptoren, Dopamin-D<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>1A/1B/1D</sub>- und 5-HT<sub>2A/2B</sub>-Rezeptoren und entfalten einen potenten vasokonstriktischen Effekt auf periphere, koronare und cerebrale Gefäße. (142) Durch die Aktivierung von 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren wird eine Vasokonstriktion bewirkt, die Aktivierung von 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren wird die Freisetzung von Neuropeptiden aus sensorischen Nervenendigungen des N. trigeminus gehemmt (42). Aus der Gruppe der Mutterkornalkaloide stehen die Wirkstoffe **Ergotamintartrat** und **Dihydroergotamin (DHE)** zur Verfügung.

**Tabelle 4: Mutterkornalkaloide zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (94,101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Ergotamintartrat**</b> (z.B. Ergo-Kranit® Migräne; Cafergot®)	p.o.	2	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl, Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz, Ergotismus	Kinder unter 12 Jahren, multiple vaskuläre Risikofaktoren, schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Angina Pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz; Schwangerschaft, Stillzeit	↔
<b>Dihydroergotamin mesilat</b> (z.B. Migranal®)	intra= nasal	4 mg/ml	Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien,	cardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen, Morbus Raynaud, arterieller	↑↑
(z.B. Dihydergot®)	p.o.	2,5	Krämpfe, Schläfrigkeit, Ergotismus	Hypertonus, Nierenversagen/eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion; Schwangerschaft und Stillzeit	↑↑

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

\*\* in Österreich nicht erhältlich

In Österreich zugelassene Medikamente sind Migranal® 4 mg/ml Nasenspray, Dihydergot® 2,5 mg Filmtabletten und DHE 2,5 mg/5 mg Kapseln. Allesamt enthalten **Dihydroergotamin mesilat** als Wirkstoff. Die früher verwendeten Medikamente Cafergot® und Ergo-Kranit® Migräne mit dem Wirkstoff **Ergotamintartrat** sind im Austria Codex nicht gelistet. (101) In Deutschland sind DHE iv. und der Nasenspray nicht zugelassen (94).

Ergotaminderivate sollen aufgrund des sich potenzierenden vasokonstriktorisches Effekts auf keinen Fall gleichzeitig mit Triptanen eingenommen werden (30). Nach der Einnahme von Ergotaminderivaten soll ein Zeitfenster von 6h bis zur Einnahme von Triptanen eingehalten werden, nach Einnahme von Triptanen 24h bis zur Ergotaminderivateinnahme (99). Zu beachten gilt außerdem, dass Ergotaminderivate bereits in geringen Dosen das Risiko zur Entwicklung eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes bergen und daher nicht öfters als 10-mal pro Monat angewendet werden dürfen (92,99). Bei Absetzen dieser Substanz ist mit einem Entzugskopfschmerz zu rechnen. Da bei Dauertherapie

schwere Durchblutungsstörungen auftreten können bis hin zum Darmgangrän oder Herzinfarkt, wird vom Einsatz der Ergotalkaloide in der modernen Migränetherapie weitgehend abgeraten. (1)

Nicht geeignet sind Mutterkornalkaloide für PatientInnen, die ohnehin schon unter Übelkeit und Erbrechen leiden, da genau diese häufige Nebenwirkungen sind. Für langdauernde Attacken und PatientInnen mit hoher Recurrence Rate bieten sich Mutterkornalkaloide hingegen gut an, sofern keine andere Therapiemöglichkeit gefunden werden konnte. (143)

#### **4.3.2.1 Ergotamintartrat**

Aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der unsicheren Resorption bei oralem Einsatz (Bioverfügbarkeit < 1 %) findet Ergotamintartrat heutzutage in der Praxis kaum mehr Anwendung (94). In Vergleichsstudien von Ergotamintartrat+Coffein (Cafergot®) und Triptanen (Sumatriptan, Almotriptan, Eletriptan bzw. Rizatriptan) zeigte sich Ergotamintartrat+Coffein den Triptanen in ihrer Wirksamkeit unterlegen (109,142,144-147).

#### **4.3.2.2 Dihydroergotamin (DHE)**

Für PatientInnen, die auf Triptane nicht gut ansprechen, unter sehr langen und auch schweren Migräneattacken, therapierefraktärer Migräne oder regulärer Headache Recurrence leiden, stellt DHE eine Therapieoption dar (92,94). DHE kann intravenös (i.v.), intramuskulär (i.m.), subcutan (s.c.), intranasal, oral inhaliert oder oral verabreicht werden, wobei die Nebenwirkungen bei inhaliertem Applikation aufgrund verminderter Affinität zu dopaminergen und adrenergen Rezeptoren am geringsten sind. Intravenös verabreicht erreicht DHE seine höchste Plasmakonzentration bereits nach 6 min, oral inhaliert nach 12 min, intranasal nach 56 min und oral nach 75 min. Bezüglich der Nebenwirkungen und der PatientInnenzufriedenheit schneidet intravenöses DHE am schlechtesten ab. (148)

Auch wenn intranasal verabreichtes DHE eine weit bessere Bioverfügbarkeit (ca. 40%) als Ergotamintartrat besitzt, zeigt eine Studie, dass Sumatriptan s.c. eine bessere Wirksamkeit aufweist (149). In einer Vergleichsstudie von DHE s.c. und Sumatriptan s.c. zeigten beide Wirkstoffe eine ähnlich gute Wirksamkeit, mit dem Unterschied dass die Recurrence-Rate unter DHE 2,5-mal niedriger war (150).

In einer RCT zeigte sich **oral inhaliertes DHE (MAP0004)** durch Verwendung eines speziellen Inhalators in einer Dosierung von 0,5 mg als effektiv wirksam (151). In einer weiteren randomisierten doppelverblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie erwies sich MAP0004 signifikant wirksam hinsichtlich Kopfschmerzlinderung moderater bis schwerer Kopfschmerzen nach 2h, Remission von Photophobie, Phonophobie und Nausea, ebenso Kopfschmerzfreiheit nach 2h, einer prolongierten Schmerzfreiheit bis 48h und wurde gut vertragen (152). Im Vergleich zu intravenös appliziertem DHE präsentiert sich MAP0004 mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil (153). Oral inhaliertes DHE scheint also die Vorteile der nasalen (höhere Akzeptanz unter PatientInnen, da nicht invasiv und weniger Nebenwirkungen) und der intravenösen Applikation (schnelle Resorption, hohe Effektivität) zu vereinen (154). Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse von MAP0004 wird weiterhin daran geforscht, das Ziel der Forschergruppen ist die Zulassung mit Empfehlung als „First-Line-Therapy“.

Intravenöses DHE wird in den USA als Notfallmedikament im ambulanten Bereich zur Durchbrechung eines Status migränosus verwendet oder als Notfallmedikament besonders schwerer Migräneattacken (154).

Die DGN gibt keine Empfehlung zum Einsatz von DHE ab (94), die AHS vergibt für DHE intranasal 2 mg und zum Inhalieren 1 mg Level A (↑↑) und für DHE i.v., i.m. und s.c. 1 mg Level B (↑) (96).

### **4.3.3 Antiemetika**

Der Einsatz von Antiemetika zur Behandlung der akuten Migräneattacke begründet sich dreierlei. Zum ersten zur Behandlung der Begleitsymptome Nausea und Emesis, zum zweiten zur Verbesserung der Resorption von Analgetika und anderen Medikamenten und zum dritten kann der Einsatz von Domperidon in der Prodromalphase das Auftreten von Migränekopfschmerzen verringern. (94)

Unter MigränepatientInnen wurde sowohl während spontanen Migräneattacken als auch interiktal eine verzögerte Magenentleerung beobachtet, die Ursache wird in einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems angenommen, resultierend in einer ikталen Gastroparese (155-157). Pharmakokinetische Studien belegen beispielsweise eine verzögerte Resorption von Paracetamol (158) oder Acetylsalicylsäure (159) während einer Migräneattacke.

Zur Steigerung der Magenperistaltik werden **prokinetisch wirksame Antiemetika** wie **Metoclopramid** und **Domperidon** empfohlen, sodass die Resorption der verabreichten Medikamente beschleunigt wird und ein schnelleres Therapieansprechen stattfinden kann (92,94).

Die DGN empfiehlt den Einsatz von **Metoclopramid** und **Domperidon** zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Migräneattacke (94).

**Tabelle 5: Antiemetika zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Metoclopramid</b> (z.B. Paspertin®)	p.o. i.v. i.m.	10	Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel, malignes neuroleptisches Syndrom, extrapyramidale Störungen v.a. bei Kindern, Parkinson-Syndrom, Hypotonie	Kinder unter 9 Jahre, Epilepsie, Prolaktinom, Magen/Darm-Blutungen, -Obstruktionen, Mb. Parkinson, Spätdyskinesien, extrapyramidale Störungen; Schwangerschaft und Stillzeit	↑
<b>Domperidon</b> (z.B. Motilium®)	p.o.	10	seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter 10 Jahren, sonst wie Metoclopramid, aber weniger ausgeprägt	↑

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

In den USA (96,160) und Kanada (161) werden zusätzlich zu Metoclopramid 10 mg i.v. die Wirkstoffe **Chlorpromazin** 12,5 mg i.v. (ein Neuroleptikum), **Prochlorperazin** 10 mg i.v./i.m. (ein Dopaminrezeptor-Antagonist) und **Droperidol** 2,75 mg i.v. (ein Neuroleptikum) als Mittel zweiter Wahl (↑) empfohlen (96). Die CHS (161) spricht sich aufgrund der Nebenwirkungen gegen den Einsatz von Droperidol (↓) aus.

**Droperidol** (z.B. Xomolix® 2,5 mg) gibt es auch in Österreich als Injektionslösung, das Indikationsgebiet beschränkt sich allerdings auf postoperative Übelkeit (101).

Das Antiemetikum **Dimenhydrinat** (z.B. Vertirosan®), ein H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist, wirkt zwar nicht prokinetisch, kann aber bei früher Emesis als Suppositorium gegeben werden (42). Studien zu Dimenhydrinat in der Migränebehandlung liegen nicht vor.

Tfelt-Hansen (162) merkt an, dass Antiemetika aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht routinemäßig mit Analgetika oder Triptanen bei Migräneattacken verabreicht werden sollten. Im Falle von schwerer Übelkeit und/oder Erbrechen sind prokinetisch wirksame

Antiemetika durchaus indiziert und anderen antiemetischen Wirkstoffen vorzuziehen. Da Metoclopramid die Blut-Hirn-Schranke durchdringt, ist für Kinder Domperidon eher geeignet.

#### 4.3.3.1 Metoclopramid

Metoclopramid ist ein D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- und D<sub>4</sub>-Rezeptor-Antagonist. Durch die Blockade der D<sub>2</sub>-Rezeptoren in der Area postrema und im Gastrointestinaltrakt sowie in höherer Dosierung der Serotonin Rezeptoren werden Übelkeit und Erbrechen unterdrückt und die Magen-Darm-Peristaltik gefördert. (30)

In der Cochrane Analyse von Kirthi et al. ergab sich für die Kombination von ASS 1000 mg und Metoclopramid 10 mg zwar kein Unterschied in der Schmerzverbesserung im Vergleich zur Monotherapie von ASS, wohl aber eine Erleichterung der Symptome Übelkeit und Erbrechen (163).

Metoclopramid weist nicht nur prokinetische Effekte, sondern intravenös verabreicht auch eine eigenständige analgetische Wirkung auf. In einer aktuellen tierexperimentellen Studie konnte nachgewiesen werden, dass der analgetische Effekt von Metoclopramid durch die Hemmung des trigeminovaskulären Systems zustande kommt (164).

Die Ergebnisse einiger Fallserien und Vergleichsstudien zur **antimigränösen Wirksamkeit von Metoclopramid i.v.** sind widersprüchlich.

Colman et al. führten zu parenteral verabreichtem Metoclopramid im Jahre 2004 eine Metaanalyse durch und kamen zu dem Schluss, dass Metoclopramid sowohl als alleine verabreichtes Medikament wirksam in der Attackenbehandlung ist als auch in Kombination mit Analgetika (165).

Eine aktuelle Metaanalyse zu Metoclopramid i.v. von Eken (166) spricht sich für den Einsatz von Metoclopramid in der Migränetherapie aus, plädiert aber für neue qualitativ hochwertige Studien zu diesem Wirkstoff, da die dürftige methodologische Qualität vieler bisher durchgeführter Studien beanstandet wurde. Nur fünf Studien konnten in die Analyse eingeschlossen werden, mit dem Ergebnis, dass Metoclopramid i.v. zum Einsatz als Notfallmedikament empfohlen werden kann (166).

Friedman et al. verglichen die Dosis von Metoclopramid i.v. (10 mg versus 20 mg vs. 40 mg) und entgegen der Annahme, dass Metoclopramid 40 mg i.v. und 20 mg i.v. bessere Ergebnisse in der Therapieeffektivität liefern würden, ergab sich kein Vorteil der höheren Dosierungen gegenüber der Standarddosis von 10 mg, weswegen weiterhin 10 mg als Dosis empfohlen werden (167).

#### 4.3.3.2 Domperidon

Domperidon ist ein peripherer Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist mit antiemetischen und prokinetischen Eigenschaften (101).

Die Studienlage zu Domperidon bei Migräne ist rar.

In einer älteren placebokontrollierten Studie von Mac Gregor et al. 1993 (168) wurde gezeigt, dass Paracetamol 1000 mg gemeinsam mit Domperidon 20-30 mg die Migräneattackendauer verkürzt, im Gegensatz zur Monotherapie mit Paracetamol. Der Einfluss von Domperidon hinsichtlich Schmerzreduktion war nicht signifikant.

In einer Vergleichsstudie mit der Fixkombination von Paracetamol 500 mg mit Domperidon 10 mg (Domperamol<sup>®</sup>) und Sumatriptan 50 mg ergab sich eine ähnliche Wirksamkeit beider Präparate bezüglich Kopfschmerzlinderung und Besserung der Begleiterscheinungen (169).

Die Einnahme von Domperidon zur Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen wird von der DGN und Tfelt-Hansen unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen klar empfohlen (94,162).

Waelkens fand 1982 in seiner doppelblinden, placebokontrollierten Studie im Cross-over-Design mit 19 PatientInnen und 76 behandelten Migräneattacken heraus, dass die Gabe von 30 mg **Domperidon oral in der Prodromalphase** zu 66% (5% bei Placebo) das Auftreten von anschließenden Kopfschmerzen oder einer Aura verhinderte (170). In einer randomisierten, doppelblinden Folgestudie im Cross-over-Design untersuchte Waelkens den präventiven Effekt von Domperidon in unterschiedlichen Dosierungen. Die PatientInnen erhielten nach Auftreten der Warnsymptome Domperidon 20 mg, 30 mg oder 40 mg, wodurch Migräneattacken zu 30%, 58% und 63% verhindert werden konnten. Je früher Domperidon eingenommen wurde, desto besser war das Therapieansprechen. (171)

#### 4.3.4 Analgetika und NSAR

Zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Migräneattacken kommen Analgetika und NSAR zum Einsatz. Wichtig dabei ist, dass eine ausreichende Dosierung des ausgewählten Wirkstoffs eingenommen wird. (42) Die folgende Tabelle 6 gibt einen Überblick der in Österreich gängigen Wirkstoffe dieser Substanzgruppen.

**Tabelle 6: Analgetika, NSAR und Coxibe zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101,172)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Acetylsalicylsäure (ASS)</b> (z.B. Aspirin®, ASS-Genericon®)	p.o.	900-1000	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen, bei Langzeitgabe Nierenschäden	Magen-Darm-Ulcera, Asthma, Blutungsneigung, schwere Herz-, Leber-, Nierenschäden, Alkoholismus, 3. Trimenon	↑↑
<b>Lysin-Acetylsalicylat</b>	i.v.	1000	siehe ASS	siehe ASS	↑↑
<b>ASS + Paracetamol + Coffein</b> (z.B. Thomapyrin®, InfluASS®, Neuralgin®)	p.o.	250 200 50	siehe ASS und Paracetamol	siehe ASS und Paracetamol	↑↑
<b>Paracetamol</b> (z.B. Mexalen®)	p.o.	1000	Leberschäden	Leberinsuffizienz, Alkoholismus Niereninsuffizienz	↑
<b>Paracetamol</b> (z.B. Mexalen®, Perfalgan®)	i.v.	1000	Lokale Reaktionen, Überempfindlichkeit, Blutdruckabfall,	Schwere Leberschäden	↔
<b>Ibuprofen</b> (z.B. Ibumetin®, Aktren®)	p.o.	200 400 600	wie ASS, Ödeme	wie ASS (Blutungsneigung geringer)	↑↑
<b>Ibuprofenlysinat</b>	-	-	-	-	-
<b>Ketoprofen</b> (z.B. Profenid®)	p.o.	50 100 200	Magen-Darm-Ulcera, Asthma, Ödeme, Blutungen, Hyperkaliämie	Magen-Darm-Ulcera, schwere Nieren-, Leber-, Blutbildungsstörungen, Porphyrie; 3. Trimenon	↔ ↑ ↔
<b>Ketoprofen</b> (z.B. Profenid®)	i.m.	100	siehe oben	siehe oben	nur in Einzelfällen
<b>Dexketoprofen</b> (z.B. Enantyum®)	p.o.	25	Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerzen, Schwindel, selten Magenulcus und Blutung	Magen/Darm-Ulcera, chronische Dyspepsie, Blutungsstörungen, Asthma bronchiale, schwere Herz-, Leber-, Nierenschäden	↔
<b>Metamizol</b> (z.B. Novalgin®)	p.o.	1000	Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen (Agranulozytose), Asthma, Hypotonie	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Knochenmarkschäden; 1.+3. Trimenon	↑

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Metamizol</b> (z.B. Novalgin®)	i.v.	1000	siehe oben, Hypotension (v.a. bei schneller i.v. Injektion), lokale Reaktionen	siehe oben	↑
<b>Celecoxib</b> (z.B. Celebrex®, Celecoxib®, Celecoxib ratiopharm®)	p.o.	400	Ödeme, Magen-Darm-Störungen, Veränderungen von ZNS, Haut, Atmung, Herz/Kreislauf, Leber, Niere, Blutbild	Magen-Darm-Ulcera, -Entzündungen, schwere Herz-, Leber-, Nierenschäden, Kinder, kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen; Schwangerschaft und Stillzeit	↔
<b>Diclofenac-Natrium</b> (z.B. Diclobene®, Voltaren®, Diclostad®)	p.o.	50 100	Gastrointestinale Blutungen/Ulcera, Analgetika-kopfschmerz, Nieren- und Leberschädigungen, Ödeme, Hypertonie	Ulcus ventriculi et duodeni, schwere Herz-, Leber-, Nierenschäden, Hypertonie, M. Crohn, Colitis ulcerosa; 3. Trimenon und Stillzeit	↑
<b>Diclofenac-Kalium</b> (z.B. Diclobene rapid®, Voltaren rapid®)	p.o.	50 100	wie Diclofenac-Natrium	wie Diclofenac-Natrium	↑↑
<b>Diclofenac-Natrium</b> (z.B. Diclobene®, Voltaren®, Dolpasse®)	i.m.	75	wie Diclofenac-Natrium	wie Diclofenac-Natrium	↔
<b>Naproxen</b> (z.B. Naprobene®, Proxen®, Miranax®)	p.o.	500 825	Magen-Darm-Ulcera, Depression, Ödeme, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Photodermatitis, Asthma, Hämaturie, Sehstörungen, Bronchospasmen, Hyperkaliämie	Ulcus ventriculi et duodeni, Blutungsneigung, Asthma, schwere Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz, Blutbildungsstörungen; 3. Trimenon und Stillzeit	↑(↑)
<b>Phenazon **</b> (z.B. Migräne-Kranit®)	p.o.	1000	Hautveränderungen mit Rötung, Juckreiz, Entzündungen, Hautausschläge, Knötchen, Bläschen	Pyrazolon- und Pyrazolidin-Allergie, akute hepatische Porphyrie; Schwangerschaft und Stillzeit	↑↑

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

\*\* nicht in Österreich erhältlich

#### 4.3.4.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Acetylsalicylsäure ist eines der am meisten verwendeten NSAR zur Behandlung von akuten Migräneattacken. Sie inhibiert u.a. die periphere Prostaglandinsynthese und unselektiv die Isoenzyme der Cyclooxygenase, COX-1 und COX-2. Außerdem wird ein Effekt auf zentrale schmerzverarbeitende Strukturen angenommen. (173)

Zur Wirksamkeit von ASS in der Migränebehandlung liegt eine Cochrane Metaanalyse von 2013 vor, in der **ASS 900-1000 mg p.o.** als effektive Maßnahme zur Migränebehandlung eingestuft wurde, vergleichbar mit der Wirkung von Sumatriptan 50 mg oder 100 mg. Dabei gibt es keinen Unterschied in den Applikationsformen Filmtablette und Brausetablette. Gemeinsam mit Metoclopramid 10 mg verabreicht besserten sich die Symptome Übelkeit und Erbrechen zusätzlich. (163) Cameron et al. ermittelten für die Endpunkte 24% Schmerzfreiheit nach 2h und 46,1% für Schmerzlinderung nach 2h, in Kombination mit einem Analgetikum 19,3% bzw. 50,9% (102).

Auch die DGN (94) empfiehlt ASS 900-1000 mg p.o. mit oder ohne Metoclopramid 10 mg p.o. als Mittel erster Wahl (↑↑). **Lysin-Acetylsalicylat 1000 mg i.v.** zur Behandlung der schweren Migräneattacke wurde in zwei placebokontrollierten RCTs als wirksam befunden (174,175) und auch von der DGN (94) als Mittel erster Wahl (↑↑) empfohlen. Im Austria Codex ist Lysin-Acetylsalicylat nicht gelistet (101).

Die **Fixkombination** bestehend aus **ASS 250 mg, Paracetamol 200 mg und Coffein 50 mg** zeigte sich in mehreren Vergleichsstudien der Wirksamkeit von Ibuprofen 400 mg, Sumatriptan 50 mg, ASS 1000 mg, Paracetamol 1000 mg, Coffein 100 mg und auch der Kombination von 500 mg ASS und 400 mg Paracetamol hinsichtlich der Kopfschmerzlinderung und der Besserung der Begleitsymptome klar überlegen (94). Man nimmt an, dass der Zusatz von Coffein die Analgetikawirkung verstärkt, der Effekt ist aber nur gering und statistisch nicht signifikant (176).

Im Gegensatz dazu wird von der AHS (96) für die Fixkombination eine Dosierung von 500 mg für Paracetamol, 500 mg für ASS und 130 mg für Coffein vorgeschlagen, die Empfehlung wurde allerdings von der Guideline aus dem Jahre 2000 übernommen. Goldstein et al. (177) wiesen in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2014 in diesen Dosierungen klar eine bessere Wirksamkeit der Fixkombination vs. Ibuprofen 400 mg und Placebo nach.

Göbel spricht sich vehement gegen den Einsatz von Kombinationspräparaten in Langzeitanwendung wie der oben genannten Dreifach-Fixkombination (Thomapyrin®) aus. Er führt an, dass die Dosierung der analgetischen Komponente des Präparats weit unterdosiert ist, was die Einnahme mehrerer Tabletten erfordert, wodurch die Coffeindosis potenziert wird, was sich nachteilig für die Notwendigkeit zu entspannen auswirkt. Außerdem verursachen mehrere aktive Wirkstoffe auch mehr Nebenwirkungen als Präparate mit nur einem Wirkstoff. (1)

Nach Göbels langjähriger klinischer Erfahrung nehmen manche KopfschmerzpatientInnen bis zu 30 Kopfschmerztabletten täglich eines Kombinationspräparats zu sich. Eine nicht zu unterschätzende Gefahr liegt auch in der Entwicklung einer Analgetikanephropathie nach Medikamentenübergebrauch. In manchen Ländern (z.B. Schweden) ist die Fixkombination von ASS, Paracetamol und Coffein mittlerweile sogar verboten. (1)

**Tabelle 7: Acetylsalicylsäure zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Acetylsalicylsäure (ASS)</b> (z.B. Aspirin®, ASS-Genericon®)	p.o.	900-1000	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen, bei Langzeitgabe Nierenschäden	Magen-Darm-Ulcera, Asthma, Blutungsneigung, schwere Herz-, Leber-, Nierenschäden, Alkoholismus, 3. Trimenon	↑↑
<b>Lysin-Acetylsalicylat</b>	i.v.	1000	siehe ASS	siehe ASS	↑↑
<b>ASS + Paracetamol + Coffein</b> (z.B. Thomapyrin®, InfluaSS®, Neuralgin®)	p.o.	250 200 50	siehe ASS und Paracetamol	siehe ASS und Paracetamol	↑↑

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

Alle gültigen Guidelines und Reviews stufen ASS p.o. und i.v. sowie Kombinationsmöglichkeiten mit diesem Wirkstoff als effektiv wirksam und sicher in der Anwendung und somit als Therapie erster Wahl (↑↑) ein (94-96,99,100,163).

#### 4.3.4.2 Paracetamol

Das Analgetikum Paracetamol kann für die Behandlung der leichten und moderaten Migräneattacke in Betracht gezogen werden.

In dem Cochrane Review von 2013 (178) wurde anhand der Analyse von 11 RCTs die Wirksamkeit von **Paracetamol 1000 mg p.o.** gegenüber Placebo nachgewiesen. Allerdings schneiden andere Analgetika oder Triptane in der Wirksamkeit besser ab, weswegen der Autor den Einsatz von Paracetamol nur für jene PatientInnen empfiehlt, die aufgrund von Kontraindikationen keine anderen NSAR oder ASS einnehmen dürfen.

Cameron et al. geben an, dass 22,2% bzw. 14,3% der PatientInnen nach 2 bzw. 24h schmerzfrei sind, 51,7% bzw. 29,3% erfreuen sich nach 2 bzw. 24h an einer Schmerzerleichterung (102).

Paracetamol 1000 mg p.o. in Kombination mit Metoclopramid 10 mg p.o. erreichte eine ähnliche Wirkung wie Sumatriptan 100 mg (178).

In der Studie von Leinisch et al. (179) konnte für **Paracetamol 1000 mg i.v.** im Placebovergleich keine wesentliche Unterschied in den Endpunkten Schmerzfreiheit nach 2h und 24h gefunden werden, weswegen die Verabreichung nur in Einzelfällen indiziert ist (94). Orr et al. (160) stufen in ihrem aktuellen Review von 2016 aufgrund zweier aktueller Studien die parenterale Gabe von Paracetamol in der Notaufnahme als Level C (↔) Medikament ein, die AHS als Level C negativ (↓) (96).

Das Kombinationspräparat ASS, Paracetamol und Coffein wurden bereits im Kapitel 4.3.4.1 erläutert.

**Tabelle 8: Paracetamol zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff(e)		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Paracetamol</b> (z.B. Mexalen <sup>®</sup> )	p.o.	1000	Leberschäden	Leberinsuffizienz, Alkoholismus Niereninsuffizienz	↑
<b>Paracetamol</b> (z.B. Mexalen <sup>®</sup> , Perfalgan <sup>®</sup> )	i.v.	1000	Lokale Reaktionen, Überempfindlichkeit, Blutdruckabfall,	Schwere Leberschäden	↔
<b>ASS</b> <b>+ Paracetamol</b> <b>+ Coffein</b> (z.B. Thomapyrin <sup>®</sup> , InfluASS <sup>®</sup> , Neuralgin <sup>®</sup> )	p.o.	250 200 50	siehe ASS und Paracetamol	siehe ASS und Paracetamol	↑↑

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

In der DGN Guideline und dem Review von Antonaci et al. wird Paracetamol p.o. als Level B (↑) Medikament empfohlen, die AHS vergibt Level A (↑↑) für den Einsatz bei leichten Migräneattacken (94,96,99).

In den USA gibt es Präparate mit Paracetamol, die in Kombinationen mit Butalbital (↔) (Butalbital, Paracetamol, Coffein und Codein; Butalbital, Paracetamol und Coffein), in Kombination mit Codein (↑) und in Kombination mit Tramadol (↑) zur akuten Migränebehandlung zugelassen sind (96).

Jene Präparate, die Butalbital enthalten, sind im deutschsprachigen Raum nicht erhältlich. Das Kombinationspräparat Paracetamol/Tramadol (325 mg/37,5 mg), z.B. Zaldiar® oder Tradocomp®, ist in Österreich zugelassen. Kombinationspräparate mit Codein gibt es keine. (101)

#### 4.3.4.3 Ibuprofen

Im Cochrane Review von Rabbie et al. wurde die Wirksamkeit von **Ibuprofen 200 mg und 400 mg** in Monotherapie untersucht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die höhere Dosierung hinsichtlich der Schmerzlinderung bessere Ergebnisse erzielte, so konnte durch Ibuprofen 400 mg bei 26% der PatientInnen eine komplette Schmerzfreiheit nach 2h erreicht werden, durch Ibuprofen 200 mg nur bei 20%. Die lösliche Applikationsform von Ibuprofen zeigte einen signifikant schnelleren Wirkungseintritt nach 1h als die Applikationsform als Tablette, aber keinen signifikanten Unterschied im Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2h. (180)

In einer Metaanalyse verglichen Moore et al. (181) u.a. Paracetamol 1000 mg mit Ibuprofen 200 mg und 400 mg sowie Placebo, worin Ibuprofen 400 mg am besten abschneidet.

Die Metaanalyse von Cameron et al. ergibt, dass Ibuprofen im Vergleich mit den Triptanen, ASS und Diclofenac-Kalium die beste Verträglichkeit aufweist (102).

In Deutschland ist im Gegensatz zu Österreich auch **Ibuprofen-Lysinat** erhältlich, Studien liegen zu diesem Wirkstoff aber keine vor (94).

Eine derzeit laufende placebokontrollierte RCT von Latsko und Bradley untersucht die Wirksamkeit von **intravenösem Ibuprofen 800 mg**, die Studienergebnisse werden Ende dieses Jahres erwartet (182).

**Tabelle 9: Ibuprofen zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Ibuprofen</b> (z.B. Ibumetin <sup>®</sup> , Aktren <sup>®</sup> )	p.o.	200	wie ASS, Ödeme	wie ASS (Blutungsneigung geringer)	↑↑
		400			
		600			

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

Rabbie et al. (180) empfehlen Ibuprofen 400 mg, die DGN empfiehlt 200-600 mg und die AHS 200-400 mg als Mittel erster Wahl (↑↑) (94,96). Eine Dosis Ibuprofen 400 mg ist in ihrer Wirksamkeit einer Dosis ASS 1000 mg vergleichbar (163,180).

#### 4.3.4.4 Ketoprofen

In der DGN werden die NSAR Ketoprofen und Dexketoprofen erwähnt. Die Studienlage dazu ist allerdings spärlich, v.a. bezüglich **Ketoprofen p.o.** gibt es weder ältere noch neuere RCTs und bzgl. **Ketoprofen i.m.** nur eine ältere RCT ohne Placebokontrolle. (94)

Für die Wirksamkeit von **Dexketoprofen** hingegen gibt es aktuelle Studien. In einer RCT werden Paracetamol 1000 mg i.v. mit Dexketoprofen 50 mg p.o. verglichen, die Wirksamkeit war nach 15 min und 30 min ähnlich. Etablierte Kriterien wurden in dieser Studie aber nicht verwendet. (183)

Intravenös verabreichtes Dexketoprofen 50 mg zeigte sich in einer weiteren RCT dem Placebo gegenüber als wirksam und wurde gut vertragen (184).

In einer Dosisfindungsstudie von Mainardi et al. (185) wurde ermittelt, dass sowohl 25 mg als auch 50 mg Dexketoprofen dem Placebo überlegen sind und die Dosierung von 50 mg im Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2h mit 34% signifikant ist. Die Dosierung von 25 mg war mit 23% im Placebovergleich nicht signifikant. Beide Dosierungen erwiesen sich als sicher, wurden gut vertragen und als effektiv in der Migränebehandlung befunden.

**Tabelle 10: Ketoprofen zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Ketoprofen</b> (z.B. Profenid <sup>®</sup> )	p.o.	50	Magen-Darm-Ulcera, Asthma, Ödeme, Blutungen, Hyperkaliämie	Magen-Darm-Ulcera, schwere Nieren-, Leber-, Blutbildungsstörungen, Porphyrie; 3. Trimenon	↔
		100			↑
		200			↔
<b>Ketoprofen</b> (z.B. Profenid <sup>®</sup> )	i.m.	100	siehe oben	siehe oben	nur in Einzelfällen

Wirkstoff	Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit	
<b>Dexketoprofen</b> (z.B. Enantyum®)	p.o.	25	Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerzen, Schwindel, selten Magenulcus und Blutung	Magen/Darm-Ulcera, chronische Dyspepsie, Blutungsstörungen, Asthma bronchiale, schwere Herz-, Leber-, Nierenschäden	↔

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

Die AHS stuft Ketoprofen 100 mg in Level B (↑) ein (96) und Dexketoprofen 50 mg i.v. in der Notaufnahme in Level C (↔) (160). Aufgrund der (damaligen) begrenzten Datenlage empfiehlt die DGN Ketoprofen und Dexketoprofen nur in Einzelfällen (94).

#### 4.3.4.5 Metamizol

Das Analgetikum Metamizol inhibiert einerseits peripher die Nociceptoren und unterbindet so die Schmerzweiterleitung, andererseits aktiviert es zentral deszendierende inhibitorische Kontrollzentren (186).

Im Tierexperiment an Ratten wurde der Effekt von Metamizol i.v. auf thalamische Neurone untersucht. Entdeckt wurde eine Suppression der thalamocorticalen nociceptiven Transmission, wodurch die trigeminovaskuläre Aktivierung inhibiert wird. Metamizol scheint also in der Lage zu sein, die neuronale Exzitabilität zu reduzieren. (187)

In dem von 2007 vorliegenden Cochrane Review wurde **intravenös** verabreichtes **Metamizol 1000 mg** als wirksame Migränebehandlung bewertet (188).

Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit von Metamizol 600 mg kombiniert mit Isomethepten 60 mg (ein in den USA erhältliches Sympathomimetikum) und Coffein 60 mg im Vergleich zu Paracetamol 1000 mg und Placebo mit dem Ergebnis, dass das Kombinationspräparat zur Behandlung primärer Kopfschmerzerkrankungen wie Migräne und Spannungstypkopfschmerzen effektiv wirksam ist und den beiden Vergleichsgruppen in den Endpunkten Schmerzlinderung und Schmerzfreiheit nach 2h sowie prolongierte Schmerzfreiheit überlegen ist (189).

Tulunay et al. (190) führten 2004 eine placebokontrollierte RCT zu **Metamizol 1000 mg p.o.** durch, in der sich Metamizol effektiv in den Endpunkten Schmerzfreiheit nach 2 und 24h erwies und auch die Begleiterscheinungen verbesserten sich.

**Tabelle 11: Metamizol zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Metamizol</b> (z.B. Novalgin®)	p.o.	1000	Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen (Agranulozytose), Asthma, Hypotonie	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Knochenmarkschäden; 1.+3. Trimenon	↑
<b>Metamizol</b> (z.B. Novalgin®)	i.v.	1000	siehe oben, Hypotension (v.a. bei schneller i.v. Injektion), lokale Reaktionen	siehe oben	↑

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

Metamizol ist aufgrund potentiell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen wie Agranulozytose u.a. in den USA und der UK nicht erhältlich (188) und scheint daher auch nicht in der AHS Guideline auf.

Die DGN empfiehlt Metamizol 1000 mg i.v. sowie p.o. als Mittel zweiter Wahl (↑) (94).

#### 4.3.4.6 Coxibe

Zu den COX-2-Inhibitoren ist die Datenlage rar. Die Wirksamkeit von **Rofecoxib** und **Valdecoxib** wurde bereits in RCTs bewiesen, die beiden Wirkstoffe wurden aber aufgrund kardiovaskulärer Risiken vom Markt genommen (94,99). Zu **Parecoxib** und **Etoricoxib** gibt es keine RCTs (94).

**Celecoxib 400 mg p.o** ist im Handel erhältlich und eine Studie zeigte eine ähnliche Wirksamkeit wie Naproxen 500 mg, die Bewertung erfolgte aber nur anhand der VAS (Visual Analogue Scale) (191).

**Tabelle 12: Coxibe zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Celecoxib</b> (z.B. Celebrex®, Celecoxib®, Celecoxib ratiopharm®)	p.o.	400	Ödeme, Magen-Darm-Störungen, Veränderungen von ZNS, Haut, Atmung, Herz/Kreislauf, Leber, Niere, Blutbild	Magen-Darm-Ulcera, -Entzündungen, schwere Herz-, Leber-, Nierenschäden, Kinder, kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen; Schwangerschaft und Stillzeit	↔

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

Die DGN empfiehlt die Einnahme von Celecoxib 400 mg nur in Einzelfällen (94).

#### 4.3.4.7 Diclofenac

Das weit verbreitete NSAR Diclofenac kommt zur Behandlung moderater und schwerer Migräneattacken in Betracht (192), dabei gibt es Diclofenac-Natrium und Diclofenac-Kalium. Diclofenac-Kalium zeichnet sich durch eine hohe Löslichkeit aus und wird im Magen resorbiert, weshalb eine additive Einnahme eines Prokinetikums nicht nötig ist. (1)

Im Cochrane Review von Derry et al. (192) wurde **Diclofenac-Kalium 50 mg** für wirksam befunden. Bei 55% reduzierte sich der Schmerz nach 2h von schwer auf moderat, 22% waren zu diesem Zeitpunkt schmerzfrei, 19% berichteten von einer prolongierten Schmerzfreiheit über 24h. Andere Dosierungen und Applikationsformen konnten aufgrund unzureichender Datenlage nicht analysiert werden.

Die DGN eruierte für **Diclofenac-Kalium 100 mg** ebenfalls eine effektive Wirksamkeit, wobei diese nur geringfügig höher war als in der Dosierung von 50 mg (94).

In der Metaanalyse von Xu et al. wurde Diclofenac-Kalium neben den Triptanen, ASS und Ibuprofen als derjenige Wirkstoff mit dem besten Effekt im Endpunkt Schmerzerleichterung nach 2h errechnet. Gleichzeitig hat Diclofenac-Kalium den wahrscheinlichsten Bedarf eines Notfallmedikaments und eine hohe Recurrence Rate, wird aber gut vertragen. (110)

**Tabelle 13: Diclofenac zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Diclofenac-Natrium</b> (z.B. Diclobene <sup>®</sup> , Voltaren <sup>®</sup> , Diclostad <sup>®</sup> )	p.o.	50 100	Gastrointestinale Blutungen/Ulcera, Analgetika-kopfschmerz, Nieren- und Leberschädigungen, Anämie, Ödeme, Hypertonie	Ulcus ventriculi et duodeni, schwere Leber-, Herz-, Nierenschäden, Hypertonie, Mb. Crohn, Colitis ulcerosa; 3. Trimenon und Stillzeit	↑
<b>Diclofenac-Kalium</b> (z.B. Diclobene rapid <sup>®</sup> , Voltaren rapid <sup>®</sup> )	p.o.	50 100	wie Diclofenac-Natrium	wie Diclofenac-Natrium	↑↑
<b>Diclofenac-Natrium</b> (z.B. Diclobene <sup>®</sup> , Deflamat <sup>®</sup> , Voltaren <sup>®</sup> , Dolpasse <sup>®</sup> )	i.m.	75	wie Diclofenac-Natrium	wie Diclofenac-Natrium	↔

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

Die AHS (96) vergibt Diclofenac 50 mg und 100 mg ein Level A (↑↑), wobei hier in der Gesamtwertung nicht zwischen Diclofenac-Kalium und Diclofenac-Natrium unterschieden wurde. Evaluiert wurden dabei vier Studien mit Diclofenac-Kalium und zwei mit Diclofenac-Natrium.

Diclofenac-Natrium 75 mg i.m. wird von der AHS als Notfallsmedikament in Level C (↔) eingestuft (160), die CHS (161) empfiehlt dies nicht (↓).

Zu Diclofenac-Natrium 50 mg und 100 mg liegen widersprüchliche und ältere Ergebnisse vor, schlussendlich wurden beide Dosierungen als Mittel zweiter Wahl (↑) eingestuft, Diclofenac-Kalium 50 mg und 100 mg als Mittel erster Wahl (↑↑) (94).

#### **4.3.4.8 Naproxen**

Das NSAR Naproxen ist ein unselektiver COX-Inhibitor. Im Tierexperiment wurde nachgewiesen, dass die parenterale Gabe von Naproxen eine Hemmung peripherer und zentraler trigeminovaskulärer Neurone bewirkt, worauf der therapeutische Effekt in der Migränebehandlung zurückgeführt werden kann. (193)

In der Cochrane Analyse von Law et al. wurde die Wirksamkeit von **Naproxen 500 mg und 825 mg p.o.** in der akuten Migränebehandlung eruiert. Der Wirkstoff ist im Placebovergleich signifikant besser, trotzdem raten die Autoren vor Naproxen im klinischen Gebrauch ab, weil andere NSAR weit bessere Ergebnisse in der Wirksamkeit erzielten. Nur 17% der PatientInnen waren nach 2h schmerzfrei, immerhin die Hälfte bemerkte eine Kopfschmerzlinderung. In der höheren Dosierung von 825 mg wurde vermehrt über Nebenwirkungen berichtet. (194)

In einer Vergleichsstudie von Naproxen und Sumatriptan/Naproxen von Cady et al. (195) wurde festgestellt, dass Naproxen in Monotherapie zwar im Beobachtungszeitraum von drei Monaten die Frequenz der Kopfschmerztage zu senken vermag, die Kombination von Sumatriptan/Naproxen aber besser im Endpunkt Kopfschmerzlinderung nach 2h abschneidet. Warum das Kombinationspräparat trotz gleicher Dosierung von Naproxen weniger effizient in der Frequenzminderung ist, ist unklar.

**Tabelle 14: Naproxen zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (101)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Naproxen</b> (z.B. Naprobene <sup>®</sup> , Proxen <sup>®</sup> , Miranax <sup>®</sup> )	p.o.	500 825	Magen-Darm- Ulcera, Depression, Ödeme, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Photodermatitis, Asthma, Bronchospasmen, Hämaturie, Hyperkaliämie	Ulcus ventriculi et duodeni, Asthma, Blutungsneigung, schwere Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz, Blutbildungsstörungen; 3. Trimenon und Stillzeit	↑(↑)

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

Die AHS empfiehlt Naproxen 500 mg und 550 mg (96) als Mittel erster Wahl (↑↑), die DGN (94) schlägt Dosierungen von 500 mg und 825 mg als Mittel erster Wahl (↑↑) vor. Für die Dosierungen 200-250 mg liegen keine RCTs vor, dementsprechend liegt auch keine Empfehlung dafür auf. Law et al. (194) weisen darauf hin, dass Naproxen jenen PatientInnen vorbehalten bleiben sollte, die nicht auf andere Präparate wie ASS und Ibuprofen ansprechen bzw. diese nicht vertragen. Derselben Meinung sind Suthising et al. (196), deren Resultate aus einer Metaanalyse aus 2010 mit denen von Law et al. übereinstimmen, und bewerten die Einstufung von Naproxen als Monotherapie als Mittel erster Wahl für nicht adäquat.

#### 4.3.4.9 Phenazon

In einer RCT aus dem Jahre 2004 zeigte sich der Prostaglandinsynthesehemmer **Phenazon 1000 mg p.o.** im Placebovergleich in der akuten Migränebehandlung als effektiv und gut verträglich. Nicht nur in den Endpunkten Schmerzfreiheit nach 2h und Kopfschmerzlinderung von schwer auf moderat, auch bezüglich der Begleitsymptome Übelkeit, Phonophobie und Photophobie waren die Unterschiede signifikant zugunsten von Phenazon. (197)

**Tabelle 15: Phenazon zur Behandlung der akuten Migräneattacke. (172)**

Wirkstoff		Dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit
<b>Phenazon</b> (z.B. Migräne-Kranit <sup>®</sup> )	p.o.	1000	Hautveränderungen mit Rötung, Juckreiz, Hautausschläge, Knötchen, Bläschen und Nesselsucht	Pyrazolon- und Pyrazolidin-Allergie, akute hepatische Porphyrie; Schwangerschaft und Stillzeit	↑↑

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

Die DGN empfiehlt Phenazon als Mittel erster Wahl (↑↑) (94), in Deutschland und in der Schweiz gibt es auch Präparate mit diesem Wirkstoff. Im Gegensatz dazu vergibt die AHS lediglich ein Level C (↔), da nur eine einzige RCT für Phenazon vorliegt (96).

Im Austria Codex ist Phenazon nicht gelistet (101), ein Präparat mit Phenazon (Coffo-Selt<sup>®</sup>) hat es aber mal gegeben.

#### 4.3.5 Andere Substanzen

**Etolodac** erwies sich in einer aktuellen Studie (198) in einer Dosis von 400 mg und 800 mg als wirksam, sicher und gut verträglich in der Migränetherapie.

**Ketolorac** (Toradol<sup>®</sup>) 30 mg i.v. oder 60 mg i.m. wird in den USA (96) und Kanada (161) als Mittel zweiter Wahl (↑) empfohlen. Der Wirkstoff Ketolorac ist in Österreich nur in Augentropfen enthalten (101).

Weiters finden sich in den AHS und CHS Guidelines die Wirkstoffe **Octreotid** 100 µg s.c. (↓), **Magnesiumsulfat** 1000 mg i.v. für Migräne mit Aura (↑) bzw. (↓), **Valproat** 400-1000 mg i.v. (↔) bzw. (↓), **Dexamethason** 4-16 mg i.v. (↔) bzw. (↓) und **Propofol** (↓) (96,161). Diese Wirkstoffe sind auch in Österreich erhältlich (101).

Von **Opioiden** wie z.B. Tramadol und **Tranquilizern** in der Migränetherapie wird dennoch dezidiert abgeraten, da die Wirksamkeit nicht angemessen ist, ein hohes Suchtpotential und das Risiko der Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes bestehen und Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen häufig sind (42,94).

#### 4.4 Überblick der Evaluation und Wirksamkeit der verschiedenen Therapieformen

Die folgenden Tabelle 16 bietet einen Überblick über die Parameter Kopfschmerzfreiheit nach 2h und 24h, Kopschmerzlinderung nach 2h und 24h und die Headache Recurrence Rate, sofern Daten vorhanden sind. Bezüglich der Effektivität der Wirkstoffe sei auf Tabelle 2, Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6 verwiesen.

**Tabelle 16: Kopfschmerzlinderung und Kopfschmerzfreiheit nach 2 und 24 Stunden und Recurrence Rate der Akutmedikamente in Prozent der PatientInnen und NNT (number needed to treat).**

Wirkstoff	Dosis*	Schmerz= linderung nach 2h**			Schmerzfreiheit nach 2h		Prolongierte Schmerz= Freiheit (nach 24h)		Prolongierte Schmerz= linderung (nach 24h)		Recurrence Rate (1)
		mg	%	NNT	%	NNT	%	NNT	%	NNT	
<b>Triptane</b>											
<b>Sumatriptan (109)</b>	50	-	4	-	6,1	-	9	-	6	-	
	100		3,5		4,7		5,2		6,5	32	
<b>(119)</b>	6 s.c.	80	2,1	60	2,3	31	6,1	-	-	45	
<b>(113)</b>	10	-	5,5	-	7,3	-	-	-	-	-	
	20 nasal		3,5		4,7						
<b>(112)</b>	25 supp.	70	2,4	40	4,2	-	-	-	-	-	
<b>Sumatriptan+ Naproxen (111)</b>	50-85 500	58	3,2	-	-	20-37	-	43	-	-	
<b>Zolmitriptan (126)</b>	2,5	61	3,2	30	5	19	7,7	38	4,1	32	
	5	59	3,5	31	4,8	14	9,3	37	4,6		
	5 nasal	68	2,9	35	4,2	13	9,6	38	3,6		
<b>Naratriptan (102)</b>	2,5	44,5	-	17,5	-	18,4	-	38,6	-	20	
<b>Rizatriptan (102)</b>	10	57,1	-	36,6	-	23,9	-	29,3	-	40	
<b>(102)</b>	10 Schmelztab.	69	-	50,2	-	-	-	-	-	-	
<b>Almotriptan (102)</b>	12,5	48,3	-	24,5	-	20,8	-	35,7	-	23	
<b>Eletriptan (102)</b>	40	60,4	-	39,2	-	32,9	-	47,3	-	23	
<b>Frovatriptan (102)</b>	2,5	42,4	-	34,7	-	-	-	-	-	25	
<b>Analgetika, NSAR</b>											
<b>ASS (102,163)</b>	900- 1000	46,1	4,9	24	8,1	-	-	-	6,6	-	
<b>Paracetamol (102,178)</b>	1000	51,7	5	22,2	12	14,3	-	29,3	-	-	
<b>Ibuprofen (180)</b>	200	52	6,3	20	9,7	-	-	-	-	-	
	400	57	3,2	26	7,2	45	-	-	4	-	
<b>Dexketoprofen (185)</b>	25	57	-	23	-	-	-	-	-	-	
	50	65	-	34	6	-	-	-	-	-	

Wirkstoff	Dosis*	Schmerz= linderung nach 2h**		Schmerzfreiheit nach 2h		Prolongierte Schmerz= Freiheit (nach 24h)		Prolongierte Schmerz= linderung (nach 24h)		Recur rence Rate (1)
<b>Diclofenac-K (192)</b>	50	55	6,2	22	8,9	-	-	-	9,5	-
<b>Naproxen (194)</b>	500- 825	45	6	17	11	-	19	-	8,3	-
<b>Phenazon (197)</b>	1000	48,6	-	27,6	-	-	-	-	-	25,7
<b>Mutterkornalkaloide</b>										
<b>Ergotalkaloide (102)</b>	-	38,4	-	15,5	-	-	-	7,9	-	-

\* Applikationsform p.o., wenn nicht anders vermerkt

\*\* von schwer oder moderat auf milde oder keine Schmerzen

Folgende Präparate gelten als **Mittel erster Wahl** und werden zur Behandlung der akuten Migräneattacke empfohlen.

Alle **Triptane** gelten als effektiv und sicher in ihrer Anwendung, wobei Eletriptan das vielversprechendste Profil aufweist. Triptane erreichen generell eine höhere Rate an Schmerzfreiheit und Schmerzlinderung im Vergleich zu Analgetika, NSAR und Ergotalkaloiden.

*Frovatriptan* und *Naratriptan* eignen sich am besten bei Recurrence und bei langdauernden Migräneattacken. *Almotriptan* und *Naratriptan* bieten sich an, wenn ein anderes Triptan nicht vertragen wurde. *Sumatriptan s.c.* und *Rizatriptan p.o.* wirken am schnellsten, haben aber auch die höchsten Recurrence Raten, daher sind sie eher für kurzdauernde Migräneattacken geeignet.

Bei stark ausgeprägter Übelkeit und/oder Erbrechen empfiehlt sich die Applikationsform als Schmelztablette (Rizatriptan, Zolmitriptan), Nasenspray (Sumatriptan, Zolmitriptan), Suppositorium oder subcutan (Sumatriptan).

Zur Behandlung der Begleiterscheinungen Übelkeit und Erbrechen sowie zur Optimierung der Resorption der Akutmedikation können außerdem die **prokinetischen Antiemetika** *Metoclopramid* oder *Domperidon* gegeben werden.

**Mutterkornalkaloide** werden nicht wirklich empfohlen, außer der/die Patient/in spricht nicht auf Triptane an bzw. leidet unter regelmäßiger Recurrence.

**NSAR und Analgetika** werden grundsätzlich besser vertragen als Triptane, besitzen dafür aber auch keinen migränespezifischen Behandlungseffekt. Unter den NSAR und

Analgetika erzielten *ASS 100 mg, Ibuprofen 400 mg* und *Diclofenac-Kalium* die besten Ergebnisse. Diclofenac-Kalium und Ibuprofen stechen im Endpunkt Schmerzerleichterung nach 2h heraus und sind in dieser Hinsicht besser als ASS, Paracetamol oder andere NSAR. Ibuprofen weist die beste Verträglichkeit auf. (1,94,99,100,102,110,127)

#### **4.5 Analgetikainduziertes Schmerzgedächtnis**

Der Analgetika-induzierte Kopfschmerz findet sich in der Entität „**Medikamentenübergebrauchskopfschmerz**“ (MÜK) wieder. Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch können durch Ergotamine, Triptane, Analgetika und Opioide entstehen. Im Falle der Analgetika führt dies definitionsgemäß zu Kopfschmerzen an  $\geq 15$  Tagen pro Monat, bedingt durch eine regelmäßige Einnahme von Analgetika an  $\geq 15$  Tagen pro Monat  $> 3$  Monate. Bereits ab einer Einnahmefrequenz von  $\geq 10$  Tage pro Monat besteht das Risiko einen solchen Kopfschmerz zu entwickeln, hierfür sind besonders MigränepatientInnen gefährdet. Werden Analgetika zur Schmerzbekämpfung eingenommen, verschlechtert sich der Kopfschmerz wiederum. Ein Circulus vitiosus beginnt. (15)

Für analgetische Monopräparate und Analgetika-Mischpräparate ist das Risiko wesentlich geringer als für Ergotamine und Triptane. Der MÜK durch Analgetika-Mischpräparate verursacht präsentiert sich als bilateraler Dauerkopfschmerz mit drückender Qualität und leichter bis mittlerer Intensität, begleitet von Migräneattacken. (42)

Ein kausaler Zusammenhang kann erst dann belegt werden, wenn durch die Therapie des MÜK, die Entzugsbehandlung durch abruptes Absetzen aller Schmerzmittel, eine Besserung erzielt wird. Gleichzeitig sollte eine prophylaktische Therapie des primären Kopfschmerzes und eine verhaltenstherapeutische Begleittherapie gestartet werden. Zusätzlich ist die PatientInnenedukation ein wesentlicher Aspekt unter dem geholfen werden kann, denn eine ausführliche Aufklärung und Schulung der PatientInnen im korrekten Umgang mit Schmerzmitteln kann schon zu einem Therapieerfolg führen. (94)

Mehrere **Pathomechanismen** scheinen zur Entwicklung eines MÜK unter MigränepatientInnen beizutragen, vermutlich sind die migränepathophysiologischen Veränderungen per se zu einem großen Teil mitverantwortlich. Darunter spielen vor allem die erhöhte corticale Exzitabilität und die zentrale Sensitivierung eine wesentliche Rolle. Auch die aufrechte Funktion des serotonergen und endocannabinoiden Neurotransmittersystems tragen dazu bei, protektiv gegen die Entwicklung eines MÜK zu

wirken. Paracetamol beispielsweise vermag im Tierversuch den Serotoninspiegel zu senken und die neuronale Exzitabilität zu steigern. Mehrere genetische Risikofaktoren werden in der Literatur diskutiert. (199) Bildgebende Studien fanden bei PatientInnen mit MÜK strukturelle, funktionelle und metabolische Veränderungen im Schmerzverarbeitungssystem und in Regionen, die in der Suchtentwicklung involviert sind. Erstere sind nach dem Medikamentenentzug wieder reversibel. (200)

Das **Analgetika-induzierte Schmerzgedächtnis** entwickelt sich aus dem Sensibilitätsverlust der Nozizeptoren durch deren Habituation an die repetitiv gesteigerten Analgetikakonzentrationen, was zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit und Zunahme der Kopfschmerzanfälligkeit führt. Lokalisiert ist das Schmerzgedächtnis einerseits im Rückenmark, andererseits im Cortex, wo die Chronifizierung der Schmerzen über die periphere und zentrale Sensibilisierung stattfindet. (1,201)

## 5 Medikamentöse Prophylaxe der episodischen Migräne

Schätzungsweise 2% der gesamten Weltbevölkerung benötigen eine Migräneprophylaxe (108) und ca. 20% aller PatientInnen mit episodischer Migräne erfüllen die Indikationsvoraussetzungen zur Verschreibung einer medikamentösen Migräneprophylaxe (42). Nach Lipton et al. (202) sind es sogar 25,7% der US-amerikanischen Bevölkerung und für weitere 13,1% ist eine präventive Therapie überlegenswert, wohingegen nur 13% tatsächlich eine solche erhalten.

Wesentlich in der Erarbeitung eines prophylaktischen Behandlungskonzepts sind eine ganze Reihe diverser Faktoren. Berücksichtigt werden müssen in einem umfassenden Beratungsgespräch – ähnlich wie bei den Maßnahmen in der Akuttherapie – die Identifizierung von Triggerfaktoren, die Einhaltung eines gesunden Lebensstils inklusive sportlicher Aktivität, regelmäßige Mahlzeiten und Schlafenszeiten und beinhaltet auch das Erlernen von Entspannungsmethoden, Schmerz- und Stressbewältigungsstrategien, um die bestmögliche Compliance erreichen zu können. (42) Grundsätzlich gilt, die nichtmedikamentöse Prophylaxe als Basistherapie zu etablieren (1).

Die medikamentöse Prävention vermag die Attackenhäufigkeit im besten Fall um 50-60% zu senken, ein Attackenstopp kann dadurch nicht erreicht werden (1).

Das Spektrum der möglichen Therapeutika erstreckt sich von Antidepressiva, Antikonvulsiva und Betablocker über Kalziumkanalantagonisten und Analgetika bis hin zu Nahrungsergänzungsmitteln und phytotherapeutischen Substanzen.

### 5.1 Indikation und Behandlungsziele

Neben einem **besonderen Leidensdruck** und einer **deutlichen Einschränkung der Lebensqualität** bestehen ein paar weitere Aspekte, welche die Migräneprophylaxe rechtfertigen.

Primäre Indikation:

- $\geq 3$  beeinträchtigende Migräneattacken bzw.  $\geq 7$  Migränetage pro Monat und/oder ansteigende Attackenfrequenz

Sekundäre Indikationen:

- Regelmäßiges Auftreten eines Status migränosus

- Therapieversagen der guideline-gemäßen Akutmedikation
- Kontraindikationen und nicht tolerierbare Nebenwirkungen der Akutmedikation
- Einnahme von Analgetika und migränespezifischen Medikamenten an  $\geq 10$  Tagen pro Monat
- Komplizierte Migräneattacken mit z.B. hemiplegischen und/oder prolongierten Auren
- Status post migränösem Infarkt

(1,42,94)

Ist die Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe gegeben, ist das **Ziel** ebendieser Medikation, die Frequenz, die Intensität und die Dauer der Migräneattacken zu minimieren, ebenso dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes und einer Chronifizierung des Kopfschmerzes vorzubeugen. Außerdem sollen so dadurch das Ansprechen auf die Akutmedikation verbessert und der Beeinträchtigungsgrad während einer Attacke vermindert werden. (203)

Wird eine **Reduktion von mindestens 50% der Attackenfrequenz** erreicht, spricht man von einer **erfolgreichen Migräneprophylaxe** (94). Stellt sich nach 2-monatiger Prophylaxe bei adäquater Dosierung kein Therapieeffekt ein oder sind die Nebenwirkungen nicht tolerierbar, ist Anlass gegeben, die Prophylaxe zu beenden. Profitiert der/die Patient/in von der Prophylaxe, sollte diese über einen Zeitraum von 6-12 Monaten fortgeführt werden und danach eine Medikamentenpause nach schrittweiser Dosisreduktion erfolgen. (42) Der anschließende **Auslassversuch** ist insofern sinnvoll, als dass eine unnötige medikamentöse Prophylaxe vermieden werden soll für den Fall, dass der Spontanverlauf der Migräneerkrankung keiner Prophylaxe mehr bedarf (1).

## 5.2 Praktische Aspekte und Prinzipien

Oberste Priorität gilt der Beratung der PatientInnen und die Informationsvermittlung über nichtmedikamentöse prophylaktische Verfahren (siehe Kapitel 6) und der Ausarbeitung eines ganzheitlichen Behandlungskonzepts (42). Bevor es zum Einsatz einer medikamentösen Prophylaxe kommt, wird den PatientInnen empfohlen, erst ein Kopfschmerztagebuch über 3 Monate zu führen und darin Anfallsfrequenz und das jeweilige (Nicht-)Ansprechen auf die genommene Akutmedikation zu dokumentieren (94). Das Führen eines Kopfschmerztagebuchs ist mindestens 4 Wochen vor Beginn der

Prophylaxe obligat, genauso wie während der Prophylaxe, um im Vergleich Schlüsse aus der Wirksamkeit der Prophylaxe ziehen zu können. (1)

Prinzipiell erfordern beinahe alle Medikamente zur Migräneprophylaxe ein langsames **Aufdosieren** (zur Vermeidung von Verträglichkeitsproblemen), manche können aber auch gleich in der **Zieldosis** verabreicht werden. Je nach Medikament setzt die Wirkung unterschiedlich rasch ein, es können durchaus mehrere Wochen vergehen. Nach 2-3 Monaten kann die Wirksamkeit (Reduktion der Migränetage um mindestens 50%) evaluiert werden, dabei sollte die Einnahme mindestens 2 Monate in der Zieldosis erfolgen. (1,42)

Bei der **Auswahl des geeigneten Migräneprophylaktikums** muss besonders auf evtl. vorliegende **Komorbiditäten** geachtet werden. Auch die momentane Lebenssituation und der individuelle Migränephänotyp müssen berücksichtigt werden. Um die Compliance des/der Betroffenen zu gewährleisten, ist es essentiell, auf mögliche Nebenwirkungen, den verzögerten Wirkeintritt, eventuellen Off-Label-Use des Medikaments (z.B. Venlafaxin oder ASS) und realistische Erwartungen hinzuweisen. Unter sorgfältiger Auswahl ist auch eine Kombination unterschiedlicher Prophylaktika möglich. (1) Es besteht allerdings keine Evidenz, dass eine medikamentöse Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen ist (94).

Da sich die Leitlinien bezüglich der Bewertung der eruierten Substanzen in erster Linie an der Effektivität orientieren, besteht in der Auswahl des geeigneten Medikaments für die Bedürfnisse des/der jeweilige/n Patienten/in eine zusätzliche Herausforderung. Steht die medizinische Indikation im Mittelpunkt, hat die Wirksamkeit (z.B. Topiramat oder Betablocker) oberste Priorität. Ist der Leidensdruck im Vordergrund, sollten auch das Nebenwirkungspotential und die Verträglichkeit (z.B. Magnesium, Pestwurzextrakt, Riboflavin, CoEnzym Q10) besondere Beachtung finden. (1) Auf die Vereinbarkeit der Leitlinienempfehlungen mit den tatsächlichen Anforderungen in der klinischen Praxis wird im Kapitel 9.6 „Behandlungsstrategien in der Migräneprophylaxe“ eingegangen.

### **5.3 Kriterien zur Beurteilung der Therapieeffizienz**

Zur Beurteilung der Effektivität der im Folgenden beschriebenen Migräneprophylaktika werden die Richtlinien der DGN von 2012 (94), der AAN/AHS von 2012 (203,204), welche im Jahr 2015 erneut bestätigt wurden (205,206) (wobei hier die Korrektur von 2013 außer Acht gelassen wurde) und der CHS von 2012 (207) herangezogen. Siehe auch

Tabelle 1: Vergleichender Überblick der Wirksamkeitsbeurteilung der aktuellen Guidelines in der Migränebehandlung.

Die Endpunkte, anhand derer sich die Vergleichbarkeit der Studien zur Wirksamkeit der einzelnen Migräneprophylaktika ergeben soll, umfassen:

- $\geq 50\%$  Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat
- $\geq 50\%$  Reduktion der Attackenfrequenz pro Monat

(93)

In den Empfehlungen der jeweiligen Guidelines fallen teils große Differenzen auf, auf die im Folgenden eingegangen wird. Die Unterschiede resultieren möglicherweise aus der Tatsache, dass die AAN nur die Effektivität der einzelnen Wirkstoffe in Betracht zieht, die DGN aber auch die Nebenwirkungen und Verträglichkeit in ihre Bewertung miteinfließen lässt. Ebenso berücksichtigt die CHS einerseits die wissenschaftliche Evidenz zum jeweiligen Präparat, genauso wie die Verträglichkeit, die Nebenwirkungen und die Umsetzung im klinischen Alltag, woraus sich ihre Empfehlung ergibt.

## 5.4 Betablocker

Betablocker sind die am weitest verbreitetsten Substanzen im Einsatz zur Migräneprophylaxe (208) und weisen auch die beste Evidenz auf (209). Unter den erprobten Betablockern befinden sich Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol und Nebivolol, welche  $\beta$ -1-selektive Betarezeptorenblocker sind, und die nicht-selektiven Betablocker Propranolol, Timolol und Nadolol (101). Durch den hemmenden Einfluss von Betablockern auf Noradrenalin und die inhibitorische Interaktion an zentralen  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren kann der migräneprophylaktische Effekt erklärt werden (210).

**Propranolol** zählt zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten in der Migräneprophylaxe, dementsprechend ergiebig ist die Studienlage dazu. Trotz der vielen methodologischen Mängel der zahlreichen vorhandenen Studien dazu ergab eine Cochrane Analyse, dass Propranolol in der Migräneprophylaxe effektiv und sicher ist. Es zeigte sich der Wirkstärke betreffend kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu anderen wirksamen Substanzen wie andere Betablocker, Flunarizin oder Amitriptylin, aber eine klare Überlegenheit dem Placebo gegenüber. Aufgrund diverser Mängel an den Studiendesigns konnte kein Schluss zur Dosis-Wirkungsbeziehung gezogen werden, keine Aussage zur Kontinuität der Wirkung nach Therapiestopp und auch der

Wirkstärkenvergleich mit anderen Migräneprophylaktika ist mit Vorsicht zu interpretieren. (211)

Auch die Wirksamkeit von **Metoprolol** ist gut belegt und mit der von Propranolol vergleichbar (94).

Einig in der Wirksamkeit sind sich DGN, AAN/AHS und CHS bei **Propranolol und Metoprolol**, beide Substanzen sind als Mittel erster Wahl (↑↑) etabliert. Im weiteren Vergleich zwischen den Guidelines finden sich einige Widersprüche. Beispielsweise fällt auf, dass die DGN **Bisoprolol** aufgrund einer ähnlich guten Wirksamkeit wie Metoprolol als Mittel zweiter Wahl (↑) einstuft, die AAN/AHS hingegen vergibt ein Level U (↓). **Timolol** ist von der AAN/AHS als Mittel erster Wahl (↑↑) gelistet, während die DGN Timolol gemeinsam mit **Atenolol** (AAN/AHS ↑) als Ausweichpräparat beschreibt. Weiters listet die AAN/AHS **Nadolol** als Mittel zweiter Wahl (↑) und **Nebivolol** als Mittel dritter Wahl (↔) auf. (94,203) Die CHS empfiehlt Propranolol, Metoprolol und Nadolol als Mittel erster Wahl (↑↑) (207).

Laut einer aktuellen Metaanalyse von Jackson et al. (212) sind Propranolol, Metoprolol, Timolol und Atenolol wirksam in der Migräneprophylaxe.

**Tabelle 17: Betablocker in der Migräneprophylaxe. (94,101,203,208)**

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit**
<b>Metoprolol</b> (z.B. Beloc®)	50	200	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen (lebhaft Träume), Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Rash, gastrointestinale Beschwerden, Impotenz	A: AV-Block 2. und 3. Grades, instabile Herzinsuffizienz, Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression. 48-72h vor dem Geburtstermin absetzen, fetale Herzfrequenz überwachen. Vorsicht in der Stillzeit (Bradykardie des Säuglings).	↑↑
<b>Propranolol</b> (z.B. Inderal®)	40	240	siehe Metoprolol	siehe Metoprolol	↑↑
<b>Timolol ***</b>	20	60	-	-	↑↑ (AAN) ↔ (DGN)

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit**
<b>Bisoprolol</b> (z.B. Concor <sup>®</sup> , Bisacor <sup>®</sup> )	5	10	siehe Metoprolol	siehe Metoprolol	↑ (DGN) ↓ (AAN)
<b>Atenolol</b> (z.B. Tenormin <sup>®</sup> )	50	200	Bradykardie, Blutdruckabfall, Müdigkeit, Bronchokonstriktion, kalte Extremitäten, Psoriasis, Hypoglykämie, Schlafstörungen	Bradykardie, nicht ausreichend behandelte Herzinsuffizienz, Hypotonie, schwere Durchblutungsstörungen, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block 2. und 3. Grades, schwere Atemwegserkrankungen. Strenge Nutzen/Risiko-Abwägung in der Schwangerschaft; in der Stillzeit nicht empfohlen.	↑ (AAN) ↔ (DGN)
<b>Nadolol</b> ****	20	160			↑ (AAN) ↑↑ (CHS)
<b>Nebivolol</b> (z.B. Nomexor <sup>®</sup> , Nebilan <sup>®</sup> )			Alpträume, Depressionen, Schwindel, Parästhesien, orthostatische Dysregulation, Pruritus, gastrointestinale Beschwerden	Leberinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, Sick Sinus-Syndrom, AV-Block, Asthma bronchiale, metabolische Acidose, Bradykardie, Hypotonie. Schwangerschaft, Stillen nicht empfohlen.	↔ (AAN)

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

\*\* Wirksamkeit im Konsens von DGN, AAN und CHS, sofern nicht anders vermerkt

\*\*\* in Österreich nur als Augentropfen erhältlich

\*\*\*\* in Österreich nicht erhältlich

H, häufig; G, gelegentlich; S, selten; A, absolut; R, relativ

Betablocker empfehlen sich besonders für MigränepatientInnen, die bereits unter einer arteriellen Hypertonie oder einer tachykarden Herzrhythmusstörungen leiden. Häufige **Nebenwirkungen** inkludieren Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen, verminderte Leistungsfähigkeit, orthostatische Hypotonie und Bradykardie. **Kontraindiziert** sind Betablocker bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2, kongestiver Herzinsuffizienz und Asthma. (42,101)

Es wird im Falle von Propranolol zu Beginn 20 oder 40 mg 2x täglich eingenommen und alle ein oder zwei Wochen wird die jeweilige Dosis um 20 mg gesteigert, bis die Zieldosis von 240 mg täglich erreicht ist. Auch Metoprolol wird 2x täglich eingenommen, beginnend

mit 2x 50 mg, die Dosis wird alle ein bis zwei Wochen gesteigert, bis die Zieldosis von 200 mg erreicht wird. (207).

**Nicht wirksame Betablocker** nach Jackson et al. (212) sind Acebutolol, Alprenolol, Oxprenolol, Bisoprolol und Pindolol. All diesen Betablockern (außer Bisoprolol) gemein ist, dass sie im Gegensatz zu den wirksamen Betablockern eine intrinsische sympathomimetische Aktivität aufweisen (208).

## 5.5 Flunarizin und Kalzium-Kanalblocker

Der präventive Wirkmechanismus der Kalzium-Kanalblocker besteht in der Unterdrückung der CSD durch eine Hemmung des Kalziumeinstroms und der Verminderung der Glutamat- und Serotoninfreisetzung (210). Möglicherweise trägt die Reduktion der neuronalen Stickstoffmonoxid Synthase zusätzlich zur antimigränösen Wirkung bei (213).

**Flunarizin** ist ein nicht-spezifischer Kalzium-Kanalblocker, der von der DGN als Mittel erster Wahl (↑↑) in der Migräneprophylaxe eingestuft wurde (94), von der CHS als Mittel zweiter Wahl (↑) (207). Flunarizin findet in der US Guideline keine Erwähnung, da dieser Wirkstoff in den USA nicht erhältlich ist (214). Die aktuelle Metaanalyse von Jackson et al. (212) befindet Flunarizin als wirksam und empfehlenswert.

In einer **Dosis** von 10 mg zur Nacht eingenommen eignet sich Flunarizin besonders für PatientInnen mit Schlafstörungen und Schwindel. Für Frauen ist eine Dosierung von 5 mg ausreichend. Auch Kinder dürfen Flunarizin 5 mg täglich oder an jedem zweiten Tag einnehmen. Wegen seiner langen Halbwertszeit kann Flunarizin im weiteren Verlauf auch jeden zweiten oder dritten Tag eingenommen werden. (42,94)

Gewichtszunahme stellt eine häufige und unangenehme **Nebenwirkung** dar, bei PatientInnen mit Depressionen, Übergewicht oder Morbus Parkinson ist diese Substanz kontraindiziert. Flunarizin eignet sich gut für PatientInnen mit Untergewicht, Schlafstörungen, Schwindelattacken oder Epilepsie. (78)

**Nicht wirksame Kalziumantagonisten** sind Nifedipin, Nimodipin und Verapamil (94,203,212). Auch Nicardipin und Cycloandelat sind nicht wirksam (212).

## 5.6 Antikonvulsiva

Antikonvulsiva bzw. Antiepileptika sind nicht nur in der Behandlung der Epilepsie erfolgreich, auch zur Migräneprophylaxe sind sie wirksam. So zum Beispiel sind

Topiramate und Valproinsäure von der FDA zur Behandlung der episodischen Migräne zugelassen. Hingegen Gabapentin wird im Off-Label-Use gehandelt. (94,209,215)

Bezüglich des Wirkmechanismus von **Topiramate** wird angenommen, dass es die glutamaterge Transmission und die spannungsgesteuerten Kalzium- und Natriumkanäle inhibiert bzw. blockiert (u.a. im Cortex und PAG), das GABA<sub>A</sub>-erge Netzwerk verstärkt und dadurch die Neuronen des TCK hemmt und die Entwicklung und Ausbreitung der CSD unterdrückt. Auch die Freisetzung von CGRP und die Aktivität der Carbonanhydrasen werden vermindert. Kurz gesagt, die exzitatorische Transmission wird gehemmt, die inhibitorische gesteigert, wodurch die Schwelle zur Auslösung einer Migräneattacke erhöht wird. (216,217)

Im aktuellen Cochrane Review von 2013 wurde die Effektivität von Topiramate in der Migräneprophylaxe bestätigt, als optimale Dosierung erwiesen sich 100 mg pro Tag zur Reduktion der Kopfschmerzfrequenz (ca. 1,2 Tage pro Monat im Placebovergleich). Topiramate ist in seiner Wirkstärke gleichauf mit Amitriptylin, Flunarizin, Propranolol und Entspannungsverfahren, aber eine Spur besser als Valproinsäure. Die Ansprechrate im Endpunkt  $\geq 50\%$  Reduktion der Migränefrequenz betrug 47% (26-63%) vs. 23% (0-34%) beim Placebo, die NNT im Placebovergleich war 4. (216)

Nicht nur bei der episodischen, auch bei der Prophylaxe der chronischen Migräne ist Topiramate effektiv und zeigte einen signifikanten Rückgang der monatlichen Migränetage (209).

**Valproinsäure bzw. Valproat** agiert in der Migränepathophysiologie über die Blockade der neurogenen Entzündung über seine unterstützende Interaktion an GABA<sub>A</sub>-medierten Rezeptoren und über die Blockade an spannungsgesteuerten Natrium- und Kaliumkanälen (209,215).

Es gibt einerseits Präparate mit Valproinsäure, Präparate mit Natriumvalproat und andererseits eine Kombination, das Divalproex Natrium, eine Mischung aus Valproinsäure und Natriumvalproat zu gleichen Verhältnissen (203,218). In Österreich gibt es ersteres und letzteres (101).

Das aktuelle Cochrane Review von 2013 befand Valproinsäure in der Migräneprophylaxe für effektiv, sicher und gut verträglich in ihrer Anwendung; die Migränefrequenz konnte im Schnitt um 4 Tage pro Monat gesenkt werden (215), die Kopfschmerzintensität bleibt aber unbeeinflusst (94). Im Vergleich mit z.B. Flunarizin oder Propranolol wird von einer

ähnlichen Wirkstärke berichtet (209). Die Ansprechrate von Divalproex Natrium im Endpunkt  $\geq 50\%$  Reduktion der Migränezfrequenz betrug 42% (30-66%) vs. 21% (14-24%) beim Placebo, die NNT im Placebovergleich war 4. Die Ansprechrate von Natriumvalproat im Endpunkt  $\geq 50\%$  Reduktion der Migränezfrequenz betrug 50% vs. 18% beim Placebo, die NNT im Placebovergleich war 3. (215)

Eine weitere Cochrane Analyse untersuchte die migräneprophylaktische Wirksamkeit von **Gabapentin** mit dem Ergebnis, dass in einer Dosierung von 1200-1800 mg keine statistische Signifikanz in der Reduktion der Kopfschmerzfrequenz im Placebovergleich erreicht wurde, in der Dosierung von 1800-2400 mg ergab sich eine geringe Überlegenheit dem Placebo gegenüber. In der Gesamtanalyse jedoch wird vom Einsatz von Gabapentin im klinischen Gebrauch in der Migränebehandlung abgeraten, da der geringe mögliche Benefit nicht in Relation zu den häufig auftretenden Nebenwirkungen steht. (219)

Eine andere Cochrane Analyse beschäftigte sich mit den übrigen Antiepileptika und kommt zu dem Schluss, dass Acetazolamid, Carisbamat, Clonazepam, Lamotrigin, Oxcarbazepine und Vigabatrin für ineffektiv in der Migräneprophylaxe befunden wurden. **Carbamazepin** schnitt in einer Studie besser als das Placebo hinsichtlich der Ansprechrate im Endpunkt  $\geq 50\%$  Attackenreduktion ab (58% vs. 10%; NNT 2), **Levetiracetam 1000 mg** war in einer Studie dem Placebo in der Reduktion der Kopfschmerzfrequenz überlegen (53% Ansprechrate vs. 0%; NNT 2) und ähnlich wirksam wie Topiramat 100 mg, **Zonisamid 200 mg** erreichte in einer Studie eine ähnliche Wirkstärke wie Topiramat 100 mg. Allerdings weisen diese Studien methodologische Mängel auf, wodurch keine Empfehlung für diese Wirkstoffe möglich ist. (220)

Alle Guidelines sind sich einig, dass Topiramat als Mittel erster Wahl ( $\uparrow\uparrow$ ) zur Migräneprophylaxe empfohlen werden kann. DGN und AAN/AHS empfehlen auch Valproinsäure als Mittel erster Wahl ( $\uparrow\uparrow$ ), die CHS stattdessen Gabapentin (DGN  $\uparrow$ ) (94,203,207). Die Metaanalyse von Jackson et al. spricht sich für Topiramat und Valproinsäure aus (212). Im Placebovergleich konnte durch Topiramat und Valproinsäure eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit erreicht werden, die Migränezfrequenz um  $\geq 50\%$  zu senken (221).

**Tabelle 18: Antikonvulsiva zur Migräneprophylaxe. (94,101,203)**

Wirkstoff	Start= dosis (mg)	Ziel= dosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit **
<b>Topiramat</b> (z.B. Topamax®)	25	100	H: Müdigkeit, kognitive Einschränkungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Psychosen, Geschmacksveränder ungen S: Nephrolithiasis, Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis, Engwinkelglaukom R: Depression  Schwangerschaft, teratogen!	↑↑
<b>Valproinsäure</b> (z.B. Convulex®)	500	600	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörun gen  Bei Langzeitgabe Enzephalopathie.	A: schwere Pankreasstörung, Leber funktionsstörungen, Schwangerschaft, Alkoholabusus, polyzystische Ovarien  Schwangerschaft, teratogen! Fertilitätsstörungen bei Frauen und Männern möglich.	↑↑ (DGN, AAN) ↑ (CHS)
<b>Natriumvalproat</b> (z.B. Depakine®)					
<b>Gabapentin</b> (z.B. Neurontin®)	1800	2400	H: Müdigkeit, Schwindel G: Ataxie, gastrointestinale Störungen, Atemwegsinfektionen	Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörun gen Nicht stillen.	↑ (DGN) ↓ (AAN) ↑↑ (CHS)

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

\*\* Wirksamkeit im Konsens von DGN, AAN und CHS, sofern nicht anders vermerkt

H, häufig; G, gelegentlich; S, selten; A, absolut; R, relativ

Bezüglich der Einnahme sollte Topiramat langsam auftitriert werden, beginnend mit einer Dosis von 2x 12,5 mg oder 2x 25 mg bis die Zieldosis von 2x 50 mg pro Tag erreicht werden kann (94). Topiramat sollte abends eingenommen werden (207).

Die CHS empfiehlt die Einnahme von Divalproex Natrium mit einer Dosis von 250 mg täglich zu starten und nach einer Woche 250 mg 2x täglich einzunehmen. In der nächsten Woche sollen 250 mg in der früh und 500 mg abends eingenommen werden, anschließend 500 mg 2x täglich. (207) Dies weicht von den Empfehlungen der DGN (600 mg Zieldosis) ab (94).

Gabapentin wird entweder 3x täglich zu 300 mg eingenommen und wöchentlich um 300 mg erhöht oder die tägliche Dosis von 300 mg wird alle drei bis fünf Tage gesteigert. Die Zieldosis beträgt für die meisten PatientInnen 1200-1500 mg, bis zu 1800 mg sind erlaubt, wenn nötig. (207)

Zwar sind Topiramat und Valproinsäure in ihrer Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe gut etabliert, problematisch dabei sind aber ihre vergleichsweise häufigen **unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen**. Im Falle der Valproinsäure handelt es sich vor allem um Gewichtszunahme, Tremor und Haarausfall. Aufgrund seiner Teratogenität darf Valproinsäure nicht an gebärfähige Frauen verschrieben werden, es sei denn man kann von einer zuverlässigen Kontrazeptionsmethode ausgehen. Topiramat bewirkt Gewichtsverlust, Parästhesien, psychische Veränderungen und kognitive Störungen. Letztere treten vorwiegend in der Titrationsphase auf. Kontraindiziert ist Topiramat wegen seinem begünstigenden Steinbildungseffekt bei einer vorhandenen Nephrolithiasis. (42,94) Auch Topiramat sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter vermieden werden, da nach der Einnahme im ersten Trimenon von einer erhöhten Fehlbildungsrate berichtet wurde (99). Valproinsäure eignet sich besonders für PatientInnen mit gleichzeitig bestehender Epilepsie oder affektiven Psychosen, Topiramat bietet sich gut für übergewichtige PatientInnen an (78).

**Nicht wirksame Antikonvulsiva** sind Acetazolamid, Carisbamat, Clonazepam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Eslicarbamazepin, Carbamazepin und Vigabatrin (94,212,220). Gabapentin wird aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse nicht empfohlen, die DGN listet es trotzdem als Mittel zweiter Wahl (↑) (94,203,219). Lamotrigin und Levetiracetam könnten bei der Migräne mit Aura wirksam sein, ein definitiver Nachweis mittels RCT steht allerdings aus, daher die Einstufung als (wahrscheinlich) nicht effektiv (94). Die AAN/AHS vergibt für Carbamazepin ein Level C (↔) aufgrund vorhandener, aber insuffizienter Evidenzlage (203,218).

## 5.7 Antidepressiva

Der Einsatz von Antidepressiva in der Migräneprophylaxe begründet sich in der pathophysiologischen Rolle des Serotonins. Verschiedene Klassen von Antidepressiva wurden in der Migränebehandlung getestet, davon erwiesen sich trizyklische Antidepressiva (TCA), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) als wirksam. (222)

TCA vermindern zusätzlich die neuronale Exzitabilität, erhöhen die Schmerzschwelle und wirken verstärkend auf GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren. Die neurogene Entzündung wird vermutlich durch eine Blockade der 5-HT-Rezeptoren unterdrückt. (210,213)

Für **Amitriptylin**, ein trizyklisches Antidepressivum, liegt am meisten wissenschaftliche Evidenz zur Anwendung in der Migräneprophylaxe vor und wird von der DGN und der AAN/AHS Guideline als Mittel zweiter Wahl (↑) empfohlen. Auch die Metaanalyse von Jackson et al. (212) bestätigt die Effektivität, in dieser Analyse schnitt Amitriptylin sogar am besten ab (im Vergleich mit allen anderen gängigen Migräneprophylaktika). Seine Wirkstärke ist mit der von Topiramaten und Venlafaxin zu vergleichen. (94,203)

Amitriptylin bewährt sich insbesondere bei PatientInnen mit Depressionen, mit chronischen Rückenschmerzen und bei komorbidem Kopfschmerz vom Spannungstyp (78,94). Aufgrund seiner sedierenden Wirkung sollte Amitriptylin abends eingenommen werden. Häufig auftretende Nebenwirkungen umfassen Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Herzrhythmusstörungen und Schwitzen. (208)

Im Gegensatz zu der deutschen und amerikanischen Guideline empfiehlt die kanadische mit einer Dosis von 10 mg täglich abends zu beginnen und nicht mit 50 mg, da dadurch das Auftreten von Nebenwirkungen eher umgangen werden kann. Die Dosis sollte dann alle ein bis zwei Wochen um weitere 10 mg erhöht werden, als Zieldosis werden 40 mg anstatt 150 mg als ausreichend erachtet. Unter einer Dosis von 50 mg geht allerdings der antidepressive Effekt verloren. (207)

**Venlafaxin**, ein SNRI, wird von der DGN, der AAN/AHS und der Metaanalyse als effektiv und empfehlenswert (↑) beschrieben (94,203,212). Zu den unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen zählen Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und arterielle Hypertonie. Beim Absetzen kann es zu Entzugserscheinungen kommen. (42)

Unter den SSRI besteht zwischen den AAN/AHS-Guidelines und der Metaanalyse Konsens, dass **Fluoxetin** zwar effektiv, die Datenlage dazu aber widersprüchlich ist und noch keine klare Empfehlung abgegeben werden kann (203,212).

**Tabelle 19: Antidepressiva zur Migräneprophylaxe. (94,101,203)**

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit**
<b>Amitriptylin</b> (z.B. Saroten®)	50	150	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hyperhydrose G: Obstipation, Blasenstörungen, innere Unruhe, erektile Dysfunktion	A: Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus, Delirium R: Prostatahypertrophie mit Restharn, Engwinkelglaukom Nicht stillen.	↑ (DGN, AAN) ↑↑ (CHS)
<b>Venlafaxin</b> (z.B. Venlafab®)	75	100	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit, Schwitzen G: erektile Dysfunktion, arterielle Hypertonie  Beim abrupten Absetzen Entzugserscheinungen.	A: schwere (unbehandelte) Hypertonie R: Engwinkelglaukom, Prostataleiden, schwere Leber-, Nierenschäden. Nicht stillen. Erhöhtes Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen beachten. Absetzerscheinungen des Neugeborenen bei Anwendung kurz vor der Geburt möglich.	↑ (DGN,AAN) ↔ (CHS)
<b>Fluoxetin</b> (z.B. Mutan®)		20	Schlaflosigkeit, Mydriasis, Hyperprolaktinämie, sexuelle Dysfunktion, Gewichtsverlust, Serotoninsyndrom	MAO-Hemmer-Therapie, Schwangerschaft	↓ (AAN)

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

\*\* Wirksamkeit im Konsens von DGN, AAN und CHS, sofern nicht anders vermerkt

H, häufig; G, gelegentlich; S, selten; A, absolut; R, relativ.

Die Serotonin-Antagonisten **Pizotifen** und **Methysergid** sind zwar migräneprophylaktisch wirksam, in Deutschland, Österreich und in den USA allerdings nicht mehr erhältlich, können aber über internationale Apotheken bezogen werden (94,209,212). Pizotifen wird von der CHS als Mittel zweiter Wahl (↑) empfohlen (207).

**Nicht wirksame Antidepressiva** sind Clomipramin (94), das TCA Opipramol und die SSRI Femoxitin und Sertralin (212).

## 5.8 Analgetika

Zwar wies **ASS 300 mg** in zwei Studien eine geringe migräneprophylaktische Wirkung auf, andere Studien ergaben allerdings keinen prophylaktischen Effekt. Aufgrund der inkonsistenten Datenlage kann ASS nicht empfohlen werden, auch wenn es derzeit in der DGN-Leitlinie als Mittel zweiter Wahl (↑) geführt wird. (94,204)

In dem aktuellen systematischen Review von Baena et al. (223) wurde festgestellt, dass Aspirin in der Migräneprophylaxe einen positiven Effekt auf die Reduktion der Attackenfrequenz haben könnte, aber keinen Einfluss auf die Intensität und die Dauer der Attacken. Aufgrund der Heterogenität der Studien war keine Datenanalyse möglich. Weiters konnte keine optimale Dosierung ermittelt werden, ein signifikanter prophylaktischer Effekt wurde allerdings erst ab einer Dosis von 325 mg pro Tag beobachtet.

Einen moderaten, aber signifikanten Benefit legte **Naproxen** an den Tag, DGN- und AAN/AHS-Leitlinie führen diesen Wirkstoff als Mittel zweiter Wahl (↑) (94,204). Außerdem ist **Naproxen 2x 500 mg** in der Kurzzeitprophylaxe der menstruationsassoziierten Migräne wirksam (94). Für weitere Informationen dbzgl. sei auf das Kapitel 7.1.5 verwiesen.

Limitierend bei der täglichen Langzeitanwendung von NSAR sind wohl die gastrointestinalen Nebenwirkungen und das Risiko der Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes (94,204).

In der US-Guideline (204) werden außerdem noch als Mittel zweiter Wahl (↑) mit moderater Wirksamkeit Fenoprofen, Ibuprofen und Ketoprofen erwähnt, als Mittel dritter Wahl (↔) Flurbiprofen und Mefenaminsäure und zu den Substanzen mit unklarer Datenlage zählt Indomethacin.

## 5.9 Triptane

Zur **Kurzzeitprophylaxe** der menstruationsassoziierte Migräne erwiesen sich besonders Triptane als wirksame prophylaktische Therapie. Wie in den AAN/AHS Guidelines beschrieben, ist **Frovatriptan 2x 2,5 mg** als Mittel erster Wahl (↑↑) etabliert und

**Naratriptan 2x 1 mg** und **Zolmitriptan 3x 2,5 mg** als Mittel zweiter Wahl (↑). (203) Die DGN schlägt zusätzlich Sumatriptan 2x 25 mg vor (94).

Für weitere Informationen sei auf das Kapitel 7.1.6 verwiesen.

## **5.10 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer und $\alpha$ -Blocker**

Die Studienergebnisse und Leitlinienempfehlungen zu den Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Angiotensinkonversionsenzym-Hemmern (ACE-Hemmer) sind höchst widersprüchlich. Positiv an diesen Substanzen ist abgesehen von einem blutdrucksenkenden Effekt das sehr geringe Auftreten von Nebenwirkungen (Reizhusten und Schwindel bei ACE-Hemmern und Schwindel bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten). (42,94,203,207) Der Wirkmechanismus dieser Substanzklassen in der Migräneprophylaxe ist unklar (210).

**Candesartan 16-32 mg** und **Lisinopril 10-40 mg** sind wahrscheinlich wirksam ( $\leftrightarrow$ ) (203,208). Die CHS empfiehlt Candesartan 8-16 mg als Mittel erster Wahl ( $\uparrow\uparrow$ ) und Lisinopril 20 mg als Mittel zweiter Wahl (↑) (207). Auch **Captopril** zeigte einen präventiven Effekt (212).

**Nicht wirksame Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer** sind Telmisartan und Enalapril (203,212). Der  **$\alpha$ -Blocker Clonidin** erwies sich als **unwirksam** in der Migräneprophylaxe (212).

## **5.11 Pflanzliche Mittel, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel**

**Mutterkraut** (siehe Kapitel 6.9.1) wird von den US-Guidelines (204) als Mittel zweiter Wahl (↑) empfohlen, und zwar das CO<sub>2</sub>-Extrakt **MIG-99 3x 6,25 mg**. In einer Studie konnte die Migränefrequenz um 1,8 Attacken pro Monat gesenkt werden (224), in einer weiteren reduzierte sie sich von 4,76 auf 1,9 Attacken pro Monat (225). Im deutschsprachigen Raum ist dieses Medikament allerdings nicht erhältlich, kann aber über die Auslandsapotheke bestellt werden (42,94).

Die **Pestwurz** wird in den US-Guidelines und auch von der CHS als Mittel erster Wahl ( $\uparrow\uparrow$ ) gelistet (204,207), die Migränefrequenz konnte bei einer Dosis von **2x 75 mg** in den

vorliegenden RCTs um 48-60% gesenkt werden. Für weitere Informationen siehe Kapitel 6.9.2.

Magnesiummangel, in mehreren Studien bei MigränepatientInnen nachgewiesen, wird aufgrund diverser pathophysiologischer Hintergründe (u.a. bei der Transmission von Glutamat) mit einem vermehrten Auftreten von Migräneattacken assoziiert (226), vor allem bei Migräne mit Aura (227).

Die Datenlage zu Magnesium in der Migräneprophylaxe ist uneinheitlich, in immerhin zwei von drei Studien zeigte sich Magnesium dem Placebo überlegen. Anzumerken ist, dass die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt war und die Studiendesigns sehr heterogen. Trotzdem wird **Magnesium 2x 300 mg** von der DGN und der AAN/AHS als Mittel zweiter Wahl eingestuft (↑). (94,204)

In einer aktuellen Metaanalyse von Chiu et al. (226) zur Effektivität von intravenösem Magnesium in der Akuttherapie und oralem Magnesium zur Prophylaxe sprechen sich die Autoren für eine Frequenzminderung bei der Anwendung von oralem Magnesium aus.

**Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>)** ist ein Co-Faktor im Zitratzyklus und Schlüsselement in der mitochondrialen Energieproduktion (227). Man nimmt an, dass Riboflavin regulierend in den Gehirnmotabolismus eingreift und dass möglicherweise eine genetische Komponente mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit Riboflavin besteht (228).

Bei einer Dosierung von 400 mg täglich konnte bei 59% der ProbandInnen eine  $\geq 50\%$ -ige Attackenreduktion erreicht werden (bei 15% in der Placebogruppe) (227). Im kürzlich erschienenen systematischen Review von Thompson und Saluja (228) stellte sich Riboflavin in der Migräneprophylaxe als moderat wirksam mit sehr guter Verträglichkeit heraus, die Studienergebnisse waren allerdings gemischt. Nebenwirkungen beschränken sich auf gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Erbrechen und Bauchschmerzen und eine Orangefärbung des Urins.

Riboflavin wird von der DGN und AAN/AHS als Mittel zweiter Wahl (↑) empfohlen (94,204).

Auch **CoEnzym Q10** greift unterstützend in den cerebralen Energiestoffwechsel ein.

In einer offenen Studie profitierten 61% von einer  $\geq 50\%$ -igen Migränetagereduktion bei einer täglichen Einnahme von 150 mg CoEnzym Q10 über drei Monate (229), in einer

nachfolgenden RCT bei einer Dosierung von **3x 100 mg** CoEnzym Q10 verringerte sich die Attackenfrequenz um 48%, in der Placebogruppe um 14% (230).

CoEnzym Q10 weist eine sehr gute Verträglichkeit auf, Nebenwirkungen kommen sehr selten vor und beschränken sich auf gastrointestinale Unannehmlichkeiten (227).

Die US-Guideline (204) stuft CoEnzym Q10 als Mittel dritter Wahl (↔) ein.

Die Spurenelemente **Magnesium, Riboflavin und CoEnzym Q 10** sind laut Studien im Plasma von MigränepatientInnen erniedrigt. In einer RCT (231) wurde die Wirksamkeit eines **Kombinationspräparats (Migravent®)** dieser drei Spurenelemente untersucht. Es enthält **600 mg Magnesium, 400 mg Riboflavin und 150 mg CoEnzym Q10**. Es kam zu einer Reduktion von 1,8 Migränetage pro Monat, der Unterschied zur Placebogruppe (1,3 Tage) war aber nicht signifikant. Die ProbandInnen profitierten dennoch von einer signifikanten Verbesserung der Schmerzintensität und der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung. Bezüglich der Nebenwirkungen wurde von Diarrhoe und anderen gastrointestinalen Beschwerden berichtet.

Ein anderes Kombinationspräparat, bestehend aus **300 mg Magnesium, 400 mg Riboflavin und 100 mg MIG-99** zeigte in seiner Wirkung keinen Unterschied zur Placebogruppe (232).

Die CHS empfiehlt Riboflavin, Magnesium und CoEnzym Q10 als Mittel erster Wahl (↑↑) (207).

## 5.12 Weitere Substanzen

**Histamin** 1-10 ng s.c. 2x pro Woche verabreicht ist wahrscheinlich effektiv (↑), das Antihistaminikum **Cyproheptadin** ist möglicherweise wirksam (↔) (204).

Die Evidenz zu **Melatonin** in der Migräneprophylaxe ist limitiert und unterschiedlich in ihren Resultaten, in einer Studie wurde kein präventiver Effekt gefunden, in einer anderen eine leichte Überlegenheit dem Placebo gegenüber (227). Eine aktuelle RCT verglich Melatonin 3 mg mit Amitriptylin 25 mg und Placebo mit dem Ergebnis, dass Melatonin in seiner Wirkstärke gleich effektiv war wie Amitriptylin und dabei besser vertragen wurde. Bezüglich des Parameters >50% Reduktion der Kopfschmerzfrequenz übertraf Melatonin (54,4%) Amitriptylin (39,1%). Melatonin wird deshalb in der Migräneprophylaxe untersucht, weil ein erniedrigter Melatoninspiegel unter MigränepatientInnen beobachtet

wurde. (233) Des Weiteren wurde u.a. herausgefunden, dass Melatonin die Wirkung von GABA und endogenen Opioiden verstärken und die Freisetzung von CGRP und die Prostaglandinsynthese vermindern kann (234).

**Nicht wirksam** ist der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast (94,204).

### 5.13 Onabotulinumtoxin Typ A

OnabotulinumtoxinA (BTX-A) ist in der episodischen Migräne nicht wirksam, dafür aber in der Behandlung der **chronischen Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch** und für diese Indikation auch zugelassen. Sowohl die Kopfschmerzfrequenz als auch die Kopfschmerzintensität werden reduziert. (42,94,235) Zur Prophylaxe der chronischen Migräne stellt BTX-A das einzige von der FDA zugelassene Medikament dar. Dafür ausschlaggebend waren die positiven Resultate der großangelegten Phase III *Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy* (PREEMPT) Studie, in der die Effektivität und Sicherheit der BTX-A -Therapie bestätigt wurden. Nachfolgende Studien fanden, dass Topiramate und Amitriptylin ähnlich wirksam wie BTX-A waren. (235)

Nach den US-Guidelines der AAN wird BTX-A als effektiv und sicher (Level A ↑↑) zur Behandlung der chronischen Migräne im Sinne einer Reduktion der Kopfschmerztage, als wahrscheinlich effektiv in der Verbesserung der Lebensqualität (Level B ↑) und als definitiv ineffektiv (↓) zur Behandlung der episodischen Migräne eingestuft (236).

An 31 vorgegebenen Injektionsstellen am Kopf und im Halsbereich werden **155-190 Einheiten BTX-A** verabreicht. Der Wirkeintritt kann sich bereits nach vier Wochen bemerkbar machen. Nach frühestens drei Monaten kann eine weitere Therapieeinheit erfolgen. Spricht der/die Patient/in gut auf die Therapie an, sollte nach drei Injektionszyklen das weitere Vorgehen evaluiert werden. Behandlungsbezogene transiente Nebenwirkungen sind Nackensteifigkeit und -schmerzen (4,3%), Schmerzen im Injektionsgebiet (2,1%), Ptosis (1,9%) und Muskelschwäche (1,6%). Systemische Nebenwirkungen kamen sehr selten vor.

Der Abstand von 12 Wochen zwischen den Injektionszyklen sollte nicht unterschritten werden, um eine Antikörperausbildung und ein konsekutives Therapieversagen zu vermeiden. (42,235)

Über den exakten Wirkmechanismus von Botox in der Migränebehandlung wird noch spekuliert. Man nimmt an, dass BTX-A über C-Fasern die periphere Sensitivierung durch eine Verminderung der Freisetzung von Neuropeptiden (Substanz P, CGRP) und Neurotransmittern (Glutamat) peripherer sensibler Neuronen inhibiert und in weiterer Folge indirekt die zentrale Sensitivierung unterbindet. Die opioiderge und GABA-erge Transmission könnte unterstützt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, BTX-A entfaltet seinen antinozizeptiven Effekt über periphere trigeminovaskuläre Mechanismen. (237)

Es stellte sich heraus, dass das Vorhandensein eines erhöhten interiktalen CGRP-Plasmaspiegels (und zu einem geringeren Grad auch von VIP) von chronischen MigränepatientInnen mit dem Ansprechen auf eine BTX-A -Behandlung und damit eines Absinken des CGRP-Spiegels korreliert (238,239).

Eine laufende Studie (COMPEL (Chronic migraine OnabotulinumtoxinA Prolonged Efficacy open Label), NCT01516892) evaluiert den Langzeiteffekt von BTX-A 155 Units im 12-Wochenabstand über neun Zyklen eines großen Patientenkollektivs in der Therapie der chronischen Migräne (240).

#### **5.14 Prophylaxe der Migräneaura**

Waelkens berichtete bereits 1982, dass die Gabe von **Domperidon** zum Zeitpunkt des Auftretens von Warnsymptomen bei ca. zwei Drittel der PatientInnen eine konsekutive Aura und den Kopfschmerz unterdrücken kann (170).

**Lamotrigin** ist zwar als nicht effektives Migräneprophylaktikum bei der Migräne ohne Aura bewertet, hat aber möglicherweise einen Einfluss auf Migräneattacken mit Aura. Weiters können **Flunarizin** und **Topiramate** präventiv auf das Auftreten von Auren wirken. (94)

#### **5.15 Überblick der Evaluation und Wirksamkeit der verschiedenen Therapieformen**

Auch wenn sich die Leitlinien nicht immer einig in der Empfehlung der verschiedenen Therapeutika sind, so gibt es doch einige Gemeinsamkeiten. Neben der verifizierten Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe muss auch das Nebenwirkungsprofil beachtet

werden, welches vor allem in der CHS-Guideline in die Bewertung der einzelnen Medikamente miteinfließt. (94,203,204,207)

Wichtig anzumerken ist, dass die prophylaktische Intervalltherapie auf eine zeitlich eingeschränkte Therapiephase befristet werden sollte, in der keine anderen Behandlungsoptionen greifen (1).

### 5.15.1 Mittel der ersten Wahl

Die folgende Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Migräneprophylaktika der ersten Wahl mit gesicherter Evidenz. Einig bei der Empfehlung als Mittel erster Wahl sind sich **DGN, AAN/AHS und CHS** bei *Metoprolol, Propranolol und Topiramate*. (94,203,207)

**Tabelle 20: Migräneprophylaktika der 1. Wahl. (42,94,101,203,207,236)**

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)	Nebenwirkungen *	Kontraindikationen*	Wirksamkeit **
<b>Metoprolol</b> (z.B. Beloc®)	50	200	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen (lebhaftere Träume), Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Rash, gastrointestinale Beschwerden, Impotenz	A: AV-Block 2. und 3. Grades, instabile Herzinsuffizienz, Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression. 48-72h vor dem Geburtstermin absetzen, fetale Herzfrequenz überwachen. Vorsicht in der Stillzeit (Bradykardie des Säuglings).	↑↑
<b>Propranolol</b> (z.B. Inderal®)	40	240	siehe Metoprolol	siehe Metoprolol	↑↑
<b>Flunarizin***</b> (z.B. Sibelium®)	5	10	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Parkinson-ähnliche Symptome, Tremor	A: Depressionen, fokale Dystonie, Stillzeit, Schwangerschaft, R: Mb. Parkinson in der Familie	↑↑ (DGN) ↑ (CHS)

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)	Nebenwirkungen *	Kontraindikationen*	Wirksamkeit **
<b>Topiramamat</b> (z.B. Topamax®)	25	100	H: Müdigkeit, kognitive Einschränkungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Psychosen, Geschmacksveränderungen S: Engwinkelglaukom, Nephrolithiasis	A: Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis, Engwinkelglaukom R: Depression  Schwangerschaft, teratogen!	↑↑
<b>Valproinsäure</b> (z.B. Convulex®)	500	600	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen  Bei Langzeitgabe Enzephalopathie.	A: schwere Pankreasstörung, Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft, Alkoholabusus, polyzystische Ovarien  Schwangerschaft, teratogen! Fertilitätsstörungen bei Frauen und Männern möglich.	↑↑ (DGN, AAN) ↑ (CHS)
<b>Natriumvalproat</b> (z.B. Depakine®)					
<b>Frovatriptan</b> **** (z.B. Eumitan®, Frovalan®)		2x 2,5	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	Schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina Pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren; Schwangerschaft und Stillzeit	↑↑ (AAN)
<b>Pestwurz</b> (z.B. Petadolex®)		2x 75	G: Aufstoßen, Magenschmerzen	A: Schwangerschaft, Stillzeit, Leberschäden	↑↑ (AAN, CHS)
<b>OnabotulinumtoxinA</b> (z.B. Botox®) bei chronischer Migräne		155 – 190 Einheiten	Muskelschwäche	Myasthenie	↑↑ (DGN, AAN)

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

\*\* Wirksamkeit im Konsens von DGN und AAN, sofern nicht anders vermerkt

\*\*\* zur Nacht

\*\*\*\* zur Kurzzeitprophylaxe der menstruationsassoziierten Migräne

H, häufig; G, gelegentlich; S, selten; A, absolut; R, relativ.

Von der **AAN/AHS und der DGN** wird einstimmig auch die *Valproinsäure* bzw. *Natriumvalproat* empfohlen, die **CHS** sieht wegen der Nebenwirkungen und der Teratogenität davon ab. Weiters listet die **AAN/AHS** den Betablocker *Timolol* und als Mittel erster Wahl. Gemeinsam mit der **CHS** spricht sie sich auch für die *Pestwurz* als Mittel erster Wahl aus. Flunarizin wird zusätzlich von der **DGN** gelistet. (94,203,204,207)  
Die **höchste Empfehlstärke** (starke Empfehlung gemeinsam mit sehr guter Evidenzlage) wurde von der **CHS** für *Topiramat, Propranolol, Metoprolol und Amitriptylin* vergeben. Eine eindeutige Empfehlung trotz moderater Evidenz erhielten auch *Nadolol, Gabapentin, Candesartan und die Pestwurz* (207).

*Frovatriptan* ist das Mittel erster Wahl in der Kurzzeitprophylaxe bei menstruationsassoziiierter Migräne (203).

Nach einer Metaanalyse von He et al. im Jahre 2017 (241) zur Effektivität und Sicherheit migräneprophylaktischer Medikamente erzielten *Propranolol, Topiramat und Divalproex Sodium* die besten Ergebnisse, obwohl *Divalproex Sodium* in der Verträglichkeit hinter *Topiramat, Propranolol, Gabapentin und Amitriptylin* lag.

### 5.15.2 Mittel der zweiten Wahl

Einig in der Empfehlung als Mittel zweiter Wahl sind sich **DGN und AAN/AHS** bei *Amitriptylin, Venlafaxin, Naproxen, Candesartan, Vitamin B<sub>2</sub> und Magnesium*. Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit gibt die **CHS** trotz qualitativ nicht hochwertiger Evidenz auch eine **starke Empfehlung** für *Riboflavin, CoEnzym Q10 und Magnesium* ab. Wegen der niedrigen Evidenzlage werden diese Wirkstoffe allerdings zu den Migräneprophylaktika der zweiten Wahl gezählt. (207)

**Tabelle 21: Migräneprophylaktika der 2. Wahl. (42,94,101,203,204)**

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit**
<b>Amitriptylin</b> (z.B. Saroten®)	50	150	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hyperhydrose G: Obstipation, Blasenstörungen, innere Unruhe, erektile Dysfunktion	A: Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus, Delirium R: Prostatahypertrophie mit Restharn, Engwinkelglaukom Nicht stillen.	↑ (DGN, AAN) ↑↑ (CHS)
<b>Venlafaxin</b> (z.B. Venlafab®)	75	100	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit, Schwitzen G: erektile Dysfunktion, arterielle Hypertonie  Beim abrupten Absetzen Entzugserscheinungen.	A: schwere (unbehandelte) Hypertonie R: Engwinkelglaukom, Prostataleiden, schwere Leber-, Nierenschäden. Nicht stillen. Erhöhtes Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen beachten. Absetzerscheinungen des Neugeborenen bei Anwendung kurz vor der Geburt möglich.	↑ (DGN, AAN) ↔ (CHS)
<b>ASS</b> (z.B. Aspirin®)		300	G: Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen, bei Langzeitgabe Nierenschäden	A: Ulcus ventriculi et duodeni, Blutungsneigung, 3. Trimenon R: Asthma	↑ (DGN) ↓ (AAN)
<b>Naproxen</b> (z.B. Naprobene®, Proxen®, Miranax®)	2x 250	2x 500	H: Magenschmerzen	A: Ulcus ventriculi et duodeni, Blutungsneigung Blutbildungsstörungen; 3. Trimenon und Stillzeit R: Asthma bronchiale	↑ (DGN, AAN)
<b>Candesartan</b> (z.B. Blopress®)		16	G: Schwindel	A: Schwangerschaft, Stillzeit R: Niereninsuffizienz, schwere Leberschäden	↑ (DGN, AAN) ↑↑ (CHS)
<b>Tanacetum parthenium (Mutterkraut)</b> (MIG-99)		3x 6,25	G: gastrointestinale Beschwerden	-	↑ (AAN)

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*	Wirksamkeit **
<b>Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin)</b>		400 bzw. 2x 200	H: intensive Gelb-/Orangefärbung des Urins	-	↑ (DGN, AAN) ↑↑ (CHS)
<b>CoEnzym Q 10</b>		3x 100	-	-	↔ (AAN) ↑↑ (CHS)
<b>Magnesium</b> (z.B. Magnosolv®)		2x 300 = 24mmol	H: Diarrhoe bei zu rascher Aufdosierung	-	↑ (DGN, AAN) ↑↑ (CHS)
<b>Kombination aus Riboflavin, CoEnzym Q 10 und Magnesium</b> (z.B. Migravent®)			H: Diarrhoe, intensive Gelb-/Orangefärbung des Urins	-	↑
<b>Naratriptan</b> *** (z.B. Naramig®)		2x 1	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	Schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina Pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren; Schwangerschaft und Stillzeit	↑ (AAN)
<b>Zolmitriptan</b> *** (z.B. Zomig®)		3x 2,5			

\* Angaben nicht vollständig; dazu bitte jeweilige Fachinformation berücksichtigen

\*\* Wirksamkeit im Konsens von DGN und AAN, sofern nicht anders vermerkt

\*\*\* zur Kurzzeitprophylaxe der menstruationsassoziierten Migräne

H, häufig; G, gelegentlich; S, selten; A, absolut; R, relativ.

Obwohl in der Literatur die Wirksamkeit von *Divalproex Sodium* und *Flunarizin* eindeutig belegt ist, vergibt die CHS dafür nur eine schwache Empfehlung, ebenso für das nicht mehr aktuelle Pizotifen. *Venlafaxin* und *Lisinopril* erhalten aufgrund der raren Studienlage eine schwache Empfehlung.

Vom Einsatz des Mutterkrauts rät die CHS ab. (207)

Die AAN/AHS Guideline empfiehlt außerdem die Betablocker *Atenolol und Nadolol* und die Triptane *Naratriptan und Zolmitriptan* zur Kurzzeitprophylaxe menstruationsassoziiertes Migräne als Mittel zweiter Wahl, die DGN listet ASS. (94,203)

### 5.15.3 Unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe

Wie bereits erwähnt, stellten sich einige Medikamente als ineffektiv heraus. Hierzu zählen zusammenfassend:

- **Betablocker:** Acebutolol, Alprenolol, Oxprenolol, Bisoprolol und Pindolol
- **Kalziumantagonisten:** Nifedipin, Nimodipin, Verapamil und Nicardipin
- Cyclandelat
- **Antikonvulsiva:** Acetazolamid, Carisbamat, Clonazepam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Eslicarbamazepin, Carbamazepin und Vigabatrin
- **Antidepressiva:** Clomipramin, Opipramol, Femoxitin und Sertralin
- **Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer:** Telmisartan und Enalapril
- **$\alpha$ -Blocker:** Clonidin
- **Leukotrien-Rezeptor-Antagonist:** Montelukast

(94,203,204,212,220)

## 6 Nichtmedikamentöse Therapiemöglichkeiten

In der Komplementärmedizin wird versucht, dem/der Patienten/in mit therapeutischen Ansätzen aus ganzheitlicher Sicht zu helfen und eine Heilung über die Aktivierung der Selbstheilungskräfte anzustreben, sodass auf diesem Wege die gesundheitliche Balance wiederhergestellt werden kann – denn Gesundheit ist nicht bloß die Abwesenheit von Krankheit, sondern vielmehr das Empfinden von Vitalität und Lebensenergie. Ideal wäre eine Zusammenarbeit der Schul- und Komplementärmedizin. (41)

Die Eigenverantwortlichkeit der PatientInnen bei nichtmedikamentösen Therapieansätzen birgt ein großes Potential zur Verwirklichung der Schmerzbewältigung und ermöglicht den PatientInnen den Aufbau aktiver Behandlungsstrategien (42).

Alternativmedizinische und verhaltenstherapeutische Behandlungsstrategien eignen sich sowohl zur akuten als auch zur prophylaktischen Therapie und sind sogar teilweise als Monotherapie effektiv. Empfohlen wird die Kombination mit einer medikamentösen Therapie. (242)

**Tabelle 22: Überblick (etablierter) nichtmedikamentöser Behandlungsmethoden der Migräne.**

Behandlung	Behandlungsart	Indikation	Wirkung	Wirksamkeit
<b>PatientInnenedukation (242)</b>	Informatives Arzt-PatientInnen-Gespräch	Prophylaxe	Krankheitsverständnis, Entwicklung von Bewältigungsstrategien und Förderung der Compliance	↑↑
<b>Akupunktur (243)</b>	Reizung von Akupunkturpunkten mit feinen Nadeln	Prophylaxe	neurophysiologische Veränderungen	↑↑
<b>Ausdauersport (244)</b>	Regelmäßige körperliche Aktivität im aeroben Ausdauerbereich	Prophylaxe	Aktivierung und Modulation endogener Opioid- und Cannabinoidrezeptoren (belastungsinduzierte Hypalgesie); Senkung proinflammatorischer Marker	↑
<b>Physiotherapie (42)</b>	Korrektur der Körperhaltung, Triggerpunkt-Therapie, Kaumuskelübungen, Wärme-Kälte-Therapie, Eisabreibungen	Prophylaxe	Unterbindung der Aktivierung des TCK über Nervenwurzeln aus C1-3; Tonussenkung der Muskulatur bzw. muskuläre Entspannung	↔

Behandlung	Behandlungsart	Indikation	Wirkung	Wirksamkeit
<b>Manuelle Lymphdrainage (245)</b>	Manuelle Lymphdrainage	Prophylaxe	schnellerer Abtransport des perivaskulären inflammatorischen Exsudats aus den meningealen Gefäßen	↔
<b>Massagetechniken (245)</b>	Massagetechniken	Prophylaxe	mechanische, biochemische, immunologische, neuronale und psychische Effekte	↔
<b>Biofeedback (42,242)</b>	Vasokonstriktions= training (Blutvolumenpuls- Biofeedback)	Akuttherapie	Tonisierung der A. temporalis	↑↑
	thermales Biofeedback (Handerwärmungs= training)	Prophylaxe	parasympathische Aktivierung	↑↑
	EMG-Biofeedback (M. frontalis)		allgemeine Relaxation	↑
	Hautwiderstands= biofeedback		parasympathische Aktivierung	↑↑
	CNV-Biofeedback (contingent negative variation)		Aufbau von corticaler Habituation	-
<b>Osteopathie (246)</b>	Osteopathische manualtherapeutische Behandlungstechniken	Prophylaxe	Aktivierung der eigenen Selbstheilungs- und Regenerationskräfte, Wiederherstellung der inneren Homöostase; antiinflammatorischer Effekt, Steigerung des parasympathischen Tonus	↔
<b>Craniosacral Therapie</b>	manualtherapeutische Behandlungstechniken	Prophylaxe	Stimulation der Selbstheilungsprozesse	↔
<b>Entspannungs= training (242)</b>	Progressive Muskelrelaxation (PMR) nach Jacobson	Prophylaxe	Reduktion des Aktivierungsniveaus, Aktivierung inhibitorischer Kontrollzentren, Normalisierung der CNV Amplituden	↑↑
	Autogenes Training (AT)	Prophylaxe	-	↑

Behandlung	Behandlungsart	Indikation	Wirkung	Wirksamkeit
<b>Psychotherapie (242)</b>	Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	Prophylaxe	Modifikation gedanklicher Prozesse und Verhaltensweisen; Stärkung der Selbstwirksamkeitserwartung, Entwicklung von Coping-Strategien	↑↑
<b>Phytotherapie (41,204)</b>	<b>Mutterkraut</b> Tanacetum parthenium (MIG-99)	Prophylaxe	analgetisch, antiinflammatorisch, antiserotonerg (5-HT <sub>2A</sub> - und 5-HT <sub>2B</sub> -Rezeptoren)	↑
	<b>Pestwurz</b> Petasites hybridus (z.B. Petadolex®)		antiinflammatorisch, spasmolytisch	↑↑
	<b>Hagebutte</b> Rosa canina		analgetisch, antiphlogistisch, antiinflammatorisch, antioxidativ	-
	<b>Johanniskraut</b> Hypericum perforatum (z.B. Johanicum®)		antiinflammatorische Effekte	-
	<b>Weidenrindenextrakt</b> Salicis cortex (z.B. Assalix®)	Akuttherapie	analgetisch, antiphlogistisch, antiinflammatorisch, antioxidativ	-
	<b>Ingwer</b> Zingiber officinalis		serotoninantagonistisch, antiinflammatorisch	↔
	<b>Pfefferminzöl</b> Menthae piperitae aetheroleum		analgetisch, muskelrelaxierend, lokalanästhetisch, durchblutungsfördernd	↔
	<b>Spanischer Pfefferextrakt</b> Capsaicin		Aktivierung des TRPV1-Rezeptors	-
<b>Traditionell Chinesische Medizin</b>	Ordnungstherapeutischer Ansatz, chinesische Arzneitherapie	Prophylaxe	Wiederherstellung des inneren und dynamischen Gleichgewichts	↑↑
<b>Kombination aus verhaltenstherapeutischer Intervention und Pharmakotherapie (242)</b>	Verhaltenstherapie + Medikamentöse Prophylaxe	Prophylaxe	siehe KVT	↑↑

## 6.1 Akupunktur

Im Rahmen einer Akupunkturbehandlung werden Akupunkturpunkte mit feinen Nadeln gereizt, die im Organismus neurophysiologische Veränderungen bedingen. Diese Therapieform entstammt der traditionell chinesischen Medizin. (243)

Aus dem Cochrane Review von Linde et al. (243) geht hervor, dass der Einsatz von Akupunktur in der Migräneprophylaxe zur Reduktion der Attackenfrequenz wirksam ist.

Wird Akupunktur gemeinsam mit einer herkömmlichen Schmerztherapie kombiniert, reduzierte sich die Attackenhäufigkeit bei 41% der PatientInnen um die Hälfte, bei Schmerztherapie alleine nur bei 17%.

Im Vergleich von „echter“ Akupunktur mit Scheinakupunktur profitierten 50% der „echten“ akupunktierten PatientInnen von einer Halbierung der Attackenhäufigkeit, die scheinakupunktierten immerhin zu 41%. Daraus kann man schließen, dass die Scheinakupunktur ein starkes Placebo ist.

In der Gegenüberstellung der PatientInnengruppen, die entweder Akupunktur oder medikamentöse Prophylaxe erhielten, ergab sich ein Ergebnis von 57% zu 46% in der Halbierung der Attackenfrequenz nach drei Monaten, nach sechs Monaten war der Unterschied von 59% zu 54% nicht mehr signifikant. Allerdings klagten die akupunktierten PatientInnen weniger oft über Nebenwirkungen. (243)

In einer aktuellen RCT von Zhao et al. (247) mit PatientInnen mit Migräne ohne Aura zeigte sich, dass die Akupunktur im Vergleich zur Scheinakupunktur und zur unbehandelten PatientInnengruppe nach einem Zeitraum von 24 Wochen in der Reduktion der Attackenfrequenz (5 auf 2, vs. 5 auf 3, vs. 5 auf 3,5), der Kopfschmerztage und der Schmerzintensität überlegen ist. Im Unterschied zu anderen vorherigen Studien wurde in dieser RCT die Elektroakupunktur angewandt, woraus sich der größere Unterschied zwischen Akupunktur und Scheinakupunktur ableiten lassen könnte.

Die Akupunktur bietet sich besonders für PatientInnen an, welche eine prophylaktische Therapie benötigen, aber keine medikamentöse Prophylaxe zu sich nehmen wollen oder aufgrund der diversen Nebenwirkungsprofile nicht können.

## 6.2 Ausdauersport

Aufgrund unzureichender Datenlage bzw. nicht leitliniengerechtem Studiendesign hat die sportliche Aktivität zur Migräneprophylaxe noch keinen Platz in den Guidelines gefunden. Trotz fehlender definitiver Forschungsergebnisse wird in einem kürzlich erschienenen Review (244), ebenso in älteren (248-250), die regelmäßige sportliche Betätigung nicht nur wegen generell gesundheitsfördernden Aspekten (Gewichtsreduktion, kardiovaskulärer Benefit, bessere Schlafqualität und Stimmung) empfohlen, sondern auch aufgrund der Annahme, dass die Migräne als neurovaskuläre und neuroinflammatorische Erkrankung über Sport-induzierte Mechanismen wie die Ausschüttung von endogenen Opioiden, Endocannabinoiden, CGRP und brain-derived neurotrophic factor (BDNF) von einer Beschwerdelinderung profitiert. In allen analysierten Studien des Reviews ergab sich eine Abnahme der Attackenfrequenz und/oder der Kopfschmerzintensität, keine der Studien berichtet über eine Exazerbation der Migräne. (244)

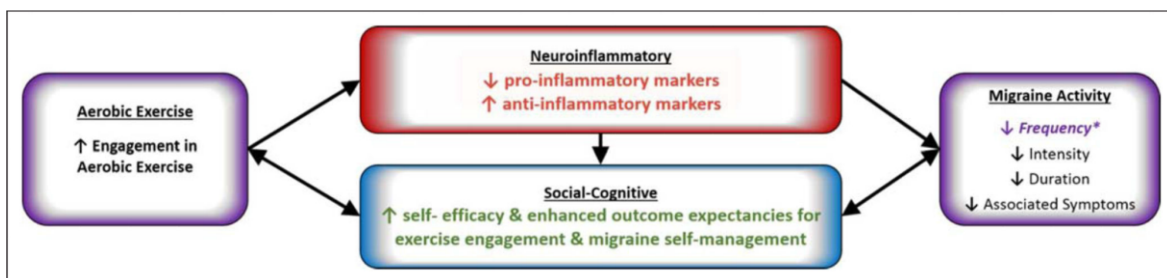


Abbildung 20: Ausdauersport zur Reduktion der Migränelast über ein (einfaches) Modell sozial-kognitiver Faktoren. Übernommen von Irby et al. 2016 (244).

Durch regelmäßige **körperliche Aktivität im aeroben Ausdauerbereich** kann das Phänomen der **belastungsinduzierten Hypalgesie** erreicht werden. Darunter versteht man eine Steigerung der Schmerzschwelle und der Schmerztoleranz, bedingt durch die Aktivierung und Modulation endogener Opioid- und Cannabinoidrezeptoren. (42,251) Auch am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die trigeminale Schmerz Wahrnehmung durch endogene Cannabinoide beeinflusst werden kann und diese somit einen analgetischen Effekt auf deszendierende und ascendierende Bahnen ausüben können (42). Dies kann sowohl durch kontinuierliches Ausdauertraining als auch durch Intervalltraining erreicht werden, wobei Intervalltraining mit hohen Belastungsphasen für MigränepatientInnen nicht geeignet ist, da dies in diesem Fall Kopfschmerzen triggern könnte. (252,253)

In einer RCT (254) zum Vergleich von Ausdauersport (40 min 3x/Woche), Entspannungstraining und Topiramate über einen Zeitraum von drei Monaten ergab sich, dass alle drei Interventionsarme in ähnlichem Ausmaß bezüglich der Reduktion der Anzahl an Kopfschmerztagen profitierten, über Nebenwirkungen wurde nur in der Topiramat-Gruppe berichtet. Die Autoren empfehlen Sport zur Migräneprophylaxe für jene PatientInnen, die keine Medikamente zu sich nehmen können oder wollen.

Um einen nachhaltigen Effekt von Sport in der Migräneprophylaxe erreichen zu können, muss eine geeignete Sportart (z.B. Joggen, Radfahren) gefunden werden und anschließend auf eine adäquate Dauer, Intensität und Regelmäßigkeit geachtet werden. Hierfür wird die Ermittlung des individuellen Leistungsniveaus, von Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme empfohlen. Zu beachten gilt außerdem, dass die PatientInnen eine moderate Trainingsintensität (70% der maximalen Herzfrequenz) zwischen aeroben Bereich und anaerober Schwelle einhalten und dies jeweils für 30-35 min 3x pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen ausüben. Stressreduzierende Effekte ergeben sich auch bereits bei geringerer (z.B. Walken) oder auch höherer Trainingsintensität sowie bei geringen und auch höheren Trainingsumfängen (50-60 min/Woche bzw. 180 min/Woche). Zusätzlich kann sich sportliche Betätigung positiv auf die Bewältigung psychosozialer Belastungsfaktoren auswirken und auch die Schlafqualität, die Stimmungslage und das Selbstwertgefühl verbessern sich. (42)

### **6.3 Biofeedbackverfahren**

Biofeedbackverfahren eignen sich sowohl zur **Akuttherapie** als auch zur **prophylaktischen Therapie** (242).

Unter Biofeedback versteht man ein technisches, nichtmedikamentöses Verfahren, das in der Therapie (chronischer) Schmerzen und auch in der Migränebehandlung bereits viele Jahre etabliert ist und unter PatientInnen wegen der verbesserten Benutzerfreundlichkeit der modernen Geräte und der fehlenden Nebenwirkungen sehr geschätzt wird (41). Körperliche Signale werden computergestützt über ein Messsystem erfasst und für den/die Patienten/in in akustisch oder visuell wahrnehmbare Signale umgewandelt und über einen Bildschirm präsentiert. Über die bewusste Wahrnehmung der rückgemeldeten Signale kann die Person im nächsten Schritt Strategien erlernen, diese zu beeinflussen und zu verändern und so können autonome und zentralnervöse Funktionen konditioniert werden. (42)

Hinsichtlich der **Akuttherapie** fokussieren sich die Interventionsmöglichkeiten zur Migränebehandlung auf die Biofeedback-unterstützte Entspannung und das Vasokonstriktionstraining (VKT), auch bekannt unter „blood volume pulse biofeedback“ (BVP, Blutvolumenpuls) (41,242).

Das **Vasokonstriktionstraining** zielt auf die willentliche Vasokonstriktion und Vasodilatation der rechten oder linken Arteria temporalis superficialis ab. Obwohl die diesem Behandlungsprinzip zugrunde liegende vaskuläre Hypothese umstritten ist, funktioniert die Kopfschmerzreduktion über die Tonisierung der im Migräneanfall dilatierten A. temporalis superficialis. Trainiert wird im schmerzfreien Intervall. Bemerkt der/die Patient/in keinen Effekt nach zehn Sitzungen, ist dieses Verfahren für den/die Betroffene/n nicht wirksam. (42,242)

Zuvor versuchte man über Handerwärmungstraining eine allgemeine Entspannungsreaktion hervorzurufen, das VKT aber stellt das effektivste Biofeedbackverfahren in der Migränebehandlung dar (41), wie in einer Metaanalyse und einem Review von Nestoriuc et al. (255,256) gezeigt wurde. Die größte Effektstärke zeigte das VKT, gefolgt von Hauttemperaturfeedback kombiniert mit EMG-Feedback, Temperaturfeedback und EMG-Feedback.

**Biofeedbackverfahren zur Migräneprophylaxe** sind **thermales Biofeedback** (Handerwärmungstraining) zur Steigerung des parasympathischen Tonus, **EMG-Biofeedback** (Musculus frontalis) zur allgemeinen Relaxation, **Hautwiderstandsfeedback** zur Steigerung des parasympathischen Tonus und **CNV-Biofeedback** (contingent negative variation) zum Aufbau der corticalen Habituation (42).

Es besteht wissenschaftliche Evidenz, dass ein Großteil der PatientInnen, welche Biofeedbackverfahren ausprobiert und erlernt haben, davon profitiert. Sowohl eine Reduktion in der Attackenfrequenz als auch eine Verkürzung der Attackendauer wurden beobachtet. Außerdem werden durch den gezielten Umgang mit der Migräneattacke Stress und Angst davor gemindert und ein höheres Entspannungspotential erreicht. Wesentlich bei diesen Verfahren ist, dass der/die Patient/in die Selbstkontrolle und die Möglichkeit der Einflussnahme auf die Migräneattacke erlebt, was für das Ausmaß des Therapieerfolgs entscheidend ist. (41)

Diese verhaltenstherapeutische Methode kann alternativ zur medikamentösen Therapie empfohlen werden (42).

Intensiv geforscht wird an den Nutzungsmöglichkeiten von Neurofeedback (Ableitung und Feedback der Gehirnströme), Herzratenvariabilitätstraining und Kapno-Training (CO<sub>2</sub>-Atemfeedback) bei Kopfschmerzen (41).

## **6.4 Verhaltenstherapeutisch basierte Entspannungsverfahren**

Empirisch belegt in ihrer Wirksamkeit zur Behandlung primärer Kopfschmerzerkrankungen sind die Entspannungstechniken der **Progressiven Muskelrelaxation (PMR) nach Jacobson**, das **Autogene Training (AT) nach Schultz** und das „**relaxation response training**“ (42). Dabei weist die PMR die besten Ergebnisse auf (242).

Grundsätzlich haben die Entspannungsverfahren zum Ziel, präventiv bereits in der Schmerzentstehung anzusetzen und im Falle von Schmerzen abortiv zu deren Bewältigung beizutragen. Folgende Wirkprinzipien stecken dahinter: die Antagonisierung akuter Schmerzzustände, die Ablenkung von Schmerzempfindungen, die Steigerung der Selbsteffizienz, Wahrnehmungstraining und das Reduzieren des Aktivierungsniveaus. (42)

### **6.4.1 Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson**

Hierbei geht es um das Erlernen und Üben der bewussten **An- und Entspannung bestimmter Muskelgruppen**, wobei alle großen Muskelgruppen involviert sind. Dabei wird im Laufe der Zeit eine Senkung des Muskeltonus erreicht, was sich positiv auf Stress und chronische Schmerzzustände auswirkt. (41) Diese Methode nach Bernstein und Borkovec muss über Wochen bis Monate intensiv und v.a. täglich geübt werden, um nachhaltig wirksam sein zu können. Die erlernte konditionierte und differenzierte Entspannung wird dann bereits in Alltagssituationen eingesetzt. (42) Der große Vorteil der PMR liegt in der sofortigen Anwendung ohne Therapeuten und technische Hilfsmittel in jeder Situation, vorausgesetzt es wird täglich geübt (242).

Über die Reduktion des Aktivierungsniveaus von Migräneerkrankten und der Aktivierung inhibitorischer Kontrollzentren wie dem PAG wird die Wirksamkeit der PMR erklärt (242). Auch auf elektrophysiologischer Ebene führt die PMR zu einer Normalisierung der unter MigränepatientInnen erhöhten CNV Amplituden (257).

Die PMR erreicht eine Reduktion der Migränefrequenz (Anzahl der Migränetage pro Monat) um 35-45% sowie eine Senkung der Kopfschmerzintensität und des Medikamentenbedarfs (242).

## **6.5 Psychotherapeutische Kopfschmerzbehandlung**

Unter den schmerzpsychotherapeutischen Behandlungen gibt es neben der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) auch psychodynamische Ansätze, Achtsamkeitsinterventionen (Mindfulness Based Stress Reduction, Mindfulness Based Cognitive Therapy, Akzeptanz- und Commitment-Therapie), die Hypnotherapie und syndromspezifische Ansätze wie das Modell der Reizverarbeitungsstörung.

Indiziert ist eine psychologische (Mit-)Behandlung nicht nur für PatientInnen, welche überzogen leistungsorientiert sind und krankheitsbedingt unter einem besonders hohem Leidensdruck stehen, sondern auch besonders für jene, die aufgrund psychischer Komorbiditäten wie Depressionen und Angsterkrankungen zusätzliche Unterstützung in der Kopfschmerzbehandlung benötigen. Für letztere PatientInnengruppe bekommen psychotherapeutischen Interventionen einen hohen Stellenwert. (42)

### **6.5.1 Kognitive Verhaltenstherapie**

Basierend auf dem biopsychosozialen Modell arbeitet die KVT mit der Modifikation gedanklicher Prozesse und Verhaltensweisen des Individuums, um mit kognitiv-behavioralen Behandlungsstrategien die Selbstwirksamkeitserwartung zu stärken und Coping-Strategien zu entwickeln (42).

Neben einer Verbesserung der Stressbewältigungsfähigkeiten und einer Optimierung des Medikamenteneinnahmeverhaltens zielt die KVT auf eine Minderung der subjektiven Beeinträchtigungen ab. Dadurch verspricht man sich eine Reduktion der Kopfschmerzintensität und -häufigkeit, indem die PatientInnen einen flexiblen und effektiven Schmerzgang lernen, genauso mit negativen Affekten.

Durchgeführt werden kann die KVT als Einzel- oder Gruppentherapie (mit gleicher Wirksamkeit), stationär in Spezialkliniken, im tagesklinischen Setting oder extern. (42,242)

Kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen umfassen die Psychoedukation („Hilfe zur Selbsthilfe“), die Förderung der Selbstbeobachtung und -wahrnehmung (z.B. über Schmerztagebücher), die Auslöserkontrolle (Triggermanagement), die Optimierung des

Aktivitätsniveaus (Balance zwischen Anforderungs- und Erholungsphasen), die Aufmerksamkeitslenkung (aktive Schmerzbewältigungsstrategie), kognitive Techniken, Genusstraining im Sinne der „Selbstfürsorge“, Stressbewältigungstraining, Aufbau sozialer Kompetenzen und der Umgang mit Zielkonflikten (42).

Die Evidenzlage für die Wirksamkeit der KVT ist trotz geringer Anzahl von RCTs durch mehrere Metaanalysen gut belegt, es kann eine Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat von 43-56% erreicht werden und die korrelierende psychische Belastung nimmt ebenfalls signifikant ab. In Kombination mit einer Standardprophylaxe werden noch bessere Ergebnisse erzielt.

PatientInnen mit hoher Attackenfrequenz, hoher Stressbelastung und psychischen Komorbiditäten profitieren am meisten von dieser Behandlungsoption. (242)

## 6.6 Osteopathie

Mit Hilfe der Osteopathie (Knochenheilkunde) haben PatientInnen alternative und ergänzende Möglichkeiten, Migräneursachen zu finden und die Symptomatik nebenwirkungsfrei zu lindern. Der Name dieses Therapieansatzes ist ein philosophischer Begriff, bei der es nicht nur um die Knochenheilkunde geht; die Osteopathie sieht sich vielmehr als systemische ganzheitliche, manuelle Medizin, die die Wechselwirkungen des Bewegungsapparats mit den Organen des Körpers berücksichtigt. Die Osteopathie baut auf wissenschaftlich fundierten Erkenntnissen auf.

Die drei Grundsäulen dieser Therapieform beinhalten das **parietale System** (Bewegungsapparat), das **viszerale System** (innere Organe und Gefäße) und das **craniosacrale System** (Cranium, Sacrum und deren Verbindungen, Liquor cerebrospinalis und Nervensystem). Dabei sind die Zusammenhänge und Wechselwirkungen dieser drei Systeme essentiell, genauso wie eine holistische Betrachtungsweise des/der Patienten/in. Die **Therapieziele** umfassen eine Verbesserung der mechanischen, chemischen und elektrophysiologischen Vorgänge im Organismus, ebenso eine Steigerung der Vitalität des Individuums. Alle Körperflüssigkeiten müssen ungehindert im Fluss sein können.

Nicht zuletzt geht es um die Aktivierung der eigenen Selbstheilungs- und Regenerationskräfte und die Wiederherstellung der inneren Homöostase.

Dem Osteopathen stehen verschiedene Behandlungstechniken zur Verfügung, die je nach Anamnese, Krankheitsgeschehen und osteopathischer Untersuchungsergebnisse

(mechanisch, viszeral, vaskulär, metabolisch, neurologisch) individuell auf den Patienten angewandt werden. (41)

Einige wenige Studien belegen die wissenschaftliche Evidenz der Osteopathie in der Migränebehandlung. Man nimmt an, dass die osteopathische Behandlung einerseits über einen antiinflammatorischen Effekt, andererseits über die Steigerung des parasympathischen Tonus eine klinische Verbesserung der Migränesymptomatik erzielt. (246)

Ursachen für die Migräne sind aus osteopathischer Sicht z.B. Bruxismus, Verdauungsprobleme, Zervikalsyndrom, Otitis media, prämenstruelle Beschwerden, Fehlhaltungen, Geburtstraumata und Schädelknochen-Kompressionen (41).

Wie aus den in dem Review von Cerritelli et al. (246) analysierten Studien hervorgeht, vermag die osteopathische Behandlung die Schmerzintensität, die Attackenhäufigkeit und den Beeinträchtigungsgrad während einer Attacke zu senken. Allerdings ist die Interpretation dieser Studien mit Vorsicht zu genießen, da die methodologische Qualität der wenigen vorhandenen Studien nicht allzu hoch ist. Um eindeutige Schlüsse zur Evidenz der Osteopathie in der Migränebehandlung ziehen zu können, bedarf es neuer Studien mit entsprechendem Design.

Die Osteopathie bietet also eine komplementärmedizinische Möglichkeit, prophylaktisch gegen die Migräne vorzugehen.

## 6.7 Craniosacral Therapie

In der Schweiz werden über die komplementäre Migränebehandlung mittels der Craniosacral Therapie große Erfolge vermerkt.

Die Craniosacral Therapie leitet sich von der Osteopathie ab. Aus den Begriffen Cranium und Sacrum setzt sich der Name dieser Therapieform zusammen.

Das Konzept der Craniosacral Therapie basiert auf der **Beweglichkeit des craniosacralen Systems** und diverser **spürbarer Rhythmen** (primärer Atemrhythmus). Dazu zählt die Mobilität der Schädelknochen (z.B. Bewegungsmuster im Sphenobasilargelenk oder Temporomandibulargelenk), der intracranialen und intraspinalen Membranen und des Sacrums sowie die Fluktuation des Liquor cerebrospinalis. (41)

In der Dauer von einer Stunde Therapiesitzung (bei Kindern und älteren Menschen auch kürzer möglich), gibt der/die Therapeut/in mittels seiner Hände feine Impulse an die verschiedenen Körpergewebe des/der Patienten/in ab und stimuliert so die Selbstheilungsprozesse. Die Einwirkung verteilt sich auf Knochen, Bindegewebe, Flüssigkeiten und Nerven. Auch im Sinne des biopsychosozialen Modells wird auf den/die Patienten/in eingegangen, um ihm/ihr zur inneren Balance zu verhelfen. (41)

Es liegt keine dezidierte wissenschaftliche Evidenz zur Craniosacral Therapie in der Migränetherapie vor.

## **6.8 Traditionell chinesische Medizin**

Auch mittels der traditionell chinesischen Medizin (TCM) kann die Migräne behandelt werden. Die TCM arbeitet mit dem Gleichgewicht von Yin und Yang, den fünf Elementen (die Leber als Holzelement, das Herz als Feuerelement, die Milz als Erdelement, die Lunge als Metallelement und die Niere als Wasserelement) und den drei verbindenden, ernährenden und vitalisierenden Körpersubstanzen (das Qi als Lebensenergie, das Blut und die Säfte).

Wird durch äußere Einflüsse und innere Unstimmigkeiten das dynamische Gleichgewicht der oben genannten Systeme durcheinandergebracht, kann Krankheit entstehen. (41)

Nach der TCM ist die Migräne eine typische „Innere-Wind-Erkrankung“ und wird aus einem systemischen oder „ordnungstherapeutischen“ Ansatz behandelt. Dabei versucht die TCM zuerst Systemprobleme (z.B. Dysmenorrhoe, chronisch-rezidivierende Sinusitis, Stress, muskuläre Verspannungen und Haltungprobleme, Probleme der Wirbelsäule, zahnärztliche und kieferorthopädische Probleme) zu analysieren und zu korrigieren. Danach wird eine spezifische Migränetherapie angewandt, unter anderem mithilfe der chinesischen Arzneitherapie. (41)

Aus der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz (258) ergibt sich im Placebovergleich eine signifikante Verbesserung der Kopfschmerzfrequenz und –intensität. In einer weiteren Studie (259) allerdings zeigten sich PatientInnen, die mit westlichen Therapien behandelt wurden wesentlich zufriedener mit dem Behandlungserfolg als PatientInnen, die TCM-Methoden erhielten. Trotzdem kann die TCM als prophylaktische Migränetherapie empfohlen werden (258).

## 6.9 Phytotherapie

Im Pflanzenreich finden sich einige Phytotherapeutika zur Akuttherapie (Weidenrindenextrakt, Ingwer, Pfefferminzöl und spanischer Pfefferextrakt) sowie zur prophylaktischen Therapie (Mutterkraut, Pestwurz, Johanniskraut und Hagebutte) (41).

Werden phytotherapeutische Behandlungen angewandt, ist es aufgrund potentieller Wechselwirkungen mit schulmedizinischen Medikamenten unerlässlich, dass die PatientInnen dies ihrem/ihrer Arzt/Ärztin mitteilen. Am vielversprechendsten ist ein multimodaler Behandlungsansatz. (260)

### 6.9.1 Mutterkraut (*Tanacetum parthenium*)

Die Extrakte des Mutterkrauts mit dem Inhaltsstoff Parthenolid wirken blutverdünnend, entzündungshemmend (Inhibition der Prostaglandinsynthese), hemmen die Serotoninfreisetzung der Thrombozyten und Leukozyten und wirken serotoninantagonistisch an den 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren. (41,261)

Das Mutterkraut findet seine Anwendung in der **Migräneprophylaxe** und ist in verschiedenen Aufbereitungsformen erhältlich, z.B. als frische Blätter, zu Pulver verarbeitete Blätter, alkoholische Extrakte sowie CO<sub>2</sub>-Extrakte (262).

In England werden zur Migräneprophylaxe über drei Monate hinweg täglich zwei bis drei frische Mutterkrautblätter gemeinsam mit einem Sandwich verspeist, was zu Anfallsfreiheit oder nur ganz geringer Kopfschmerzintensität ohne Übelkeit führt (41).



Abbildung 21: Mutterkraut (*Tanacetum parthenium*).

Ganze Pflanze (a), Blüte (b), Blätter (c). Übernommen von Pareek et al. 2011 (261).

Wie aus dem aktuellen Cochrane Review (262) hervorgeht, bringt die Einnahme von Mutterkraut im Placebovergleich eine Reduktion der Migränefrequenz um 0,6 Attacken pro Monat. Über leichte Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt wurde berichtet, schwere Nebenwirkungen gab es keine. Manche PatientInnen litten nach der längeren Einnahme von Mutterkraut nach dessen Absetzen unter einem sogenannten Mutterkraut-

Entzug („postfeverfew-syndrome“), der sich in Schlafproblemen, steifen und schmerzenden Gelenken und Nervosität äußert.

Das CO<sub>2</sub>-Extrakt **MIG-99** wurde in die US-Guidelines aufgenommen und mit Level B (↑) bewertet (204), die DGN rät von einer Empfehlung anderer Formen des Mutterkrauts ab, berücksichtigt das CO<sub>2</sub>-Extrakt MIG-99 aber auch nicht in ihrer Bewertung (94).

Mutterkraut 100 mg Kapseln sind in Österreich erhältlich (101), in der Schweiz gibt es Arkocaps® Mutterkraut 200 mg Kapseln (41).

Von der Einnahme von Mutterkrautpräparaten in der Schwangerschaft (Gefahr vorzeitiger Wehen aufgrund Stimulation der glatten Muskulatur) und Stillzeit wird abgeraten. Mögliche Nebenwirkungen bestehen in Störungen des Gastrointestinaltrakts, Aphten im Mundbereich oder allergische Reaktionen. (41) Vorsicht ist auch geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von Antikoagulantien (261).

### 6.9.2 Pestwurz (*Petasites hybridus*)

Die Inhaltsstoffe der Pestwurz (griech. Petasos = Hut mit großem Rand), die Petasine und Isopetasine, hemmen die Entzündungskaskade über die Inhibition der Lipoxygenase und der Leukotriensynthese und wirken spasmolytisch. Das Pestwurzextrakt muss frei von Pyrrolizidinalkaloiden sein, denn diese sind potentiell hepatotoxisch und kanzerogen. Durch Züchtung bzw. Extraktionsverfahren sind pyrrolizidinalkaloidfreie Extrakte erhältlich. (260,263)



**Abbildung 22: Petasites hybridus, Pestwurz.**

Übernommen von Sutherland et al. 2010 (263).

Die **migräneprophylaktische Wirkung** wurde in einigen RCTs (264-266) bewiesen und auch von den US Guidelines wird die Pestwurz als Mittel erster Wahl (↑↑) gelistet (204), in der DGN Guideline wird die Pestwurz bloß als in Deutschland und Österreich nicht mehr erhältliches Präparat erwähnt (94).

Nachdem bei sechs PatientInnen ein Ikterus aufgetreten ist, wurde für diese Präparate die Zulassung entzogen (Deutschland, Schweiz), DoloMed<sup>®</sup> und Petador<sup>®</sup> wurden daraufhin vom Markt genommen. In der Schweiz noch erhältlich ist ein pyrrolizidinfreies Pestwurzblattextrakt (Tesalin N<sup>®</sup>), welches zur Behandlung von Heuschnupfen zugelassen ist, aber auch zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden kann. (41,260) In Österreich sind keine Pestwurzpräparate im Handel (101). Das Nachfolgepräparat Petasites Petadox<sup>®</sup> ist in England erhältlich, kann innerhalb der EU (Europäische Union) bestellt werden und hat eine Zulassung für die Indikation Migräne (260). Eingenommen sollen täglich 150 mg des Extrakts werden, um die Anzahl der Migräneattacken und Migränetage zu senken. Das Präparat wird gut vertragen, selten treten Magen-Darm-Störungen auf. Die Pestwurz ist nicht für PatientInnen mit Leberschäden, in der Schwangerschaft und Stillzeit geeignet. (41)

### **6.9.3 Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)**

Johanniskrautextrakte sind in der Therapie von Depressionen ähnlich wirksam wie synthetische Antidepressiva, mit dem Vorteil, dass es weniger Nebenwirkungen aufweist. Beachtet werden müssen aber die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. (267) Unter hyperforinarmen Johanniskrautextrakten treten weniger Interaktionen auf (41). Johanniskraut verfügt nicht nur über eine antidepressive Wirkung, auch über antibakterielle, antivirale und antiinflammatorische Effekte des Inhaltsstoffs Hypericin wurde berichtet (268).

Sprechen PatientInnen auf Johanniskraut an, ist spätestens nach sechswöchiger Einnahme ein Behandlungseffekt zu vermerken. Johanniskraut könnte sich zur **Migräneprophylaxe** eignen (41), Studien und Dosisempfehlungen dazu gibt es keine.

Präparate in Österreich sind z.B. Johanicum<sup>®</sup> 425 mg Kapseln oder Jarsin<sup>®</sup> Filmtabletten 450 mg (101).

### **6.9.4 Hagebutte (*Rosa canina*)**

Der wirksame Anteil der Hagebutte, die Pseudofrucht (Samen und Schale), agiert als pflanzlicher COX1- und COX2-Hemmer, inhibiert die Lipoxygenase und verschiedene Zytokine; auch eine antioxidative Wirkung wird angenommen.

Zur **prophylaktischen Migränebehandlung** soll Hagebuttenpulver zu Mahlzeiten untergemischt eingenommen und ausreichend getrunken werden, um einer Obstipation vorzubeugen. Dabei braucht es eine Tagesdosis von 10 g, diese kann bei

Beschwerdelinderung sukzessive reduziert werden. Zu beachten gilt, das Hagebuttenpulver nicht gemeinsam mit anderen Medikamenten einzunehmen, um deren Resorption zu gewährleisten. (41)

Studien zur Anwendung der Hagebutte in der Migränetherapie liegen keine vor.

### **6.9.5 Weidenrindenextrakt (*Salicis cortex*)**

Weidenrindenextrakt ist das potenteste pflanzliche Analgetikum und entfaltet seine Wirkung über die COX1- und COX2-Hemmung, Hemmung der Lipoxygenase und verschiedener Zytokine und weist eine antioxidative und antiphlogistische Wirkung auf. Indiziert ist die Anwendung bei rheumatischen Beschwerden und auch bei Kopfschmerzen. Als wichtigster Inhaltsstoff gilt das Salicin, das in der synthetischen Variante als Salicylsäure (ASS) bekannt ist. (41,260)

Das in Deutschland und in der Schweiz erhältliche Präparat Assalix<sup>®</sup> (60 mg Salicin) ist auch in der empfohlenen Dosis von 120 mg pro Tag oft nicht ausreichend, aber es liegen keine Dokumentationen zur Sicherheit von höheren Dosen (360 mg oder 540 mg) vor, wodurch ein schnellerer Wirkungseintritt erreicht werden kann. Für kurze Zeit sind 180 mg als Einzeldosis 3x täglich vertretbar. Im Vergleich zur ASS bestehen kein Risiko einer Schädigung der Magen- und Darmschleimhaut und auch keine blutverdünnende Wirkung. Die Einnahme von Assalix<sup>®</sup> ist für PatientInnen, die eine Aspirinallergie haben, kontraindiziert. (41)

### **6.9.6 Ingwer (*Zingiber officinalis*)**

Die Inhaltsstoffe des Ingwers, die ätherischen Öle und die Scharfstoffe Gingerole, weisen eine serotoninantagonistische Wirkung auf und sind auch potentiell entzündungshemmend (41,260).

In einem Fallbericht (269) offenbarte sich die abortive Wirkung von Ingwer durch die Einnahme von 500-600 mg Ingwerpulver zum Attackenbeginn, anschließend im Abstand von vier Stunden und das für drei bis vier Tage. Aufgrund der hohen Wirksamkeit integrierte die Fallperson daraufhin frischen Ingwer in die tägliche Küche, mit dem Effekt, dass einer markanter Rückgang der Attackenhäufigkeit zu verzeichnen war.

In einer Studie von Cady et al. wurde ein Mix aus Ingwer und Mutterkraut (GelStat<sup>®</sup> Migraine) zur Linderung akuter Migräneattacken getestet. 48% waren nach 2h schmerzfrei, weitere 34% berichteten von einer Kopfschmerzlinderung. Bei 29% tritt eine Recurrence auf. (270)

In einer weiteren Studie (271) wurde die Kombination von Ingwer und Mutterkraut sublingual appliziert (LipiGesic™ M) untersucht. 32% waren nach 2h schmerzfrei, 63% erfuhren eine Schmerzlinderung. Das Präparat wurde generell gut vertragen, als Nebenwirkungen traten Taubheit im Mundbereich und Übelkeit auf.

In einer Vergleichsstudie (272) ergab sich eine statistisch ähnliche Wirksamkeit (bei 44% Schmerzfreiheit nach 2h) von Ingwerpulver 250 mg und Sumatriptan 50 mg, wobei das Nebenwirkungsprofil von Ingwer wesentlich besser abschnitt.

Ein weiterer Grund, Ingwer in der Akutsituation einzusetzen, ist, dass ihm eine signifikante Beschleunigung der Magenentleerung nachgewiesen wurde, außerdem ist Ingwer ein altbekanntes Mittel gegen Übelkeit, die antiemetische Wirksamkeit ist über mehrere RCTs gut belegt (260). Ingwer würde sich gut als Ersatz der prokinetischen Antiemetika anbieten.

Eingenommen werden kann Ingwer auch als Tinktur (1:5, 10-20 Tropfen in ½-1 Liter Wasser), als Tee (1 Teelöffel pro Tasse), jeweils vor den Mahlzeiten trinken oder als Fertigarzneimittel (Zintona® Kapseln 250 mg). (101,260) Auch durch Zugabe eines großen Ingwerstücks zu einem Fruchtmix kann man eine Schmerzlinderung erreichen (41).

#### **6.9.7 Pfefferminzöl (*Menthae piperitae aetheroleum*)**

Das ätherische Öl der Pfefferminze, *Menthae piperitae aetheroleum*, hat eine analgetische, muskelrelaxierende, lokalanästhetische und durchblutungsfördernde Wirkung (41). Die analgetischen Effekte von Pfefferminzöl erklärt man sich durch die Sensibilisierung und Aktivierung von Kälterezeptoren und gehen über verschiedene periphere und zentrale schmerzverarbeitende Mechanismen mit einer Inhibition der nozizeptiven Transmission einher (273). Empfohlen wird die lokale Behandlung mit Einreibungen von Pfefferminzöl 10% in 90% Ethanollösung (41).

Gut untersucht ist die Wirksamkeit von Pfefferminzöl beim Kopfschmerz vom Spannungstyp, hier zeigt sich das Pfefferminzöl gleich wirksam wie Paracetamol 1000 mg, bei gleichzeitiger Applikation mit der Paracetamoleinnahme eine Verstärkung der Paracetamolwirkung (273).

Aber auch bezüglich der Migräne gibt es mittlerweile zumindest geringe Evidenz. So wurde in einer aktuellen placebokontrollierten RCT (274) die Wirkung einer kutanen 10%-

igen Menthollösung bei Migräne ohne Aura untersucht. Es ergab sich in allen Messparametern eine statistische Überlegenheit der Menthollösung gegenüber der Placebothherapie.

Zu beachten gilt, dass MigränepatientInnen aufgrund der möglichen Osmophobie nicht gut auf die Applikation von Pfefferminzöl reagieren könnten. Der große Vorteil der topischen Anwendung von Pfefferminzöl liegt im Ausbleiben systemischer Nebenwirkungen. (273) Selten treten allergische Hautreaktionen auf (41). Die Behandlung mit Pfefferminzöl eignet sich sowohl zur alleinigen **Akuttherapie** als auch als **adjuvante Therapie** mit z.B. Triptanen (274).

Im Handel gibt es die 10%-ige Pfefferminzlösung Euminz<sup>®</sup> (260).

### **6.9.8 Spanischer Pfefferextrakt (*Capsaicin*)**

Zwar berichten Agosti et al. (41) von ein paar Studien, die Hinweise auf eine migränelindernde und migräneprophylaktische Wirkung mittels einer lokalen Applikation (Massage des schmerzhaften Schläfenareals) einer 0,1% Capsaicinzubereitung (275) oder auch nach intranasaler Verabreichung gefunden haben, und nehmen an, dass dadurch über den Vanilloid-Rezeptor TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) an den perivaskulären Nervenfasern cerebraler Arterien die Freisetzung, Synthese, Speicherung und Transport verschiedener Neurotransmitter wie z.B. Substanz P und CGRP inhibiert werden. Auf eine initiale Erregung soll eine totale Inhibition der nozizeptiven Transmission folgen. (41)

Neueren Studienergebnissen zufolge (276-278) spielt der TRPV1-Rezeptor eine Rolle in der Migränepathophysiologie. Dieser Rezeptor wird von trigeminalen Nozizeptoren exprimiert und dessen Aktivierung bewirkt eine CGRP-Freisetzung. Capsaicin ist ein TRPV1-Agonist und bewirkt intravenös verabreicht einen signifikanten CGRP-Anstieg im Blut. Meents et al. (277) wiesen nach, dass die Gabe von TRPV1-Antagonisten die trigeminale Aktivierung zu inhibieren vermag.

Von einer Behandlung mit lokalem oder intranasalen Capsaicin im Akutfall oder in der Prophylaxe ist also eher abzusehen, da die pathophysiologischen Erkenntnisse (Capsaicin-induzierter CGRP-Anstieg) in eine andere Richtung weisen.

## 6.10 Kräftigungstherapie und Physiotherapie

Die **Kräftigungs- oder Medizinische Trainingstherapie** fokussiert auf Kräftigung, Stabilisierung und Mobilität des Bewegungsapparats.

Unter Anleitung von TherapeutInnen wird gelernt, auf eine aufrechte Haltung im Sitzen und Stehen, um Muskelverspannungen und Wirbelsäulenfehlhaltungen vorzubeugen und vor allem die Nacken- und Schultermuskulatur nicht zusätzlich zu belasten. Im betreuten Training geht es um die Kräftigung der stabilisierenden Rumpfmuskulatur und Dehnungsübungen, um Mobilität zu erreichen und muskulären Dysbalancen vorzubeugen.

(41)

Muskuläre Dysbalancen und funktionelle Fehlhaltungen verstärken auch aus Sicht der **Physiotherapie** die Entstehung primärer Kopfschmerzen. Pathophysiologische Grundlage für die Wirkweise der Physiotherapie bietet der trigeminocervikale Komplex (TCK), welcher sich über die Segmente C1-3 erstreckt. Werden im Rahmen einer Migräneattacke die Nervenwurzeln von C1-3 mitaktiviert, kann dies zu einer erhöhten nuchalen Muskelspannung führen und umgekehrt können myofasziale Triggerpunkte durch Projektion Kopfschmerzen verursachen.

In der physiotherapeutischen Behandlung geht es um die **Korrektur der Körperhaltung**, die **Deaktivierung myofaszialer Triggerpunkte** über verschiedene Behandlungstechniken der manuellen Triggerpunkt-Therapie und Verhaltensänderungen und Entspannungsübungen im Falle von Myoarthropathien des **Kausystems**.

Anschließend sollen die PatientInnen im Sinne eines aktiven Selbstmanagements gemeinsam mit ihrem/r Therapeuten/in individuelle Behandlungsstrategien zur Prophylaxe und zur Akutbehandlung der Migräne erarbeiten. Je nach Zugänglichkeit kann der/die Patient/in die Triggerpunkttherapie auch eigenständig fortführen. Ebenfalls selbstständig kann der/die PatientIn eine **Akupressurmassage** im Gesichts-/Kopfbereich (M. masseter, M. temporalis, M. frontalis, Nervenaustrittsstellen des N. trigeminus und der Occipitalnerven), z.B. auch unter Anwendung von Pfefferminzöl, ausüben. Weiters haben sich gegen Muskelverspannungen **Wärme- und Kälteanwendungen** der Nackenmuskulatur bewährt.

Effektiv zur Akutbehandlung sowie in der Prophylaxe sind auch **Eisabreibungen**, wodurch es nach dem Kältereiz einerseits zu einer reaktiven Hyperämie, andererseits zu

einer Irritation schmerzleitender sensibler Nervenfasern kommt, was zu einer muskulären Entspannung führen kann.

Wesentlich in der physiotherapeutischen Kopfschmerztherapie sind Haltungskorrekturen im Alltag wie z.B. im Sitzen, im Stehen, Probleme der Kaumuskulatur und des Kiefergelenks. Für den Therapieerfolg ist, wie immer, konsequentes Eigentraining erforderlich. (42)

Weit verbreitet in ihrer Anwendung sind auch **Massagetechniken** (Tonusreduktion der Muskulatur) und die **manuelle Lymphdrainage** bei Kopfschmerzerkrankungen (42). Eine Studie (245) zu Massage und Lymphdrainage in der Migräneprophylaxe ergibt eine signifikante Reduktion der Migränefrequenz im Vergleich zur Wartelistengruppe, wobei die Lymphdrainage in einigen Parametern noch effizienter war als die Massagetechniken.

Zur Evidenz physiotherapeutischer Maßnahmen liegen einige RCTs in moderater Qualität, systematische Reviews und Metaanalysen vor. In der Metaanalyse von Luedtke et al. (279) konnten statistisch signifikante Effekte hinsichtlich der Reduktion der Kopfschmerzintensität, Migränefrequenz und –dauer festgestellt werden, wobei der Effekt nur gering war. Aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten der analysierten RCTs sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu genießen.

## 6.11 PatientInnenedukation

Es besteht wissenschaftliche Evidenz aus einer Metaanalyse, dass allein die therapeutische Beratung der MigränepatientInnen zu einer messbaren Reduktion der Kopfschmerzfrequenz und von Begleitsymptomen und Steigerung der Lebensqualität führt. Dies gilt allerdings nicht für PatientInnen mit depressiven Symptomen. (280) Eine Cochrane-Analyse ermittelte auch für eine internetbasierte Beratung eine Abnahme der Kopfschmerztage, nicht aber für die Begleitsymptomatik (281).

In der sog. PatientInnenedukation geht es um Informationsvermittlung bzgl. der Krankheit an sich, deren medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlungsansätze und wie die PatientInnen darauf durch Aufmerksamkeit und Lifestyleveränderungen Einfluss auf einen positiven Verlauf nehmen können. Aus psycho-pädagogischer Sicht werden die PatientInnen dadurch befähigt, eigene Bewältigungsstrategien gegen die Chronifizierung ihrer Krankheit zu entwickeln. Darin enthalten sind z.B. die Schulung zur Erkennung von Kopfschmerztriggern, das Führen eines Kopfschmerztagebuchs, die Bedeutung eines

geregelten Tagesrhythmus, die Integration von anfallspräventiven Maßnahmen in den Alltag, Information zur Pharmakotherapie usw. (242)

Nicht zuletzt soll das Gespräch dazu dienen, den PatientInnen Unsicherheiten und Ängste zu nehmen, auch die Beseitigung von „Migräne-Mythen“ und die Prävention eines Medikamentenübergebrauchs sind von Relevanz. Basierend auf einer fundierten ärztlichen Information und Miteinbezug anderer Berufsgruppen für die weiteren Vorgehensweisen soll die Compliance der PatientInnen gefördert werden. (42)

## **7 Migräne im Leben der Frau**

In den verschiedenen Lebensphasen der Frau treten wesentliche hormonelle Veränderungen auf, die das Auftreten, den Verlauf und das Sistieren der Migräne beeinflussen können, beginnend mit der Menarche, wo mit Einsatz der Menstruation die zyklischen Hormonveränderungen starten und die Migräneprävalenz zwischen Jungen und Mädchen erstmals divergiert. Während der Schwangerschaft und der Stillzeit wirkt sich die hormonelle Umstellung vorwiegend positiv auf den Migräneverlauf aus, doch in dieser Phase gibt es Einschränkungen in der medikamentösen Therapie. Auch die Auswahl der Kontrazeptiva oder eine notwendige Hormonersatztherapie in der Menopause interagieren mit der Migräne. Nicht zuletzt in den Wechseljahren können die Hormonschwankungen unterschiedliche Auswirkungen auf die Intensität und Frequenz der Kopfschmerzen aufweisen. Allen weiblichen Lebensabschnitten ist gemein, dass die weiblichen Sexualhormone Östrogen und Progesteron einen erheblichen Effekt auf die neuronale Steuerung durch die Wechselwirkungen mit Serotonin, den Opioiden und die hypothalamischen Regelkreise haben. (282)

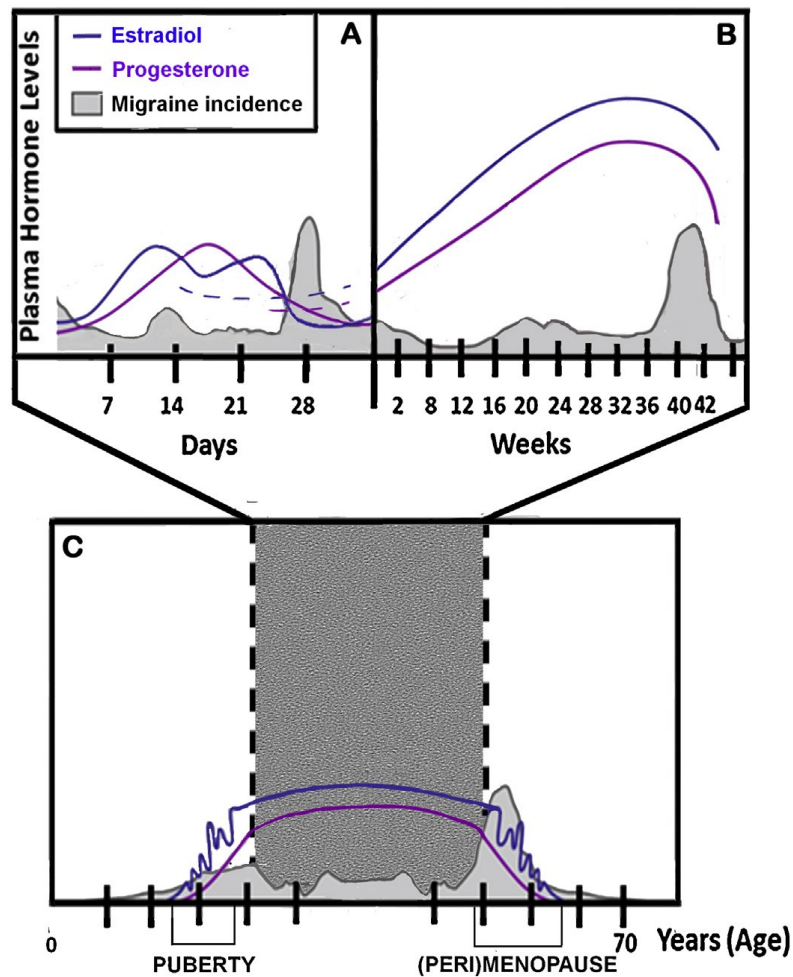


Abbildung 23: Migräneinzidenz und weibliche Hormone während des Menstruationszyklus (A), Schwangerschaft (B) und während des gesamten Lebensspanne (C).

Übernommen von Ibrahim et al. 2014 (283).

Zudem ist sich die Literatur einig, dass nicht nur mehr Frauen als Männer von der Migräne betroffen sind, auch der Leidensdruck ist erhöht. Die Migräneattacke dauert länger, die Kopfschmerzintensität ist höher und Begleiterscheinung wie Photophobie, Phonophobie, Nausea, Emesis und kutane Allodynie treten vermehrt bei Frauen auf (11,284). Epidemiologische, klinische und bildgebende Studien sowie Studien mit Tierversuchen bestätigen die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Migräneerkrankung, was deren Beleuchtung so wichtig macht (69).

In den aktuellen Leitlinien gibt es zwar keine akuttherapeutischen Besonderheiten zwischen Mann und Frau, in prophylaktischer Hinsicht aber zusätzliche Optionen für hormonell bedingte Migräneattacken.

## **7.1 „Menstruelle“ Migräne**

Der Begriff der sogenannten „menstruellen Migräne“ per se existiert in der Klassifikation der ICHD-III- $\beta$  nicht, ebenso wenig wie eine exakte Definition dessen (1). Trotzdem wird der Begriff der „menstruellen Migräne“ nach wie vor in Studien und Lehrbüchern verallgemeinernd als Überbegriff für Migräneattacken verwendet, die in Verbindung mit der Menstruation auftreten, da die Kriterien der ICHD-III- $\beta$  im Appendix nicht alle Erscheinungsformen der Migräne im Rahmen des Zyklus abdecken.

Die Prävalenz der Migräneattacken, die im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus auftreten (menstruelle Migräne ohne (6,1%) und mit Aura (0,6%), wahrscheinliche menstruelle Migräne ohne (0,6%) und mit Aura (0,3%)) beträgt in der Gesamtbevölkerung 7,6%, unter weiblichen Migränepatientinnen 22%. Diese Studie hält sich aber nicht exakt an die Kriterien der ICHD-III- $\beta$ . (285) Andere populationsbezogene Studien ergeben eine Prävalenz von 0,85-14,1% für die reine menstruelle Migräne, 3-71,4% für menstruationsassoziierte Migräne und 3,85-78,6% für die menstruelle Migräne an. Die weite Spannbreite ist auf die methodologischen Differenzen der miteinbezogenen Studien zurückzuführen. (129)

Ungefähr die Hälfte aller Frauen, die von einer Migräneerkrankung betroffen sind, haben mit einer menstruationsassoziierten Migräne zu tun (283).

### **7.1.1 Rein menstruelle Migräne ohne Aura**

Von einer reinen menstruellen Migräne (pure menstrual migraine, PMM) spricht man, wenn eine Frau in ihrer reproduktiven Phase Migräneattacken nach den Kriterien „Migräne ohne Aura“ ausschließlich zwischen Zyklustag -2 und Zyklustag +3 erleidet (Tag 0 gibt es nicht), in mindestens zwei von drei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen. Dabei gilt als Menstruation sowohl die natürliche Abbruchsblutung, als auch die Hormonentzugsblutung nach Einnahme von Kontrazeptiva oder zyklischer Hormonersatztherapie (15).

### **7.1.2 Menstruationsassoziierte Migräne ohne Aura**

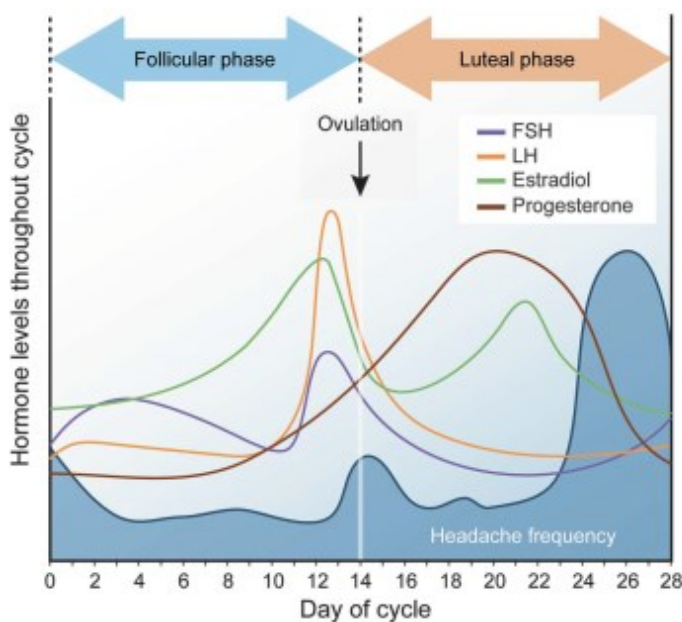
Die menstruationsassoziierte Migräne (MAM, menstrually related migraine (MRM)) entspricht grundsätzlich den gleichen Kriterien wie die der reinen menstruellen Migräne, zusätzlich treten aber auch Attacken außerhalb des vorgegebenen Zeitfensters auf (15).

### 7.1.3 Östrogenentzugskopfschmerz

Nicht im Migränekapitel gelistet, sondern in der Abteilung „Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Substanz oder deren Entzug“ der ICHD-III- $\beta$  ist der Östrogenentzugskopfschmerz. Die Kriterien hierfür sind die Entwicklung eines Kopfschmerzes oder eine Migräne innerhalb von 5 Tagen nach Absetzen einer täglichen exogenen Östrogenzufuhr von mindestens 3 Wochen oder länger, wie zum Beispiel während der Pillenpause bei Einnahme oraler Kontrazeptiva oder bei einer Hormonersatztherapie. Die Kopfschmerzen oder die Migräne verschwinden nach 3 Tagen wieder. (15)

### 7.1.4 Pathophysiologische Hintergründe der menstruellen Migräne

In der Literatur wird der „Östrogenentzug“ in der späten Lutealphase der Migräne (siehe Abbildung 24) als Haupttrigger der MM angesehen. Nach dieser Hypothese führt der Östrogenabfall unmittelbar vor Beginn der Menstruation zu einem Anstieg der Kopfschmerzfrequenz. (69)



**Abbildung 24: Korrelation der Hormonkonzentrationen und Migränezfrequenz während des Menstruationszyklus.**

Darstellung des perimenstruellen Kopfschmerzfrequenzanstiegs nach Abfall der Östrogenkonzentration. Zwischen dem Östrogenabfall zum Zeitpunkt der Ovulation scheint keine solche Assoziation zu bestehen. Man nimmt an, dass der Progesteronanstieg einen protektiven Effekt hat.

Übernommen von Pavlovic et al. 2016 (286).

Die Untersuchungen von Pavlovic et al. (286) ergaben, dass im Vergleich zu nicht an Migräne erkrankten Frauen unter Migränepatientinnen der Östrogenabfall in der späten Lutealphase schneller erfolgt, wohingegen in der periovulatorischen Phase kein Unterschied gefunden wurde. Dies gilt für Zyklen sowohl mit als auch ohne dem Auftreten von Migräneattacken. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese des Östrogenentzugs und legen die Annahme nahe, dass der schnellere Östrogenabfall die neuroendokrine

Vulnerabilität erhöhen kann, im Sinne einer Störung des serotonergen Systems und in weiterer Folge des trigeminovaskulären Systems. (286)

Der Grund für den nicht annähernd so starken Kopfschmerzfrequenzanstieg nach dem Östrogenabfall nach der Ovulation wird in der ansteigenden Progesteronkonzentration gesehen, welche prämenstruell ebenfalls sinkt. (286) Über die genaueren Prozesse auf Neurotransmitterebene wurde bereits im Kapitel 3.5 berichtet.

Diskutiert wird außerdem ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der MM und der vermehrten Freisetzung von Prostaglandin aus dem Endometrium während der Menstruation, was zur Sensibilisierung trigeminaler Neurone führen kann (68).

### **7.1.5 Spezielle akuttherapeutische Aspekte der menstruellen Migräne**

Aufgrund ihrer Schwere, längeren Dauer und vor allem vermehrten Therapieresistenz stellen hormonabhängige Migräneformen wie die PMM und MAM, im Folgenden unter menstrueller Migräne (MM) zusammengefasst, wenn nicht anders vermerkt, oftmals eine besondere Herausforderung dar. Besonders während der ersten zwei Menstruationstage treten die schwersten Migräneattacken auf. Die therapeutischen Möglichkeiten erschöpfen sich aus den Empfehlungen der Leitlinien, wobei es hier ein paar Besonderheiten gibt. Zusätzlich besteht die Option, hormonell mit Östrogen oder mit oralen Kontrazeptiva (OK) den hormonabhängigen Migräneattacken entgegenzuwirken. (129)

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die herkömmliche Akuttherapie perimenstruell (zwei Tage vor der Menstruation) und an den ersten beiden Menstruationstagen weniger gut anspricht als während Attacken außerhalb der Menstruation. Unter Triptanen und NSAR beispielsweise waren doppelt so viele Patientinnen nach 2h außerhalb der Menstruation schmerzfrei als währenddessen, unter Eletriptan kam es während der Periode schneller zu einer Headache Recurrence. Für Rizatriptan und Almotriptan konnten keine Unterschiede festgestellt werden. (129)

Im ausführlichen Review von Maasumi et al. aus dem Jahre 2016 (129), welches sämtliche Studien zusammenfasst, die akuttherapeutische und prophylaktische Medikamente gesondert in der MM untersuchten, wurde die beste Evidenz für Rizatriptan gefolgt von Naratriptan hinsichtlich der Schmerzerleichterung nach 2h (33-73% und 43%) ermittelt. Sumatriptan 100 mg und Rizatriptan schnitten am besten im Endpunkt Schmerzfreiheit

nach 2h (61% und 63%) ab. Prolongierte Schmerzerleichterung (63%) und Schmerzfreiheit (32%) nach 24h wird am besten mit Rizatriptan erreicht.

**Rizatriptan 10 mg** schneidet also in allen Parametern am besten ab und kann als Mittel erster Wahl in der Akuttherapie bei der MM empfohlen werden. Alternativ bieten sich Sumatriptan 100 mg, Naratriptan 2,5 mg, Zolmitriptan 2,5 mg, Almotriptan 12,5 mg und Frovatriptan 2,5 mg an. Frovatriptan besticht vor allem durch seine niedrige Recurrence Rate.

### **7.1.6 Spezielle therapeutische Aspekte der Prophylaxe der menstruellen Migräne**

Frauen mit regelmäßigem Menstruationszyklus, die mit hoher Wahrscheinlichkeit das Eintreten einer MM voraussagen können, kann mit einer **Kurzzeitprophylaxe** geholfen werden. Diese wird 2-3 Tage vor der erwarteten Regelblutung begonnen und über 5-6 Tage eingenommen. Dazu bieten sich in erster Linie Triptane, aber auch Östrogen und Naproxen an. So können der Beeinträchtigungsgrad und die Schwere der Migräneattacken während der Menstruation gelindert und im Optimalfall verhindert werden. (129)

Die beste Evidenz erzielte **Frovatriptan 2,5 mg 2x täglich** (keine MAM bei 57%, keine PMM bei 62,3% über drei konsekutive Zyklen) (129) und wird auch von der AHS/AAN Guideline (203) als Mittel erster Wahl (↑↑) in der Kurzzeitprophylaxe der MM empfohlen. Die Kurzzeittherapie mit Frovatriptan wird 2 Tage vor dem erwarteten Menstruationsbeginn gestartet und über 6 Tage eingenommen. Dabei wird am 1. Tag eine Dosis von 5 mg 2x täglich eingenommen, an den folgenden Tagen 2,5 mg 2x täglich. (287) **Zolmitriptan 2,5 mg 3x täglich** ( $\geq 50\%$  Attackenreduktion bei 58,6% über drei konsekutive Zyklen) und **Naratriptan 1 mg 2x täglich** (Attackenfreiheit bei 50% über vier konsekutive Zyklen) sind auch in der Kurzzeitprophylaxe der MM wirksam (129) und werden von der AHS/AAN Guideline (203) als Mittel zweiter Wahl (↑) empfohlen.

Die Kurzzeittherapie mit Naratriptan wird 3 Tage vor dem erwarteten Menstruationsbeginn gestartet und über 6 Tage fortgesetzt. Hierbei wurde ein erhöhtes Risiko für eine Migräneexazerbation nach Therapiestopp beobachtet.

Die Kurzzeittherapie mit Zolmitriptan wird 2 Tage vor dem erwarteten Menstruationsbeginn gestartet und über 7 Tage fortgeführt. Ein posttherapeutischer Migränezustieg wurde nicht eruiert. (287)

**Sumatriptan 25 mg 3x täglich** stellt eine weitere Therapiemöglichkeit dar (129) und wird auch von der DGN (94) empfohlen (Sumatriptan 25 mg 2x täglich).

Weitere Forschungsergebnisse zur Kurzzeitprophylaxe gibt es zu Naproxen, DHE und Östrogen sowie zur durchgehenden Einnahme oraler Kontrazeptiva (129,287).

Die Prophylaxe mit **Naproxen 550 mg 2x täglich** wird 1 Tag vor der erwarteten Menstruation begonnen und über 7-14 Tage fortgesetzt (287). Auch DGN- und AAN/AHS-Leitlinie führen diesen Wirkstoff als Mittel zweiter Wahl (↑) (94,204). Wie bereits öfters erwähnt, gilt hier das Risiko der Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes zu beachten (287).

Eine Hormonsubstitution mit **östrogenhaltigem Gel 1,5 mg**, zwischen 2-5 Tage vor Menstruationsbeginn über 7 Tage lang angewandt, wurde von der AAN/AHS-Leitlinie als wahrscheinlich wirksam (↔) eingestuft (204). Mit dieser Therapie wird versucht, den Östrogenspiegel während der Lutealphase aufrechtzuerhalten und den Trigger des plötzlichen Östrogenabfalls zu unterbinden. Zwar wird sie gut vertragen, eine solche Hormonsubstitution in der Pillenpause oder während der Menstruation ist aber nur bedingt wirksam, denn es kann zu einer anschließenden Attackenverschiebung und –verschlimmerung außerhalb der Menstruation kommen. (287)

**DHE 3,5 mg p.o.** 2 Tage vor Menstruationsbeginn über 5 Tage hinweg eingenommen zeigte sich in einer Studie in der Kopfschmerzdauerreduktion als effektiv, dabei wurde das Medikament über sechs Zyklen eingenommen (129).

Weil auffiel, dass Frauen unter oraler Kontrazeption vorwiegend im hormonfreien Intervall Migräneanfälle bekamen, wurde der Effekt der **kontinuierlichen Langzeitkontrazeption** auf den Migräneverlauf untersucht. Eine durchgehende Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva kann die Intensität der Kopfschmerzen senken, zu einem Rückgang der MM führen und bietet für Frauen, welche ohnehin hormonell verhüten wollen und dürfen, eine geeignete Therapieoption. Im Falle der PMM kann die Anfallshäufigkeit so je nach Dauer der Langzeiteinnahme auf alle drei Monate oder ein noch größeres Intervall (168 Tage bei z.B. Drospirenon 3 mg und 30 µg Ethinylestradiol oder 150 µg Levonorgestrel und 30 µg Ethinylestradiol) begrenzt werden. (129) Eine Verbesserung der MM ergibt sich auch,

wenn das hormonfreie Intervall von 7 (21/7) auf 4 Tage (24/4) reduziert wird, sollte eine Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva nicht erwünscht sein (288).

Dabei ist es essentiell, kardiovaskuläre Risikofaktoren auszuschließen, denn eine Migräne mit Aura stellt wegen dem diskutierten erhöhten Schlaganfallrisiko der Erkrankung an sich eine relative Kontraindikation für kombinierte orale Kontrazeptiva dar, welche zusätzlich ein ebenfalls ein 2-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko bergen; wobei eine Langzeitkontrazeption mit rein gestagenhaltigen Präparaten (z.B. Levonorgestrel oder Desogestrel) aber vertretbar ist. Für die Migräne ohne Aura gelten kombinierte orale Kontrazeptiva als sicher. (287) Ein systematisches Review ergab ein 2-4-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko für Migränepatientinnen unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva, insbesondere bei der Migräne mit Aura (289). Dem gegenüber steht eine Cochrane Analyse, die belegt, dass Frauen, welche kombinierte orale Kontrazeptiva mit einer Östrogenkonzentration  $\leq 50$   $\mu\text{g}$  zu sich nehmen, keinem zusätzlich erhöhten ischämischen Schlaganfallrisiko ausgesetzt sind (290), was dafür spricht, dass Frauen mit Migräne mit Aura auch kombinierte orale Kontrazeptiva in entsprechender Dosierung einnehmen dürfen.

Eine Metaanalyse eruierte, dass die Einnahme von 75  $\mu\text{g}$  Desogestrel täglich über einen Zeitraum von 180 Tagen einen Rückgang der Migränefrequenz, -dauer und -intensität und dem Gebrauch von Akutmedikamenten wie Triptanen oder NSAR gleichkam. Diese Option sollte v.a. bei Patientinnen mit Migräne mit Aura oder einem Hypertonus in Betracht gezogen werden. (291)

Kontrazeptive Methoden erweitern das Therapiespektrum also sowohl für Patientinnen mit Migräne mit und ohne Aura. Die Nebenwirkungen und Risiken oraler Kontrazeptiva müssen im Vorfeld immer gut abgewogen und deren Verschreibung in Rücksprache mit einem/r Gynäkologen/in verschrieben werden. (292)

Auch eine weitere Cochrane Analyse ergab, dass sich Langzeitkontrazeptiva positiv auf Kopfschmerzen auswirken (293).

Über **Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga**, welche eine reversible „medikamentöse“ Menopause bewirken, wurde bei gleichzeitiger Hormonersatztherapie über eine Besserung der therapieresistenten MM berichtet (287).

Ein problematischer Aspekt in der Kurzzeitprophylaxe stellt das schon angesprochene häufig auftretende Rebound-Phänomen dar. Dabei kommt es zu einer Verschiebung der

Migräneattacken außerhalb der Periode, wie z.B. bei Naratriptan und östrogenhaltiger Therapie beobachtet.

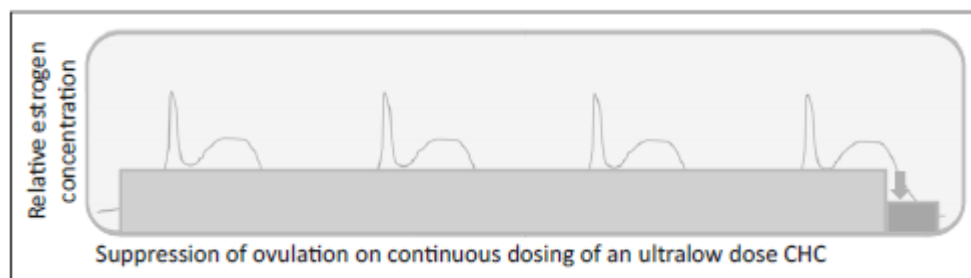
## 7.2 Kontrazeption

Orale Kontrazeptiva können den Migräneverlauf positiv oder negativ beeinflussen oder auch gar keinen Effekt darauf haben. Hormonsensitive Patientinnen reagieren im hormonfreien Intervall eher mit einer Exazerbation der Migräne, auch bekannt unter der OCMM (oral contraceptive-induced menstrual migraine), definiert als Östrogenentzugskopfschmerz, welcher sich innerhalb 5 Tage nach Absetzen von Östrogen entwickelt und innerhalb 3 Tage aufhört (129).

Die Möglichkeit, kombinierte orale (Langzeit-)Kontrazeptiva zur Migräneprävention einzusetzen, wurde bereits im vorigen Kapitel 7.1.6 beschrieben.

Migränepatientinnen, die sich für eine hormonelle Kontrazeption entscheiden, müssen diese unter dem Aspekt der möglichen **Risikofaktoren der Kontrazeption** gebündelt mit jenen der Migräne auswählen. Für Migränepatientinnen ohne Aura gibt es, wie bereits erwähnt, keine Einschränkungen. Migränepatientinnen mit Aura, die laut Metaanalysen ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall besitzen, sollten von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) Abstand nehmen. Laut neueren Studien ist die Verhütung mit KOK mit niedriger Östrogenkonzentration allerdings möglich, wenn keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen und nicht geraucht wird. Als Alternative bieten sich rein gestagenhaltige Pillen, Injektionen oder Implantate an, welche kein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Insult mit sich bringen. (294)

Aus einer Fallserienstudie mit Migränepatientinnen mit Aura, die im Langzeitmodus (12 Wochen) mit dem Vaginalring verhüteten (0,120 mg Etonogestrel und 15 µg Ethinylestradiol) mit anschließender Gabe eines Östrogenpatches (0,075 mg Östrogen) für eine Woche, resultierte eine verminderte Frequenz der Migräne mit Aura und eine Remission der MRM bei 91,3%. Eine Veränderung des kardiovaskulären Risikopotentials wurde nicht untersucht. (72)



**Abbildung 25: Veränderung der Hormonspiegel am Beispiel der kontinuierlichen Verabreichung von 0,120 mg Etonogestrel und 15 µg Ethinylestradiol über den Vaginalring mit anschließender Gabe eines Östrogenpatches (0,075 mg Östrogen).**

Man nimmt an, dass die kontinuierliche niedrigere Hormonkonzentration einen protektiven Effekt auf das Auftreten der Migräne mit Aura hat. Die zusätzliche transdermale Gabe von Östrogen im hormonfreien Intervall verhindert einen zu großen Östrogenabfall und wirkt so präventiv bzgl. der MRM.

Übernommen von Calhaun et al. 2012 (72).

Außerdem wurde in einer retrospektiven Pilot-Studie bei Frauen mit Migräne ohne Aura berichtet, dass unter der kontinuierlichen Einnahme von gestagenhaltigen Präparaten (Desogestrel) im Vergleich zur kontinuierlichen Einnahme KOK ein leichter Rückgang der Tage, an denen Schmerzmittel gebraucht wurden, verzeichnet wurde. Ansonsten zeigte sich unter beiden Kontrazeptionsmethoden eine Verbesserung des Migräneverlaufs. (295) Zusätzlich verringert eine durch Kontrazeptiva induzierte Amenorrhoe die Migränefrequenz bei Patientinnen mit MAM (288).

Immer zu beachten gilt die **Interaktion zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Medikamenten**. Entweder kann die Effektivität der OK beeinträchtigt werden oder umgekehrt die der gegebenen Medikamente.

Im Falle der Antiepileptika wird Topiramate über das gleiche Enzym (CYP3A4) metabolisiert wie Östrogen und Progesteron. Bei **Topiramate 100 mg** wurde nur eine geringe Interaktion beobachtet (129), in dieser Dosierung ist die potentielle beeinträchtigende Wirkung nicht signifikant (207). In einer offenen Studie wurde eine minimale Interaktion von **Valproat** und OK festgestellt. Gabapentin beeinflusst die OK nicht, hat aber auch keinen wesentlichen Stellenwert in der prophylaktischen Migränetherapie. (129)

### 7.3 Kinderwunsch

Frauen mit Kinderwunsch, die unter Migräne leiden, kann zuerst mal versichert werden, dass diese Erkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit keine negativen Auswirkungen auf die Entwicklung des Fötus hat. Ein weiterer positiver Aspekt ist die Tatsache, dass sich der Großteil der Patientinnen (60-70%) über eine Verbesserung oder gar eine Remission der Migräne in der Schwangerschaft freuen darf. (98,296)

Bereits vor einer geplanten Schwangerschaft ist es empfehlenswert, Informationen zu den therapeutischen Optionen währenddessen und postpartum einzuholen und sich darauf vorzubereiten, wie zum Beispiel adäquates Triggermanagement, das Erlernen von Entspannungsübungen und weiteren nichtmedikamentösen Maßnahmen, um den möglicherweise notwendigen Einsatz von Medikamenten so gering wie möglich halten zu können. Den Patientinnen sollte auch versichert werden, dass einige therapeutische Strategien sowohl während dem Kinderwunsch als auch in Schwangerschaft und Stillzeit vorhanden sind. (297)

Bezüglich der weiteren **Akuttherapie während des Kinderwunschs** ist zu beachten, dass *Paracetamol* als Mittel erster Wahl gehandhabt wird, aber auch *ASS*, *NSAR* und *Triptane* dürfen weiterhin eingenommen werden. Dabei ist es sinnvoll, in der ersten Zyklushälfte Triptanen den Vorzug zu geben und in der zweiten Zyklushälfte auf *ASS* und *NSAR* umzusteigen. (98)

In der **Migräneprophylaxe** sind *Betablocker (Propranolol und Metoprolol)* und *Amitriptylin* weiterhin möglich, die Dosis sollte allerdings bereits im Vorfeld auf ein Minimum reduziert werden. Generell sollte die prophylaktische Therapie eher ausgeschlichen und abgesetzt und stattdessen auf nichtmedikamentöse Strategien umgestiegen werden. (98)

Strengstens **kontraindiziert** ist aufgrund seiner Teratogenität *Valproinsäure* und sollte vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden; auch unter *Topiramate* zeigte sich eine erhöhte Fehlbildungsrate. Außerdem sind *DHE* und *Ergotamin* kontraindiziert, und auch der Einsatz diverser Phytotherapeutika sollte evaluiert werden. (98) Auch *ACE-Hemmer* und *Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten* sollten auf jeden Fall vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (298).

## 7.4 Schwangerschaft

In einer norwegischen Studie gaben 70% bzw. 60% der Frauen an, während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit Medikamente wegen Migräneattacken zu nehmen oder genommen zu haben, dabei kam Paracetamol am häufigsten zum Einsatz, der Gebrauch von NSAR und Triptanen ging während der Schwangerschaft zurück und stieg in der Stillzeit wieder an. Der Medikamentengebrauch korrelierte mit der Schwere der Erkrankung. Knapp ein Drittel der Befragten gaben an, sich während Schwangerschaft und Stillzeit nur suboptimal behandelt gefühlt zu haben. Daher ist es essentiell, auch für schwangere und stillende Migränepatientinnen validierte Informationen zu den medikamentösen Therapiemöglichkeiten während dieser besonderen Zeit bieten zu können. (299)

Die Schwangerschaft betreffend wirken sich die damit eintretenden **Hormonveränderungen** unterschiedlich auf den Migräneverlauf aus. Der erhöhte und konstante Östrogenspiegel während der Schwangerschaft beeinflusst die Migräne ohne Aura positiv, in diesem Fall wird ein deutlicher Rückgang oder gar ein Sistieren der Migräneattacken verzeichnet. Bestand vor der Schwangerschaft eine MAM, ist die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung während der Schwangerschaft gesteigert. Bei der Migräne mit Aura hingegen scheint der erhöhte Östrogenspiegel einen negativen Effekt zu haben, denn hier kann sogar eine Zunahme der Attacken beobachtet werden, besonders im ersten Trimenon. Eine bestehende Migräne tritt im 1. Trimenon noch bei ca. 80% der Patientinnen auf, 60-80% der Patientinnen freuen sich im 2. und 3. Trimenon über eine progressive Verbesserung der Migränesymptomatik oder sogar einen Attackenstopp. (296,297,300) Hoshiyama et al. (301) fanden eine Remissionsrate von 63% während dem 1. Trimenon, 83% während dem 2. und 85% während dem 3. Unabhängig vom Migränetyp verschlechtert sich die Symptomatik bei 4-8% in der Schwangerschaft (298).

Es besteht auch zu einem geringen Prozentsatz die Möglichkeit, dass Patientinnen, die vor der Schwangerschaft an Migräne ohne Aura oder bisher überhaupt nicht an Migräne gelitten haben, nun eine Migräne mit Aura oder ohne Aura entwickeln (298,300).

Daraus erschließt sich auch die Notwendigkeit, besondere Vorsicht in der **Differentialdiagnose** eines neu auftretenden Kopfschmerzes in der Schwangerschaft walten zu lassen. In einem Review wurde festgestellt, dass 65% der de novo Kopfschmerzen in der Schwangerschaft primärer Natur waren, davon 59% Migräne und

35% sekundäre Kopfschmerzen. Bei letzterem sollte man v.a. an die potentielle Hyperkoagulabilität während der Schwangerschaft und die damit verbundenen Risiken einer Sinusvenenthrombose, einer SAB oder eines idiopathischen intrakranieller Hypertonus denken, zum anderen sind sekundäre Kopfschmerzen durch den schwangerschaftsassozierten Hypertonus (z.B. Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom) bedingt. (297)

Das **therapeutische Ziel** in der Schwangerschaft ist eine Reduktion der maternalen Schmerzsymptomatik, die Auswahl der verfügbaren Wirkstoffe erschließt sich aus dem Repertoire der bereits beschriebenen Medikamente zur Akuttherapie und Prophylaxe. Oberste Prämisse ist natürlich der Ausschluss toxischer Einflüsse auf das Ungeborene, besonders im 1. Trimenon zur vulnerablen Zeit der Organogenese. Insbesondere bezüglich der prophylaktischen Maßnahmen werden in erster Linie nicht medikamentöse Therapieoptionen (Triggermanagement, regelmäßiger Tagesablauf, Entspannungsverfahren, Biofeedback, Verhaltenstherapie, Akupunktur und Ausdauersport) favorisiert, deren Wirksamkeit nicht zu unterschätzen ist. (42)

In der folgenden Tabelle 23 wurde eine Auswahl aus der von der FDA kategorisierten Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Bewertung der Guidelines und der im deutschsprachigen Raum erhältlichen Medikamente getroffen.

**Tabelle 23: Medikamentöse Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne in der Schwangerschaft. (42,296,297,302)**

Akuttherapie		Prophylaxe	
FDA Kategorie B		FDA Kategorie C	
<b>Paracetamol ≤1000 mg</b>	Mittel der 1. Wahl in der gesamten Schwangerschaft	<b>Amitriptylin</b>	Mittel der 2. Wahl, kein Teratogenitätshinweis; beim Neugeborenen Adaptationsstörungen möglich
<b>Metoclopramid</b>	keine erhöhte Fehlbildungsrate beobachtet	<b>Metoprolol ≤200 mg</b>	In der gesamten Schwangerschaft möglich, jedoch Einfluss auf uteroplazentare Perfusion und fetales Wachstum beschrieben; bei weiterer Einnahme im 3. Trimenon evtl. Fehlinterpretation des Cardiotokogramms

Akuttherapie		Prophylaxe	
<b>FDA Kategorie C</b>		<b>FDA Kategorie C</b>	
<b>Ibuprofen ≤800 mg</b>	neben Paracetamol Analgetikum der 2. Wahl bis zur 28. SSW, <b>im 3. Trimenon Kategorie D</b> ; ab SSW 28 Risiko einer Verengung oder eines frühzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli (DA)	<b>Venlafaxin</b>	unzureichende Studienlage, serotonerge Effekte auf das Neugeborene bei Exposition im 3. Trimenon
<b>Diclofenac ≤200 mg</b>	Verwendung bis zur 28. SSW möglich, <b>im 3. Trimenon Kategorie D</b> ; ab SSW 28 Risiko einer Verengung oder eines frühzeitigen Verschlusses des DA	<b>Propranolol</b>	siehe Metoprolol
<b>Naproxen ≤1000 mg</b>	siehe Diclofenac		
<b>FDA Kategorie D</b>		<b>FDA Kategorie D</b>	
<b>ASS</b> (p.o., i.v., Brause- oder Kautablette) Gerinnungshemmung bei Dosis ≤300 mg, Hemmung der Prostaglandinsynthese bei Dosis >500 mg	bis zur 28. SSW möglich; ab SSW 28 Risiko einer Verengung oder eines frühzeitigen Verschlusses des DA; bei Frühgeborenen ab >500 mg erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen	<b>Topiramate</b>	erhöhte Fehlbildungsrate: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Hypospadien, Wachstumsretardierung
		<b>Candesartan</b>	schwerwiegende Organschäden des Fötus bis zum intrauterinen Fruchttod
		<b>Lisinopril</b>	siehe Candesartan
		<b>Gabapentin</b>	kardiale Malformationen, Hypospadien
<b>FDA Kategorie X</b>		<b>FDA Kategorie X</b>	
<b>Dihydroergotamin</b>	kann vorzeitige Wehen auslösen und die fetale Blutversorgung minimieren	<b>Valproinsäure</b>	teratogen – Neuralrohrdefekte, Herzfehler, Anomalien der Extremitäten, eingeschränkte kognitive Entwicklung
		<b>Unbedenklich</b>	
		<b>Magnesium ≤600 mg</b>	präpartum wehenhemmender Effekt möglich
		<b>CoEnzym Q10</b>	-

DA, Ductus arteriosus Botalli; SSW, Schwangerschaftswoche

Kategorie A = sicher, kein Risiko für den Fötus; B = kein erhöhtes Risiko in Tierstudien, aber keine kontrollierten Studien an Schwangeren; C = negative Auswirkungen auf den Fötus in Tierstudien, aber keine kontrollierten Studien an Menschen; D = gefährlich, positive Evidenz für negative Auswirkungen auf den menschlichen Fötus; X = kontraindiziert, teratogen.

In manchen Studien wird davon berichtet, dass Migränepatientinnen während der Schwangerschaft ein gering vermehrtes Risiko für vaskuläre Komplikationen wie Schwangerschaftshypertonus, Präeklampsie, ischämischen Insult und thromboembolische Ereignisse aufweisen. Daraus ergibt sich auch das in der Literatur beschriebene höhere Risiko für Frühgeburtlichkeit, Sectio und niedriges Geburtsgewicht. (297,298)

#### **7.4.1 Akuttherapeutische Möglichkeiten in der Schwangerschaft**

Grundsätzlich gilt vor der Einnahme eines jeden Medikaments in der Schwangerschaft, sorgfältig das Nutzen-Risiko-Verhältnis abzuwiegen.

Sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit gilt **Paracetamol p.o. oder supp.** als **Mittel der ersten Wahl** bei leichten bis moderaten Migräneattacken (4,297).

Bislang galt Paracetamol als sicherstes und bedenkenloses Schmerzmittel in der Schwangerschaft. In der aktuellen Literatur wird von einigen Studien eine Häufung von Asthma bronchiale oder pfeifenden Atemgeräuschen von Kindern nach maternaler Paracetamoleinnahme, vorwiegend im 1. und 3. Trimenon, beschrieben. Die Datenlage dazu ist allerdings widersprüchlich oder nur grenzwertig signifikant bzw. durch Confounder (z.B. Rauchen in der Schwangerschaft, gleichzeitige Antibiotikaeinnahme) bedingt. Erfolgte die Paracetamoleinnahme wegen nicht infektiösen Ursachen wie Migräne, ergab sich in einer aktuellen Studie kein erhöhtes Risiko einer Entwicklung von Asthma bronchiale in den ersten 18 Lebensmonaten. Des Weiteren wurde keine Assoziation zwischen der Dauer der Paracetamoleinnahme und der Entwicklung von pfeifenden Atemgeräuschen gefunden. (303) In der Metaanalyse von Fan et al. (304) hingegen war die Assoziation zwischen maternaler Paracetamoleinnahme und kindlichem Asthma bronchiale signifikant.

Außerdem wird in der Literatur diskutiert, ob ein Zusammenhang zwischen der langzeitigen Paracetamoleinnahme (>28 Tage) während der Schwangerschaft und dem Auftreten eines kindlichen Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms oder anderen hyperkinetischen Störungen besteht (297). Die Europäische Arzneimittel-Agentur aber befindet die derzeitige Datenlage als insuffizient, um einen kausalen Zusammenhang

herzustellen und so bleibt Paracetamol das Analgetikum der ersten Wahl in der Schwangerschaft (298).

**ASS, Ibuprofen, Naproxen und Diclofenac** sind zwar als Alternative zu Paracetamol im 2. Trimenon erlaubt, ab der 28. SSW, also ab dem 3. Trimenon, aber wegen des Risikos einer Stenose oder eines verfrühten Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli (DA) kontraindiziert. Im 1. Trimenon ist eine gelegentliche Einnahme als Mittel zweiter Wahl akzeptabel. Nicht auszuschließen ist dabei aber ein erhöhtes Fehlgeburtenrisiko während dem 1. Trimenon, ebenso ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei der NSAR Einnahme in diesem Zeitraum. Eine Einnahme in der Spätschwangerschaft birgt die Gefahr von neonatalen (intrakranielle Blutungen, eingeschränkte Nierenfunktion, pulmonaler Hypertonus, nekrotisierende Enterocolitis) sowie maternalen Komplikationen. (297,298)

Von den Triptanen kann **Sumatriptan** sporadisch im 2. und 3. Trimenon gegeben werden, wenn die bisher beschriebenen Therapieoptionen nicht greifen. Zwar ist dessen Einfluss auf das Ungeborene noch nicht ganz geklärt und eine Sicherheitsbestätigung ausständig, bisher gab es aber noch keine Berichte über eine erhöhte Rate an fetalen Malformationen. (42)

In dem 2014 publizierten Schwangerschaftsregister (305) zu Sumatriptan und Naratriptan ergab sich in der Auswertung von 680 Schwangerschaften ein Risiko eines kongenitalen Defekts von 4,2% für Sumatriptan und 2,2% für Naratriptan, was im Vergleich zum generellen teratogenen Risiko von 4-5% von gesunden Schwangeren nicht erhöht ist.

In der Norwegian Mother and Child Cohort Study aus 2010 (306) wurde unter maternaler Triptaneinnahme (ca. 50% nahmen Sumatriptan ein, die anderen Rizatriptan, Zolmitriptan und Eletriptan) während allen Trimenons ebenfalls kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko festgestellt. Die Autoren schlagen vor, die Möglichkeit, die vor der Schwangerschaft eingenommene Triptantherapie währenddessen fortzuführen, wahrzunehmen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass der Triptangebrauch in der Spätschwangerschaft ein leicht erhöhtes Risiko für postpartale Blutungen und eines atonischen Uterus ergab.

In einer nachfolgenden Kohortenstudie (307) wurde die neurologische Entwicklung von 18-36 Monate alten Kleinkindern nach pränataler Triptanexposition untersucht. Im Vergleich zu Kleinkindern ohne Exposition zeigte sich ein vermehrt hyperaktives und emotionaleres Verhalten. Als Begründung dafür wird angenommen, dass Triptane die fetale Hirnentwicklung modifizieren können, wie es auch in Tierversuchen nachgewiesen

wurde, aber auch ein Confounding durch eine möglicherweise sehr starke Migräneerkrankung wird diskutiert.

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2015 konnte in der Gruppe der Schwangeren mit Triptaneinnahme im Vergleich zu Schwangeren ohne Triptanexposition kein erhöhtes Risiko für fetale Malformationen oder Frühgeburtlichkeit festgestellt werden, wohl aber eine erhöhte Rate an Spontanaborten (308).

Der Triptangebrauch in der Schwangerschaft sollte trotz vermehrt unbedenklicher Resultate nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Zur Bekämpfung von Übelkeit gelten laut Lainez et al. (143) der Einsatz von **Metoclopramid 20 mg** (2. und 3. Trimenon) und **Domperidon** in der Schwangerschaft als sicher.

In therapierefraktären Situationen ist **Methylprednisolon 1 g** nach Rücksprache mit GynäkologInnen möglich (4), alternativ **Magnesiumsulfat 1 g i.m.** (296).

#### **7.4.2 Prophylaktische Möglichkeiten in der Schwangerschaft**

**Mittel der Wahl zur Migräneprophylaxe** in der Schwangerschaft sind **Magnesium**, die Betablocker **Metoprolol und Propranolol** sowie das TCA **Amitriptylin** (42,207,297). Die DGN empfiehlt Metoprolol, Magnesium und **nicht medikamentöse Verfahren** (Entspannungsübungen, Biofeedback, Akupunktur etc.) (94).

**Magnesiumcitrat p.o. 2x 300 mg** täglich ist als prophylaktische Anwendung unbedenklich. Auch **Riboflavin** und **CoEnzym Q10** können aufgrund der kaum vorhandenen Nebenwirkungen in der Schwangerschaft verwendet werden, abgesehen davon reduzieren Magnesium und CoEnzym Q10 zusätzlich das Risiko einer Präeklampsie. (296,297)

**Metoprolol** in der niedrigst möglich effektiven Dosis ist der Betablocker der ersten Wahl. Für alle Betablocker gilt, dass eine Einnahme im 1. Trimenon mit kardiovaskulären Defekten, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Neuralrohrdefekten assoziiert sein könnte. Um eine fetale bzw. neonatale Bradykardie, neonatale respiratorische Depression oder Hypoglykämie und eine verminderte Uteruskontraktilität zu vermeiden, sollten Betablocker 2-3 Tage vor der Geburt abgesetzt werden. (296,297)

Für **Amitriptylin 10-25 mg**, Mittel der zweiten Wahl, gibt es zwar in höherer Dosierung ( $\geq 50$  mg) Teratogenitätshinweise, diese sind jedoch ohne klaren kausalen Zusammenhang. Sicherheitshalber empfiehlt sich, auf eine Einnahme im 1. Trimenon zu verzichten. Auch 3-4 Wochen vor der Geburt sollte Amitriptylin wieder ausgeschlichen werden, um neonataler Benommenheit, Hyperexzitabilität und Trinkproblemen vorzubeugen. Die Einnahme von **Venlafaxin** ist unter Vorbehalt möglich. (296,297)

**Valproinsäure/Valproat** ist in der Schwangerschaft strengstens **kontraindiziert**, da ein **gesichertes teratogenes Risiko** (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, intrauteriner Fruchttod, Hypospadien, Klumpfuß, Herzfehler) besteht (302).

Von **Topiramate** in der Schwangerschaft sollte Abstand genommen werden, denn es ist wissenschaftlich belegt, dass dessen Einnahme in der Schwangerschaft, besonders im 1. Trimenon, mit einer **erhöhten Fehlbildungsrate** – z.B. 6-fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte – assoziiert ist (309).

Auch **Gabapentin** ist mit kongenitalen Malformationen (Herzfehler, Hypospadien) vergesellschaftet (302).

**Lisinopril** und **Candesartan** müssen nach Bekanntwerden einer Schwangerschaft sofort abgesetzt werden, da sämtliche Organsysteme des Fötus geschädigt werden, was bis hin zum intrauterinen Fruchttod führen kann.

**Mutterkraut** sollte in der Schwangerschaft gemieden werden, da es Kontraktionen des Uterus auslösen und in weiterer Folge zu einem erhöhten Abortusrisiko oder zu Frühgeburtlichkeit führen kann. Auch die Pestwurz wird aufgrund seiner potentiellen Hepatotoxizität nicht empfohlen. Unzureichende Erfahrung liegt auch für Metamizol und Flunarizin vor. (42,297)

**OnabotulinumtoxinA** kann aufgrund seiner großen Molekülgröße die Plazentaschranke nicht passieren (310). In einem Fallbericht wurde das in FDA-Kategorie C eingestufte BTX-A ohne Komplikationen bei einer schwangeren Frau mit therapierefraktärer Migräne ab der 18. SSW angewandt. Im Follow-Up nach sechseinhalb Jahren zeigte sich das Kind allgemein und neuromuskulär normal entwickelt. (311) Auch weitere Fallberichte bei anderen Erkrankungen berichten durchwegs von einer sicheren Anwendung. Aufgrund der

spärlichen Datenlage kann BTX-A nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen werden (310), ist im Ausnahmefall aber vertretbar (298).

## 7.5 Stillzeit

Etwas mehr als die Hälfte aller Frauen, die während der Schwangerschaft eine Erleichterung der Migränesymptomatik erfahren haben, müssen davon ausgehen, dass diese innerhalb eines Monats postpartum wieder ihre vorherige Ausprägung annimmt (298).

Neben der hormonellen Umstellung trägt sicherlich die ungünstige Triggersituation einen erheblichen Teil zur Migräneexazerbation bei, denn das Neugeborene kann sämtliche Tages- und Nachtrhythmen der Mutter, genauso wie Ernährungsgewohnheiten durcheinanderbringen, was in einem gesteigerten Stresslevel resultiert (298). Dem gegenüber steht der umstrittene angenommene protektive Effekt des Stillens auf den postpartalen Migräneverlauf, der möglicherweise auf einem stabilen Hormonstatus, durch die Laktationsamenorrhoe bedingt, beruht. In der prospektiven Studie von Kvisvik et al. (312) konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen der stillenden und flaschengebenden Population hinsichtlich des Wiederauftretens von Migräneattacken beobachtet werden. Hoshiyama et al. (301) hingegen stellten fest, ebenfalls prospektiv, dass stillende Frauen bis zu sechs Monate postpartum (71,1% vs. nicht stillende 95,5%) einen Vorteil hatten. Gesamt lag die Wiederkehrrate ein Jahr postpartum bei 87,5%, wobei diesmal mehr stillende als flaschengebende Frauen (91,7% vs. 81,3%) betroffen waren.

Umso wichtiger ist es auch in der Stillzeit, nichtmedikamentöse Behandlungsverfahren wie Entspannungstechniken und andere verhaltenstherapeutische Maßnahmen bereits zuvor erlernt zu haben und konsequent anzuwenden.

Manche Frauen entscheiden sich zugunsten des Babies auf eine medikamentöse Migränetherapie komplett zu verzichten oder gegen das Stillen, um die Migräneattacken adäquat kupieren zu können. Aber auch während der Stillzeit gibt es mehrere medikamentöse Möglichkeiten in der Migränetherapie. Zu beachten ist die Milchgängigkeit und die konsekutive Auswirkung des jeweiligen Medikaments auf den Säugling. (296) Die Sicherheit eines Medikaments für den Säugling wird in der RID, der relative infant dose (die relative Dosis des Säuglings (mg/kg) im Verhältnis zur relativen Dosis der Mutter (mg/kg)), angegeben. Eine Rate von unter 10% wird als sicher erachtet. Besondere Vorsicht sollte man bei Frühgeborenen und Neugeborenen bis zum ersten

Lebensmonat walten lassen, da in diesen Fällen der Metabolismus noch unterentwickelt sein könnte. Ab sieben Monaten ist die Clearance Rate der von Erwachsenen schon ähnlich. (297)

**Tabelle 24: Medikamentöse Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne in der Stillzeit. (42,296-298)**

<b>Akuttherapie</b>		<b>Prophylaxe</b>	
<b>Minimales Risiko</b>		<b>Minimales Risiko</b>	
<b>Paracetamol ≤1000 mg</b>	neben Ibuprofen Mittel der 1. Wahl	<b>Amitriptylin</b>	Mittel der Wahl, bislang keine Nebenwirkungen bei Kindern berichtet (RID 1,9-2,8%)
<b>Ibuprofen ≤800 mg</b>	neben Paracetamol Mittel der 1. Wahl. Keine relevante Belastung des Säuglings bei Tagesdosis ≤1600 mg, Ibuprofen ist auch für Neugeborene zugelassen.	<b>Propranolol</b>	weist in zahlreichen Studien unter den Betablockern das geringste Risiko für Neugeborene auf (RID 0,3-0,5%)
<b>Diclofenac ≤200 mg</b>	bisher keine Nebenwirkungen bei Säuglingen bekannt, Mittel der 2. Wahl unter NSAR		
<b>Metoclopramid</b>	geht in Muttermilch über, Einnahme einige Tage möglich		
<b>Sumatriptan</b>	bisher keine Unverträglichkeitsangaben, Einnahme nur nach strenger Indikation, evtl. Trinkpause für 8h		
<b>Benefit &gt; Risiko</b>		<b>Benefit &gt; Risiko</b>	
<b>Naproxen ≤1000 mg</b>	geringe Erfahrungswerte, neben Diclofenac Mittel der 2. Wahl unter NSAR	<b>Metoprolol ≤200 mg</b>	Betablocker der 2. Wahl, in Einzelfällen Bradykardie bei Säuglingen (RID 1,4%)
<b>Eletriptan</b>	-	<b>Venlafaxin</b>	(RID 6,8-8,1%)
		<b>Topiramate</b>	unter Monotherapie und guter Beobachtung Stillen möglich (RID 10-24,5%)
		<b>Valproat</b>	unter Monotherapie und guter Beobachtung Stillen möglich (RID 0,9-5,6%)

Akuttherapie		Prophylaxe	
Vorsicht		Benefit > Risiko	
<b>ASS ≤1000 mg</b>	gelegentliche Einnahme bis 1,5 g/Tag vertretbar, regelmäßige Einnahme >300 mg/Tag nicht akzeptabel; Risiko eines Reye's Syndrom	<b>Gabapentin</b>	-
FDA Kategorie X		Unbedenklich	
<b>Dihydroergotamin</b>	negative Auswirkungen auf Säugling, inhibitorischer Effekt auf Prolaktin	<b>Magnesium 600 mg</b>	unbedenklich

Eine unzureichende Datenlage gibt es für Almotriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan und Zolmitriptan und Candesartan, Lisinopril und OnabotulinumtoxinA (296).

Es gibt auch zwei Datenbanken im Internet, TOXNET (313) und Embryotox (314), welche laufend Informationen über die Anwendung vieler möglicher Wirkstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit sammeln und die Auswertungen frei zur Verfügung stellen. Auch die Seite Medication & Mother's Milk Online (315) gibt Auskunft über medikamentöse Möglichkeiten während der Stillzeit.

### 7.5.1 Akuttherapeutische Möglichkeiten in der Stillzeit

**Ibuprofen** und **Paracetamol** sind Mittel erster Wahl. Beide Wirkstoffe gehen nur zu einem geringen Anteil in die Muttermilch über und es ist keine Veränderung im Stillrhythmus (Trinkpause, Abpumpen und Verwerfen der Muttermilch) notwendig. Paracetamol wird außerdem Neugeborenen aller Altersklassen, Ibuprofen ab sechs Monate aus antipyretischer Indikation verabreicht. (297,298)

Zu **Diclofenac** und **Naproxen** liegen noch nicht so viele Erfahrungswerte auf, diese Wirkstoffe können aber als Mittel der zweiten Wahl eingenommen werden (298).

**ASS** sollte nicht eingenommen werden, wenn nur gelegentlich als Notfallsmedikament, da das potentielle Risiko der Entwicklung eines Reye's Syndrom besteht (297,298).

Bezüglich der Triptane gibt es geringe Evidenz zu Sumatriptan und Eletriptan. **Sumatriptan s.c.** weist eine RID von 3,5% auf, ist also von diesem Standpunkt aus

vertretbar. **Eletriptan** könnte aufgrund seiner höheren Plasmaproteinbindung und daraus resultierender niedrigerer Milchgängigkeit (RID 0,2%) noch sicherer sein. Bei beiden Medikamenten wurden bei fünf bzw. acht Frauen und deren Kindern keine negativen Effekte beobachtet, zu anderen Triptanen liegen bislang keine Daten vor. Manche Autoren schlagen eine Trinkpause von 8-12 Stunden nach Triptaneinnahme vor, Amundsen et al. hingegen plädieren dafür, dass weiter gestillt werden kann, sobald die Mutter wieder dazu in der Lage ist. (297,298)

**Metoclopramid** hat eine RID von 4,7-14,3%, gelegentliche Einzeldosen gelten als unbedenklich (298).

**Dihydroergotamin** ist in der Stillzeit kontraindiziert, nicht nur wegen seiner negativen Auswirkungen auf das Neugeborene, sondern auch wegen seines inhibitorischen Effekts auf Prolaktin. Zu Opiaten sollte ebenfalls Abstand genommen werden. (298)

### 7.5.2 Prophylaktische Möglichkeiten während der Stillzeit

Wenn möglich, soll auf eine **medikamentöse Prophylaxe** während der Stillzeit verzichtet werden. Bevorzugte Wirkstoffe sind *Magnesium* und die *Betablocker Propranolol und Metoprolol*. Wird damit kein Erfolg erzielt, kann ein Therapieversuch mit *Amitriptylin* erfolgen. Auch wenn darüber berichtet wurde, dass *Valproat* und Stillen unter guter Beobachtung kompatibel ist, sollte Valproat nur als Ultima Ratio zum Einsatz kommen. (207)

Unter den Betablockern empfiehlt sich **Propranolol** (RID 0,3-0-5%), gefolgt von **Metoprolol** (RID 1,4%). Aufgrund der niedrigen RID ist keine negative Auswirkung auf das Baby zu erwarten, auf mögliche Symptome wie Bradykardie und Hypoglykämie des Babies sollte aber trotzdem geachtet werden. (298)

Unter den Antikonvulsiva liegen Daten zu Valproat und Topiramamat vor. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von **Valproat** (RID 0,9-5,6%) ist die Milchgängigkeit so gering, dass Stillen unter Valproat möglich ist. Die Angaben der RID von **Topiramamat** reichen von 3-24,5%. Unter beiden Wirkstoffen wurden keine Nebenwirkungen unter den Säuglingen beobachtet, daher wird Stillen und die Einnahme von Valproat oder Topiramamat als kompatibel erachtet. (297,298)

Amitriptylin und Venlafaxin können aus der Gruppe der Antidepressiva in Betracht gezogen werden. Dabei wird **Amitriptylin** (RID 1,9-2,8%) als Mittel erster Wahl in möglichst niedriger Dosierung (10-25 mg) empfohlen, es gibt soweit keine Berichte über Nebenwirkungen bei gestillten Kindern. (296,298)

**Magnesium** und **Riboflavin** können bedenkenlos in der Stillzeit eingenommen werden (298).

Die CHS empfiehlt Magnesium, Propranolol, Metoprolol, Nadolol und Amitriptylin zur Migräneprophylaxe während der Stillzeit (207).

## **7.6 Menopause und Hormonersatztherapie**

Die weitläufige Meinung, dass im Vergleich zur reproduktiven Phase perimenstruell eine Verschlechterung des Migräneverlaufs und postmenopausal mit einer Verbesserung zu rechnen ist, ist nicht ganz korrekt. Gesammelte Daten mehrerer populationsbezogener Studien spiegeln diese Daten wieder, wohingegen in Kopfschmerzkliniken postmenopausal der größte Prozentsatz an gesteigerten Migräneattacken verzeichnet wurde. Die postmenopausale Prävalenz wird in der Literatur mit 10-29% angegeben. (316) Immerhin 8-13% der Frauen geben an, während der Perimenopause erstmals unter Migräneattacken zu leiden (283). Bezüglich der Kopfschmerzintensität werden perimenopausal vermehrt schwerere Kopfschmerzen angegeben, im Gegensatz zur postmenopausalen Phase (317).

Martin et al. (318) eruierten erstmals 2016 die Prävalenz des prämenopausalen, perimenopausalen und postmenopausalen hochfrequenten ( $\geq 10$  Tage/Monat) Kopfschmerzes unter Migränepatientinnen. Diese betrug jeweils 8%, 12,2% und 12%, wobei die Prävalenz im Übergang von Perimenopause auf Postmenopause mit 13,1% am höchsten war. Diese Daten stimmen mit vorherigen Studienergebnissen überein, welche von einer Migräneverschlimmerung perimenopausal berichten, stellen die generell angenommene postmenopausale Verbesserung allerdings infrage.

Weiters wird angenommen, dass Frauen, die vor der Menopause unter PMS (prämenstruelles Syndrom) oder unter einer MAM leiden, eher dazu tendieren, im menopausalen Übergang (frühe und späte Phase der Perimenopause) eine

Verschlimmerung der Kopfschmerzen zu erfahren. (283,316) PMS in der Anamnese kann unter Vorbehalt als Vorbote für die Entwicklung einer menopausalen Migräne und belastender klimakterischer Symptome gedeutet werden, begründet wird dies mit einer vermuteten ausgeprägteren Hormonsensitivität (319).

Fluktuieren die Östrogen- und Progesteronkonzentrationen während der Prämenopause noch regelmäßig, ist in der Perimenopause, auch menopausaler Übergang, ein Anstieg von Östrogen und Abfall von Progesteron und noch größeren Hormonfluktuationen zu beobachten als im regulären Menstruationszyklus, um dann in der Postmenopause in einer sehr geringen Östrogen- und Progesteronkonzentration zu sistieren, die Fluktuationen sind nur mehr minimal ausgeprägt. Man könnte auch von einer hormonellen Stabilität sprechen, was sich theoretisch positiv auf den Migräneverlauf auswirken sollte. (316,318) Doch auch in der späten perimenopausalen und frühen postmenopausalen Phase kann der konstante Östrogenentzug Migräneattacken triggern (319), ebenso gelten die Progesteronschwankungen als provokativ (317). Außerdem wurde beobachtet, dass je langsamer die hormonellen Veränderungen während der Perimenopause stattfanden, desto eher mit einer Migräneverbesserung zu rechnen war (316).

Eine natürliche Menopause weist im Vergleich zur chirurgisch herbeigeführten eine geringere Migräneinzidenz auf (316). Zwei Drittel der Frauen berichten über eine Verbesserung der Migräne nach einem spontanen Wechsel, wohingegen sich bei zwei Drittel der Frauen nach einer chirurgischen Menopause (durch Ovariectomie) die Migräne verschlimmert. Die frühere Annahme, die Ovariectomie wäre eine präventive Maßnahme in der Perimenopause, hat sich somit erübrigt und ist obsolet. Eine pharmakologische Ovariectomie durch Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten kombiniert mit einer Östrogen-Ersatztherapie kann die Kopfschmerzintensität, nicht aber die –frequenz verbessern. (283)

Der Einfluss einer **Hormonersatztherapie (HRT, hormone replacement therapy)** auf den Migräneverlauf wurde eingehend untersucht, die Ergebnisse dazu sind widersprüchlich. Der Großteil der Studien gibt an, dass sich der Migräneverlauf postmenopausal unter HRT (zyklisch als auch kontinuierlich) verschlechtert, andere Studien berichten hingegen von einer Verbesserung bzw. keiner Veränderung. (283,316)

Für Frauen, die verfrüht in den Wechsel kommen und/oder postmenopausal sehr mit klimakterischen Symptomen zu kämpfen haben, ist oftmals eine HRT indiziert, genauso wie für Frauen, die perimenstruell von großen Hormonschwankungen und den damit assoziierten vermehrt auftretenden Migräneattacken betroffen sind. Die HRT bietet in diesem Fall eine mögliche Option, so eine Stabilisierung der Hormonschwankungen wiederherzustellen. (283,316)

Um das Auftreten von Migräneattacken zu verhindern, indem ein plötzlicher Östrogenabfall umgangen wird, sollte die HRT kontinuierlich verabreicht werden. Dazu bieten sich östrogenhaltige Gels oder Pflaster an, welche im Vergleich zur oralen Applikation den Vorteil der kontinuierlichen Abgabe haben und so transdermal einen konstanten Hormonspiegel halten können. Im Falle einer Migräneexazerbation, besonders bei Migräne mit Aura, empfiehlt es sich die HRT abzusetzen, wenn eine Dosisreduktion zu keiner Verbesserung geführt hat. (283,316) Auch die zusätzliche kontinuierliche Gabe von Progesteron zur Vorbeugung einer atypischen endometrialen Hyperplasie kann von Nöten sein, wenn der Uterus noch vorhanden ist (319).

Die Migräne per se stellt keine Kontraindikation für eine HRT dar (316). Vorsicht ist geboten, wenn unter HRT erstmals eine Migräne mit Aura auftritt. In diesem Fall sollten differentialdiagnostisch eine TIA oder andere thromboembolische Ereignisse ausgeschlossen und bei wiederkehrender oder sich verschlimmernder Aura die HRT abgesetzt werden (319).

Bei der Migräne mit Aura gilt es vor allem, das in der Literatur diskutierte 2-fach erhöhte **Risiko** einen **ischämischen Schlaganfall** zu erleiden, zu beachten, das Spector et al. (320) in ihrer Metaanalyse 2010 ermittelten. Eine aktuelle Metaanalyse von Hu et al. (321) kam zu einem ähnlichen Ergebnis (1,5-fach erhöhtes Risiko für ischämischen Schlaganfall). Eine Assoziation zwischen Migräne und einem hämorrhagischen Schlaganfall besteht nicht. Auch Sacco et al. beschreiben in ihrer Metaanalyse 2015 (322) ein generell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, insbesondere Schlaganfall, für Migräneerkrankte, besonders für die Migräne mit Aura.

Ansonsten richten sich die **Therapieoptionen** in dieser Lebensphase der Frau nach den üblichen Richtlinien in der Akuttherapie und Prophylaxe. Solange noch eine Menstruation besteht, bieten sich die therapeutischen Empfehlungen der MAM (siehe Kapitel 7.1.5) an. *Gabapentin*, *Fluoxetin* und *Venlafaxin* besitzen neben einem migräneprophylaktischen Effekt auch eine positive Wirkung auf klimakterische Symptome. (317)

## 7.7 Brustkrebs

Brustkrebs ist das am häufigsten auftretende Malignom in der weiblichen Bevölkerung. Nicht nur für die Migränepathophysiologie, auch für die Entstehung eines Mammacarcinoms spielen hormonelle Grundlagen, Östrogen und Progesteron, eine tragende Rolle. So stellte sich die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen der Inzidenz des Mammacarcinoms und einer Migräneanamnese bestehen könnte. Mathes et al. (323) fanden 2008 erstmals in einer Fall-Kontroll-Studie eine umgekehrt proportionale Assoziation zwischen einer Migräneerkrankung in der Anamnese von postmenopausalen Frauen und des Auftretens von Mammacarcinomen, insbesondere duktalem und lobulärem hormonrezeptor-positivem (ER<sup>+</sup>/PR<sup>+</sup>, Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor) Tumoren.

Wu et al. (324) untersuchten kürzlich im Jahre 2016 in einer Metaanalyse die in mittlerweile einigen Studien beschriebenen **Korrelation von Migräne und Brustkrebs** und es bestätigte sich ein statistisch signifikanter **reziproker Zusammenhang**. Frauen, die in ihrem Leben bisher an Migräne gelitten haben oder leiden, haben also ein geringeres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Davon betroffen sind das duktales und lobuläres ER<sup>+</sup>/PR<sup>+</sup>-Mammacarcinom. Anzumerken ist, dass sich diese Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien ergeben (324), in Kohortenstudien ergab sich ein anderes Ergebnis. Wurde in früheren Studien von einer Brustkrebsrisikoreduktion von 11-33% berichtet, so fanden Winter et al. in ihrer prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahre 2013 (325) keine statistisch signifikante Assoziation, ebenso in einer Metaanalyse von 2014 (326) mit anderen Kohortenstudien.

In der Studie von Shi et al. (327) wurden zusätzlich die Subgruppen MAM und nicht-MAM gesondert betrachtet. Dabei konnte festgestellt werden, dass im Zusammenhang mit der MAM ein erniedrigtes Brustkrebsrisiko für ER<sup>+</sup>/PR<sup>+</sup>-Tumore zu verzeichnen war, während bei der nicht-MAM das Risiko für ER<sup>-</sup>/PR<sup>-</sup>-Mammatumore erhöht war. Diese Ergebnisse müssen in weiteren Studien allerdings noch bestätigt werden.

Bezüglich der **pathophysiologischen Hintergründe** dieser Korrelation wird spekuliert, dass **Östrogen** und **Serotonin** dafür verantwortlich sind. Vermehrt erhöhte Östrogenkonzentrationen stellen ein Risiko für die Entwicklung eines Brustkrebses dar, von einem vorübergehenden Östrogenabfall wird angenommen, dass dieser eine Migräneattacke auslösen kann. Weiters nimmt man an, dass Frauen mit höheren Östrogenspiegeln weniger oft Fluktuationen bzgl. ausgesetzt sind. Hohe

Serotoninkonzentrationen sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert, wohingegen niedrige Serotoninkonzentrationen zu einer gesteigerten Migränefrequenz beitragen.

Abgesehen von hormonellen Ursachen trägt sicherlich auch der triggerbedingte risikogeminderte Lifestyle von Migränepatientinnen zu einem erniedrigten Brustkrebsrisiko bei, da diese Frauen z.B. tendenziell eher auf Alkohol und Nikotin verzichten und sich auch mehr mit ihrer Ernährung auseinandersetzen (müssen).

Zusätzlich wird der Einnahme von NSAR ein protektiver Effekt in der Brustkrebsentstehung zugeschrieben. Da diese zur Migräneattackenkupierung häufig eingenommen werden, könnte auch hierzu ein Zusammenhang bestehen. (324)

Da die Literatur sich nach wie vor uneins über einen möglichen Zusammenhang einer Migräneerkrankung und einer Brustkrebsrisikoreduktion ist, bleibt abzuwarten, was neuere Forschungsergebnisse zu Tage bringen, denn einige Aspekte in der Beziehung von Migräne und Brustkrebs sind bislang unbeleuchtet.

## 8 Zukunftsaussichten

Neben den bereits etablierten Therapiemöglichkeiten in der akuten und prophylaktischen Migränetherapie besteht trotzdem ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen, da viele PatientInnen mit der Effektivität der vorhandenen Wirkstoffen unzufrieden sind oder diese schlecht vertragen.

Es wird einerseits intensiv an nicht-invasiven und invasiven neuromodulierenden Behandlungsverfahren geforscht, deren Einsatz aber bislang großteils nur für klinische Studien empfohlen werden kann. Andererseits befinden sich einige medikamentöse Substanzen in Erprobung. Zu den vielversprechendsten zählen die CGRP-Antagonisten, monoklonale CGRP-Antikörper und ein 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoragonist. Vor allem die monoklonalen CGRP-Antikörper stellen einen komplett neuen Ansatz in der Migränetherapie dar. (328)

### 8.1 Neuromodulierende Behandlungsverfahren

Unter Neuromodulation versteht man eine Veränderung der neuronalen Aktivität mittels zielgerichteter elektrischer Stimulation oder der Verabreichung chemischer Wirkstoffe. Sind wie im Falle der Migräne abweichende neuronale Aktivierungsmuster vorhanden, können neuromodulierende Therapiemaßnahmen zu einer Wiederherstellung der „normalen“ Funktionalität führen oder Symptome lindern. (329)

Neuromodulierende Behandlungsansätze sind für PatientInnen gedacht, welche unter refraktärer chronischer Migräne leiden, prophylaktische Medikamente nicht vertragen oder Kontraindikationen für jene aufweisen. Prinzipiell unterscheidet man zwischen invasiven und nicht invasiven Methoden. (328)

**Tabelle 25: Neuromodulierende Behandlungsverfahren in der Migränetherapie. (328,330)**

Behandlungsverfahren	Indikation	aktueller Entwicklungsstand	Wirksamkeit
<b>Nicht invasive Neurostimulation</b>			
<b>Transkranielle Magnetstimulation (TMS)</b> (z.B. mit Spring TMS®)	Akuttherapie (single pulse TMS)	Phase 3 Studie NCT02122744 abgeschlossen	noch keine klare Empfehlung möglich, evtl. besonders bei Migräne mit Aura wirksam
	Prophylaxe (repetitive TMS)		

Behandlungsverfahren	Indikation	aktueller Entwicklungsstand	Wirksamkeit
<b>Transkutane Stimulation des N. vagus</b> (z.B. mit GammaCore® oder Nemos®)	Akuttherapie Prophylaxe	Pilotstudie NCT01667250 abgeschlossen, RCT NCT02686034 in Rekrutierungsphase	Anwendung innerhalb klinischer Studien empfohlen
<b>Transkutane Stimulation des N. supraorbitalis</b> (z.B. mit Cefaly®)	Akuttherapie Prophylaxe	Offene Studie NCT02342743 abgeschlossen, Phase 1 Studie NCT02411513 abgeschlossen	moderate Wirksamkeit
<b>Transkranielle Gleichstromstimulation</b>	Prophylaxe	mehrere Studien abgeschlossen oder in Rekrutierungsphase	derzeit keine Empfehlung möglich
<b>Invasive Neurostimulation</b>			
<b>Stimulation des Ggl. Sphenopalatinum</b> (Infiltration oder implantierter Neurostimulator)	Akuttherapie Prophylaxe	RCT NCT01540799 laufend, NCT01294046 abgeschlossen	momentan keine Empfehlung möglich, Datenlage insuffizient
<b>N.-occipitalis-Stimulation</b>	Prophylaxe chronischer Migräne	RCT NCT01775735 laufend	momentan keine Empfehlung möglich, Datenlage widersprüchlich

### 8.1.1 Nicht invasive Neurostimulation

Zentral wirksame nicht invasive neuromodulierende Methoden sind die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDSC), peripher wirksame nicht invasive neuromodulierende Methoden umfassen die Stimulation des N. vagus und des N. supraorbitalis (331).

Nicht invasive Methoden sind insbesondere wegen ihrer geringen Nebenwirkungen attraktiv. Die Kombination mit herkömmlicher Medikation ist möglich und muss noch genauer untersucht werden. (332)

#### 8.1.1.1 Transkranielle Magnetstimulation

Über die Generation elektromagnetischer Impulse moduliert die transkranielle Magnetstimulation (TMS) über den Skalp übertragen Aktivitätsveränderungen der corticalen Neurone (Depolarisation oder Hyperpolarisation). Dabei führt eine niedrige Frequenz (z.B. 1 Hertz (Hz)) zu einer Inhibition und eine hochfrequente Stimulation (>5 Hz) zu einer Exzitation der betroffenen Neurone. Weiters müssen Parameter wie

Stimulationsort, Dauer und Häufigkeit ausgewählt werden. Zusätzlich unterscheidet man zwischen der **single pulse TMS (sTMS)** mit einzeln applizierten Impulsen und der **repetitiven TMS (rTMS)**.

Der theoretische Hintergrund der therapeutischen Anwendung der TMS in der Migränebehandlung resultiert aus der Beobachtung, dass bei Tieren und auch Menschen dadurch die CSD, pathophysiologisches Korrelat zur Migräneaura, unterdrückt und die corticale Hyperexzitabilität, die man von MigränepatientInnen annimmt, beeinflusst werden kann. Aber auch PatientInnen mit Migräne ohne Aura können von der TMS profitieren, da die Möglichkeit einer klinisch stummen Aura besteht. (42,108)

Andreou et al. (333) beleuchteten erstmals in einer aktuellen Studie den Einfluss der TMS auf corticale und trigeminothalamische Mechanismen. Es wurde demonstriert, dass TMS sowohl eine mechanisch als auch chemisch induzierte CSD inhibieren kann.

In der **Akuttherapie** werden die Impulse mittels sTMS occipital verabreicht und bewirken so eine Depolarisation, zur **prophylaktischen Therapie** gelangt die rTMS und kann die Plastizität des Neocortex modulieren, entweder inhibierend über LF-rTMS (low frequency-rTMS) oder exzitatorisch über HF-rTMS (high-frequency-rTMS) (331).

Lipton et al. (334) belegten in einer großen RCT bei Migräne mit Aura, dass die sTMS über dem occipitalen Cortex, während der Auraphase oder zu Beginn der Kopfschmerzphase eingesetzt, bei 39% Kopfschmerzfreiheit nach 2h im Vergleich zu 22% bei der Sham-Stimulation erzielt, womit der Unterschied signifikant ist. Auch die prolongierte Schmerzfreiheit nach 24h und 48h war in der TMS-Gruppe höher. Die Einnahme von medikamentöser prophylaktischer Medikation schien das Outcome nicht zu beeinflussen.

HF-rTMS wurde über dem dorsolateralen präfrontalen Cortex in einer kleinen Studienpopulation zur Migräneprophylaxe getestet, bei sechs von elf PatientInnen mit chronischer und episodischer Migräne reduzierten sich die Attackenhäufigkeit, die Kopfschmerzintensität und der Bedarf an Akutmedikation signifikant (335).

LF-rTMS über dem Vertex appliziert ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe (336).

HF-rTMS über dem primären motorischen Cortex brachte in einer aktuelleren RCT eine signifikante Reduktion der Migränefrequenz und –intensität (337). Dieselben Autoren

untersuchten in einer Folgestudie die Rolle von  $\beta$ -Endorphin nach TMS und kamen zu dem Schluss, dass unabhängig von der Intervention (Sham oder TMS) ein  $\beta$ -Endorphin-Spiegel von über 4 ng/ml mit einer Kopfschmerzerleichterung assoziiert ist. Dies würde auch die hohe Placeborate (33,3%) der vorigen Studie erklären. Die Rate der Kopfschmerzerleichterung in der TMS-Gruppe betrug 78,7%. (338)

Im Vergleich von BTX-A und HF-rTMS über dem primären motorischen Cortex zur Prävention chronischer Migräne zeigte sich ein ähnlicher Effekt beider Methoden, TMS war aber weniger nachhaltig (339).

Der *Cerena Transcranial Magnetic Stimulator*<sup>®</sup>, ein tragbares Gerät, wurde 2013 von der FDA für die Indikation Migräne mit Aura zugelassen, ist aber für PatientInnen aufgrund seiner Größe nicht erhältlich. Ein kleineres Gerät, der *Spring TMS*<sup>®</sup>, wurde ebenfalls von der FDA für dieselbe Indikation zugelassen. Die Anwendung sollte in 24h höchstens einmal erfolgen und ist kontraindiziert für PatientInnen, welche magnetisches Material im Kopf- und Halsbereich oder Oberkörper tragen, einen Schrittmacher oder Hirnstimulatoren oder ähnliches haben oder an Epilepsie leiden bzw. Anfallsleiden in der familiären Anamnese bestehen. (99)

Die TMS ist in ihrer Anwendung sicher und wird gut vertragen, es wurden keine schweren Nebenwirkungen erfasst; EpilepsiepatientInnen dürfen keine TMS-Behandlungen erhalten, da bei dieser PatientInnengruppe vermehrt Anfälle auftreten können. PatientInnen mit subcorticalen Läsionen oder anderen neurologischen Störungen erlitten aber keine konsekutiven Anfälle. In zwei Fallberichten von schwangeren Patientinnen gab es keine Auffälligkeiten bei Mutter und Kind. (340)

Zum jetzigen Zeitpunkt kann aufgrund der widersprüchlichen Studienlage keine klare Empfehlung für oder gegen den routinemäßigen Einsatz der TMS in der Migränetherapie gegeben werden. Es bedarf weiterer größerer sham-kontrollierter Studien, um definitive Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit der TMS ziehen zu können, auch wenn Hinweise in eine erfolgreiche Aussicht gegeben sind. (108,328)

In einer laufenden Studie (NCT02357381) wird die präventive Wirksamkeit des SpringTMS-Geräts evaluiert (341). Eine weitere bereits abgeschlossene Studie (NCT02122744) wird neues Licht auf die Wirksamkeit der rTMS bei chronischer Migräne werfen (342).

### **8.1.1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation**

Transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) moduliert über die Beeinflussung des Ruhepotentials mittels schwachen Gleichstroms die corticale Exzitabilität. Kathoden wirken inhibitorisch und Anoden exzitatorisch. Eine Stimulation über letzteres kann auch die Lichtempfindlichkeit senken.

In bisherigen Studien mit Kathoden über dem visuellen Cortex wurde kein wesentlicher Unterschied zwischen tDCS und Sham-Stimulation gefunden. Mit anodaler tDCS über dem Occiput hingegen wurde eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz erreicht.

Die tDCS hat gegenüber der rTMS den Vorteil, dass das Gerät dazu portabel, günstiger und benutzerfreundlicher ist. (108,331)

Einige Studien zur Anwendung der tDCS in der Therapie akuter und chronischer Migräne sowie zu deren Prophylaxe befinden sich in der Rekrutierungsphase oder sind bereits abgeschlossen (330).

### **8.1.1.3 Stimulation des N. vagus**

Es handelt sich um eine nicht-invasive, periphere, neuromodulierende Methode zur **Akuttherapie und Prophylaxe episodischer Migräne**. Die Idee zur Anwendung der transkutanen N. vagus Stimulation (tVNS) zur Behandlung der Migräne ergab sich zufällig aus der Beobachtung, dass bei PatientInnen, die aufgrund schwer zu bewältigender Epilepsie oder Depressionen mit implantierten N.-vagus-Stimulatoren therapiert wurden, eine Besserung der begleitenden Migränesymptomatik auftrat. (328,331)

Hypothesen zu pathophysiologischen Hintergründen der Mechanismen der tVNS in der Migräne stützen sich auf tierexperimentelle Studien. Es wird angenommen, dass afferente Verbindungen des N. vagus und des Ncl. spinalis nervi trigemini dort über eine Glutamatreduktion in weiterer Folge die neuronale Aktivität unterdrücken. Dies resultiert in einem ascendierenden antinozizeptiven Effekt des N. vagus auf den TCK. (331)

In einer aktuellen Studie am Rattenmodell konnte erstmalig gezeigt werden, dass die Wirksamkeit der tVNS mit einer mehr als doppelten Erhöhung der Schwelle zur Auslösung einer CSD einhergeht und auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit wurde gedrosselt. Der Wirkeintritt erfolgte nach 30 min und hielt 3h an. Dabei war die nicht-invasive Methode gleich effektiv wie die invasive. In vorhergehenden Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass die VNS den NTS, den LC und die dorsalen Raphe-Kerne aktiviert. (343)

Ein cervikaler nicht-invasiver N-vagus-Stimulator (*GammaCore*<sup>®</sup>) wurde in den USA entwickelt. Am Hals angesetzt wird über elektrischen Strom der cervikale Teil des N. vagus gereizt. Die Amplitude ist nicht hoch genug, um die efferenten Nervenfasern des N. vagus zu stimulieren. (42,328)

Goadsby et al. fanden in einer offenen Studie zur Unterbrechung einer akuten Migräneattacke bei MigränepatientInnen mit und ohne Aura, dass tVNS über dem rechten N. vagus für 90 Sekunden im Abstand von 15 min appliziert bei 22% bzw. 43% mit vorherigen moderaten bzw. schweren Kopfschmerzen Schmerzfreiheit bzw. Schmerzmilderung nach 2h brachte, nach milden Kopfschmerzen waren 38% schmerzfrei. Dies entspricht einer ähnlichen Wirksamkeit wie der von Triptanen oder NSAR. Bezüglich der Nebenwirkungen wurde von transientser Rötung, Heiserkeit und Halszucken und ansonsten guter Verträglichkeit berichtet. (344)

Barbanti et al. ermittelten in einer weiteren offenen Studie bei PatientInnen mit hochfrequenter episodischer und chronischer Migräne bei einer tVNS Applikation von 120 Sekunden im Abstand von 3 min für 39,6% Schmerzfreiheit und 64,6% Schmerzerleichterung nach 2h. PatientInnen mit einer Kopfschmerzfrequenz von <14 Tagen pro Monat sprachen besser auf die Therapie an als jene, die unter hochfrequenter Migräne litten. (345)

Silberstein et al. wiesen in ihrer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit PatientInnen mit chronischer Migräne nach, dass die Reduktion der Kopfschmerztage im Kontrollgruppenvergleich nach zwei Monaten nicht signifikant war, sehr wohl aber im Follow-Up nach acht Monaten. Über einen Zeitraum von zwei Monaten wurde tVNS 3x täglich für 2 min unilateral am Hals appliziert. (346)

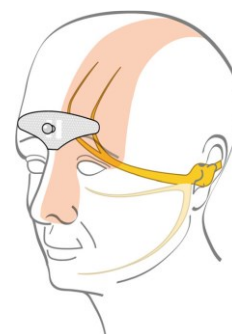
Straube et al. stimulierten den Ramus auricularis nervi vagi über eine spezielle Ohrelektrode (*Nemos*<sup>®</sup>), um einen prophylaktischen Effekt auf den Verlauf chronischer Migräne zu erzielen. Die Applikation erfolgte 4x am Tag für 1h über drei Monate. In der PatientInnengruppe, die eine Stimulation mit 1 Hz erhielt, erreichten 29,4% eine 50%-ige Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat; im Gegensatz zu 13,3% in der 25 Hz Gruppe. Die Anwendungsmethode wurde gut vertragen und offenbarte sich als sicher und effektiv in der Prävention chronischer Migräne, die Wirkstärke ist mit der von Topiramate oder BTX-A vergleichbar. (347)

Anhand der bisherigen Studienlage kann man folgern, dass sich die tVNS sowohl zur akuten als auch zur prophylaktischen Therapie eignen kann und dass großangelegte Sham-kontrollierte Studien von Nöten sind. Unklar ist noch, wie genau diese Methode angewandt werden muss, um das bestmögliche Outcome zu erzielen.

Eine Studie (NCT01667250) zum präventiven Einsatz wurde soeben abgeschlossen (348), eine weitere Studie (NCT02686034) zur Akuttherapie befindet sich in der Rekrutierungsphase (349).

#### 8.1.1.4 Stimulation des N. supraorbitalis

Transkranielle supraorbitale Neurostimulation (tSNS) ist eine weitere nicht-invasive, periphere, neuromodulierende Methode zur **Prophylaxe episodischer Migräne**. Dabei wird über wiederverwendbare, auf der Stirn platzierte Elektroden leichter elektrischer Strom an die Endäste des N. trigeminus (N. supraorbitalis, N. supratrochlearis) abgegeben. Täglich für 20 min angewendet bringt diese Methode positive Effekte für den Krankheitsverlauf. Das von der FDA zugelassene Gerät dafür heißt *Cefaly*<sup>®</sup> und ist in den USA und Europa erhältlich. (328,331,350)



**Abbildung 26:**  
**Platzierung der tSNS-Elektrode.**

Übernommen von  
Magis et al. 2013  
(351).

Die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von tSNS wurde in zwei RCTs bestätigt (351,352). Es wurde eine Reduktion der Kopfschmerztage, der Attackenfrequenz und des Bedarfs an Akutmedikation festgestellt. Leichte und vorübergehende Nebenwirkungen wurden von 4,3% der ProbandInnen angegeben. Bei korrekter Anwendung waren die ProbandInnen mit der Behandlungsmethode zufrieden.

In einem Nachtrag wurde erwähnt, dass das Ansprechen auf die tSNS direkt mit der Migränefrequenz korrelierte, also dürften PatientInnen mit einer hohen Attackenfrequenz eher von dieser Behandlungsmethode profitieren (353).

Eine Studie (NCT02342743) zur Prävention chronischer Migräne mit tSNS wurde kürzlich abgeschlossen (354), ebenso eine Studie (NCT02411513) zur Wirksamkeit der tSNS in der Akuttherapie (355).

#### 8.1.1.5 Transkutane Nervenstimulation

Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), ein Verfahren bei dem mittels Elektroden elektrische Impulse über die Haut appliziert werden, wird seit vielen Jahren in

der Schmerztherapie angewandt. Durch die Reizung von A $\beta$ -Fasern peripherer Nerven werden u.a. eine Schmerzhemmung auf Rückenmarksebene und eine Aktivierung deszendierender inhibitorischer Kontrollzentren erreicht.

Auch wenn individuelle Behandlungserfolge stattfinden, so gibt es in der Literatur keinen Wirksamkeitsnachweis zur TENS in der Kopfschmerztherapie. (42)

## **8.1.2 Invasive Neurostimulation**

Die Möglichkeit zur Therapie mit invasiven neuromodulierenden Methoden wie der Stimulation des Ggl. sphenopalatinum oder des N. occipitalis sollte nur bei PatientInnen mit therapierefraktärer chronischer Migräne im Rahmen klinischer Studien in Betracht gezogen werden. In erster Linie werden diese Verfahren zur Behandlung des Cluster Headache angewandt und erforscht. (328,329)

Minimal invasive Methoden umfassen Nervenblockaden und Infiltrationen (356).

### **8.1.2.1 Stimulation des Ggl. sphenopalatinum**

Das Ggl. sphenopalatinum (auch: Ggl. pterygopalatinum) erhält parasympathische Fasern aus dem Ncl. salivatorius superius, innerviert die Meningen, die Konjunktiva und die Tränendrüsen und ist mit dem trigeminovaskulären System vergesellschaftet. Es induziert die neurogene Entzündung und eine Vasodilatation. (108,328)

Über den infrazygomatischen oder intranasalen Zugang (percutan oder transoral) kann das Ggl. sphenopalatinum manipuliert werden, entweder mittels einer **Nervenblockade** durch Infiltration mit einem Lokalanästhetikum oder mittels einer **Neurostimulatorimplantation**. Von besonderer Bedeutung ist hier bei letzterer Technik die korrekte Lage der Stimulationsnadel und der Elektrode, um eine Beendigung der Migräneattacke erzielen zu können. Außerdem wurde festgestellt, dass das klinische Ansprechen von den gereizten Ästen des Ggl. sphenopalatinum abhängt. Werden die Rami nasales stimuliert, ist das Outcome besser.

Als zugrunde liegender Wirkmechanismus dieser Methoden wird eine Inhibition der parasympathischen Überaktivierung angenommen, indem die postganglionären Neurone inhibiert werden. (108)

Eine Pilotstudie von Tepper et al. (357), in der PatientInnen mit refraktärem Migränekopfschmerz eine elektrische Stimulation des Ggl. sphenopalatinum erhielten, gab Anlass zur weiteren Forschung. Immerhin zwei von elf PatientInnen waren nach 3 min

komplett schmerzfrei, drei berichteten von einer Schmerzlinderung. Die restlichen sprachen nicht auf die Therapie an. Als Grund dafür wird u.a. eine suboptimale Platzierung der Stimulationselektrode diskutiert.

Der implantierte Neurostimulator (*Pulsante*<sup>®</sup>) kann über eine an die Wange gehaltene Fernbedienung gesteuert und ein- und ausgeschaltet werden. Nebenwirkungen sind u.a. Elektrodendislokation und Sensibilitätsstörungen und Schmerzen im Wangen- und Gaumenbereich. (42)

In einer kürzlich publizierten RCT (358) zur repetitiven (2x wöchentlich für 6 Wochen) Blockade des Ggl. sphenopalatinum mit Bupivacain 0,5% mit dem Tx360<sup>®</sup>-Gerät bei PatientInnen mit chronischer Migräne ergab sich ein moderater, aber nicht signifikanter Effekt in der Reduktion der Kopfschmerztage und der Schmerzintensität in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

Die bisherige Datenlage erlaubt zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung zur Stimulation des Ggl. sphenopalatinum zur Akuttherapie oder Prophylaxe der Migräne; was neue Studienergebnisse bringen, wird sich zeigen.

Eine laufende Studie (NCT01540799) untersucht den Effekt des implantierten Neurostimulators im Ggl. sphenopalatinum in der Akutbehandlung der Migräne bei schwer beeinträchtigten MigränepatientInnen (359). Eine weitere Studie (NCT01294046) beschäftigt sich mit der Sicherheit und Effizienz ebendieser Anwendung bei der chronischen Migräne (360).

### **8.1.2.2 Stimulation des N. occipitalis**

Die Stimulation des N. occipitalis (NOS) ist in erster Linie zur prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne (ursprünglich des Cluster Kopfschmerzes) gedacht. Bei diesem Verfahren werden subcutan Elektroden über dem superficialen Verlauf des N. occipitalis major eingesetzt. (331)

Ein mögliches Wirkkonzept der NOS besteht in der Verringerung der neuronalen Exzitabilität im Thalamus durch eine Erhöhung der Reizschwelle (361) und in der Modulation sekundärer trigeminaler Neurone, die in weiterer Folge das descendierende inhibitorische Kontrollzentrum aktivieren. (362)

Die bisher durchgeführten Studien zum Einsatz der NOS brachten ernüchternde Ergebnisse. In der ONSTIM Studie (Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Intractable Migraine) (363) wurde zwar eine 50%-ige Reduktion der Kopfschmerztag- und -intensität bei 39% der ProbandInnen belegt, während in der Sham-Gruppe keine Besserung auftrat; in der Studie von Silberstein et al. (364) konnte der primäre Endpunkt einer >50%-igen Reduktion der täglichen Schmerzintensität nicht erreicht werden und auch kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate der Verum- und Sham-Gruppe, dafür aber eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztag- und eine Verringerung des Beeinträchtigungsgrades.

Nach einem einjährigen Beobachtungszeitraum zeigten sich bei den behandelten Gruppen eine signifikante Verbesserung in der Reduktion der Attackenfrequenz und der Kopfschmerzintensität. Auch zu beachten ist, dass bei 40,7% eine chirurgische Revision aufgrund Komplikationen wie Elektrodendislokation etc. notwendig war und bei 70% Nebenwirkungen auftraten. (365)

Der Metaanalyse von Chen et al. (366) zufolge besteht eine moderate Effektivität der NOS im Sham-Vergleich.

Weitere kürzlich publizierte Langzeitstudien über einen Beobachtungszeitraum von drei bzw. sieben Jahren unterstützen den Einsatz der NOS bei therapierefraktärer chronischer Migräne und berichten von einem Langzeitbenefit in mehreren Bereichen (367,368).

Der Studie von Liu et al. (369) zufolge, in der die transkutane Stimulation des N. occipitalis major (tONS) zur Migräneprävention untersucht wurde, wird im Vergleich zur Sham-Gruppe mit einer Stimulation von 100 Hz eine signifikante Besserung der Migränesymptomatik erreicht und war in etwa gleich effektiv wie die orale Therapie mit Topiramate. Die Anwendung wurde gut vertragen, Nebenwirkungen waren selten und mild.

Reed et al. (370) untersuchten in einer Fallserie mit vier PatientInnen die Wirksamkeit der Kombination aus tSNS und NOS für die Behandlung der hemiplegischen Migräne mit dem vielversprechenden Resultat, dass die Kopfschmerzfrequenz um 92% und das Auftreten hemiplegischer Episoden um 96% sank. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns und der geringen Fallzahl sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Die NOS kann aufgrund seiner hohen Komplikations- und Nebenwirkungsrate (Elektrodendislokation, Infektionen, Schmerzen im Implantationsgebiet) zum momentanen Zeitpunkt nicht zur präventiven Therapie der Migräne empfohlen werden (331).

Es bedarf neuer großer randomisierter Studien mit einheitlichen Stimulationsparametern und Implantationstechniken, um vergleichbare Schlüsse ziehen zu können. Nicht zuletzt wegen dem unverhältnismäßigen Kosten-Nutzen-Effekt stellt eine invasive Methode wie die NOS eine Ultima Ratio dar, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. (42)

Eine laufende Studie (NCT01775735) (371) untersucht die Wirksamkeit der NOS in Kombination mit einer medikamentösen Prophylaxe.

### **8.1.3 Neuraltherapie und therapeutische Nervenblockaden**

Der Hauptwirkmechanismus der **Neuraltherapie** besteht in der Beeinflussung nervaler Strukturen mittels Injektion von Lokalanästhetika. So wird der neurogenen Entzündung entgegengewirkt und schmerzverarbeitende Systeme werden desensibilisiert. Die am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika sind Procain und Lidocain.

Das breite Anwendungsspektrum der Neuraltherapie umfasst auch die **Migräneprophylaxe** zur Reduktion der Attackenhäufigkeit und die **Akuttherapie**. Zur Infiltration bieten sich hierfür die *trigeminalen Nervenaustrittspunkte* (N. supraorbitalis, N. supratrochlearis, R. nasalis externus, N. infraorbitalis, N. mentalis und N. auriculotemporalis) und die *Occipitalnerven* (N. occipitalis major und N. occipitalis minor) an.

Außerdem können sympathische und parasympathische Ganglien infiltriert werden. Bezüglich der Migräne sind z.B. das Ggl. stellatum und das Ggl. cervicale superius das Ziel, dabei sollte die Injektion ipsilateral zum Kopfschmerz erfolgen. Zu beachten gilt, dass im akuten Migräneanfall auch eine Exazerbation der Kopfschmerzen durch die Nadelstiche ausgelöst werden kann. (42)

Wissenschaftliche Evidenz zur Neuraltherapie in der Migränebehandlung liegt keine vor.

**Periphere Nervenblockaden und Triggerpunktinfiltrationen** mit Lokalanästhetika (Lidocain 1-2%, evtl. auch Bupivacain 0,25-0,5%), auch in Kombination mit Steroiden, sind am N. occipitalis major, N. supratrochlearis und N. supraorbitalis möglich. (42)

Man nimmt an, dass der Wirkmechanismus im Falle des N. occipitalis major in der Verminderung des afferenten Inputs an Neurone des Ncl. spinalis nervi trigemini besteht, wodurch die zentrale Sensitivierung verringert wird.

Einige Fallberichte und RCTs zur Blockade des N. occipitalis major zur Behandlung chronischer Migräne liegen in der Literatur vor. Die Ergebnisse der RCTs sind widersprüchlich, wahrscheinlich aufgrund verschiedener Studienpopulationen (episodische und chronische Migräne), Unterschiede bei den Injektionstechniken und auch verschiedener Zusammensetzung der injizierten Wirkstoffe. Der Großteil der Studien spricht sich aber für die Effektivität und guten Verträglichkeit dieser Methode aus. (372)

## 8.2 Medikamentöse Therapeutika der Zukunft

Bislang sind die Triptane die einzigen „neuen“ migränespezifischen Medikamente. Deren Entdeckung liegt mittlerweile schon über 20 Jahre zurück und die Hoffnung auf neue, effektivere Wirkstoffe und der Bedarf daran sind groß, denn ungefähr 40-70% der PatientInnen mit episodischer Migräne fühlen sich mit den heutigen Therapiemöglichkeiten nur unzureichend behandelt, sind Triptan-Nonresponder oder tolerieren die aktuellen Präparate nicht. Zusätzlich besteht unter einer Triptantherapie bei ungefähr zwei Drittel der PatientInnen das Problem der Headache Recurrence. Mit der schrittweisen Entschlüsselung der Migränepathophysiologie ergeben sich immer wieder neue Forschungsansätze. (108,328)

### 8.2.1 Neue Medikamente zur Akuttherapie

Die folgende Tabelle 26 gibt einen Überblick über die sich momentan in der Forschung befindenden Wirkstoffe bezüglich der Akuttherapie in der Migräne.

**Tabelle 26: Übersicht der neuen pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten für akute Migräneattacken. (108,328)**

Wirkstoff	aktueller Entwicklungsstand	Wirksamkeit
<b>Calcitonin gene-related peptide Rezeptor-Antagonisten</b>		
<b>Olcegepant</b> (BIBN-4096BS)	Entwicklung wurde nach einer Phase-IIb-Studie abgebrochen, weil nur eine intravenöse Applikation möglich war	effektiv in der Akuttherapie
<b>Telcagepant</b> (MK-0974)	Entwicklung wurde wegen einer Lebertransaminasenerhöhung in einer Phase-IIa-Studie abgebrochen	effektiv in der Akuttherapie
<b>MK-3207</b>	Entwicklung wurde abgebrochen	effektiv in der Akuttherapie

Wirkstoff	aktueller Entwicklungsstand	Wirksamkeit
<b>Rimegepant</b> (BMS-927711)	keine Weiterentwicklung geplant	effektiv in der Akuttherapie
<b>BI 44370 TA</b>	Phase-II-Studie abgeschlossen, derzeit keine laufenden Studien	effektiv in der Akuttherapie
<b>Ubrogepant</b> (MK-1602) (373)	Phase-IIb-Studie abgeschlossen, Phase-III-Studien in Rekrutierungsphase	möglicherweise effektiv
<b>Serotonin 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptor-Antagonisten</b>		
<b>Lasmiditan</b> (COL-144)	Phase-II-Studien abgeschlossen, Phase-III-Studien am Laufen	effektiv in der Akuttherapie
<b>neuronaler Stickstoffmonoxid-Inhibitor mit 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor Agonismus</b>		
<b>NXN-188</b>	Phase-II-Studien abgeschlossen	moderater Effekt im Placebovergleich
<b>Glutamaterge Wirkziele</b>		
<b>Ketamin</b>	Phase-III-Studie abgeschlossen, NCT02697071 abgeschlossen – Resultate ausständig	möglicherweise Reduktion der Auraintensität
<b>Tezampanel</b> (LY293558)	Phase-II-Studie abgeschlossen	effektiver als Placebo, aber schlechter als Sumatriptan
<b>BGG492</b>	Entwicklung abgebrochen	nicht effektiv (↓)
<b>LY466195</b>	Phase-II-Studie abgeschlossen, keine neuen registriert	geringe Effektivität
<b>ADX10059</b>	Entwicklung wegen Erhöhung der Leberenzyme abgebrochen	Effektivität dem Placebo überlegen
<b>Transient receptor potential vanilloid (TRPV1) Rezeptor-Modulatoren</b>		
<b>SB-705498</b>	Phase-II-Studie abgeschlossen, keine neuen registriert	nicht besser als Placebo
<b>Civamid</b>	Phase-II-Studie abgeschlossen, keine neuen registriert	moderater Effekt, kein Placebovergleich
<b>Benzopyran Derivate</b>		
<b>Tonabersat</b>	Phase-II-Studien abgeschlossen, keine weiteren am Laufen oder geplant	Datenlage widersprüchlich, keine konkrete Wirksamkeitsbeurteilung möglich

### 8.2.1.1 CGRP-Antagonisten

Mehrere CGRP-Antagonisten wurden bislang für den Einsatz in der Akuttherapie der Migräne untersucht, zur Zulassung hat es aber noch keiner geschafft. Basierend auf der Beobachtung, dass die Plasmaspiegel von CGRP während einer Migräneattacke erhöht sind und durch die Gabe von Triptanen gesenkt werden können, tat sich ein neues Forschungsfeld auf, nämlich die CGRP-Rezeptor Antagonisten gegen akute Migräneattacken und monoklonale CGRP-Antikörper zur Migräneprophylaxe. (374) Zur Information über pathophysiologische Hintergründe siehe Kapitel 3.4.3.2.

Der erste eingehend untersuchte CGRP-Antagonist war **Olcegepant (BIBN-4096BS)**. Wegen seiner großen Molekülgröße und schlechten oralen Bioverfügbarkeit kann Olcegepant nur als Infusion verabreicht werden, was auch der Grund für die Einstellung der Forschung an diesem Wirkstoff war, obwohl er sich in der Akuttherapie als sehr effektiv erwies. Nach einer Infusion von 2,5 mg zeigten sich in einer Phase-IIb-Studie (375) nach 2h 66% schmerzgemildert im Vergleich zu 27% in der Placebogruppe und 44% schmerzfrei (Placebo 2%). Auch die Begleitsymptome wie Nausea, Phonophobie und Photophobie besserten sich, die Headache Recurrence betrug 19%. Es gab keine signifikanten kardiovaskulären Nebenwirkungen, am häufigsten wurde von Parästhesien berichtet. Die Entwicklung von Olcegepant wurde aus bereits genannten Gründen eingestellt. (108,328)

Auch die Weiterentwicklung von **Telcagepant (MK-0974)** wurde aufgrund erhöhter Lebertransaminasen in einer Phase-IIa-Studie (376) abgebrochen, in der Telcagepant zur täglichen Einnahme in der Migräneprävention erprobt wurde. Im Gegensatz zu Olcegepant wies es eine gute orale Bioverfügbarkeit auf, zeigte sich in einer Phase-II-Studie (377) der Wirksamkeit von Rizatriptan ebenbürtig und in einer Phase-III-Studie (378) mit der Wirksamkeit von Zolmitriptan vergleichbar. Das Nebenwirkungsprofil war für Telcagepant jeweils günstiger, die Nebenwirkungen fielen geringer aus und hatten keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre System. (108,328)

Da laut der Sicherheitsdatenbank für Telcagepant eine Einnahme von Telcagepant <14 Tage als gerechtfertigt gilt, untersuchten Ho et al. in einer RCT (376) die Wirksamkeit von Telcagepant 140 mg zur Kurzzeitprophylaxe über 7 Tage zur Therapie der menstruationsassoziierten Migräne. Der primäre Endpunkt der Attackenreduktion im Monat wurde verfehlt. Wurde nur der Zeitraum der Medikamenteneinnahme berücksichtigt, konnte im Placebovergleich aber eine Differenz von ungefähr einem halben Tag pro Monat erreicht werden. Auch in dieser Studie war Telcagepant mit einer leichten Erhöhung der Aminotransaminasen assoziiert, wenn auch nur bei 0,6% (17 Patientinnen). Bei drei Patientinnen kam es zu einer starken Erhöhung, was als schwere Nebenwirkung eingestuft wurde.

**MK-3207** ereilte trotz guter oraler Bioverfügbarkeit und Überlegenheit dem Placebo gegenüber ein ähnliches Schicksal wie Telcagepant, die Entwicklung des Wirkstoffs wurde beendet, weil ein Patient mit erhöhten Aspartat-Aminotransferasen reagierte. (108,328)

**Rimegepant (BMS-927711)**, ein potenter, selektiver CGRP-Antagonist, zeigte sich in einer Dosisfindungsstudie in allen drei Dosierungen im Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2h dem Placebo überlegen (75 mg 31%, 150 mg 33%, 300 mg 30%) und in der Wirksamkeit vergleichbar mit Sumatriptan 100 mg (35%) (379). Derzeit ist keine Weiterentwicklung des Wirkstoffs geplant (328), auch keine laufenden Studien waren zu finden (330).

**BI 44370 TA** ist ein weiterer oral verfügbarer CGRP-Antagonist, der in einer klinischen Phase-II-Studie im Vergleich mit Eletriptan 40 mg in einer Dosis von 400 mg ähnlich gut abschnitt. Die Rate für Schmerzfreiheit nach 2h betrug bei BI 44370 TA 400 mg 27% (Eletriptan 35%, Placebo 9%), für Schmerzverbesserung nach 2h 56% (Eletriptan 57%, Placebo 19%) und erweiterte Schmerzfreiheit nach 24h 47% (Eletriptan 41%, Placebo 9%). (380) Momentan gibt es keine weiteren abgeschlossenen oder sich in Arbeit befindenden Studien dazu (330), eine bestätigende Phase-III-Studie ist noch ausständig.

**Ubrogapant (MK-1602)** wurde in einer Phase-IIb-Studie im Placebovergleich in verschiedenen Dosierungen getestet. Das beste Ergebnis erreichte Ubrogapant 100 mg im Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2h im Placebovergleich (25,5% vs. 8,9%), die anderen Messwerte waren statistisch nicht signifikant. (373) Eine Studie zur Pharmakokinetik von Ubrogapant ist ebenfalls abgeschlossen (NCT01657370), die Resultate wurden aber noch nicht publiziert (381). Drei Phase-III-Studien (NCT02867709, NCT02828020, NCT02873221) (382) zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität in der Akuttherapie befinden sich in der Rekrutierungsphase.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von Peiwei und Yao 2016 (383) fasst die Wirksamkeit der CGRP-Antagonisten in sämtlichen eruierten Endpunkten als dem Placebo überlegen zusammen, im Effektivitätsvergleich mit den Triptanen gab es aber keinen signifikanten Unterschied. Olcegepant 2,5 mg, Telcagepant 300 mg als Kapsel oder 280 mg p.o., BI 44370 TA 200 mg bzw. 400 mg und MK-3207 in höherer Dosierung als 100 mg erwiesen sich als effektiv in der Akuttherapie.

Bezüglich der Inzidenz der Nebenwirkungen erzielten die „Gepants“ bessere Ergebnisse als die Triptane, hauptsächlich wurde von Parästhesien, Übelkeit und trockenem Mund berichtet. Die potentielle Hepatotoxizität von Rimegepant, Telcagepant und MK-3207, die in vereinzelten Fällen auftrat, veranlasste zum Entwicklungsabbruch der Wirkstoffe. Die

Autoren der Metaanalyse schlagen vor, dass CGRP-Antagonisten trotzdem eine geeignete Alternative für MigränepatientInnen darstellen, die aufgrund eines kardiovaskulären Risikoprofils keine Triptane einnehmen dürfen. Weitere Schlussfolgerungen zur Dosisempfehlung etc. waren aufgrund der mangelnden Datenlage nicht möglich. (383)

### **8.2.1.2 5-HT<sub>1F</sub>-Agonisten und 5-HT<sub>7</sub>-Antagonisten**

5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren sind im Ggl. trigeminale, im TCK im Ncl. spinalis nervi trigemini, im Neocortex und im Cerebellum zu finden. Zwar werden sie auch vaskulär exprimiert, der 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoragonist Lasmiditan verursacht aber trotzdem keine Vasokonstriktion an cerebralen, meningealen oder koronaren Gefäßen (möglicherweise aufgrund der niedrigen Rezeptordichte), was einen enormen Vorteil für PatientInnen bringt, die aufgrund von Kontraindikationen keine Triptane einnehmen dürfen. (28,63,384)

Wang et al. (385) wiesen erstmalig nach, dass 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren, welche im trigeminovaskulären System u.a. an trigeminalen Nervenendigungen und den Arteriae meningeae mediae exprimiert werden, in die Vorgänge der neurogenen Entzündung involviert sind und ermittelten nach Gabe des selektiven 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor-Agonisten AS19 an Ratten nach elektrischer Stimulation der Dura eine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit der A. meningeae media, hingegen für den selektiven 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor-Antagonisten **SB269970** eine erniedrigte Blutflussgeschwindigkeit. Da der 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor-Antagonist auch in der Lage ist die CGRP-Konzentration zu senken, schlagen die Autoren vor, dass die Blockade der 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren ein neuer therapeutischer Angriffspunkt bezüglich der neurogen induzierten Vasodilatation sein könnte. (385)

Auch das sehr effektive Eletriptan weist eine Affinität zu 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren auf (103).

**Lasmiditan (COL-144, LY573144)** ist ein neuer selektiver 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoragonist aus der Gruppe der Ditane und ist zum Einsatz in der Akuttherapie in der Migräne gedacht. Im Gegensatz zu den klassischen Triptanen bindet Lasmiditan nicht an 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren und besitzt keinen vaskulären Effekt. Dies ist ein ganz entscheidender Vorteil den Triptanen gegenüber, da sich so auch für PatientInnen mit sämtlichen vaskulären Risikofaktoren bzw. PatientInnen, für die eine Kontraindikation gegen Triptane besteht, eine neue Therapiemöglichkeit eröffnet. (108,328)

Lasmiditan wirkt primär über neuronale Mechanismen. In bisherigen tierexperimentellen Studien wurde bereits nachgewiesen, dass Lasmiditan die neurogene Entzündung über eine

Blockade der Plasmaproteinextravasation inhibiert und die neuronale Aktivität (u.a. Hemmung der C-Fos Expression) im Ncl. spinalis nervi trigemini (108). 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren werden auf trigeminalen Neuronen präsynaptisch exprimiert und sind beim Menschen zusätzlich in den Cortices (frontal, parietal, temporal und occipital) und im Cerebellum zu finden. Außerdem kann Lasmiditan die Blut-Hirn-Schranke überwinden. (63,386)

In zwei Phase-II-Studien (386,387) wurde die klinische Wirksamkeit von Lasmiditan getestet. Intravenös verabreicht wurde der Wirkeintritt nach 20-40 min verzeichnet, 54-75% (Placebo 19%) berichteten über eine Schmerzlinderung nach 2h (bei einer Dosis von 10-45 mg), das Ansprechen korrelierte mit der Dosis; 2,5-45 mg wurden erprobt, eine Dosis von 20 mg und mehr wurde als zielführend für die Durchführung weiterer Studien ermittelt. Nebenwirkungen nach der intravenösen Gabe von Lasmiditan waren überwiegend mild ausgeprägt, beinhalteten Schwindel, Parästhesien und ein Schweregefühl der Extremitäten und betrafen 65% der PatientInnen. Schwere Nebenwirkungen gab es keine. (387)

Die Phase-II-Studie, welche die orale Effektivität und Verträglichkeit von Lasmiditan untersuchte, verglich 50, 100, 200 und 400 mg Lasmiditan mit einem Placebo. Das Ansprechen auf Kopfschmerzlinderung (43-65%, Placebo 25,9%) und Kopfschmerzfreiheit (14-28%, Placebo 7,4%) nach 2h korrelierte mit der Dosis und auch die Begleitsymptome besserten sich signifikant. Nach 30 min erfolgte der Wirkeintritt. Bei 65-84% der PatientInnen gab es Nebenwirkungen im ZNS, darunter wurde der Schwindel am häufigsten genannt, gefolgt von Müdigkeit, Parästhesien und Somnolenz. Bei einer Patientin war aufgrund dessen (schwerer Schwindel) ein stationärer Aufenthalt über Nacht nötig. (386) Lasmiditan ist in seiner Anwendung wirksam und sicher. Die Effektivität ist also vergleichbar mit der von Triptanen. Ob die höheren Dosierungen von Lasmiditan und damit einhergehenden Wirksamkeitsvorteile die Nachteile (hohe Inzidenz der Nebenwirkungen) im klinischen Gebrauch überwiegen können, muss sich erst zeigen.

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie (NCT02439320), in der die Effektivität von 100 mg und 200 mg Lasmiditan mit einem Placebo verglichen werden, werden in Kürze mit Spannung erwartet (388). Zwei weitere Phase-III-Studien sind am Laufen (389,390).

Anhand von Lasmiditan wird die Berechtigung der neuronalen Migränetherapie bekräftigt, da hier keine Vasokonstriktion für einen migränetherapeutischen Effekt nötig ist. Capi et al. sprechen von der ersten Substanz der Klasse „*neurally acting antimigraine agents*“ (NAAMA). (63)

### 8.2.1.3 Stickstoffmonoxid Synthase Inhibitoren

Neuronale und induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase Inhibitoren (nNOS und iNOS) wurden aufgrund ihrer Rolle in der Pathophysiologie in der Migräne untersucht. NO bewirkt eine Vasodilatation cranialer und extracranialer Gefäße und ist als Mediator an der Schmerzverarbeitung beteiligt. (391)

Ein **nNOS Inhibitor** wurde in Form von **NXN-188 600 mg** in der Akuttherapie der Migräne getestet, dieser besitzt auch einen agonistischen Effekt an 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren. Es zeigten sich eine dem Placebo moderat überlegene Wirkung, eine gute Verträglichkeit und keine schweren Nebenwirkungen. (328,391)

Die **iNOS-Inhibitoren** GW274150 und GW273629 zeigten keinen Effekt in der Migränetherapie in akuter oder prophylaktischer Hinsicht; inzwischen wurde auch nachgewiesen, dass diese Moleküle keine Relevanz in der Entstehung der neurogenen Entzündung oder der CGRP-vermittelten Vasodilatation spielen (391).

Ein **nicht-selektiver NOS-Inhibitor** (54C88) war zwar wirksam, die Entwicklung wurde aber aufgrund kardiovaskulärer Bedenken und ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften abgebrochen (328).

### 8.2.1.4 TRPV1-Rezeptor Modulatoren

Der transient receptor potential vanilloid (TRPV1) Rezeptor ist im menschlichen Gehirn weit verbreitet und mit der peripheren Schmerzwahrnehmung und der Freisetzung von CGRP assoziiert.

**SB-705498**, ein oral verfügbarer TRPV1-Rezeptor Antagonist, zeigte keinen Effekt bei der Akuttherapie der Migräne in einer RCT.

**Civamid**, ein TRPV1-Rezeptor Agonist, wurde ein moderater schmerzerleichternder Effekt nachgewiesen, die Studie war allerdings unverblindet und nicht placebo-kontrolliert. (328)

Vermutlich aufgrund ausbleibender Therapieerfolge wurde von weiteren Untersuchungen dieser Substanzen in der Migränetherapie abgesehen, es sind keine neuen Studien dieser Wirkstoffe in der Migränetherapie registriert (330).

### 8.2.1.5 Glutamaterge Wirkziele

Das normalerweise in der Anästhesie gebrauchte **Ketamin**, ein Gegenspieler des Glutamats durch Antagonismus am NMDA-Rezeptor (**N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor**), kann im Tiermodell die CSD unterdrücken. Daher wurde Ketamin als Behandlungsversuch gegen die Migräneaura eingesetzt. Bei fünf PatientInnen mit hemiplegischer Migräne konnte die Intensität und die Dauer der Aura mit 25 mg Ketamin intranasal reduziert werden, in einer weiteren Studie mit PatientInnen mit prolongierter Aura konnte dieselbe Dosierung nur die Intensität der Aura positiv beeinflussen. (328)

Es gibt auch Fallberichte, in denen PatientInnen mit refraktärer chronischer Migräne von intravenösem Ketamin profitierten, eine erhebliche Schmerzerleichterung war die Folge (392).

Eine RCT (NCT02697071) zum intravenösen Einsatz von Ketamin in der Behandlung der akuten Migräne in der Notaufnahme wurde kürzlich abgeschlossen (393).

**Tezampanel (LY293558)**, ein Antagonist an Subtypen des iontophoretischen Glutamatrezeptors, war intravenös 1,2 mg/kg verabreicht in einer Studie im Vergleich mit Sumatriptan 6 mg s.c. und Placebo wirksam in der Akuttherapie. 69% waren nach 2h schmerzgemildert (Sumatriptan 86%, Placebo 25%).

Eine Phase-II-Studie (NCT00567086) (394) ist als abgeschlossen registriert, Ergebnisse wurden noch keine publiziert.

**LY466195** ist ein selektiver kompetitiver Antagonist eines Subtyps des iontophoretischen Glutamatrezeptors. In einer RCT schnitt LY466195 3 mg nur im Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2h besser als das Placebo ab und war Sumatriptan 6 mg weit unterlegen. Verschwommenes Sehen war eine häufige Nebenwirkung. (328) Es sind keine weiteren Studien zu LY466195 registriert (330).

Die Entwicklung zweier Wirkstoffe wurde eingestellt, dabei handelt es sich um einerseits um **BGG492** wegen fehlender Effektivität im Placebovergleich und **ADX10059** wegen erhöhter Leberenzyme, die Wirksamkeit wäre im Placebovergleich aber gegeben gewesen

(328). Das Wirkziel von ADX10059 ist mGluR<sub>5</sub> (metabotroper Glutamatrezeptor-5), welcher nach wie vor einen therapeutischen Angriffspunkt darstellt, denn mGluR<sub>5</sub> wurde u.a. im TCC und Ggl. trigeminale nachgewiesen und Waung et al. (395) stellten anhand eines Experiments am Rattenmodell fest, dass ADX10059 in der Lage ist, die neurogene durale Vasodilatation abzuschwächen.

#### **8.2.1.6 Tonabersat**

Tonabersat, ein Benzopyran Derivat, ist am Tiermodell in der Lage, die CSD zu inhibieren und durch trigeminale Neurone bedingte cerebrovaskuläre Reaktionen zu unterbinden. Es wurde sowohl in der Akuttherapie als auch in der Prophylaxe erprobt. (328)

Silberstein et al. (396) testeten Tonabersat in den Dosierungen 15 mg, 25 mg, 40 mg und 80 mg in einer internationalen und einer nordamerikanischen Studiengruppe bei PatientInnen mit episodischer Migräne. In der internationalen Gruppe waren Tonabersat 15 mg (37%) und 40 mg (41%) im Endpunkt Schmerzerleichterung nach 2h dem Placebo (21%) überlegen, in der nordamerikanischen Gruppe hingegen gab es keinerlei signifikante Unterschiede.

Das schlechte Ansprechen in der Akuttherapie könnte durch die langsame Absorption ( $T_{max}$  nach ca. 3h) bedingt sein. Zudem wird diskutiert, ob der ausbleibende Therapieerfolg in der nordamerikanischen Studienpopulation auf vorherigen Sumatriptangebrauch zurückzuführen sein könnte. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel und Übelkeit, ansonsten wurde Tonabersat gut vertragen. (396)

Dahlöf et al. (397) verglichen 20 mg und 40 mg Tonabersat mit der Wirkung von Sumatriptan 50 mg und vom Placebo. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tonabersat und dem Placebo, wohl aber zwischen Sumatriptan und dem Placebo. 29,6% profitierten von Tonabersat 20 mg im Endpunkt Kopfschmerzerleichterung nach 2h, 31,4% von Tonabersat 40 mg, 51,9% von Sumatriptan 50 mg und 27,1% vom Placebo.

Aufgrund der widersprüchlichen Studienergebnisse lässt sich kein Schluss zur Wirksamkeit von Tonabersat in der Akuttherapie ziehen.

Derzeit sind keine neuen Studien zu Tonabersat in der Akuttherapie registriert (330).

Tonabersat wurde auch in migräneprophylaktischer Hinsicht untersucht (siehe Kapitel 8.2.2.2).

## 8.2.2 Neue Medikamente zur Migräneprophylaxe

Die folgende Tabelle 27 gibt einen Überblick über die sich momentan in der Forschung befindenden Wirkstoffe bezüglich der Prophylaxe in der Migräne.

**Tabelle 27: Neue pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten in der Migräneprophylaxe. (108,328)**

Wirkstoff	aktueller Entwicklungsstand	Wirksamkeit
<b>Monoklonale Calcitonin gene-related peptide Rezeptor-Antikörper</b>		
<b>LY2951742</b> (Galzanezumab)	Phase-II-Studie abgeschlossen, mehrere Phase-II- und Phase-III-Studien laufend	Reduktion der Kopfschmerztage um -4,2 (Placebo -3) nach 12 Wochen
<b>ALD403</b> (Eptinezumab)	Phase-II-Studie abgeschlossen, mehrere Phase-III-Studien laufend	Reduktion der Kopfschmerztage um -5,6 (Placebo -4,6) nach 12 Wochen
<b>AMG 334</b> (Erenumab)	Phase-II-Studie abgeschlossen, mehrere Phase-II- und Phase-III-Studien laufend	Reduktion der Kopfschmerztage um -3,4 (Placebo -2,3) nach 12 Wochen
<b>TEV-48125</b> (LBR-101) (Fremanezumab)	Phase-II-Studie abgeschlossen, Phase-III-Studien laufend	Reduktion der Kopfschmerztage um -6,09 bzw. -6,27 (Placebo -3,46) nach 12 Wochen
<b>Benzopyran Derivate</b>		
<b>Tonabersat</b>	Phase-II-Studien abgeschlossen, keine weiteren am Laufen oder geplant	Datenlage widersprüchlich, möglicherweise Reduktion der Aura mit oder ohne Kopfschmerzen
<b>Dual-Orexin Rezeptor-Antagonisten</b>		
<b>Filorexant</b> (MK-6096)	Phase-II-Studie abgeschlossen	nicht effektiv (↓)
<b>Nicht-selektive Phosphodiesterase Inhibitoren</b>		
<b>Ibudilast</b> (398)	Phase-I-Studie abgeschlossen	nicht effektiv (↓)

### 8.2.2.1 Monoklonale CGRP-Antikörper

Monoklonale CGRP-Antikörper können die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne weiteres überwinden, ebenso die CGRP-Rezeptor-Antagonisten, woraus sich eine peripher vermittelte Wirkweise dieser Substanzen ergibt. Es wird aber vermutet, dass die Blut-Hirn-Schranke während einer Migräneattacke durchlässiger sein könnte und einen Übertritt der CGRP-Antikörper und –Antagonisten ermöglicht, sodass diese auch zentral ihre Wirkung entfalten können. (399)

**LY2951742**, ein humanisierter monoklonaler CGRP-Antikörper, zeigte in einer Phase-II-Studie (399) zur Prophylaxe der episodischen Migräne nach einer s.c. Injektion von 150 mg alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen eine Reduktion von -4,2 Kopfschmerztagen pro Monat (Placebo -3), das Ergebnis war signifikant. Eine 100%-ige Reduktion der Kopfschmerztage wurde bei 15% erreicht. Es wurden keine behandlungsbezogenen schweren Nebenwirkungen beobachtet, die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Schmerzen oder Rötungen an der Injektionsstelle und Infektionen des oberen Respirationstrakts.

Auf der Seite [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sind einige laufende (Phase-II: NCT02163993; Phase-III: NCT02614261, NCT02614183, NCT02614196, NCT02614287) und sich in der Rekrutierungsphase (Phase-II: NCT02959177; Phase-III: NCT02959190) befindende Studien zu LY2951742 (**Galcanezumab**) registriert (400).

**ALD403**, ein weiterer humanisierter monoklonaler CGRP-Antikörper, wurde ebenfalls in einer Phase-II-Studie (401) zur Prophylaxe der episodischen Migräne getestet. Dabei wurde 1 g dieser Substanz intravenös verabreicht; die Halbwertszeit einer solchen Dosis beträgt 31 Tage. Der Rückgang der Kopfschmerztage nach fünf bis acht Wochen daraufhin betrug -5,6 Tage (Placebo -4,6 Tage), 75% der ProbandInnen (Placebo 54%) hatten eine  $\geq 50\%$ -ige Reduktion der Kopfschmerztage und in die Nebenwirkungsrate von 57% (Placebo 52%) wurden Infektionen des oberen Respirationstrakts und des Urogenitaltrakts, Müdigkeit, Rückenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen angegeben. 16% der ProbandInnen waren innerhalb der 12 Beobachtungswochen migränefrei. ALD403 wird vorläufig als sicher und gut verträglich bewertet.

Auf der Seite [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sind einige abgeschlossene (Phase-I: NCT01579383, Phase-II: NCT02275117), laufende (Phase-III: NCT02985398, NCT02559895) und sich in der Rekrutierungsphase (Phase-III: NCT02974153) befindende Studien zu ALD403 (**Eptinezumab**) zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik sowie zur Untersuchung der Wirksamkeit in der Behandlung der chronischen Migräne registriert (402).

Der humanisierte monoklonale CGRP-Antikörper **TEV-48125 (LBR-101)** wurde in einer Phase-I-Studie (403) an gesunden ProbandInnen in Dosierungen von 0,2-2000 mg i.v. 1x täglich sowie 300 mg i.v. mehrmals täglich als sicher eingestuft. Die Ergebnisse zweier

Phase-IIb RCTs zum einen in der Behandlung der hochfrequenten episodischen Migräne (404), zum anderen in der chronischen Migräne (405) wurden kürzlich publiziert.

In ersterer erhielten die ProbandInnen entweder 225 mg oder 675 mg TEV-48125 s.c. 1x monatlich über 3 Monate oder ein Placebo. Im Vergleich zu den Ausgangswerten kam es zu einer Reduktion der Kopfschmerzstage bei 225 mg um -6,27 Tage, bei 675 mg um -6,09 Tage und in der Placebogruppe um -3,46 Tage. Die Rate der  $\geq 50\%$ -igen Reduktion der Kopfschmerzstage betrug 53%, 59% und 28%. Nebenwirkungen kamen in den Verumgruppen wie in der Placebogruppe gleichermaßen in Inzidenz und Art auf. Es gab keine behandlungsbezogenen schweren Nebenwirkungen.

Bei der chronischen Migräne wurden in einer Gruppe TEV-48125 im ersten Monat 1x 675 mg s.c. verabreicht und im zweiten und dritten jeweils einmal 225 mg s.c., in einer weiteren Gruppe 900 mg s.c. in allen drei Monaten. In der ersten Gruppe kam es zu einem Rückgang der Kopfschmerzstunden um -59,84 Stunden, in der zweiten Gruppe um -67,51 Stunden und in der Placebogruppe um -37,1 Stunden. Behandlungsbezogene leichte bis moderate Nebenwirkungen wurden von 29%, 32% und 17% angegeben und umfassten in erster Linie Schmerzen an der Einstichstelle und Pruritus.

Auf der Seite ClinicalTrials.gov sind laufende (Phase-III: NCT02629861, NCT02621931) und sich in der Rekrutierungsphase (Phase-III: NCT02638103) befindende Studien zu TEV-48125 (**Fremanezumab**) zur Untersuchung der Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe registriert (406).

**AMG 334**, ein humaner monoklonaler CGRP-Antikörper, welcher als einziger Antikörper direkt an den Rezeptor anstatt an den Liganden bindet, wurde in einer Phase-II RCT (407) zur Behandlung der episodischen Migräne monatlich s.c. in einer Dosis von 7 mg, 21 mg und 70 mg oder als Placebo verabreicht. Dabei erwies sich AMG 334 70 mg mit einer monatlichen Reduktion von -3,4 Migränetagen als effektiv (Placebo -2,3). Die Halbwertszeit von AMG 334 beträgt ca. 21 Tage, was gut mit dem Applikationsintervall zusammenpasst. Die Rate der  $\geq 50\%$ -igen Reduktion der Kopfschmerzstage nach 12 Wochen betrug unter AMG 433 46% im Vergleich zu 30% unter Placebo. In den niedrigeren Dosierungen war der Unterschied nicht signifikant. Der gleiche Prozentsatz an PatientInnen aus der Placebogruppe wie aus der Verumgruppe 70 mg (54%) berichten von Nebenwirkungen, die häufigsten waren Nasopharyngitis, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schmerzen an der Injektionsstelle. Es gab keine behandlungsbezogenen schweren Nebenwirkungen.

Eine weitere Phase-II RCT (408) untersuchte die Wirksamkeit von AMG 334 (**Erenumab**) bei PatientInnen mit chronischer Migräne; 70 mg, 140 mg oder ein Placebo wurden 4-wöchentlich über 12 Wochen subcutan appliziert. Beide Dosierungen reduzierten die Anzahl der Kopfschmerztage um -6,6 (Placebo -4,2). Erenumab scheint nicht nur in der episodischen, sondern auch in der chronischen Migräne eine vielversprechende Therapieoption mit adäquatem Sicherheitsprofil und guter Verträglichkeit werden zu können.

ClinicalTrials.gov listet einige abgeschlossene (Phase-II: NCT02174861; Phase-III: NCT02456740, NCT02483585), laufende (Phase-II: NCT02630459) und sich in der Rekrutierungsphase (Phase-I: NCT02542605; Phase-III: NCT03096834) befindende Studien zu AMG334 (Erenumab) zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik sowie zur Untersuchung der Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe (409).

Hong et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse 2017 (410) AMG-334 70 mg, ALD-403 1000 mg, TEV-48125 225 mg und LY2951742 als effektive Maßnahme in der Migräneprophylaxe, weitere Studien müssen die Dosierungen und die Sicherheit der Wirkstoffe in langer Hinsicht noch bestätigen.

Auch die zeitnah erschienene Metaanalyse von Hou et al. (411) kommt zu dem Schluss, dass die monoklonalen Antikörper durch ihre migräneprophylaktische Aktivität eine vielversprechende Zukunft haben könnten und ihre Effektivität in weiteren Studien verfolgt werden sollte. Das Problem der Hepatotoxizität, wie es unter den CGRP-Rezeptor-Antagonisten aufgetreten ist, wurde unter den monoklonalen Antikörpern nicht beobachtet, ebenso keine weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen und auch kein Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Für die hohe Placeborate aller vier Antikörper wird die Applikationsform der Injektion mitverantwortlich gemacht. Zwar erreichen die Antikörper keine wesentlich höhere Ansprechrate als andere präventive Medikamente, das bisher beobachtete Nebenwirkungsprofil scheint aber günstiger zu sein und für eine geringere Drop-Out-Rate zu sorgen. Dies könnte sich in der hohen Spezifität des Wirkmechanismus begründen. (410,411)

### **8.2.2.2 Tonabersat**

Tonabersat wurde nicht nur in der Akuttherapie untersucht, sondern auch zum prophylaktischen Einsatz.

Hauge et al. (412) verglichen die Wirksamkeit von Tonabersat 40 mg p.o. über drei Monate gesondert in der Migräne mit Aura und der Migräne ohne Aura. Es fiel auf, dass die Effektivität vorwiegend bei der Migräne mit Aura gegeben war und es bei der Migräne ohne Aura keine Reduktion der Kopfschmerzstage aufwies. In erster Linie wurde eine signifikante Reduktion der Auraepisoden (3,2 Auraattacken in 12 Wochen bei Placebo, 1 unter Tonabersat-Behandlung; 2 Auraattacken mit anschließendem Kopfschmerz bei Placebo, 1 unter Tonabersat-Behandlung) mit oder ohne anschließenden Kopfschmerz vermerkt. Dies könnte hinweisend auf unterschiedliche Wirkmechanismen der Therapieeffektivität in der Entität Migräne mit Aura sein.

Tonabersat wurde gut vertragen und es gab keine Berichte über schwere Nebenwirkungen, Schwindel und Müdigkeit wurden am häufigsten angegeben.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Wirkweise von Tonabersat auf der Unterdrückung der CSD beruht, was zum Rückgang der Aura führt und erklärt auch gleichzeitig den fehlenden Einfluss auf die Migräne ohne Aura.

Goadsby et al. (413) fanden in ihrer RCT heraus, dass Tonabersat 40 mg über 10 Wochen hinweg von PatientInnen mit episodischer Migräne mit und ohne Aura eingenommen im Placebovergleich keinen Unterschied in der Reduktion der Anzahl an Migränetagen herbeiführte, eine  $\geq 50\%$ -ige Reduktion der Migräneattacken wurde aber bei 62% erreicht (Placebo 45%) und die Notwendigkeit für Notfallsmedikamente verringerte sich um 1,8 Tage. Die hohe Ansprechrates in der Placebogruppe schränkt die Wirksamkeitsbeurteilung erheblich ein.

Die uneinheitlichen Studienergebnisse lassen keine Empfehlung für Tonabersat zu, möglicherweise könnte die Substanz einen positiven Effekt auf die Migräne mit Aura haben.

Eine weitere Studie wurde bereits abgeschlossen (NCT00534560) (414), die dazugehörigen Ergebnisse wurden entweder noch nicht publiziert oder waren zu den bisherigen Studien nicht zuordenbar. Aktuell gibt es keine laufenden Studien zu Tonabersat in der Migräneprävention (330).

### **8.2.2.3 Filorexant (MK-6069)**

Orexin A und B, im Hypothalamus synthetisierte Neuropeptide, wird u.a. eine Rolle in der Schmerzwahrnehmung und -übertragung zugeschrieben. Der Wirkstoff **Filorexant (MK-6069)**, ursprünglich zur Behandlung von Insomnie entwickelt, ist ein dualer (Ox1 und Ox2) Orexin-Rezeptor Antagonist und wurde hinsichtlich der Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe in einer Phase-IIa-Studie (NCT01513291) untersucht, mit dem Ergebnis, dass diese Substanz ineffektiv ist. (99,415)

### **8.2.2.4 Ibutilast**

**Ibutilast**, ein nicht selektiver Phosphodiesterase Inhibitor, wurde aufgrund seiner suppressiven Eigenschaften bei Entzündungsreaktionen zur Behandlung der chronischen Migräne untersucht. Von besonderem Interesse an diesem Wirkstoff ist seine Fähigkeit zur Inhibition der Aktivierung von Gliazellen. (328)

In einer kürzlich abgeschlossenen Phase-I RCT (398) bekamen ProbandInnen 40 mg Ibutilast 2x täglich für 8 Wochen verabreicht. Dieses Behandlungsregime erwies sich als nicht effektiv zur Behandlung der chronischen Migräne, wurde aber gut vertragen.

## 9 Therapeutische Behandlungsstrategien

Prinzipiell gibt es die Option, bei der Ausarbeitung eines Behandlungsplans für eine/n (neu-)erkrankte/n Migränepatienten/in, entweder nach dem sog. **Stufenplan (innerhalb einer Attacke oder konsekutiv)** oder nach einem **stratifizierten Therapieplan**, in dem die Intensität der Attacke und das Vorhandensein möglicher Begleitsymptome eine entscheidende Rolle spielen, vorzugehen. Die Behandlung der Migräneattacke als Notfall oder die Behandlung des Status migränosus stellen wiederum eigene Entitäten dar. (30) Um den Behandlungserfolg zu maximieren, gilt es für jede/n Patienten/in, die geeignete Behandlungsstrategie auszuwählen.

Bereits im Jahr 2000 verglichen Lipton et al. in der Disability in Strategies for Care (DISC) study die Effektivität der stratifizierten Therapie und der beiden Stufenpläne gemessen an der initialen Ansprechrate der Akutmedikation nach 2h und der Besserung des Beeinträchtigungsgrades nach 4h. Bezüglich des Ansprechens auf Kopfschmerzzerleichterung nach 2h war die stratifizierte Therapie signifikant wirksamer als die Stufenpläne. Hingegen erreichte der Stufenplan innerhalb einer Attacke eine statistisch signifikant höhere Wirksamkeit den anderen beiden Therapieformen gegenüber hinsichtlich der Besserung des Beeinträchtigungsgrads nach 4h. (416)

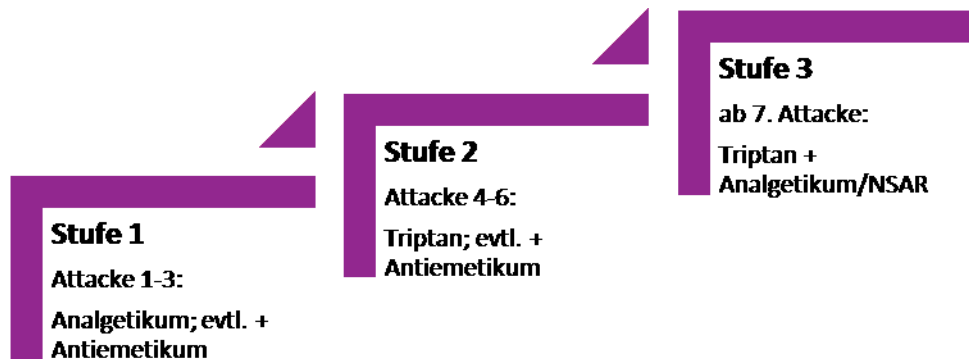
In einer anschließenden Kostenanalyse über einen Zeitraum von einem Jahr resultierten zwar höhere Ausgaben für die stratifizierte Therapie im Gesundheitskostenbereich, die Ausgaben für den Produktivitätsverlust der PatientInnen waren aber niedriger. Der Betrag für die Gesamtkosten war bezüglich der stratifizierten Therapie am niedrigsten, der Unterschied war statistisch aber nicht signifikant. (417)

Hierzu anzumerken ist, dass die meisten PatientInnen bereits in Eigenregie eine Art Stufenplan durchgeführt haben, bevor sie sich in ärztliche Behandlung begeben (100).

Grundsätzlich gilt, dass unter Umständen mehrere Therapieoptionen ausprobiert werden müssen, bis die geeigneten Medikamente mit dem optimalsten Ansprechen für den/die jeweilige/n Patienten/in gefunden werden. Diverse Kontraindikationen, Komorbiditäten und Begleitmedikationen oder Umstände wie Schwangerschaft und Stillzeit können die Auswahl der möglichen Therapeutika erheblich einschränken. (100)

## 9.1 Stufenplan

Die Behandlung nach dem Stufenplan kann unterteilt werden in einen **Stufenplan von Attacke zu Attacke** und einen **Stufenplan innerhalb einer Migräneattacke** (141). Dabei gibt es folgende Vorgehensweisen.



**Abbildung 27: Vorgehensweise nach dem Stufenplan.** Wird nach Schema der Stufe 1 keine ausreichende Wirksamkeit erzielt, wird nach Stufe 2 vorgegangen. Bei fehlender Besserung auf Stufe 2 oder regelmäßiger Headache Recurrence wird nach Stufe 3 therapiert.

Beim Stufenplan von Attacke zu Attacke ist in den ersten drei Migräneattacken die Behandlung mit einem Analgetikum vorgesehen, bei Übelkeit und Erbrechen kann adjuvant ein Antiemetikum eingenommen werden (Stufe 1). Wird keine ausreichende Besserung erzielt, wird im nächsten Schritt in den folgenden drei Migräneattacken ein Triptan verschrieben, evtl. mit Antiemetikum (Stufe 2). Im Falle einer ausbleibenden zufriedenstellenden Wirkung wird ab der siebten Migräneattacke die Kombination von einem Triptan mit einem Analgetikum oder NSAR versucht (Stufe 3).

Sind die Attacken von mittelschwerer oder schwerer Intensität, beginnt die Behandlung gleich auf Stufe 2. Treten auf Stufe 3 noch immer mehr als drei Attacken pro Monat auf, besteht die Indikation zur Migräneprophylaxe. (30)

Beim Stufenplan innerhalb einer Attacke wird die Wirksamkeit der initialen nicht spezifischen nach 2h evaluiert und gegebenenfalls ein weiteres Medikament, in der Regel ein migräne-spezifisches, gegeben. (416)

Wie bereits in Kapitel 4.1 erwähnt, muss immer auf eine ausreichend hohe Dosierung und die passende Applikationsform geachtet werden und dass ein früher Einnahmezeitpunkt zum Beginn der Kopfschmerzphase die größte Effektivität verspricht.

Nachteile der Stufenpläne stellen die mögliche unnötige Behandlungsverzögerung von Attacke zu Attacke und der möglichen Effektivitätsverlust des zweiten Medikaments innerhalb einer Attacke dar. Außerdem besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit beim Stufenplan von Attacke zu Attacke, dass der/die Patient/in im Falle eines Therapieversagens aus dem Therapieplan aussteigt, was einen prolongierten Krankheitsverlauf und steigende Kosten nach sich zieht. (141,416)

Am ehesten geeignet sind die Stufenpläne für PatientInnen, die für gewöhnlich initial gut auf eine nicht spezifische Therapie ansprechen.

## **9.2 Stratifizierte Therapie**

Nicht nur aufgrund des besseren sozioökonomischen Effekts, vor allem wegen des zufriedenstellenderen klinischen Outcomes sollte der Ansatz der stratifizierten Therapie bevorzugt werden. Nach dieser Vorgehensweise ist die Chance, möglichst rasch die passende Therapie für jede/n Patienten/in zu finden, am größten. (416)

Da die Migräneattacken eines Individuums eine erhebliche Eigendynamik aufweisen können und keineswegs immer gleich ausgeprägt sind, wird empfohlen, von vornherein zwei verschiedene Präparate zu verschreiben, um dem/der Patienten/in eine Auswahlmöglichkeit im Falle unterschiedlicher Migräneintensitäten bieten zu können. (141)

### **9.2.1 Behandlungsmaßnahmen in der Prodromalphase**

Waelkens berichtete bereits 1982, dass die Gabe von Domperidon zum Zeitpunkt des Auftretens von Warnsymptomen bei ca. zwei Drittel der PatientInnen eine konsekutive Aura und den Kopfschmerz unterdrücken kann (170).

Luciani et al. (418) fanden heraus, dass Naratriptan 2,5 mg in der Prodromalphase verabreicht als Kurzzeitprophylaxe zu 60% eine nachfolgende Kopfschmerzphase verhindern kann.

### **9.2.2 Behandlung der leichten bis mittelschweren Migräneattacke**

Migränekopfschmerzen leichter bis mittelschwerer Intensität werden laut Empfehlungen mit nichtspezifischen Analgetika wie NSAR (z.B. Ibuprofen 400 mg), ASS 1000 mg oder Paracetamol 1000 mg therapiert. Ist die Wirkung nicht ausreichend, wird anschließend ein Triptan gegeben. (100,141)

### 9.2.3 Behandlung der mittelschweren bis schweren Migräneattacke

Mittelschwere bis schwere Migräneattacken werden initial mit einem Triptan behandelt. Wird mit oralen Triptanen kein adäquater Therapieerfolg erzielt, empfiehlt sich die Verabreichung als Nasenspray (z.B. Zolmitriptan) oder Sumatriptan s.c.

Für Migräneattacken, die sehr schnell an Schmerzintensität zunehmen und auch mit Übelkeit und Erbrechen vergesellschaftet sind, eignen sich in erster Linie Rizatriptan, Eletriptan, Sumatriptan s.c., Sumatriptan intranasal und Zolmitriptan intranasal (in den USA und Kanada auch DHE i.v.). Auch ASS 1000 mg als Brausetablette ist eine mögliche Option.

Migräneattacken, die langsam an Intensität zunehmen und dafür länger anhalten, profitieren von Frovatriptan und Naproxen. Auch ein NSAR kann anfangs probiert werden. (100,141)

### 9.2.4 Behandlung einer sehr langen Attacke mit Recurrence

Für gewöhnlich ist im Falle einer Recurrence eine zweite Triptandosis zielführend, auch die Kombination von Sumatriptan und Naproxen kann die Recurrence verbessern. Zur Minimierung der Recurrence-Rate bieten sich die Triptane Eletriptan und Frovatriptan an. Ebenfalls kann ein anderes Triptan, welches sich bereits bewährt hat, mit Naproxen kombiniert werden.

Zusätzlich gibt es für sehr ausgeprägte Headache Recurrence Probleme unter einer Triptantherapie die Ausweichmöglichkeit auf DHE i.v. oder intranasal. (100,141)

Bezüglich der Recurrence siehe auch Kapitel 4.3.1.8 Recurrence und Nebenwirkungen der Triptane.

## 9.3 Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Nausea und Emesis können die Absorption der Akutmedikation negativ beeinflussen. Deshalb ist gegebenenfalls die Gabe von prokinetischen Antiemetika indiziert.

**Leichter Übelkeit**, die sich unter Flüssigkeitseinnahme noch verschlimmert, kann mit Schmelztabletten (z.B. Rizatriptan und Zolmitriptan) entgegengewirkt werden.

Bei **moderater Übelkeit** können additiv zu Analgetika oder Triptanen Metoclopramid und Domperidon eingenommen werden, in den USA und Kanada auch Prochlorperazin.

Aufgrund der möglichen extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen von Metoclopramid und Domperidon sollten diese Präparate aber nicht routinemäßig eingesetzt werden.

**Schwere Übelkeit und Erbrechen** können den Einsatz von Sumatriptan s.c. oder rektal oder Zolmitriptan intranasal erfordern; Sumatriptan oder DHE intranasal wären ansonsten eine Alternative genauso wie das iontophoretische Sumatriptan-Patch (USA). Treten Übelkeit und Erbrechen in sehr hoher Frequenz auf, können Antiemetika schon eingenommen werden, bevor die Symptome zum Ausbruch kommen. (100,141,143)

#### **9.4 Behandlung der Migräneattacke als Notfall**

Ist die Migräneattacke besonders schwer oder setzt kein Erfolg der bereits gegebenen Medikation ein, gibt es Maßnahmen zur Notfallsbehandlung der Migräne. Die Präferenz liegt hier klar bei parenteral zu verabreichenden Substanzen. Die beste Evidenz dafür besteht für **lysiniertes ASS 1000 mg i.v. mit oder ohne Metoclopramid 10 mg i.v. und Sumatriptan 6 mg s.c.**

Auch Metamizol 1000 mg i.v. stellt eine Behandlungsmöglichkeit dar. Zur Durchbrechung einer therapierefraktären Migräne kann auch DHE i.v. eingesetzt werden. Paracetamol 1000 mg ist nicht wirksam. Möglicherweise ist Valproinsäure 300 mg oder 800 mg wirksam, zugelassen ist dieser Wirkstoff zur akuten Migränebehandlung aber nicht (aber zur Migräneprophylaxe). Opioide werden ausdrücklich nicht empfohlen.

Essentiell zu eruieren ist, welche Medikamente bereits eingenommen wurden, da Triptane und DHE in einem gewissen Zeitfenster nicht gleichzeitig verabreicht werden dürfen. (94)

In den USA werden auch intravenöse Antiemetika (Chlorpromazin, Droperidol, Metoclopramid, Prochlorperazin), intravenöse oder intramuskuläre NSAR oder DHE und Magnesiumsulfat i.v. (bei Migräne mit Aura) zur Notfallsbehandlung angewandt (141). In den Empfehlungen der CHS werden Prochlorperazin i.v., lysiniertes ASS i.v., Metoclopramid i.v., Sumatriptan s.c. und Ketolorac i.v. oder i.m. genannt (161).

#### **9.5 Behandlung des Status migränosus**

Während eines Status migränosus reicht das übliche Repertoire an Medikamenten meist nicht mehr aus. Die Studienlage zu den Therapieempfehlungen ist aufgrund inkonsistenter Evidenz widersprüchlich. Empfohlen als wirksamste Therapie wird dennoch die einmalige Gabe von **50-100 mg Prednison** oder **10 mg Dexamethason**. In Einzelfällen ist auch die Gabe von **ASS 1000 mg i.v.** erfolgreich. (42,94)

Zusätzlich kann eine pharmakologische Sedierung mit **Levomepromazin 3x 25 mg p.o.** oder **Diazepam 3x 10 mg p.o.** erfolgen. Diese Therapiemaßnahme kann über zwei Tage durchgeführt und nach Abklingen des Status migrānosus ausgeschlichen werden. (1)

## 9.6 Behandlungsstrategien in der Migrānephylaxe

Die Autoren der kanadischen Guideline zur Migrānephylaxe fassen die Empfehlungen basierend auf klinischen Überlegungen in einer individuellen Therapiestrategie zusammen, wie folgt. Zur Information über Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen siehe Kapitel 5.15, diese werden hier nicht gesondert angeführt.

Wird eine **Migrānephylaxe zum ersten Mal** angestrebt, empfiehlt es sich einen Therapieversuch mit *Betablockern* oder *Antidepressiva* zu starten. PatientInnen, denen Ausdauersport sehr wichtig ist, sollten keine Betablocker erhalten. Müdigkeit und ein niedriger Blutdruck erschweren ab einer gewissen Dosis der Betablocker, die Compliance des/der Patienten/in aufrechtzuerhalten.

PatientInnen, die bereits unter Schlafstörungen, zusätzlichen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder wegen Medikamentenübergebrauch leiden, können besonders von Amitriptylin profitieren.

Die **Strategie der geringsten Nebenwirkungen** schließt die Medikamente *Candesartan* und *Lisinopril* sowie *Magnesiumcitrat*, *Riboflavin*, *CoEnzym Q10* und die *Pestwurz* ein. Besonders PatientInnen, die ohnehin wegen sehr häufiger Migrāneattacken sehr oft Medikamente einnehmen müssen und auch unter deren Nebenwirkungen leiden, sind dankbar für eine nebenwirkungsarme prophylaktische Option.

Gewichtszunahme (fast alle Prophylaktika außer Topiramate, Candesartan, Lisinopril und pflanzliche Produkte, Vitamine, Mineralstoffe) und Einschränkungen im Bereich der Kognition oder Merkfähigkeit (Topiramate) sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen, weswegen PatientInnen die Therapie abbrechen. Für **adipöse und diabetische PatientInnen**, sowie PatientInnen, die eine Gewichtszunahme befürchten, bietet sich vor allem *Topiramate* an, da dieser Wirkstoff sogar einen Gewichtsverlust herbeiführt.

PatientInnen, die ohnehin eine **antihypertensive Medikation** benötigen, sollten auf *Propranolol, Metoprolol, Nadolol, Candesartan oder Lisinopril* zurückgreifen, v.a. wenn dadurch eine Monotherapie erreicht werden kann.

Gegen **komorbide Depressionen und Angststörungen** kann versucht werden, eine höhere Dosis von *Amitriptylin* anzustreben. Gelingt dies aufgrund von Nebenwirkungen nicht, sollte eine duale antidepressive Therapie in Erwägung gezogen werden. Dabei müssen v.a. die Wechselwirkungen unter den Antidepressiva beachtet werden. Der SSRI Sertralin beispielsweise weist die geringsten Interaktionen mit Amitriptylin auf. *Venlafaxin* bietet sich auch als Therapieoption an, wobei hier die migräneprophylaktische Wirkung nicht ganz so überzeugend ist wie bei Amitriptylin.

Von der Gabe von Flunarizin oder Topiramat sollte in dieser Konstellation Abstand genommen werden, da diese Wirkstoffe eine Depression noch begünstigen können.

Andere **monotherapeutische Strategien** beinhalten *Topiramat, Valproat/Valproinsäure, Gabapentin, Flunarizin und BTX-A* (nur für die chronische Migräne).

Die **Therapie der refraktären Migräne** stellt eine besondere Herausforderung dar. Von einem Therapieversagen einer prophylaktischen Medikation spricht man dann, wenn mindestens zwei der folgenden Substanzgruppen Betablocker, Antikonvulsiva, TCA oder Kalziumkanalblocker keine Wirkung zeigen. Als Ausweg kann die *Kombination* aus *Betablocker und Amitriptylin* oder *Betablocker und Antikonvulsivum* (Topiramat oder Divalproex Natrium) oder *Amitriptylin und Topiramat* probiert werden.

(207)

## 9.7 Fehlerquellen in der Therapieplanung

Besteht eine therapierefraktäre akute Migräneattacke, müssen mehrere Faktoren neu beleuchtet werden:

- Ist die Diagnose korrekt? Bei falscher Indikationsstellung wirken Triptane nicht wie z.B. beim Spannungskopfschmerz oder bei sekundären Kopfschmerzen.
- Sind diverse (zusätzliche) Lifestylemodifikationen notwendig? Ist das Triggermanagement akkurat? Wird ein Kopfschmerztagebuch geführt? Ist eine adäquate Reizabschirmung während einer Attacke gegeben?

- Einnahmezeitpunkt und –häufigkeit der Migräne- und Schmerzmedikamente spielen eine tragende Rolle. Die Regel, die Akutmedikation gleich zu Beginn der Kopfschmerzphase einzunehmen ist zur vollen Wirksamkeitsentfaltung essentiell genauso wie dass Triptane und Mutterkornalkaloide nicht öfters als 10 mal pro Monat eingenommen werden dürfen.
- Wurde eine passende Applikationsform ausgewählt und ist die Dosierung ausreichend?
- Sind Kombinationstherapien evtl. effektiver oder besteht gar ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz?
- Besteht eine Indikation zur Prophylaxe?

(1,100)

Auch in der Komplexität der Migräneprophylaxe ergeben sich einige mögliche Fehlerquellen, auf die ein fehlendes Therapieansprechen zurückgeführt werden kann:

- Falsche Indikation – Migräneprophylaktika wirken z.B. beim Kopfschmerz vom Spannungstyp oder Medikamentenübergebrauchskopfschmerz nicht.
- Nicht wirksames Medikament – Auswahl eines neues Prophylaktikums notwendig.
- Unterdosierung – wie in der Akuttherapie ist auf eine ausreichende Dosis zu achten.
- Mangelnde Aufklärung über Durchführung und Dauer der Prophylaxe (Aufdosieren, Einnahmezeitpunkt), zu erwartende Ergebnisse (Wirkeintritt nach frühestens vier Wochen, keine Attackenkupierung sondern Reduktion) und mögliche Nebenwirkungen vermindern die Compliance des/der Patienten/in.
- Zur objektiven Selbstbeobachtung und Evaluierung der Effektivität ist ein prospektives Kopfschmerztagebuch obligat.

(1)

## 10 Conclusio

Die Komplexität und Vielschichtigkeit der Migräne spiegelt sich in der Bandbreite der akuttherapeutischen und prophylaktischen Medikation wider. Ihre Diversität wirkt sich erschwerend auf eine adäquate Therapiefindung für die einzelnen PatientInnen aus und erfordert nicht nur sehr viel Geduld sondern auch Behandlungsgeschick, die Erkrankung gekonnt in den Griff zu bekommen.

Momentan stehen einige analgetische Substanzen, die Triptane, Antiemetika und Mutterkornalkaloide zur akuttherapeutischen Intervention zur Verfügung, zur Prophylaxe bieten sich in erster Linie Betablocker, Antikonvulsiva, Antidepressiva und Triptane an sowie pflanzliche Mittel. Zu erwähnen sind unter den nichtmedikamentösen Optionen Entspannungsverfahren, Biofeedbackverfahren, Akupunktur, psychotherapeutische Behandlungen und phytotherapeutische Ansätze sowohl zur Akuttherapie als auch zur Prophylaxe. Zu beachten sind stets die aktuellen Lebensumstände der PatientInnen und im Falle weiblicher Erkrankter die Hormonveränderungen im Laufe der Jahre.

Die rasant zunehmende Studienlage v.a. bezüglich der Pathophysiologie und Bildgebung der Migräne treibt die Forschung voran und bestätigt oder widerlegt einerseits viele langjährige Hypothesen, wirft aber nicht weniger neue Fragen auf. Auch die vielfältigen neuartigen Therapieansätze könnten vielleicht bald für neue Behandlungskonzepte sorgen, darunter sind die CGRP-Antagonisten, monoklonale CGRP-Antikörper und die Ditane am vielversprechendsten.

Man darf gespannt sein, was die nächsten Jahre und Jahrzehnte an neuen Erkenntnissen in der Migränepathophysiologie bringen und gleichsam in welche Richtung sich die Forschungsergebnisse der sich in Erprobung befindenden neuen Medikamente entwickeln werden.

Die Migräne, ein Krankheitsbild, welches die Menschen schon seit jeher beschäftigt, wird auch zukünftig im Fokus der Forschung stehen und vermutlich noch lange eine spannende, herausfordernde Erkrankung bleiben.

## 11 Literaturverzeichnis

- (1) Göbel H. Migräne: Diagnostik - Therapie - Prävention. Berlin: Springer Medizin Verlag; 2012.
- (2) Boes C, Dalessio D. The History of Migraine from Hippocrates to Harald Wolff. In: Silberstein S, Lipton R, Dodick D, editors. Wolff's Headache and other Head Pain. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2008. p. 3-18.
- (3) Diener H. Migräne: Ein Buch mit sieben Siegeln? 100 Fragen und 100 Antworten. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2001.
- (4) Hacke W editor. Neurologie. 14th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2016.
- (5) Masuhr K, Masuhr F, Neumann M. Duale Reihe - Neurologie. 7th ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
- (6) World Health Organization, Lifting the Burden. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. 2011; Available at: [http://www.who.int/mental\\_health/management/atlas\\_headache\\_disorders/en/](http://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/). Accessed 14.03, 2016.
- (7) Lampl C, Buzath A, Baumhackl U, Klingler D. One-year prevalence of migraine in Austria: a nation-wide survey. Cephalalgia 2003 May;23(4):280-286.
- (8) Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain 2010 Aug;11(4):289-299.
- (9) Zebenholzer K, Andree C, Lechner A, Broessner G, Lampl C, Luthringshausen G, et al. Prevalence, management and burden of episodic and chronic headaches--a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. J Headache Pain 2015;16:531-015-0531-7. Epub 2015 May 19.
- (10) Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lanteri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. J Headache Pain 2014 May 21;15:31-2377-15-31.
- (11) Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol 2016 Nov 8.
- (12) GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602.
- (13) Göbel H. Die Kopfschmerzen: Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie. 3rd ed. Berlin: Springer Medizin Verlag; 2012.

- (14) Olesen J. ICHD-3 beta is published. Use it immediately. *Cephalalgia* 2013 Jul;33(9):627-628.
- (15) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013 Jul;33(9):629-808.
- (16) de Falco FA, de Falco A. Migraine with aura: which patients are most at risk of stroke? *Neurol Sci* 2015 May;36 Suppl 1:57-60.
- (17) Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015 Apr 29;35(17):6619-6629.
- (18) Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache* 2014 Nov-Dec;54(10):1670-1679.
- (19) Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin CJ, Goadsby PJ. The premonitory phase of migraine--what can we learn from it? *Headache* 2015 May;55(5):609-620.
- (20) Nosedá R, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS One* 2014 Aug 4;9(8):e103929.
- (21) Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol* 2010 Jun;23(3):275-281.
- (22) Kagan R, Kainz V, Burstein R, Nosedá R. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neuroscience* 2013 Sep 17;248:359-368.
- (23) Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci* 2013 May;34 Suppl 1:S67-70.
- (24) Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007 Nov-Dec;47(10):1418-1426.
- (25) Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014 Jan;137(Pt 1):232-241.
- (26) Schwedt TJ, Chong CD. Functional imaging and migraine: new connections? *Curr Opin Neurol* 2015 Jun;28(3):265-270.
- (27) Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. The origin of nausea in migraine-a PET study. *J Headache Pain* 2014 Dec 3;15:84-2377-15-84.
- (28) Akerman S, Romero-Reyes M, Holland PR. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacol Ther* 2016 Dec 2.

- (29) Cosentino G, Fierro B, Brighina F. From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: a critical review of literature. *Clin Neurophysiol* 2014 Sep;125(9):1721-1730.
- (30) Diener H. Migräne: Taschenatlas spezial. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
- (31) Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol* 2013 Nov;9(11):637-644.
- (32) DeLange JM, Cutrer FM. Our evolving understanding of migraine with aura. *Curr Pain Headache Rep* 2014 Oct;18(10):453-014-0453-0.
- (33) Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y. Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neurosci Bull* 2014 Oct;30(5):812-822.
- (34) Hansen JM, Baca SM, Vanvalkenburgh P, Charles A. Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording. *Brain* 2013 Dec;136(Pt 12):3589-3595.
- (35) Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013 Dec;154 Suppl 1:S44-53.
- (36) Costa C, Tozzi A, Rainero I, Cupini LM, Calabresi P, Ayata C, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *J Headache Pain* 2013 Jul 23;14:62-2377-14-62.
- (37) Schankin CJ, Viana M, Goadsby PJ. Persistent and Repetitive Visual Disturbances in Migraine: A Review. *Headache* 2016 Oct 7.
- (38) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Apr 10;98(8):4687-4692.
- (39) Charles A, Hansen JM. Migraine aura: new ideas about cause, classification, and clinical significance. *Curr Opin Neurol* 2015 Jun;28(3):255-260.
- (40) Viana M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, Nappi G, et al. Variability of the characteristics of a migraine attack within patients. *Cephalalgia* 2015 Oct 23.
- (41) Agosti R, Diener H, Limmroth V editors. *Migräne & Kopfschmerzen. Ein Fachbuch für Hausärzte, Fachärzte, Therapeuten und Betroffene.* Basel: Karger; 2015.
- (42) Gaul C, Diener HC editors. *Kopfschmerzen. Pathophysiologie - Klinik - Diagnostik - Therapie.* 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
- (43) Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017 Apr;97(2):553-622.

- (44) Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995 Jul;1(7):658-660.
- (45) Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. *Wolff's headache and other head pain*. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2008.
- (46) Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2008 Aug;131(Pt 8):2192-2200.
- (47) Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJ, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2013 May;12(5):454-461.
- (48) Tajti J, Szok D, Majlath Z, Tuka B, Csati A, Vecsei L. Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides* 2015 Aug;52:19-30.
- (49) Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain* 2017 Apr;158(4):543-559.
- (50) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990 Aug;28(2):183-187.
- (51) Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010 Oct;6(10):573-582.
- (52) Tfelt-Hansen P, Le H. Calcitonin gene-related peptide in blood: is it increased in the external jugular vein during migraine and cluster headache? A review. *J Headache Pain* 2009 Jun;10(3):137-143.
- (53) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 2000 May;86(1-2):133-138.
- (54) Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:533-552.
- (55) Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifter S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol* 2005 Oct;58(4):561-568.
- (56) Mason BN, Kaiser EA, Kuburas A, Loomis MM, Latham JA, Garcia-Martinez LF, et al. Induction of Migraine-Like Photophobic Behavior in Mice by Both Peripheral and Central CGRP Mechanisms. *J Neurosci* 2017 Jan 4;37(1):204-216.

- (57) Recober A, Kaiser EA, Kuburas A, Russo AF. Induction of multiple photophobic behaviors in a transgenic mouse sensitized to CGRP. *Neuropharmacology* 2010 Jan;58(1):156-165.
- (58) Ramon C, Cernuda-Morollon E, Pascual J. Calcitonin gene-related peptide in peripheral blood as a biomarker for migraine. *Curr Opin Neurol* 2017 Feb 22.
- (59) Ibrahimi K, Danser A, Terwindt GM, van den Meiracker AH, MaassenVanDenBrink A. A human trigeminovascular biomarker for antimigraine drugs: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with sumatriptan. *Cephalalgia* 2017 Jan;37(1):94-98.
- (60) Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache* 2017 May;57 Suppl 2:47-55.
- (61) Deen M, Christensen CE, Hougaard A, Hansen HD, Knudsen GM, Ashina M. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. *Cephalalgia* 2016 Mar 23.
- (62) Mattle H, Mumenthaler M. *Neurologie*. 13th ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
- (63) Capi M, de Andres F, Lionetto L, Gentile G, Cipolla F, Negro A, et al. Lasmiditan for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2017 Feb;26(2):227-234.
- (64) Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache* 2013 Feb;53(2):413-419.
- (65) Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2006 Feb;26(2):214-220.
- (66) Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology* 2016 Jul 19;87(3):309-313.
- (67) Bose P, Goadsby PJ. The migraine postdrome. *Curr Opin Neurol* 2016 Jun;29(3):299-301.
- (68) Martin VT. New theories in the pathogenesis of menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2008 Dec;12(6):453-462.
- (69) Pavlovic JM, Akcali D, Bolay H, Bernstein C, Maleki N. Sex-related influences in migraine. *J Neurosci Res* 2017 Jan 2;95(1-2):587-593.
- (70) Borsook D, Erpelding N, Lebel A, Linnman C, Veggeberg R, Grant PE, et al. Sex and the migraine brain. *Neurobiol Dis* 2014 Aug;68:200-214.
- (71) Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura. *Cephalalgia* 2017 Jan 01:333102417690891.

- (72) Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache* 2012 Sep;52(8):1246-1253.
- (73) Faria V, Erpelding N, Lebel A, Johnson A, Wolff R, Fair D, et al. The migraine brain in transition: girls vs boys. *Pain* 2015 Nov;156(11):2212-2221.
- (74) Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain* 2012 Aug;135(Pt 8):2546-2559.
- (75) Pringsheim T, Gooren L. Migraine prevalence in male to female transsexuals on hormone therapy. *Neurology* 2004 Aug 10;63(3):593-594.
- (76) Silberstein SD, Dodick DW. Migraine genetics: Part II. *Headache* 2013 Sep;53(8):1218-1229.
- (77) Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol* 2015 Jan;14(1):65-80.
- (78) Zeiler K, Auff E editors. *Klinische Neurologie II: Die wichtigsten neurologischen Erkrankungen für Human- und Zahnmediziner*. 2nd ed. Wien: Facultas; 2007.
- (79) Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007 May;27(5):394-402.
- (80) Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache* 2010 Sep;50(8):1366-1370.
- (81) Iliopoulos P, Damigos D, Kerezoudi E, Limpitaki G, Xifaras M, Skiada D, et al. Trigger factors in primary headaches subtypes: a cross-sectional study from a tertiary centre in Greece. *BMC Res Notes* 2015 Sep 1;8:393-015-1390-7.
- (82) Park JW, Chu MK, Kim JM, Park SG, Cho SJ. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLoS One* 2016 Feb 22;11(2):e0149577.
- (83) Zivadinov R, Willheim K, Sepic-Grahovac D, Jurjevic A, Bucuk M, Brnabic-Razmilic O, et al. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia* 2003 Jun;23(5):336-343.
- (84) Wober C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wober-Bingol C. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain* 2006 Sep;7(4):188-195.
- (85) Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache* 2016 Jan;56(1):12-35.
- (86) Martin PR. Behavioral management of migraine headache triggers: learning to cope with triggers. *Curr Pain Headache Rep* 2010 Jun;14(3):221-227.

- (87) Peng KP, Wang SJ. Migraine diagnosis: screening items, instruments, and scales. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2012 Jun;50(2):69-73.
- (88) Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc* 2009 May;84(5):422-435.
- (89) Jensen R, Tassorelli C, Rossi P, Allena M, Osipova V, Steiner T, et al. A basic diagnostic headache diary (BDHD) is well accepted and useful in the diagnosis of headache. a multicentre European and Latin American study. *Cephalalgia* 2011 Nov;31(15):1549-1560.
- (90) Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997 Jun;17(4):488-91; discussion 487.
- (91) Whitty CW, Hockaday JM. Migraine: a follow-up study of 92 patients. *Br Med J* 1968 Mar 23;1(5594):735-736.
- (92) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 Sep;16(9):968-981.
- (93) Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlof C, D'Amico D, Diener HC, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012 Jan;32(1):6-38.
- (94) Diener H, Weimar C, Berlit P, et al editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
- (95) Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci* 2013 Sep;40(5 Suppl 3):S1-S80.
- (96) Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015 Jan;55(1):3-20.
- (97) Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 Sep 26;55(6):754-762.
- (98) Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014 Jan 8;15:2-2377-15-2.
- (99) Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. Springerplus 2016 May 17;5:637-016-2211-8. eCollection 2016.
- (100) Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache* 2015 Jun;55(6):778-793.

- (101) Pittner H, Giese F, Lang G editors. Austria-Codex Schnellhilfe 2016/2017. 71th ed. Wien: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft; 2016.
- (102) Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015 Jul-Aug;55 Suppl 4:221-235.
- (103) Capi M, Curto M, Lionetto L, de Andres F, Gentile G, Negro A, et al. Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. *Ther Adv Neurol Disord* 2016 Sep;9(5):414-423.
- (104) Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Eletriptan for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(4):CD008490.
- (105) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 28;5:CD009108.
- (106) Hoskin KL, Lambert GA, Donaldson C, Zagami AS. The 5-hydroxytryptamine<sub>1B/1D/1F</sub> receptor agonists eletriptan and naratriptan inhibit trigeminovascular input to the nucleus tractus solitarius in the cat. *Brain Res* 2004 Feb 13;998(1):91-99.
- (107) Kroger IL, May A. Triptan-induced disruption of trigemino-cortical connectivity. *Neurology* 2015 May 26;84(21):2124-2131.
- (108) Diener H editor. *Novel Approaches in Migraine Treatment*. 1st ed. London: Future Medicine Ltd; 2013.
- (109) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD008615.
- (110) Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain* 2016 Dec;17(1):113.
- (111) Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Apr 20;4:CD008541.
- (112) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (rectal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD009664.
- (113) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD009663.
- (114) Cady R. A novel intranasal breath-powered delivery system for sumatriptan: a review of technology and clinical application of the investigational product AVP-825 in the treatment of migraine. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12(9):1565-1577.
- (115) Cady RK, McAllister PJ, Spierings EL, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of breath powered nasal delivery of

sumatriptan powder (AVP-825) in the treatment of acute migraine (The TARGET Study). *Headache* 2015 Jan;55(1):88-100.

(116) Tepper SJ, Cady RK, Silberstein S, Messina J, Mahmoud RA, Djupesland PG, et al. AVP-825 breath-powered intranasal delivery system containing 22 mg sumatriptan powder vs 100 mg oral sumatriptan in the acute treatment of migraines (The COMPASS study): a comparative randomized clinical trial across multiple attacks. *Headache* 2015 May;55(5):621-635.

(117) Munjal S, Brand-Schieber E, Allenby K, Spierings EL, Cady RK, Rapoport AM. A multicenter, open-label, long-term safety and tolerability study of DFN-02, an intranasal spray of sumatriptan 10 mg plus permeation enhancer DDM, for the acute treatment of episodic migraine. *J Headache Pain* 2017 Dec;18(1):31-017-0740-3. Epub 2017 Mar 1.

(118) Munjal S, Gautam A, Offman E, Brand-Schieber E, Allenby K, Fisher DM. A Randomized Trial Comparing the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of DFN-02, an Intranasal Sumatriptan Spray Containing a Permeation Enhancer, With Intranasal and Subcutaneous Sumatriptan in Healthy Adults. *Headache* 2016 Oct;56(9):1455-1465.

(119) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD009665.

(120) Cady RK, Munjal S, Cady RJ, Manley HR, Brand-Schieber E. Randomized, double-blind, crossover study comparing DFN-11 injection (3 mg subcutaneous sumatriptan) with 6 mg subcutaneous sumatriptan for the treatment of rapidly-escalating attacks of episodic migraine. *J Headache Pain* 2017 Dec;18(1):17-016-0717-7. Epub 2017 Feb 7.

(121) Brandes JL, Cady RK, Freitag FG, Smith TR, Chandler P, Fox AW, et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan (Sumavel DosePro): bioequivalence and ease of use. *Headache* 2009 Nov-Dec;49(10):1435-1444.

(122) Rothrock JF, Freitag FG, Farr SJ, Smith EF, 3rd. A review of needle-free sumatriptan injection for rapid control of migraine. *Headache* 2013 Sep;53 Suppl 2:21-33.

(123) Smith TR, Goldstein J, Singer R, Pugach N, Silberstein S, Pierce MW. Twelve-month tolerability and efficacy study of NP101, the sumatriptan iontophoretic transdermal system. *Headache* 2012 Apr;52(4):612-624.

(124) Cohen SP, Chaudhry H. Sumatriptan iontophoretic transdermal system for acute treatment of episodic migraine. *Expert Rev Neurother* 2016 Jun;16(6):615-624.

(125) Vikelis M, Spingos KC, Rapoport AM. The iontophoretic transdermal system formulation of sumatriptan as a new option in the acute treatment of migraine: a perspective. *Ther Adv Neurol Disord* 2015 Jul;8(4):160-165.

(126) Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 21;5:CD008616.

- (127) Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014 Apr;34(4):258-267.
- (128) Liu C, Fang L. Drug in Adhesive Patch of Zolmitriptan: Formulation and In vitro /In vivo Correlation. *AAPS PharmSciTech* 2015 Dec;16(6):1245-1253.
- (129) Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache* 2017 Feb;57(2):194-208.
- (130) Westgeest HM, Akol H, Schreuder TC. Pure naratriptan-induced ischemic colitis: a case report. *Turk J Gastroenterol* 2010 Mar;21(1):42-44.
- (131) Akbar A, Nissan G, Chaudhry P, Rangasamy P, Mudrovich S. Isolated naratriptan-associated ischemic colitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016 Oct;29(4):410-411.
- (132) Charles JA, Pullicino PM, Stoopack PM, Shroff Y. Ischemic colitis associated with naratriptan and oral contraceptive use. *Headache* 2005 Apr;45(4):386-389.
- (133) Lainez MJ. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006 Sep;2(3):247-259.
- (134) Ling R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ. Rizatriptan for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4). pii(4):CD008491.
- (135) Negro A, Lionetto L, D'Alonzo L, Casolla B, Marsibilio F, Vignaroli G, et al. Pharmacokinetic evaluation of almotriptan for the treatment of migraines. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013 May;9(5):637-644.
- (136) Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002 Oct;22(8):633-658.
- (137) Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2007 Sep;47(8):1169-1177.
- (138) Calatayud-Pascual MA, Balaguer-Fernandez C, Serna-Jimenez CE, Del Rio-Sancho S, Femenia-Font A, Merino V, et al. Effect of iontophoresis on in vitro transdermal absorption of almotriptan. *Int J Pharm* 2011 Sep 15;416(1):189-194.
- (139) Negro A, Lionetto L, Casolla B, Lala N, Simmaco M, Martelletti P. Pharmacokinetic evaluation of frovatriptan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011 Nov;7(11):1449-1458.
- (140) Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, Cortelli P, Sette G, Allais G, et al. Comparison of frovatriptan plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia* 2014 May;34(6):434-445.

- (141) Pringsheim T, Davenport WJ, Marmura MJ, Schwedt TJ, Silberstein S. How to Apply the AHS Evidence Assessment of the Acute Treatment of Migraine in Adults to your Patient with Migraine. *Headache* 2016 Jul;56(7):1194-1200.
- (142) Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ, et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002;47(2):99-107.
- (143) Lainez MJ, Garcia-Casado A, Gascon F. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas* 2013 Oct 11;4:61-73.
- (144) A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. *Eur Neurol* 1991;31(5):314-322.
- (145) Lainez MJ, Galvan J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007 Mar;14(3):269-275.
- (146) Christie S, Gobel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003;49(1):20-29.
- (147) Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000 Jan;123 ( Pt 1)(Pt 1):9-18.
- (148) Silberstein SD, Kori SH. Dihydroergotamine: a review of formulation approaches for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs* 2013 May;27(5):385-394.
- (149) Boureau F, Kappos L, Schoenen J, Esperanca P, Ashford E. A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 2000 Jun;54(5):281-286.
- (150) Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J, Margul B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996 Feb;53(2):180-184.
- (151) Aurora SK, Rozen TD, Kori SH, Shrewsbury SB. A randomized, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. *Headache* 2009 Jun;49(6):826-837.
- (152) Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, Tepper SJ, Borland SW, Wang M, et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache* 2011 Apr;51(4):507-517.
- (153) Silberstein S. MAP0004: dihydroergotamine mesylate inhalation aerosol for acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2012 Sep;13(13):1961-1968.

- (154) Chua AL, Silberstein S. Inhaled drug therapy development for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2016 Sep;17(13):1733-1743.
- (155) Aurora SK, Kori SH, Barrodale P, McDonald SA, Haseley D. Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. *Headache* 2006 Jan;46(1):57-63.
- (156) Aurora S, Kori S, Barrodale P, Nelsen A, McDonald S. Gastric stasis occurs in spontaneous, visually induced, and interictal migraine. *Headache* 2007 Nov-Dec;47(10):1443-1446.
- (157) Aurora SK, Papapetropoulos S, Kori SH, Kedar A, Abell TL. Gastric stasis in migraineurs: etiology, characteristics, and clinical and therapeutic implications. *Cephalalgia* 2013 Apr;33(6):408-415.
- (158) Tokola RA. The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. *Cephalalgia* 1988 Sep;8(3):139-147.
- (159) Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol* 1975 Feb;2(1):57-63.
- (160) Orr SL, Friedman BW, Christie S, Minen MT, Bamford C, Kelley NE, et al. Management of Adults With Acute Migraine in the Emergency Department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parenteral Pharmacotherapies. *Headache* 2016 Jun;56(6):911-940.
- (161) Orr SL, Aube M, Becker WJ, Davenport WJ, Dilli E, Dodick D, et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia* 2015 Mar;35(3):271-284.
- (162) Tfelt-Hansen PC. Delayed absorption of many (paracetamol, aspirin, other NSAIDs and zolmitriptan) but not all (sumatriptan, rizatriptan) drugs during migraine attacks and most likely normal gastric emptying outside attacks. A review. *Cephalalgia* 2016 Jun 20.
- (163) Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4:CD008041.
- (164) Doganay Aydin H, Vuralli D, Akcali DT, Bolay H. Metoclopramide inhibits trigeminovascular activation:evidence for effective acute attack treatment in migraine. *Turk J Med Sci* 2017 Feb 27;47(1):343-347.
- (165) Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004 Dec 11;329(7479):1369-1373.
- (166) Eken C. Critical reappraisal of intravenous metoclopramide in migraine attack: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2015 Mar;33(3):331-337.

- (167) Friedman BW, Mulvey L, Esses D, Solorzano C, Paternoster J, Lipton RB, et al. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2011 May;57(5):475-82.e1.
- (168) MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993 Apr;13(2):124-127.
- (169) Dowson A, Ball K, Haworth D. Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomised UK primary care study. *Curr Med Res Opin* 2000;16(3):190-197.
- (170) Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 Mar 27;284(6320):944.
- (171) Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984 Jun;4(2):85-90.
- (172) Gelbe Liste. Pharmaindex. Migräne-Kranit® 500mg Tbl. 2017; Available at: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/migraene-kranit-500mg-tbl\\_472034](https://www.gelbe-liste.de/produkte/migraene-kranit-500mg-tbl_472034). Accessed 05/03, 2017.
- (173) Kroger IL, May A. Central effects of acetylsalicylic acid on trigeminal-nociceptive stimuli. *J Headache Pain* 2014 Sep 9;15:59-2377-15-59.
- (174) Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994 Aug;14(4):297-300.
- (175) Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia* 1999 Jul;19(6):581-8; discussion 542.
- (176) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Dec 11;(12):CD009281. doi(12):CD009281.
- (177) Goldstein J, Hagen M, Gold M. Results of a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, single-dose study comparing the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid, and caffeine with ibuprofen for acute treatment of patients with severe migraine. *Cephalalgia* 2014 Nov;34(13):1070-1078.
- (178) Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4:CD008040.
- (179) Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jurgens T, et al. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain* 2005 Oct;117(3):396-400.

- (180) Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4:CD008039.
- (181) Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2015 Oct;19(9):1213-1223.
- (182) Latsko M, Bradley K. A Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study to Collect and Evaluate Data on the Use of Intravenous Ibuprofen in the Treatment of an Acute Migraine Attack. [NCT01230411]. 2016; Available at: <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed 04/2017, 2017.
- (183) Turkcuer I, Serinken M, Eken C, Yilmaz A, Akdag O, Uyan E, et al. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial. *Emerg Med J* 2014 Mar;31(3):182-185.
- (184) Gungor F, Akyol KC, Kesapli M, Celik A, Karaca A, Bozdemir MN, et al. Intravenous dexketoprofen vs placebo for migraine attack in the emergency department: A randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2016 Feb;36(2):179-184.
- (185) Mainardi F, Maggioni F, Pezzola D, Zava D, Zanchin G. Dexketoprofen trometamol in the acute treatment of migraine attack: a phase II, randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, dose optimization study. *J Pain* 2014 Apr;15(4):388-394.
- (186) Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache* 2002 Oct;42(9):862-871.
- (187) Sokolov AY, Lyubashina OA, Sivachenko IB, Panteleev SS. Effects of intravenous metamizole on ongoing and evoked activity of dura-sensitive thalamic neurons in rats. *Eur J Pharmacol* 2014 May 15;731:58-64.
- (188) Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18;(2)(2):CD004842.
- (189) de Souza Carvalho D, Barea LM, Kowacs PA, Fragoso YD. Efficacy and tolerability of combined dipyron, isometheptene and caffeine in the treatment of mild-to-moderate primary headache episodes. *Expert Rev Neurother* 2012 Feb;12(2):159-167.
- (190) Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, Ozbenli T, Ozmenoglu M, Boz C, et al. The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol* 2004 Jul-Sep;19(3):197-202.
- (191) Loo CY, Tan HJ, Teh HS, Raymond AA. Randomised, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine. *Singapore Med J* 2007 Sep;48(9):834-839.
- (192) Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4:CD008783.

- (193) Levy D, Zhang XC, Jakubowski M, Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen. *Eur J Neurosci* 2008 Feb;27(4):917-922.
- (194) Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 20;10:CD009455.
- (195) Cady R, O'Carroll P, Dexter K, Freitag F, Shade CL. SumaRT/Nap vs naproxen sodium in treatment and disease modification of migraine: a pilot study. *Headache* 2014 Jan;54(1):67-79.
- (196) Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipopmetha V, Tepwitukgid B. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache* 2010 May;50(5):808-818.
- (197) Gobel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalalgia* 2004 Oct;24(10):888-893.
- (198) Ozturk V, Ertas M, Baykan B, Sirin H, Ozge A, Mig-Etol Study Group. Efficacy and safety of 400 and 800 mg etodolac vs. 1,000 mg paracetamol in acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, crossover, multicenter, phase III clinical trial. *Pain Pract* 2013 Mar;13(3):191-197.
- (199) Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2016 Oct;12(10):575-583.
- (200) Schwedt TJ, Chong CD. Medication Overuse Headache: Pathophysiological Insights from Structural and Functional Brain MRI Research. *Headache* 2017 Feb 3.
- (201) Gallacchi G, Pilger B editors. *Schmerzkompodium: Schmerzen verstehen und behandeln*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
- (202) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007 Jan 30;68(5):343-349.
- (203) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 Apr 24;78(17):1337-1345.
- (204) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 Apr 24;78(17):1346-1353.

- (205) Appendix A: Summary of Evidence-based Guideline for Clinicians, Update: Pharmacologic Treatment for Episodic Migraine Prevention in Adults. *Continuum (Minneapolis)* 2015 Aug;21(4 Headache):1165-1166.
- (206) Appendix B: Summary of Evidence-based Guideline for Clinicians, Update: NSAIDs and Other Complementary Treatments for Episodic Migraine Prevention in Adults. *Continuum (Minneapolis)* 2015 Aug;21(4 Headache):1167-1168.
- (207) Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59.
- (208) Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)* 2015 Aug;21(4 Headache):973-989.
- (209) Gooriah R, Nimeri R, Ahmed F. Evidence-Based Treatments for Adults with Migraine. *Pain Res Treat* 2015;2015:629382.
- (210) Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:709-720.
- (211) Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2)(2):CD003225.
- (212) Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015 Jul 14;10(7):e0130733.
- (213) Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol* 2009 Oct;89(2):176-192.
- (214) Tfelt-Hansen PC, Hougaard A. Migraine: new US guidelines for preventive treatment of migraine. *Nat Rev Neurol* 2012 Aug;8(8):419-421.
- (215) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 24;6:CD010611.
- (216) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 24;6:CD010610.
- (217) Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache* 2017 Jan;57(1):165-178.
- (218) Bagnato F, Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. *Headache* 2016 Mar;56(3):603-615.

- (219) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 24;6:CD010609.
- (220) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 24;6:CD010608.
- (221) Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015 Jan;35(1):51-62.
- (222) Xu XM, Yang C, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Efficacy and feasibility of antidepressants for the prevention of migraine in adults: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017 May 29.
- (223) Baena CP, D'Amico RC, Slongo H, Brunoni AR, Goulart AC, Bensenor I. The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis: a systematic review. *Sao Paulo Med J* 2017 Jan-Feb;135(1):42-49.
- (224) Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH, Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis--a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002 Sep;22(7):523-532.
- (225) Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO<sub>2</sub>-extract (MIG-99) in migraine prevention--a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005 Nov;25(11):1031-1041.
- (226) Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* 2016 Jan;19(1):E97-112.
- (227) Daniel O, Mauskop A. Nutraceuticals in Acute and Prophylactic Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2016 Apr;18(4):14-016-0398-1.
- (228) Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2017 May 8.
- (229) Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002 Mar;22(2):137-141.
- (230) Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005 Feb 22;64(4):713-715.
- (231) Gaul C, Diener HC, Danesch U, Migravent(R) Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and

Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain* 2015;16:516-015-0516-6. Epub 2015 Apr 3.

(232) Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache* 2004 Oct;44(9):885-890.

(233) Goncalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 Oct;87(10):1127-1132.

(234) Ansari M, Karkhaneh A, Kheirollahi A, Emamgholipour S, Rafiee MH. The effect of melatonin on gene expression of calcitonin gene-related peptide and some proinflammatory mediators in patients with pure menstrual migraine. *Acta Neurol Belg* 2017 Jun 5.

(235) Escher CM, Paracka L, Dressler D, Kollwe K. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2017 Feb;10(2):127-135.

(236) Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016 May 10;86(19):1818-1826.

(237) Barbanti P, Egeo G, Fofi L, Aurilia C, Piroso S. Rationale for use of onabotulinum toxin A (BOTOX) in chronic migraine. *Neurol Sci* 2015 May;36 Suppl 1:29-32.

(238) Cernuda-Morollon E, Martinez-Camblor P, Ramon C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 2014 Jun;54(6):987-995.

(239) Cernuda-Morollon E, Ramon C, Martinez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain* 2015 May;156(5):820-824.

(240) Blumenfeld AM, Aurora SK, Laranjo K, Papapetropoulos S. Unmet clinical needs in chronic migraine: Rationale for study and design of COMPEL, an open-label, multicenter study of the long-term efficacy, safety, and tolerability of onabotulinumtoxinA for headache prophylaxis in adults with chronic migraine. *BMC Neurol* 2015 Jul 3;15:100-015-0353-x.

(241) He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain* 2017 Dec;18(1):26-017-0720-7. Epub 2017 Feb 20.

(242) Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. Relaxation techniques and behavioural therapy for the treatment of migraine : Guidelines from the German Migraine and Headache Society. *Schmerz* 2017 Mar 31.

- (243) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jun 28;(6):CD001218. doi(6):CD001218.
- (244) Irby MB, Bond DS, Lipton RB, Nicklas B, Houle TT, Penzien DB. Aerobic Exercise for Reducing Migraine Burden: Mechanisms, Markers, and Models of Change Processes. *Headache* 2016 Feb;56(2):357-369.
- (245) Happe S, Peikert A, Siegert R, Evers S. The efficacy of lymphatic drainage and traditional massage in the prophylaxis of migraine: a randomized, controlled parallel group study. *Neurol Sci* 2016 Oct;37(10):1627-1632.
- (246) Cerritelli F, Lacorte E, Ruffini N, Vanacore N. Osteopathy for primary headache patients: a systematic review. *J Pain Res* 2017 Mar 14;10:601-611.
- (247) Zhao L, Chen J, Li Y, Sun X, Chang X, Zheng H, et al. The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017 Apr 1;177(4):508-515.
- (248) Baillie LE, Gabriele JM, Penzien DB. A systematic review of behavioral headache interventions with an aerobic exercise component. *Headache* 2014 Jan;54(1):40-53.
- (249) Busch V, Gaul C. Exercise in migraine therapy--is there any evidence for efficacy? A critical review. *Headache* 2008 Jun;48(6):890-899.
- (250) Koseoglu E, Yetkin MF, Ugur F, Bilgen M. The role of exercise in migraine treatment. *J Sports Med Phys Fitness* 2015 Sep;55(9):1029-1036.
- (251) Crombie KM, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF. Endocannabinoid and Opioid System Interactions in Exercise-Induced Hypoalgesia. *Pain Med* 2017 Apr 6.
- (252) Kodesh E, Weissman-Fogel I. Exercise-induced hypoalgesia - interval versus continuous mode. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014 Jul;39(7):829-834.
- (253) Koppen H, van Veldhoven PL. Migraineurs with exercise-triggered attacks have a distinct migraine. *J Headache Pain* 2013 Dec 21;14:99-2377-14-99.
- (254) Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 2011 Oct;31(14):1428-1438.
- (255) Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008 Sep;33(3):125-140.
- (256) Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain* 2007 Mar;128(1-2):111-127.

- (257) Meyer B, Keller A, Wohlbier HG, Overath CH, Muller B, Kropp P. Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *J Headache Pain* 2016;17:37-016-0630-0. Epub 2016 Apr 18.
- (258) Xiao Y, Yuan L, Liu Y, Sun X, Cheng J, Wang T, et al. Traditional Chinese patent medicine for prophylactic treatment of migraine: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Eur J Neurol* 2015 Feb;22(2):361-368.
- (259) Luo N, Qi W, Zhuang C, Di W, Lu Y, Huang Z, et al. A satisfaction survey of current medicines used for migraine therapy in China: is Chinese patent medicine effective compared with Western medicine for the acute treatment of migraine? *Pain Med* 2014 Feb;15(2):320-328.
- (260) Fintelmann V, Weiss R, Kuchta K. *Lehrbuch Phytotherapie*. 13., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Karl F. Haug Verlag; 2017.
- (261) Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev* 2011 Jan;5(9):103-110.
- (262) Wider B, Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 20;4:CD002286.
- (263) Sutherland A, Sweet BV. Butterbur: an alternative therapy for migraine prevention. *Am J Health Syst Pharm* 2010 May 1;67(9):705-711.
- (264) Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000 Sep;38(9):430-435.
- (265) Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004;51(2):89-97.
- (266) Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004 Dec 28;63(12):2240-2244.
- (267) Linde K. St. John's wort - an overview. *Forsch Komplementmed* 2009 Jun;16(3):146-155.
- (268) Galeotti N, Ghelardini C. St. John's wort reversal of meningeal nociception: a natural therapeutic perspective for migraine pain. *Phytomedicine* 2013 Jul 15;20(10):930-938.
- (269) Mustafa T, Srivastava KC. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. *J Ethnopharmacol* 1990 Jul;29(3):267-273.
- (270) Cady RK, Schreiber CP, Beach ME, Hart CC. Gelstat Migraine (sublingually administered feverfew and ginger compound) for acute treatment of migraine when administered during the mild pain phase. *Med Sci Monit* 2005 Sep;11(9):PI65-9.

- (271) Cady RK, Goldstein J, Nett R, Mitchell R, Beach ME, Browning R. A double-blind placebo-controlled pilot study of sublingual feverfew and ginger (LipiGestic M) in the treatment of migraine. *Headache* 2011 Jul-Aug;51(7):1078-1086.
- (272) Maghbooli M, Golipour F, Moghimi Esfandabadi A, Yousefi M. Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. *Phytother Res* 2014 Mar;28(3):412-415.
- (273) Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Gobel A, Gobel C. Peppermint oil in the acute treatment of tension-type headache. *Schmerz* 2016 Jun;30(3):295-310.
- (274) Borhani Haghighi A, Motazedian S, Rezaii R, Mohammadi F, Salarian L, Pourmokhtari M, et al. Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. *Int J Clin Pract* 2010 Mar;64(4):451-456.
- (275) Cianchetti C. Capsaicin jelly against migraine pain. *Int J Clin Pract* 2010 Mar;64(4):457-459.
- (276) Buntinx L, Vermeersch S, de Hoon J. Development of anti-migraine therapeutics using the capsaicin-induced dermal blood flow model. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Nov;80(5):992-1000.
- (277) Meents JE, Hoffmann J, Chaplan SR, Neeb L, Schuh-Hofer S, Wickenden A, et al. Two TRPV1 receptor antagonists are effective in two different experimental models of migraine. *J Headache Pain* 2015;16:57-015-0539-z. Epub 2015 Jun 24.
- (278) Meents JE, Neeb L, Reuter U. TRPV1 in migraine pathophysiology. *Trends Mol Med* 2010 Apr;16(4):153-159.
- (279) Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2016 Apr;36(5):474-492.
- (280) Kindelan-Calvo P, Gil-Martinez A, Paris-Alemany A, Pardo-Montero J, Munoz-Garcia D, Angulo-Diaz-Parreno S, et al. Effectiveness of therapeutic patient education for adults with migraine. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2014 Sep;15(9):1619-1636.
- (281) Eccleston C, Fisher E, Craig L, Duggan GB, Rosser BA, Keogh E. Psychological therapies (Internet-delivered) for the management of chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Feb 26;(2):CD010152. doi(2):CD010152.
- (282) Silberstein S, Patel S. Menstrual migraine: an updated review on hormonal causes, prophylaxis and treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2014 Oct;15(14):2063-2070.
- (283) Ibrahimi K, Couturier EG, MaassenVanDenBrink A. Migraine and perimenopause. *Maturitas* 2014 Aug;78(4):277-280.

- (284) Vetvik KG, Benth JS, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Menstrual versus non-menstrual attacks of migraine without aura in women with and without menstrual migraine. *Cephalalgia* 2015 Dec;35(14):1261-1268.
- (285) Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 2014 Apr;34(4):280-288.
- (286) Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology* 2016 Jul 5;87(1):49-56.
- (287) MacGregor EA. Migraine Management During Menstruation and Menopause. *Continuum (Minneapolis)* 2015 Aug;21(4 Headache):990-1003.
- (288) Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain* 2014 May 17;15:30-2377-15-30.
- (289) Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception* 2016 Dec;94(6):630-640.
- (290) Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Aug 27;(8):CD011054. doi(8):CD011054.
- (291) Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, et al. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2017 Jan 01:333102417710636.
- (292) Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Bergandi F, et al. Treating migraine with contraceptives. *Neurol Sci* 2017 May;38(Suppl 1):85-89.
- (293) Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 29;(7):CD004695. doi(7):CD004695.
- (294) Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain* 2013 Aug 1;14:66-2377-14-66.
- (295) Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 Dec;183:178-182.
- (296) MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. *Neurol Sci* 2014 May;35 Suppl 1:61-64.
- (297) Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016 Apr;16(4):40-016-0634-9.

- (298) Amundsen S, Nordeng H, Nezvalova-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol* 2015 Apr;11(4):209-219.
- (299) Amundsen S, Ovrebo TG, Amble NM, Poole AC, Nordeng H. Use of antimigraine medications and information needs during pregnancy and breastfeeding: a cross-sectional study among 401 Norwegian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2016 Dec;72(12):1525-1535.
- (300) Finocchi C, Strada L. Sex-related differences in migraine. *Neurol Sci* 2014 May;35 Suppl 1:207-213.
- (301) Hoshiyama E, Tatsumoto M, Iwanami H, Saisu A, Watanabe H, Inaba N, et al. Postpartum migraines: a long-term prospective study. *Intern Med* 2012;51(22):3119-3123.
- (302) Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017 May 5;15(1):95-017-0845-1.
- (303) Migliore E, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Gagliardi L, Rasero L, et al. Prenatal Paracetamol Exposure and Wheezing in Childhood: Causation or Confounding? *PLoS One* 2015 Aug 25;10(8):e0135775.
- (304) Fan G, Wang B, Liu C, Li D. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: A systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017 Feb 22.
- (305) Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache* 2014 Jul-Aug;54(7):1158-1172.
- (306) Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010 Apr;50(4):563-575.
- (307) Wood ME, Frazier JA, Nordeng HM, Lapane KL. Longitudinal changes in neurodevelopmental outcomes between 18 and 36 months in children with prenatal triptan exposure: findings from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMJ Open* 2016 Sep 13;6(9):e011971-2016-011971.
- (308) Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 2015 Apr;55(4):490-501.
- (309) Alsaad AM, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2015 Jun;53:45-50.
- (310) Trivedi MK, Kroumpouzou G, Murase JE. A review of the safety of cosmetic procedures during pregnancy and lactation. *Int J Womens Dermatol* 2017 Feb 27;3(1):6-10.

- (311) Robinson AY, Grogan PM. OnabotulinumtoxinA successfully used as migraine prophylaxis during pregnancy: a case report. *Mil Med* 2014 Jun;179(6):e703-4.
- (312) Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011 Aug;12(4):443-451.
- (313) Drugs and Lactation Database. 2017; Available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>. Accessed 06/08, 2017.
- (314) Arzneimittelssicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. 2017; Available at: <https://www.embryotox.de/einfuehrung.html>. Accessed 06/08, 2017.
- (315) Hale T, Rowe H. Medication and Mother's Milk Online. 2017; Available at: <http://medsmilk.com/>. Accessed 06/08, 2017.
- (316) Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health* 2015 Aug 20;7:773-782.
- (317) Martin VT. Migraine and the menopausal transition. *Neurol Sci* 2014 May;35 Suppl 1:65-69.
- (318) Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2016 Feb;56(2):292-305.
- (319) Allais G, Chiarle G, Bergandi F, Benedetto C. Migraine in perimenopausal women. *Neurol Sci* 2015 May;36 Suppl 1:79-83.
- (320) Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010 Jul;123(7):612-624.
- (321) Hu X, Zhou Y, Zhao H, Peng C. Migraine and the risk of stroke: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci* 2017 Jan;38(1):33-40.
- (322) Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, et al. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol* 2015 Jun;22(6):1001-1011.
- (323) Mathes RW, Malone KE, Daling JR, Davis S, Lucas SM, Porter PL, et al. Migraine in postmenopausal women and the risk of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Nov;17(11):3116-3122.
- (324) Wu X, Wang M, Li S, Zhang Y. Migraine and breast cancer risk: a meta-analysis of observational studies based on MOOSE compliant. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jul;95(30):e4031.

- (325) Winter AC, Rexrode KM, Lee IM, Buring JE, Tamimi RM, Kurth T. Migraine and subsequent risk of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2013 Jan;24(1):81-89.
- (326) Winter AC, Rice MS, Fortner RT, Eliassen AH, Kurth T, Tamimi RM. Migraine and breast cancer risk: a prospective cohort study and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014 Dec 12;107(1):381.
- (327) Shi M, DeRoo LA, Sandler DP, Weinberg CR. Migraine and possible etiologic heterogeneity for hormone-receptor-negative breast cancer. *Sci Rep* 2015 Oct 12;5:14943.
- (328) Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015 Oct;14(10):1010-1022.
- (329) Magis D. Neuromodulation in migraine: state of the art and perspectives. *Expert Rev Med Devices* 2015 May;12(3):329-339.
- (330) ClinicalTrials. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed 06/08, 2017.
- (331) Puledda F, Goadsby PJ. An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Headache* 2017 Apr;57(4):685-691.
- (332) Schoenen J, Roberta B, Magis D, Coppola G. Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy: The available evidence. *Cephalalgia* 2016 Mar 29.
- (333) Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain* 2016 Jul;139(Pt 7):2002-2014.
- (334) Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010 Apr;9(4):373-380.
- (335) Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 2004 Dec 15;227(1):67-71.
- (336) Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010 Feb;30(2):137-144.
- (337) Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* 2013 Nov;260(11):2793-2801.
- (338) Misra UK, Kalita J, Tripathi G, Bhoi SK. Role of beta endorphin in pain relief following high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine. *Brain Stimul* 2017 May - Jun;10(3):618-623.

- (339) Shehata HS, Esmail EH, Abdelalim A, El-Jaafary S, Elmazny A, Sabbah A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus botulinum toxin injection in chronic migraine prophylaxis: a pilot randomized trial. *J Pain Res* 2016 Oct 7;9:771-777.
- (340) Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, Aurora SK. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache* 2010 Jul;50(7):1153-1163.
- (341) eNeura SpringTMS Post-Market Observational US Study of Migraine (ESPOUSE). 2015; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02357381?term=nct02357381&rank=1>. Accessed 05/18, 2017.
- (342) Schoenen J. RCT Versus Placebo of rTMSQP Over Visual Cortex for the Prevention of Chronic Migraine. 2015; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122744?term=NCT02122744&rank=1>. Accessed 05/18, 2017.
- (343) Chen SP, Ay I, de Moraes AL, Qin T, Zheng Y, Sadeghian H, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain* 2016 Apr;157(4):797-805.
- (344) Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia* 2014 Oct;34(12):986-993.
- (345) Barbanti P, Grazi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Bussone G. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain* 2015;16:61-015-0542-4. Epub 2015 Jun 30.
- (346) Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology* 2016 Aug 2;87(5):529-538.
- (347) Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 2015;16:543-015-0543-3. Epub 2015 Jul 9.
- (348) Non-Invasive Neurostimulation of the Vagus Nerve With the GammaCore Device for the Prevention of Chronic Migraine. 2016; Available at: Non-Invasive Neurostimulation for the Prevention of Chronic Migraine. Accessed 05/19, 2017.
- (349) A Prospective, Multi-centre, Randomized, Double-blind, Sham-controlled Study of gammaCore® Non-invasive Vagus Nerve Stimulator (nVNS), for the Acute Treatment of Migraine. 2016; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02686034?term=vagus+nerve+stimulation+migraine&rank=2>. Accessed 05/19, 2017.
- (350) Tepper D. Transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS). *Headache* 2014 Sep;54(8):1415-1416.

- (351) Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly(R) device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain* 2013 Dec 1;14:95-2377-14-95.
- (352) Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenneede M, Gerard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013 Feb 19;80(8):697-704.
- (353) Schoenen JE. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology* 2016 Jan 12;86(2):201-202.
- (354) Open-trial on the Prevention of Chronic Migraines With the CEFALY Device. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02342743?term=NCT02342743&rank=1>. Accessed 05/18, 2017.
- (355) Acute Treatment of Migraine Using the CEFALY Device . 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02411513?term=NCT02411513&rank=1>. Accessed 05/18, 2017.
- (356) Ambrosini A, Schoenen J. Invasive pericranial nerve interventions. *Cephalalgia* 2016 Mar 22.
- (357) Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansarinia M. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 2009 Jul;49(7):983-989.
- (358) Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with tx360((R)) as acute treatment for chronic migraine. *Headache* 2015 Jan;55(1):101-116.
- (359) Rigmor J. Pathway M-1: Sphenopalatine Ganglion Stimulation for the Acute Treatment of High Disability Migraine Headache. 2016; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01540799?term=nct01540799&rank=1>. Accessed 05/21, 2017.
- (360) Tepper SJ. Electrical Stimulation of the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Migraine Headaches. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01294046?term=sphenopalatine+ganglion+migraine&rank=1>. Accessed 05/21, 2017.
- (361) Walling I, Smith H, Gee LE, Kaszuba B, Chockalingam A, Barborica A, et al. Occipital Nerve Stimulation Attenuates Neuronal Firing Response to Mechanical Stimuli in the Ventral Posteromedial Thalamus of a Rodent Model of Chronic Migraine. *Neurosurgery* 2017 Apr 10.
- (362) Straube A, Gaul C, Forderreuther S, Kropp P, Marziniak M, Evers S, et al. Therapy and care of patients with chronic migraine: expert recommendations of the German

Migraine and Headache Society/German Society for Neurology as well as the Austrian Headache Society/Swiss Headache Society. *Nervenarzt* 2012 Dec;83(12):1600-1608.

(363) Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011 Feb;31(3):271-285.

(364) Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012 Dec;32(16):1165-1179.

(365) Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV, Huh B, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2015 Apr;35(4):344-358.

(366) Chen YF, Bramley G, Unwin G, Hanu-Cernat D, Dretzke J, Moore D, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015 Mar 20;10(3):e0116786.

(367) Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term outcomes of occipital nerve stimulation for chronic migraine: a cohort of 53 patients. *J Headache Pain* 2016 Dec;17(1):68-016-0659-0. Epub 2016 Jul 30.

(368) Rodrigo D, Acin P, Bermejo P. Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study. *Pain Physician* 2017 Jan-Feb;20(1):E151-E159.

(369) Liu Y, Dong Z, Wang R, Ao R, Han X, Tang W, et al. Migraine prevention using different frequencies of transcutaneous occipital nerve stimulation: A randomized controlled trial. *J Pain* 2017 Apr 17.

(370) Reed KL, Will KR, Conidi F, Bulger R. Concordant occipital and supraorbital neurostimulation therapy for hemiplegic migraine; initial experience; a case series. *Neuromodulation* 2015 Jun;18(4):297-303; discussion 304.

(371) Lipton R. Occipital Nerve Stimulation (ONS) for Migraine OPTIMISE. 2016; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01775735?term=NCT01775735&rank=1>. Accessed 05/22, 2017.

(372) Blumenfeld A, Ashkenazi A, Evans RW. Occipital and trigeminal nerve blocks for migraine. *Headache* 2015 May;55(5):682-689.

(373) Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016 Aug;36(9):887-898.

- (374) Barbanti P, Aurilia C, Fofi L, Egeo G, Ferroni P. The role of anti-CGRP antibodies in the pathophysiology of primary headaches. *Neurol Sci* 2017 May;38(Suppl 1):31-35.
- (375) Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004 Mar 11;350(11):1104-1110.
- (376) Ho TW, Ho AP, Ge YJ, Assaid C, Gottwald R, MacGregor EA, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia* 2016 Feb;36(2):148-161.
- (377) Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008 Apr 15;70(16):1304-1312.
- (378) Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008 Dec 20;372(9656):2115-2123.
- (379) Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014 Feb;34(2):114-125.
- (380) Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011 Apr;31(5):573-584.
- (381) A Phase IIb, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pharmacokinetic Study of MK-1602 in the Treatment of Acute Migraine. 2016; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657370?cond=mk-1602&rank=1>. Accessed 06/21, 2017.
- (382) ClinicalTrials: Ubrogapant. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Ubrogapant+&term=&cntry1=&state1=&SearchAll=Search+all+studies&recrs=>. Accessed 06/26, 2017.
- (383) Hong P, Liu Y. Calcitonin gene-related peptide antagonism for acute treatment of migraine: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2017 Jan;127(1):20-27.
- (384) Agosti RM. 5HT1F- and 5HT7-receptor agonists for the treatment of migraines. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007 Aug;6(4):235-237.
- (385) Wang X, Fang Y, Liang J, Yan M, Hu R, Pan X. 5-HT7 receptors are involved in neurogenic dural vasodilatation in an experimental model of migraine. *J Mol Neurosci* 2014;54(2):164-170.
- (386) Farkkila M, Diener HC, Geraud G, Lainez M, Schoenen J, Harner N, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of

migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012 May;11(5):405-413.

(387) Ferrari MD, Farkkila M, Reuter U, Pilgrim A, Davis C, Krauss M, et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan--a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010 Oct;30(10):1170-1178.

(388) CoLucid Pharmaceuticals. Lasmiditan Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine: (SAMURAI). [NCT02439320]. 2016; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439320?term=NCT02439320&rank=1>. Accessed 05/16, 2017.

(389) CoLucid Pharmaceuticals. An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine (GLADIATOR). 2016; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565186?term=NCT02565186&rank=1>. Accessed 05/16, 2017.

(390) CoLucid Pharmaceuticals. Three Doses of Lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine (SPARTAN). 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605174?term=NCT02605174&rank=1>. Accessed 05/16, 2017.

(391) Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, Fofi L, Della-Morte D. Drugs targeting nitric oxide synthase for migraine treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2014 Aug;23(8):1141-1148.

(392) Lauritsen C, Mazuera S, Lipton RB, Ashina S. Intravenous ketamine for subacute treatment of refractory chronic migraine: a case series. *J Headache Pain* 2016 Dec;17(1):106.

(393) Ketamin for Acute Migraine in the Emergency Department. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02697071?cond=ketamine+migraine&rank=1>. Accessed 06/26, 2017.

(394) ClinicalTrials: Tezampanel (LY293558). 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567086?cond=Tezampanel&rank=1>. Accessed 06/26, 2017.

(395) Waung MW, Akerman S, Wakefield M, Keywood C, Goadsby PJ. Metabotropic glutamate receptor 5: a target for migraine therapy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016 Jul 1;3(8):560-571.

(396) Silberstein SD, Schoenen J, Gobel H, Diener HC, Elkind AH, Klapper JA, et al. Tonabersat, a gap-junction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia* 2009 Nov;29 Suppl 2:17-27.

(397) Dahlof CG, Hauge AW, Olesen J. Efficacy and safety of tonabersat, a gap-junction modulator, in the acute treatment of migraine: a double-blind, parallel-group, randomized study. *Cephalalgia* 2009 Nov;29 Suppl 2:7-16.

(398) Kwok YH, Swift JE, Gazerani P, Rolan P. A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial to determine the efficacy and safety of ibudilast, a potential glial attenuator, in chronic migraine. *J Pain Res* 2016 Oct 31;9:899-907.

(399) Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014 Sep;13(9):885-892.

(400) ClinicalTrials: LY2951742. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=LY2951742&term=&cntry1=&state1=&SearchAll=Search+all+studies&recrs=#wrapper>. Accessed 23/06, 2017.

(401) Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014 Nov;13(11):1100-1107.

(402) ClinicalTrials: ALD403. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=ald403&term=&cntry1=&state1=&Search=Search>. Accessed 06/25, 2017.

(403) Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, Sudworth M, Huggins JP, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia* 2014 Jun;34(7):483-492.

(404) Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015 Nov;14(11):1081-1090.

(405) Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015 Nov;14(11):1091-1100.

(406) ClinicalTrials: TEV-48125. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=TEV-48125&term=&cntry1=&state1=&SearchAll=Search+all+studies&recrs=>. Accessed 06/26, 2017.

(407) Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016 Apr;15(4):382-390.

(408) Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017 Jun;16(6):425-434.

(409) ClinicalTrials: AMG334. 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=amg334&term=&cntry1=&state1=&Search=Search>. Accessed 06/25, 2017.

(410) Hong P, Wu X, Liu Y. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2017 Mar;154:74-78.

(411) Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2017 Dec;18(1):42-017-0750-1. Epub 2017 Apr 7.

(412) Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009 Aug;8(8):718-723.

(413) Goadsby PJ, Ferrari MD, Csanyi A, Olesen J, Mills JG, Tonabersat TON-01-05 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of the cortical spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2009 Jul;29(7):742-750.

(414) Dose Ranging Study of the Efficacy and Tolerability of Tonabersat in the Prophylaxis of Migraine Headache (TEMPUS). 2017; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00534560?cond=tonabersat&rank=3>. Accessed 06/22, 2017.

(415) Chabi A, Zhang Y, Jackson S, Cady R, Lines C, Herring WJ, et al. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2015 Apr;35(5):379-388.

(416) Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Lainez MJ, Sawyer JP, Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000 Nov 22-29;284(20):2599-2605.

(417) Sculpher M, Millson D, Meddis D, Poole L. Cost-effectiveness analysis of stratified versus stepped care strategies for acute treatment of migraine: The Disability in Strategies for Care (DISC) Study. *Pharmacoeconomics* 2002;20(2):91-100.

(418) Luciani R, Carter D, Mannix L, Hemphill M, Diamond M, Cady R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia* 2000 Mar;20(2):122-126.