

Diplomarbeit

Neue Erkenntnisse in der Behandlung der Migräne

eingereicht von

Karl Pemberger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 21.02.2022

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 21.02.2022

Karl Pemberger eh

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich bei Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ich möchte mich von ganzen Herzen bei meiner gesamten Familie bedanken, die mich durch das ganze Studium hinweg stets unterstützt hat. Zu jeder Zeit konnte ich mich an sie wenden, um meine Sorgen loszuwerden – Sorgen seelischer, emotionaler, finanzieller, aber auch kulinarischer (an meine lieben Omas) Natur, ich wurde immer aufgefangen. Ihr habt einen großen Anteil daran, dass ich meine Motivation stets aufrechterhalten und so mein Studium beenden konnte.

Mama, Papa vielen Dank für Alles was ihr für mich getan habt!

Vielen Dank an meinen großen Bruder, der mir des Öfteren mit Rat und Tat zu Seite gestanden ist und mich auch in weniger produktiven Zeiten motivieren konnte. Nicht nur in Studienangelegenheiten, sondern auch in Lebensfragen konnte ich mich auf dich verlassen!

Beate, ich möchte mich auch bei dir für die Unterstützung bedanken! Ich bin froh, dass du ein Teil unserer Familie bist!

Ein großes Dankeschön geht an meine Freunde die mich durch das Studium begleitet haben. Zum einen bedanke ich mich bei meiner „alten Riege“, wo von ich Daniel besonders hervorheben möchte, der mich schon mein ganzes Leben begleitet. Zum anderen bedanke ich mich bei den Freunden, denen ich im Laufe meiner studentischen Laufbahn begegnete. Ein besonderer Dank geht dabei an Lukas, mit dem ich mich durch das Studium geboxt habe und Abseits des Studiums viel erleben konnte.

Zum Abschluss gilt das größte Dankeschön an meine große Liebe, Sabrina! Deine Liebe und Unterstützung in allen Lebenslagen konnten mich stets vorantreiben, um mein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Zusammenfassung

Die Migräne zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit, an der in etwa 12-15% der Allgemeinen Bevölkerung leidet. Sie ist eine der Hauptursachen für körperliche Beeinträchtigung und ist verantwortlich für viele Arbeitsunfähigkeiten und Krankenstände. Lange Zeit gab es keine spezielle, auf den Pathomechanismus der Migräne ausgerichtete Medikation und es musste und muss nach wie vor auf Medikamente zurückgegriffen werden, die des Öfteren unangenehme Nebenwirkungen mit sich bringen. Aufgrund dieser Tatsache war es enorm wichtig, eine Migräne von anderen primären und sekundären Kopfschmerzen zu unterscheiden, um einem falschen und unnötigen Gebrauch von Medikamenten vorzubeugen. Mitverantwortlich für das Fehlen spezieller Migränemedikation war die Unkenntnis über den pathophysiologischen Mechanismus der Migräne. Inzwischen konnte man das Verständnis der Migräne massiv verbessern und man weiß, dass es sich um ein komplexes neurologisches Ereignis im Gehirn handelt. Ein Schlüsselement in der Kaskade einer Migräneattacke ist das sogenannte Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP), ein proinflammatorisches Neuropeptid. Seit Jahren wird daran geforscht, in diesen Mechanismus rund um das CGRP einzugreifen, mit dem Ergebnis der Entwicklung der monoklonalen CGRP-Antikörper (z.B. Erenumab) und der CGRP-Antagonisten (z.B. Ubrogapant). Während die präventiven Migränetherapeutika wie Erenumab bereits zugelassen sind und gute Ergebnisse in Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit liefern, steht die migränespezifische Akutmedikation wie Ubrogapant, welche in den USA bereits zugelassen ist, kurz vor der Zulassung in Europa. Die Datenlage für die neuen Migränetherapeutika sieht sehr vielversprechend aus und lässt darauf hoffen, dass die Lebensqualität von unzähligen Migränikern verbessert werden kann. Wie die Zukunft der Migränetherapie aussehen wird, kann man nicht zu 100% voraussagen, jedoch werden die CGRP spezifischen Wirkstoffe sicherlich eine Hauptrolle spielen.

Abstract

Migraine is one of the most common diseases worldwide, affecting about 12-15% of the general population. It is one of the main causes of physical impairment and is responsible for many work incapacities and sick leave. For a long time, there was no specific medication aimed at the pathomechanism of migraine, and it was and still is necessary to resort to drugs that often bring unpleasant side effects. Due to this fact, it was enormously important to distinguish migraine from other primary and secondary headaches in order to prevent incorrect and unnecessary use of medication. Partly responsible for the lack of specific migraine medication was the lack of knowledge about the pathophysiological mechanism of migraine. In the meantime, the understanding of migraine has been massively improved and it is known that it is a complex neurological event in the brain. A key element in the cascade of a migraine attack is the so-called Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), a proinflammatory neuropeptide. For years, research has been conducted to interfere with this mechanism surrounding CGRP, resulting in the development of CGRP monoclonal antibodies (e.g., Erenumab) and CGRP antagonists (e.g., Ubrogepant). While the preventive migraine therapeutics such as Erenumab are already approved and provide good results in terms of efficacy and tolerability, the migraine-specific acute medication such as Ubrogepant, which is already approved in the U.S., is about to be approved in Europe. The data for the new migraine therapeutics looks very promising and gives hope that the quality of life of countless migraine sufferers can be improved. It is impossible to predict 100% what the future of migraine therapy will look like, but CGRP-specific agents will certainly play a major role.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Definition	2
1.1.1 Migräne ohne Aura	2
1.1.2 Migräne mit Aura	2
1.2 Epidemiologie	3
1.3 Ätiologie	4
1.4 Pathophysiologie	6
1.4.1 Cortical Spreading Depression (CSD)	6
1.4.1.1 CSD und die Migräne-Aura	8
1.4.1.2 CSD und das trigeminovaskuläre System (TVS)	8
1.4.1.3 CSD und die Blut-Hirn-Schranke (BHS)	9
1.4.2 Trigeminovaskuläres System	10
1.5 Migräne und die Genetik	10
1.6 Klinik	11
1.6.1 Prodromal-Stadium	11
1.6.2 Aura-Phase	13
1.6.2.1 Visuelle Aura	14
1.6.2.2 Sensorische Aura	14
1.6.2.3 Dysphasische Aura	15
1.6.2.4 Motorische Aura	15
1.6.2.5 Migräne-Aura ohne Kopfschmerzen	15
1.6.3 Kopfschmerz-Phase	15
1.6.4 Postdromal-Stadium	17
1.7 Diagnostik	18
1.7.1 Diagnostische Kriterien	19
1.7.1.1 Migräne ohne Aura	19

1.7.1.2	Migräne mit Aura.....	19
1.7.2	Diagnostische Testverfahren	20
1.8	Migränesubtypen.....	21
1.8.1	Hemiplegische Migräne	21
1.8.2	Retinale Migräne.....	22
1.8.3	Chronische Migräne.....	23
1.8.4	Menstruelle Migräne (MM).....	24
1.8.5	Migränekomplikationen.....	25
1.8.5.1	Status Migränosus	25
1.8.5.2	Anhaltende Aura ohne Hirninfarkt	25
1.8.5.3	Migränöser Infarkt	25
1.8.5.4	Epileptischer Anfall, getriggert durch Migräne.....	26
1.9	Differentialdiagnosen.....	26
1.9.1	Spannungskopfschmerz	26
1.9.2	Cluster-Kopfschmerz	27
1.10	Aktuelle Therapie	29
1.10.1	Akuttherapie	30
1.10.1.1	Analgetika	33
1.10.1.2	Triptane	38
1.10.1.3	Antiemetika	41
1.10.2	Migräneprophylaxe	42
1.10.2.1	Betablocker	46
1.10.2.2	Flunarizin.....	47
1.10.2.3	Valproinsäure und Topiramal.....	47
1.10.2.4	Amitryptilin.....	48
1.11	Neue pharmakologische Erkenntnisse.....	48
1.11.1	Monoklonale CGRP-AK.....	50
1.11.1.1	Erenumab.....	51
1.11.1.2	Fremanezumab	52
1.11.1.3	Galcanezumab	53
1.11.2	CGRP-Antagonisten	53
2	Material und Methoden.....	55
3	Diskussion.....	56
4	Literaturverzeichnis	58

Glossar und Abkürzungen

AK	Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BHS	Blut-Hirn-Schranke
Bzw.	Beziehungsweise
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptid
COX	Cyclooxygenase
CSD	Cortical Spreading Depression (=Streudepolarisation)
CT	Computertomographie
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
etc.	et cetera
FHM	Familiäre Hemiplegische Migräne
GI	Gastrointestinal
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
MM	Menstruelle Migräne
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NNT	Number Needed to Treat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
TAK	Trigemino-autonome Kopfschmerzkrankung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVS	Trigeminovaskuläres System
TZA	Trizyklische Antidepressivum
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Migräneprävalenz (Quelle: UpToDate: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults) (Zugriff: 01.12.2021)

Abbildung 2: CGRP Signalübertragung im trigeminovaskulären System (Quelle: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13300>) (Zugriff: 12.01.2022)

Abbildung 3: Primäre Kopfschmerzen (Quelle: <https://www.amboss.com/de/wissen/Migr%C3%A4ne/>) (Zugriff: 15.01.2022)

Abbildung 4: Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken (Quelle: DGN 2018, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie)

Abbildung 5: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne (Quelle: DGN 2018, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie)

Abbildung 6: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern (Quelle: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie © DGN 2019) (Zugriff: 20.01.2022)

Grafik A: Darstellung der CSD (Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613455/>) (Zugriff: 14.01.2022)

1 Einleitung

Die Migräne ist eine genetisch bedingte, komplexe Erkrankung, die durch mittelstarke bis starke Kopfschmerzepisoden gekennzeichnet ist. Im Allgemeinen ist dieser Kopfschmerz mit Übelkeit sowie erhöhter Licht- und Geräuschempfindlichkeit als Begleitsymptomatik gekoppelt. Der Ursprung des Wortes Migräne kommt aus dem Griechischen und entwickelte sich aus dem Wort „hemikrania“, welches später ins Lateinische als „hemigranea“ übertragen wurde und „halbseitiger Kopfschmerz“ bedeutet – eine typische Schmerzqualität der Migräne. Als häufige Ursache für Arbeitsunfähigkeit und Krankenstände war dieses Thema schon immer ein wichtiger Gegenstand in der Neurowissenschaft und mittlerweile kann man bereits die Hintergründe einer Migräne, bei der es sich um ein Stunden bis Tage andauerndes komplexes Ereignis im Gehirn handelt, besser verstehen (1).

Die Pharmakotherapie hat sich im Rahmen der akuten Migränebehandlung die Kontrolle der Symptome, um die Beeinträchtigungen im Leben jedes einzelnen Migränikers zu minimieren, zum Hauptziel gemacht. Im Zuge der chronischen Behandlung versucht man die Häufigkeit, Dauer und Intensität von Migräneattacken zu verringern, kann dabei aber nur auf Therapeutika zurückgreifen, die ursprünglich nicht zur Migränetherapie entwickelt worden sind (2). Aus diesem Grund ist die herkömmliche präventive Therapie oft nur unzureichend wirksam und des öfteren mit beschwerlichen Nebenwirkungen behaftet. Dabei ist die Vorbeugung jedoch ein Schlüsselement in der Migränetherapie. Im Zuge der Weiterentwicklung unseres Verständnisses der Migräne konnten nun neue Medikamente entwickelt werden, die durch die Antagonisierung von Signalwegen des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) einen neuen Ansatz zur Prävention der Migräne darstellen - eine auf den Mechanismus der Migräne gezielte Therapie (3).

Im Folgenden soll nun ein kurzer Überblick der Migräne dargestellt werden, um ein besseres Verständnis der Erkrankung zu bekommen, sodass in weiterer Folge die aktuelle Therapie der Migräne sowie neue Erkenntnisse in der Migränebehandlung besprochen werden können.

1.1 Definition

Migräne ist eine weitverbreitete, den Alltag stark beeinträchtigende, primäre Kopfschmerzerkrankung, welche in zwei Haupttypen eingeteilt wird. Zum einen unterscheidet man die *Migräne ohne Aura*, ein klinischer Symptomenkomplex, der durch einen spezifischen Kopfschmerz mit bestimmten begleitenden Symptomen charakterisiert wird. Zum anderen wird in eine *Migräne mit Aura* unterteilt, welche überwiegend mit einem Einhergehen von vorübergehenden, fokalen neurologischen Symptomen beschrieben wird. Diese Symptomatiken können sowohl als Vorboten, als auch begleitend zu den Kopfschmerzen auftreten.

Zusätzlich tritt bei manchen Patienten und Patientinnen ein Prodromalstadium, Stunden bis Tage vor Kopfschmerzbeginn und/oder ein Postdromalstadium nach Abklingen der Kopfschmerzsymptomatik auf. Dazu zählen unter anderem Symptome wie Müdigkeit, Nackensteifigkeit, wiederholtes Gähnen, depressive Stimmung, das Verlangen nach bestimmten Nahrungsmitteln, Hyperaktivität oder Hypoaktivität. (4)

1.1.1 Migräne ohne Aura

„Wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung, die sich in 4-72 Stunden dauernden Attacken manifestiert. Typische Charakteristika des Kopfschmerzes sind die einseitige Lokalisation, die pulsierende Qualität, die mäßige oder starke Intensität, die Verschlimmerung durch körperliche Aktivitäten und die Assoziation mit Übelkeit und/oder Photophobie und Phonophobie“ (4),(5)

1.1.2 Migräne mit Aura

„Wiederkehrende, minutenlange Attacken mit einseitigen, vollständig reversiblen visuellen, sensorischen oder anderen Symptomen des zentralen Nervensystems, die sich in der Regel allmählich entwickeln und auf die in der Regel Kopfschmerzen und damit verbundene Migränesymptome folgen.“ (4),(5)

Die Migräne mit typischer Aura unterteilt sich noch in zwei Varianten: Typische Aura mit Kopfschmerz und typische Aura ohne Kopfschmerz. Bei der ersten Variante wird die Aura von einer Kopfschmerzsymptomatik begleitet oder tritt

innerhalb von einer Stunde nach dieser auf. Die zweite Variante unterscheidet sich insofern, dass die Kopfschmerzen ausbleiben (4).

Zusätzlich zu den zwei Hauptvarianten, gibt es noch weitere Subtypen der Migräne, auf die in weiterer Folge noch genauer eingegangen wird.

1.2 Epidemiologie

Bei Migräne handelt es sich um eine häufig auftretende Erkrankung, welche 12 bis 15 Prozent der Allgemeinen Bevölkerung betrifft (6),(7). Dabei treten Migräne-Attacken regelmäßiger bei Frauen als bei Männern auf. Rund 6% der männlichen, stehen 17% der weiblichen Population gegenüber (8),(9). Der Altersgipfel reicht von 30-39 Jahren, wobei in dieser Altersspanne Männer bis zu 7% und bei Frauen bis zu 24% betroffen sind (9).

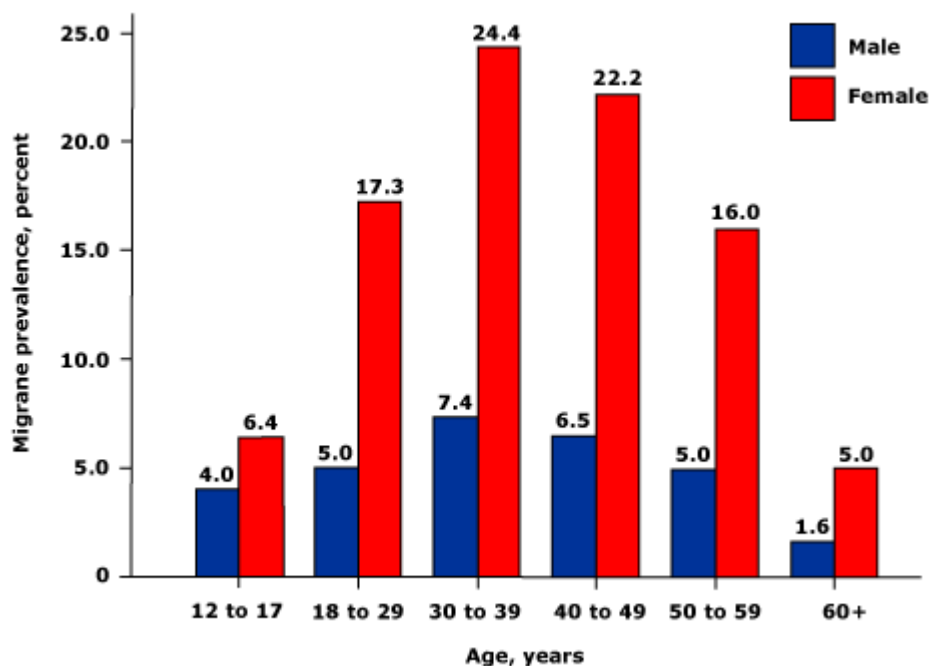


Abbildung 1 (Quelle: UpToDate; Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults)

Laut Studien zu „Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors“ (GBD) wurde im Jahre 2016 geschätzt, dass weltweit rund 1,04 Milliarden Menschen an Migräne-Kopfschmerzen leiden. Somit reiht sich diese als sechst häufigste Erkrankung aus 328 Krankheiten und Verletzungen ein. GBD 2016 hat auch

gezeigt, dass Kopfschmerzen und im speziellen die Migräne, weltweit eine der Hauptursachen für körperliche Beeinträchtigung sind. Insbesondere betrifft es Frauen im jungen, sowie mittleren Erwachsenenalter am häufigsten. Nord Amerika gilt als Spitzenreiter in Sachen Migräne, gefolgt von Süd Amerika, Zentral Amerika, Europa, Asien und Afrika (10).

Interessant ist auch die Frage, ob die Migräne einen Risikofaktor für andere Erkrankungen darstellt. Diesem Thema gingen Forscher aus Taiwan auf den Grund, in dem sie ein Augenmerk auf drei spezifische Erkrankungen gelegt haben: Ideopatische Fazialisparese, sensoneurale Schwerhörigkeit, Okulomotoriusparese. Zu diesem Zweck wurden mehrere, bundesweite, retrospektive Kohortenstudien durchgeführt, die darauf hinweisen, dass Migräne für diese Erkrankungen ein potenzieller Risikofaktor sein könnte; jedoch müsste es weitere, unabhängige Studien dazu geben, um einen Zusammenhang zu beweisen. (11),(12),(13)

1.3 Ätiologie

Ein großes Augenmerk wird in der Migräne-Forschung seit Jahrzehnten auf mögliche Auslösefaktoren oder „Trigger“ einer Migräne gelegt. Es wird viel darüber diskutiert, inwieweit gewisse Faktoren eine Rolle vor und/oder während einer Migräneattacke spielen. Zu diesen Umwelteinflüssen zählen unter anderem Punkte wie gewisse Nahrungsmittel, Alkohol, Wetterveränderungen, Lichtstimuli, Lärm/Geräusche oder bestimmte Gerüche (14). Zudem könnten sowohl Aspartam, als auch Schlafstörungen als mögliche Auslöser für Migräneattacken in Frage kommen (15). Zumindest gibt es einen starken Verdacht, dass Schlafstörungen eine Migräne verschlimmern können (16).

Eine retrospektive Studie mit einem Patientengut von 1750 Patienten und Patientinnen zeigte, welche Trigger-Faktoren in Frage kommen. So berichteten ungefähr 75 Prozent der Patienten und Patientinnen über zumindest einen der folgenden Auslöser im Zusammenhang mit einer akuten Migräneattacke: Stress (80%), Hormone bei Frauen (65%), Fasten (57%), Wetter (53%), Schlafstörungen (50%), Gerüche (44%), Nackenschmerzen (38%), Lichtstimuli (38%), Alkohol

(38%), Rauch (36%), späte Schlafenszeiten (32%), Hitze (30%), Nahrungsmittel (27%), Sport (22%), Sexuelle Aktivität (5%) (16).

Der Einfluss weiblicher Hormone ist höchst wahrscheinlich ein großer. Diese Theorie wird dadurch untermauert, dass einige Frauen während der Menses zu Migräneattacken neigen. Im Gegenteil dazu, bleiben diese in der Schwangerschaft aus. Zusätzlich zeigen die epidemiologischen Zahlen eine signifikante Abnahme der Migräneinzidenz mit Beginn der Menopause (17).

Eine sehr wichtige Rolle scheint der Faktor Nahrung zu spielen, da dieser sehr häufig von Patienten und Patientinnen, die an Migräne leiden, im Zusammenhang mit dem Beginn einer Migräne erwähnt wird. Bereits 1960 zeigte eine Studie, dass 25% des Patientenguts ein für sie bestimmtes Nahrungsmittel (Schokolade, Käse, Nüsse, Kaffee, Alkohol etc.) für sich als Trigger-Faktor identifiziert hat. Diese Zahlen konnten in einer kürzlich durchgeführten, retrospektiven Studie mit 1207 Frauen und Männern, die an Migräne leiden, untermauert werden. Es wurde aufgezeigt, dass eine aus vier Personen, Nahrungsmittel als ausschlaggebenden Trigger einer akuten Migräneattacke vermutet (14).

Der Zusammenhang zwischen Licht und Migräne erscheint vielschichtig zu sein. Der beste Beweis dafür ist die Photophobie, welche ein sehr häufiges klinisches Symptom im Zuge einer Migräneattacke darstellt. Zu diesem Thema wird derzeit geforscht, ob Migränepatienten und -patientinnen zwischen Migräneanfällen sensibler auf Licht reagieren und ob Lichtstimuli Migräneattacke auslösen können. Dass Migräniker empfindlicher auf Licht interiktal reagieren, konnte in einigen Studien vermutet werden. Bei Lichtstimuli als Triggerfaktoren ist man sich jedoch unsicher. So konnte man bei einem kürzlich durchgeführten Versuch keine Migräneattacken mit hellem oder flackerndem Licht experimental hervorrufen, obwohl all jene Versuchspersonen Lichtstimuli als Trigger-Faktoren angegeben haben. Auffällig war jedoch, dass alle Personen, die am Experiment teilgenommen haben, das Licht als unangenehm empfunden haben. Eine Erklärung für das Unvermögen Migräneattacken mit Lichtstimuli unter Laborbedingungen zu provozieren, könnte sein, dass Licht und andere Stimuli zeitgleich auftreten müssen (14).

Inwieweit nun diese Faktoren genau eine Rolle spielen, ist äußerst interessant und bleibt Gegenstand gegenwärtiger und zukünftiger wissenschaftlicher Forschung.

Dass Migränepatienten und Migränepatientinnen tatsächlich sensibler auf Umwelteinflüsse reagieren, kann durch Forschungsergebnisse und Patientenberichte dargelegt werden. Eine weitaus interessantere Frage ist jedoch, welche biologischen Mechanismen hinter diesen genannten Einflüssen und dem Auslösen einer Migräneattacke stecken. Diese Mechanismen zu entschlüsseln wäre entscheidend für das Verstehen dieser Erkrankung und vor allem dessen Therapie (14).

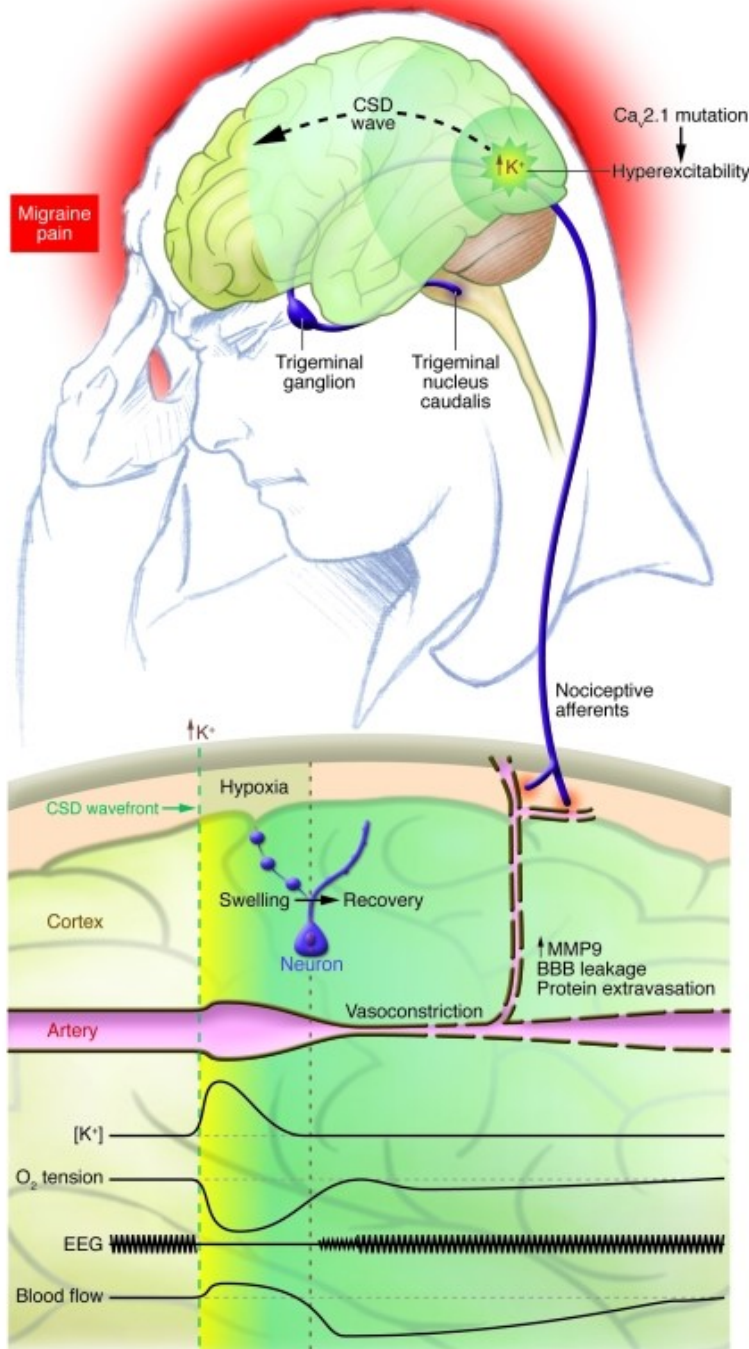
1.4 Pathophysiologie

Der aktuelle Wissenstand der Migränerforschung geht davon aus, dass eine primäre neuronale Funktionsstörung zu einer Kaskade von intrakraniellen und extrakraniellen Veränderungen führt, welche für die Entstehung einer Migräne verantwortlich gemacht werden (18),(19). Lange Zeit galt die „Vaskuläre-Migräne-Theorie“, die besagt, dass der Kopfschmerz durch eine Erweiterung von Gefäßen und die Migräneaura eine Folge einer Vasokonstriktion ist, als hauptursächlich. Diese Hypothese wird jedoch aktuell nicht mehr als tragfähig angesehen (20),(21). Gegenwärtig drängt sich eine andere Theorie in den Vordergrund, die der Cortical Spreading Depression.

1.4.1 Cortical Spreading Depression (CSD)

Das Phänomen der CSD wurde das erste Mal 1944 von Leão definiert. Damals konnte man in Tierexperimenten nachweisen, dass es sich bei der Streudepolarisation um eine langsame, sich über die Hirnrinde ausbreitende Welle von depolarisierenden Nerven- und Gliazellen handelt. Dabei legt diese Welle eine Wegstrecke von etwa 3-5mm/min zurück. Genauer betrachtet kommt es im Zuge der CSD zu einer Veränderung des Ionengradienten zwischen dem Extra- und Intrazellularraum der Hirnrinde, wodurch es in weiterer Folge zur besagten Depolarisation kommt. Der Austausch von intrazellulären und extrazellulären Komponenten besteht in erster Linie aus einem Ausstrom von K^+ , H^+ , Glutamat und Adenosintriphosphat (ATP), sowie einem starken Einstrom von Na^+ , Ca^{2+} und Wasser. Der Ausstrom von K^+ in den Extrazellulärraum könnte hierbei das entscheidende Ereignis sein, da es in weiterer Folge zu benachbarten Zellen diffundiert und diese depolarisiert (22). Der hohe extrazelluläre K^+ -Spiegel gilt als

Grafik: A



Quelle:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613455/>

Schlüssel der CSD-Wellenausbreitung (23). Der Extrazellulärraum verkleinert sich dabei vorübergehend um mehr als 50% und es kommt zu einer kurzfristigen Veränderung der Durchblutung der Hirnrinde (24).

Schon seit längerer Zeit wird ein Zusammenhang zwischen der CSD und der Pathogenese der Migräne vermutet, insbesondere der visuellen Aura. Gegenwärtig, aufgrund neuester Forschungsergebnisse, erhärtet sich der Verdacht, dass die Streudepolarisation der Hirnrinde sogar eine große Rolle bei der Entstehung des Migränekopfschmerzes spielt (22). Durch die

Aktivierung der Afferenzen des Trigemini kommt es zu entzündlichen Veränderungen in den schmerzempfindlichen Hirnhäuten, die wiederum über diverse Reflexmechanismen den Migräne-Kopfschmerz auslösen (25).

Es wird angenommen dass die CSD:

1. Die Migräne-Aura verursacht (26)

2. Die Afferenzen des Trigeminusnervs aktiviert (27),(28)
3. Die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BHS) verändert (29)

1.4.1.1 CSD und die Migräne-Aura

Es gibt bereits mehrere klinische Studien, die einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen der „Cortical Spreading Depression“ und der Migräne-Aura untermauern. Unter anderem gibt es Ausführungen über die Positiv- und Negativsymptomatik, im speziellen der visuellen Aura. Diese Ausführungen zeigten, dass eine Positivsymptomatik (z.B. Zickzacklinien) aus einer Region mit kortikaler Übererregbarkeit resultiert, während die Negativsymptomatik (z.B. Skotom) Folge einer sich über den visuellen Kortex ausbreitenden, verminderten kortikalen Aktivität ist. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Aktivität ausbreitet (3mm/min), deckt sich mit der damals von Leão gemessenen Ausbreitungsgeschwindigkeit der CSD. In weiterer Folge lässt diese Kongruenz die Möglichkeit eines Zusammenhangs aufkommen, dass die Migräne-Aura die Folge der CSD sein kann. Diese Annahme wurde inzwischen von mehreren Studien gefestigt (22). Beispielsweise kommt es sowohl in der Aura Phase der Migräne als auch während der CSD zu einer Minderdurchblutung in den betroffenen Arealen, wie mehrere Xenon- und Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie-Studien zeigen (30),(31).

Für einen Zusammenhang zwischen CSD und einer nicht-visuellen Aura gibt es nur wenige klinische Beweise, jedoch konnte experimentell gezeigt werden, dass dieses neurobiologische Phänomen auch hier eine Rolle spielt.

Im Hinblick auf die Migräne ohne Aura gibt es laut einer neueren Studie eine interessante Theorie, dass Migräniker die keine Aura verspüren, sehr wohl eine CSD aufweisen, jedoch die visuelle Aura klinisch stumm verläuft (22).

1.4.1.2 CSD und das trigeminovaskuläre System (TVS)

Die Aktivierung des TVS spielt eine entscheidende Rolle für die Migränepathogenese. Die „Cortical Spreading Depression“ wiederum könnte ein wichtiger Auslöser für die TVS-Aktivierung sein. Dabei können trigeminale Afferenzen aktiviert, sowie eine Vielzahl an Ereignissen hervorgerufen werden, wodurch es zur Entwicklung von Kopfschmerzen kommt; unter anderem

Ereignisse wie eine sterile neurogene Entzündung der Hirnhäute, eine Dilatation der mittleren meningealen (die Hirnhäute betreffend) Arterien sowie eine langanhaltende, verzögerte Aktivierung von meningealen Schmerzrezeptoren. Wie es dazu kommt, ist noch nicht vollends geklärt, jedoch spielen die oben erwähnten diffusionsfähigen Substanzen in der Hirnrinde wie ATP, K⁺, Stickoxid und Prostaglandine eine Rolle.

Erwähnenswert ist die zentrale und periphere Freisetzung von Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) (22). Dies konnte unter anderem in einer Studie beobachtet werden, in der erhöhte CGRP-Spiegel im Blut der Vena jugularis externa von Patienten und Patientinnen während eines Migräneanfalls festgestellt werden konnten (32). Dieser und andere Mechanismen könnten an der Entzündung der Hirnhaut und der Sensibilisierung gewisser trigeminaler Schmerzbahnen beteiligt sein und folglich eine maßgebliche Rolle an der Entstehung der Migräne-Kopfschmerzen haben (22). Zudem kommt es durch die periphere Freisetzung von CGRP zu einer Gefäßerweiterung der meningealen Arterien (33). Die gegenwärtige Forschung legt einen starken Fokus auf das CGRP, da dieser Ansatz für therapeutische Zwecke sehr vielversprechend ist. Derzeit gibt es mit CGRP-Antagonisten und monoklonalen Antikörpern, die auf CGRP oder seinen Rezeptor abzielen, aussichtsreiche Migräne-Therapeutika am Markt bzw. in Medikamentenstudien (34).

1.4.1.3 CSD und die Blut-Hirn-Schranke (BHS)

Es konnte gezeigt werden, dass die „Cortical Spreading Depression“ die Durchlässigkeit der BHS durch spezielle Enzyme verändert (29). In einer an Ratten durchgeführten Studie konnte herausgefunden werden, dass die Durchlässigkeit der BHS 30 Minuten nach Beginn der CSD beginnt und nach 6 Stunden wieder endet. Dabei kommt es zu einer Transzytose von Wasser und großen Molekülen, also einem Transport durch die Zellen hindurch. Die Zellzwischenräume bleiben dabei undurchlässig (35). Inwieweit diese Ergebnisse der Nagetierversuche auf die Migränepathogenese angewandt werden können, bleibt noch unklar. Vor allem gilt es herauszufinden, ob der Abbau der BHS nur eine Folge der meningealen Entzündung ist, oder ob er eine Rolle bei der Schmerzentwicklung bzw. der Entstehung der übrigen Migräne-Symptomatik

spielt. Der Abbau der BHS könnte therapeutisch von großer Bedeutung sein, da es so möglich sein könnte, die Wirkung von migränespezifischen Medikamenten besser zu steuern und die Wirkstoffe an zentrale Orte zu befördern. Dabei könnte sich ein Zeitfenster während der Migräne-Aura ergeben, um weitere Symptome rascher abfangen zu können (22).

1.4.2 Trigemiovaskuläres System

Die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems ist ein wesentlicher Bestandteil der Pathophysiologie der Migräne. Es besteht aus sensorischen Neuronen die vom Ganglion trigeminale und den zervikalen Nervenwurzeln ausgehen (36). Kommt es zu einer Stimulation der Trigeminalganglions, führt dies zur Ausschüttung vasoaktiver Neuropeptide wie Neurokinin A, Substanz P und Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP) (37). Unter anderem wird durch diese Freisetzung eine neurogene sterile Entzündung in Gang gesetzt, in der es zu einer Vasodilatation (CGRP ist ein potenter Vasodilatator) und einer Extravasation von Plasmaprotein kommt. Man nimmt gegenwärtig an, dass all diese Faktoren in weiterer Folge eine große Rolle bei der Verstärkung und der Verlängerung des Migränekopfschmerzes einnehmen (38).

1.5 Migräne und die Genetik

Die Vererbung spielt bei der Migräne eine große Rolle und das wurde bereits vor längerer Zeit erkannt (39). Die Vererbbarkeit wurde dabei auf etwa 42% geschätzt (19). Es gibt jedoch höchstwahrscheinlich Unterschiede in der Vererbung beider Formen - der Migräne mit und ohne Aura (31). In einer bevölkerungsbezogenen Studie konnte beobachtet werden, dass Verwandte 1. Grades von Probanden mit Migräne ohne Aura ein 1,9-fach gesteigertes Risiko haben, selbst an Migräne ohne Aura zu leiden. Das Risiko derselben Probanden an Migräne mit Aura zu leiden ist 1,4-fach erhöht. Leiden die Probanden jedoch an einer Migräne mit Aura, so ist das Risiko der Verwandten ersten Grades etwa um das Vierfache erhöht, Migräne mit Aura zu bekommen. Für eine Migräne ohne Aura gibt es bei diesen kein erhöhtes Risiko (40). Mit dem Beginn der Durchführung genetischer Studien wurden große Durchbrüche in der Migränerforschung erzielt (31). In einer Meta-Analyse konnten dabei 38 Genloci identifiziert werden, die mit einer erhöhten

Anfälligkeit für Migräne in Verbindung gebracht werden. Interessanterweise finden sich einige dieser Genorte an Genen, die mit der glatten Gefäß- und Eingeweidemuskulatur zusammenhängen (41). Denn wie schon erwähnt, wird eine pathophysiologische Gefäßbeteiligung in der Migräne seit längerer Zeit diskutiert (19). In einer weiteren Analyse konnte gezeigt werden, dass es zudem eine genetische neuronale Beteiligung gibt (42).

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Migränerisiko durch das Zusammenspiel mehrerer Gene bestimmt wird (=polygen), wobei es seltene Ausnahmen wie die familiäre hemiplegische Migräne gibt, welche einen monogenen Charakter aufweist (19).

1.6 Klinik

Eine Migräneattacke ist ein äußerst komplexes Ereignis im Gehirn, welches Stunden bis Tage andauern kann. Den Beginn stellt in einigen Patienten das sogenannte Prodromalstadium dar, eine Art Vorahnung, welche aus unterschiedlichen Symptomen bestehen kann (43). In weiterer Folge kommt es bei gut einem Viertel der Migränepatienten und -Patientinnen zu einem oder mehreren Aura-Phänomenen. Diese können sich auf unterschiedlichste Weisen präsentieren (44). Die Symptomatik der Aura, in der es zu Veränderungen der kortikalen Funktion, des Blutflusses und der neurovaskulären Kopplung kommt, überlappt sich meist mit der Kopfschmerz-Phase. Bei dieser handelt es sich um die Hauptphase einer Migräne-Attacke. Den Abschluss bildet das sogenannte Postdromal-Stadium, den Nachwehen eines Migräneanfalls, in der einige Migräne-Symptome bestehen bleiben und zusätzliche Symptome auftreten (43).

1.6.1 Prodromal-Stadium

Wie schon beschrieben handelt es sich bei diesem Stadium um eine Art Vorahnung einer Migräneattacke. Die Zeitspanne zwischen dem Beginn des Prodroms und der darauffolgenden Aura bzw. des Kopfschmerzes kann nicht exakt bestimmt werden; es handelt sich jedoch um wenige Stunden bis zu drei Tagen. Ein besseres Verständnis sowohl über die genaue Zeitspanne als auch über die Mechanismen, die hinter den Symptomen des Prodromal-Stadiums stecken, kann in Zukunft die Therapie eines Migräne-Anfalls enorm erleichtern. Es

würde ein Fenster für neue mögliche Akuttherapeutika eröffnen und in weiterer Folge könnten Attacken frühzeitiger abgefangen werden (43). Erwähnenswert dabei ist vor allem, dass laut einer finnischen Studie, an der 2714 Migräne-Patienten und Patientinnen teilgenommen haben, ca. 77% über eine prodromale Symptomatik berichten und folglich ein Großteil der Migräniker vom Prodromal-Stadium betroffen ist (45).

Zu den am häufigsten berichteten „Alarmsymptomen“ gehören unter anderem:

- Übelkeit
- vermehrtes Gähnen
- Müdigkeit
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Phonophobie
- steifer Nacken
- Stimmungsschwankungen
- erhöhte Reizbarkeit

Weniger häufige, jedoch berichtete Symptome sind:

- Blähungen
- ein veränderter Appetit
- Heißhunger
- eine veränderte Mimik/Körperwahrnehmung

Sehr interessant ist, dass die Dauer der Symptomatik teilweise unterschiedlich sein kann. So gibt es Symptome die vor Kopfschmerzbeginn kommen und gehen, wobei andere an Intensität zu nehmen und wieder welche die in die Aura bzw. Kopfschmerzphase übergehen und bestehen bleiben (43).

Eine Hypothese, warum es zu dieser Symptomatik im Rahmen des Prodroms kommt, ist, dass der Neurotransmitter Dopamin eine entscheidende Rolle spielt. Diese Theorie unterstützt eine Beobachtung, in der extern verabreichte Dopamin-Agonisten gleiche Symptome hervorrufen, wie jene, die von Migränikern im Prodromalstadium wahrgenommen werden. Diese sind Übelkeit, Müdigkeit, Benommenheit und Gähnen (46)(47).

Eine wichtige Rolle in der Entstehung der Prodromalphase soll eine Veränderung der Aktivität des Hypothalamus spielen. Klinisch neurophysiologische Studien deuten darauf hin, dass es vor Beginn des Auftretens von Kopfschmerzen zu Veränderungen der Erregbarkeit des Gehirns kommt. Dabei wurde eine

spezifische Rolle des Hypothalamus vermutet, da es während einer Migräneattacke und auch während des Prodromalstadiums zu einer gesteigerten Durchblutung in diesem Areal kommt (43),(48).

Es gilt nun herauszufinden wie diese Mechanismen unter anderem auch mit der Entstehung der Kopfschmerzen korrelieren, um so geeignete und verlässliche Therapien zu entwickeln.

1.6.2 Aura-Phase

Die Migräne-Aura wird nach der etablierten Meinung als eigenständige, zweite Phase der Migräneattacke angesehen, welche den Kopfschmerzen und der anderen, mit der Kopfschmerzphase verbundenen Symptomatik vorausgeht. Es gibt Studien, die diese Annahme unterstützen, jedoch zeigen außerdem neueste Untersuchungen, dass sich beide „Phasen“ mehrheitlich überschneiden (43). So traten, nach Auswertung einer großen Studie, bei der Mehrheit der Patienten und Patientinnen, Kopfschmerzen, Phonophobie und Photophobie innerhalb der gleichen Zeitperiode (15 Minuten) auf, in der sie über Aurasymptome berichteten (44). Nach diesem Ergebnis würde es bedeuten, dass parallele Mechanismen sowohl für die Aurasymptomatik als auch für die Schmerzen und die damit verbundenen Symptome einer Migräne verantwortlich sind (43).

Die typische Migräne-Aura ist durch eine sich stufenweise aufbauende Dynamik charakterisiert. Dabei handelt es sich um Symptome, sowohl Positiv- als auch Negativsymptomatik, welche nicht länger als 60 Minuten andauern (49). Meist entwickelt sich die Aura kontinuierlich über einen Zeitraum von mehr als fünf Minuten. In selteneren Fällen, aber durchaus berichtet, kommt es zu einem akuten, abrupten Beginn einer Aurasymptomatik, wodurch es oft zu Verwechslungen mit einem Schlaganfall oder einer Transitorischen ischämischen Attacke (TIA) kommen kann.

Die typischen Merkmale einer Positivsymptomatik, also eine aktive Entladung von Neuronen des zentralen Nervensystems, können von visueller (z.B. helle Linien), sensorischer (z.B. Tinnitus), somato-sensorischer (z.B. Parästhesien) oder motorischer (z.B. Zuckungen) Natur sein.

Bei einer Negativsymptomatik kommt es zu einem Verlust oder Ausbleiben von Körperfunktionen wie z.B. der Seh-, Hör- oder Sensibilitätsverlust (50).

1.6.2.1 Visuelle Aura

Die visuelle Aura ist die überwiegende Art der Aura-Typen, die bei ungefähr 90% der Migräniker, welche an Migräne mit Aura leiden, vorkommt (51).

Der Beginn ist meist sehr schleichend und fängt üblicherweise mit einer Sehstörung in einem kleinen Bereich an. Hierbei kann es sich sowohl um einen Sehverlust als auch um einen hellen Punkt, der die Sicht einschränkt, handeln. Dieser Bereich befindet sich meist seitlich des Ortes, auf den sich das Auge fixiert. Um es anders zu beschreiben, beim Versuch die visuelle Störung zu fixieren, wandert dieser Punkt kontinuierlich mit. In einem Zeitraum von fünf Minuten bis zu einer Stunde kann sich diese Sehstörung nun auf einen Quadranten oder eine Hälfte des Sichtfelds ausbreiten sowie an Intensität zu nehmen. Zusätzlich werden unter anderem geometrische Formen oder Zickzacklinien beschrieben, die in weiterer Folge auftauchen können. Nach einiger Zeit kann sich die visuelle Positivsymptomatik auf das periphere Sehfeld, sichel- oder C-förmig, ausbreiten und weist meist eine schimmernde oder funkelnde Eigenschaft auf. Nach dem sich die Aura beginnt zurückzubilden, normalisiert sich der Sehfeldverlust in weiterer Folge (50),(52).

1.6.2.2 Sensorische Aura

Diese Art der Aura ist häufig beschrieben und folgt meist der visuellen Aura, jedoch gibt es auch Fälle, in denen die sensorische Aura allein auftritt. Zu Beginn kommt es meist zu einem Kribbeln an einer der Gliedmaßen oder auf einer Gesichtshälfte, welches in weiterer Folge wandern kann. An der zuvor von der Positivsymptomatik betroffenen Stelle tritt nun eine Negativsymptomatik, in Form eines Taubheitsgefühls, auf. Dieses kann bis zu einer Stunde anhalten. Interessant ist zudem, dass die Innenseite des Mundes betroffen sein kann und es so zu einem Taubheitsgefühl der Mundschleimhaut oder der halben Zunge kommen kann. Die langsame, kontinuierliche Ausbreitung der Symptome sowie die Positivsymptomatik, gefolgt von einer Negativsymptomatik (Sichtfeldausfall oder Taubheitsgefühl) ist typisch für eine Migräneaura (52).

1.6.2.3 Dysphasische Aura

In seltenen Fällen kann es zu einer sprachlichen Aura kommen, bei der es zu vorübergehenden Sprachstörungen kommt. Die Spanne reicht dabei von leichten Wortfindungsstörungen bis hin zu einer Minderung der Sprechfähigkeit mit Wortverwechslungen (50).

1.6.2.4 Motorische Aura

Dies ist die seltenste Form und wird zu den anderen Aura-Typen getrennt betrachtet. Aufgrund genetischer Grundlagen wird diese als hemiplegische Migräne geführt. Hierbei kommt es zu einer einseitigen Schwäche der Gliedmaßen und unter anderem auch dem Gesicht (50). Meist beginnt dieses Schwächegefühl in der Hand, breitet sich nach oben hin bis ins Gesicht aus und variiert von einer milden Schwäche bis hin zu einem schwerwiegenden Kraftverlust (53).

1.6.2.5 Migräne-Aura ohne Kopfschmerzen

Es gibt Patienten und Patientinnen, die eine Migräne-Aura verspüren, jedoch anschließend nicht an Kopfschmerzen leiden. Konkret gibt es eine dänische Fallstudie, in der 38% der Patienten und Patientinnen jeweils über Migräne-Auren mit und ohne Kopfschmerz berichten und 4% ausschließlich eine Aura ohne einen anschließenden Kopfschmerz verspüren (50). Wichtig hierbei zu erwähnen ist, dass es durch die fehlende Kopfschmerzsymptomatik leicht zu Verwechslungen mit einer Transitorischen ischämischen Attacke (TIA) kommen kann, vor allem bei älteren Patienten.

1.6.3 Kopfschmerz-Phase

Das primäre Symptom in dieser Phase ist der charakteristische Migräne-Kopfschmerz. Dieser wird meist als einseitiger, pulsierender oder pochender Kopfschmerz beschrieben, dessen Intensität in den ersten Stunden zunimmt. Begleitet wird der Schmerz von weiteren typischen Symptomen, welche unter anderem die Definition einer Migräne vervollständigen. Es handelt sich hierbei um Übelkeit oder Erbrechen und/oder Photo- und Phonophobie, wodurch Migräniker meist gezwungen sind, sich in abgedunkelte und ruhige Räume

zurückzuziehen. In den meisten Fällen lösen sich die Kopfschmerzen in weiterer Folge allmählich im Schlaf, jedoch kann diese typische Migränesymptomatik unter Umständen Tage andauern (1).

Eine weitverbreitete und auch allgemein anerkannte Theorie über die Herkunft der typischen Kopfschmerzen ist eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems. Diese nozizeptiven Leitbahnen, welche Schmerzinformationen zwischen den Hirnhäuten und zentralen Bereichen des Gehirns übertragen, sind mittlerweile gut sowohl physiologisch als anatomisch beschrieben, wodurch ein plausibler Zusammenhang mit der Schmerzverteilung im Zuge einer Migräne hergestellt werden kann. Zusätzlich kann durch eine genaue Aufschlüsselung der Innervationskaskade festgestellt werden, dass gewisse Bereiche, welche die Begleitsymptomatik der Kopfschmerzphase (z.B. Photo- oder Phonophobie) widerspiegeln, involviert sind (33).

Laut einigen Forschern werden für die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems, welche typischer Weise peripher beginnt, unter anderem Moleküle wie Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Glutamat, Distickstoffmonoxid, ATP, Kalium- oder Wasserstoffionen verantwortlich gemacht, die während der „Cortical Spreading Depression“ (CSD), auch kortikale Streudepolarisation genannt, freigesetzt werden. Diese Theorie wird durch Resultate aus Tierstudien unterstützt (33). Das CGRP, welches wie erwähnt an der Aktivierung und der Übertragung von sensorischen Signalen innerhalb der trigeminovaskulären Leitungsbahnen beteiligt ist, spielt bereits eine große Rolle gegenwärtiger Forschung und hat sich bereits als effektives therapeutisches Ziel der akuten und präventiven Migränebehandlung erwiesen (54).

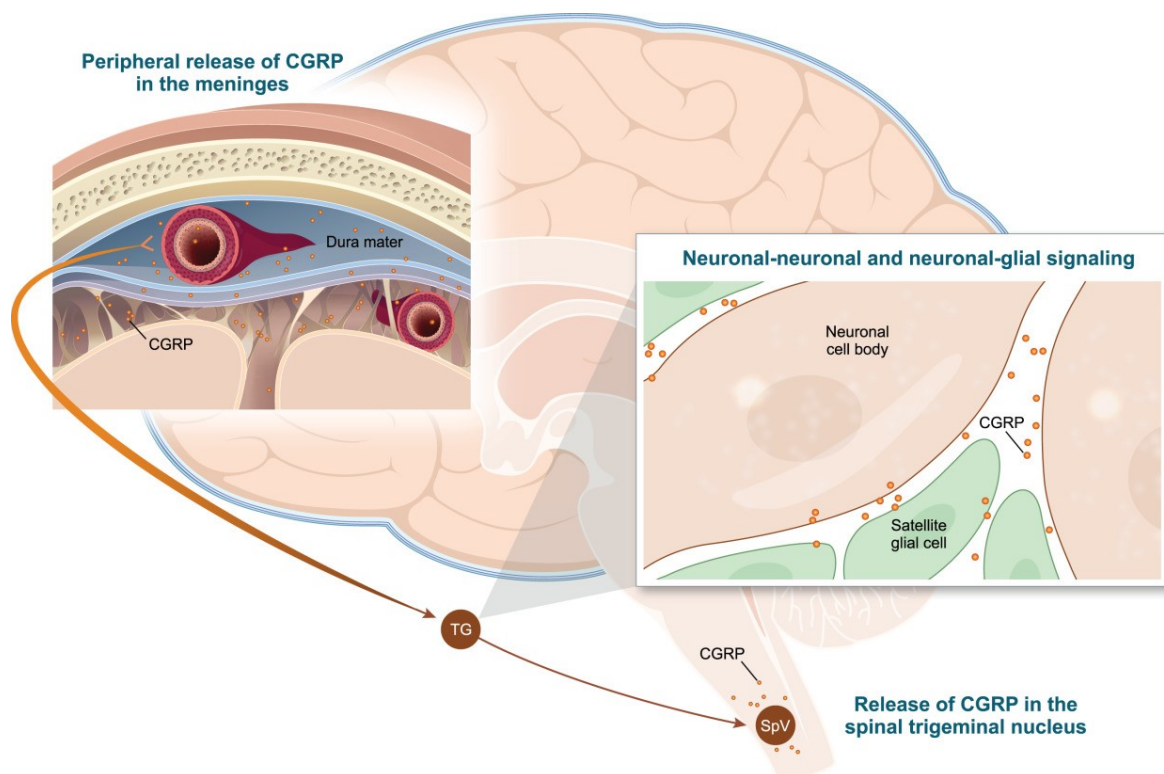


Abbildung 2 - CGRP Signalübertragung im trigeminovaskulären System. CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide; SpV = spinaler Trigeminus-Kern; TG = Trigeminal-Ganglion (Quelle: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13300>)

1.6.4 Postdromal-Stadium

Mit dem Ende der Kopfschmerzphase beginnt das letzte Stadium einer Migräneattacke, das Postdromal-Stadium, von dem im Schnitt ca. 70% der Migräniker berichten (55). Leider gibt es zu dieser Phase nur wenige Studien, jedoch, wie zu vor erwähnt, überschneiden sich gewisse Symptome mit jenen der Prodromalphase. Bei der Symptomatik handelt es sich vermehrt um folgende Anzeichen:

- Müdigkeit
- Stimmungsschwankungen
- kognitive Einschränkungen
- Schwäche
- Restkopfschmerzen
- Schwindel
- Gastrointestinale Symptome

Durch die Überschneidung mit dem Prodromalstadium gibt es eine interessante Theorie, dass die Symptome des Prodroms über den gesamten Verlauf des

Migräneanfalls anhalten, jedoch von der Aura- und Kopfschmerzsymptomatik überschattet wird. Die Dauer der Symptomatik nach der Kopfschmerzphase beläuft sich im Schnitt auf wenige Stunden bis mehrere Tage (43).

Warum es zur anhaltenden Symptomatik kommt, ist noch nicht genau geklärt, könnte aber in weiterer Folge wichtige Informationen liefern, um die Migräne im gesamten besser verstehen und therapieren zu können. Eine Theorie behauptet, dass die Aktivierung des Mittelhirns und des Hypothalamus eine Rolle spielen. In einer Studie von Denuelle et al wird diese Behauptung bekräftigt, da gezeigt wird, dass die Aktivität des Mittelhirns und des Hypothalamus nach Abklingen der Kopfschmerzen noch anhält (54).

1.7 Diagnostik

Abweichend von vielen anderen Erkrankungen gibt es im Gebiet der Migräne keine spezifischen diagnostischen Verfahren. Vielmehr handelt es sich bei der Diagnostik um einen rein klinischen Aspekt und stützt sich auf einen, für eine Migräne zutreffenden, früheren Krankheitsverlauf, körperliche Untersuchungen sowie das Erfüllen diagnostischer Kriterien. Die Wichtigsten dieser sind ein pochender, einseitiger Schmerz, der in etwa eine Zeitspanne von 4 bis 72 Stunden haben kann, Übelkeit, Photophobie, Phonophobie sowie eine Verschlimmerung der Symptomatik bei körperlicher Aktivität.

Dabei gilt es zusätzlich zwischen anderen primären Kopfschmerzformen wie den Spannungskopfschmerz, Cluster-Kopfschmerz oder Medikamenten-induzierten Kopfschmerz zu differenzieren. Wobei im klinischen Alltag Mediziner häufiger zwischen einer Migräne und einem Spannungskopfschmerz als korrekte klinische Diagnose unterscheiden müssen (56).

Ein enorm wichtiger diagnostischer Aspekt, zusätzlich zur Differenzierung zwischen anderen primären Kopfschmerzarten, ist der Ausschluss von sekundären Ursachen, die zu Kopfschmerzen führen können. Ein Beispiel dafür wäre ein erhöhter Hirndruck. Dazu müssen in bestimmten Fällen sehr wohl nicht nur klinische und anamnestische Aspekte betrachtet werden, sondern auch diagnostische Bild- oder Testverfahren angewandt werden (57).

1.7.1 Diagnostische Kriterien

Die folgenden ICHD-3 Kriterien für Migräne stammen direkt von der „International Headache Society“ (IHS). Die deutsche Variante wurde unverändert übernommen (4),(5):

1.7.1.1 Migräne ohne Aura

- A. „Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:
 - 1. einseitige Lokalisation
 - 2. pulsierender Charakter
 - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 - 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose“

1.7.1.2 Migräne mit Aura

- A. „Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen
- B. Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Symptome:
 - 1. visuell
 - 2. sensorisch
 - 3. Sprechen und/oder Sprache
 - 4. motorisch
 - 5. Hirnstamm
 - 6. retinal
- C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt:
 - 1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg
 - 2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf

3. jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an
4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv
6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten

D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.“

1.7.2 Diagnostische Testverfahren

Trotz der Tatsache, dass Kopfschmerzen häufig primärer Natur sind, zählt die Liste der Differentialdiagnosen, betreffend sekundäre Kopfschmerzen, zu den längsten in der Medizin. Die meisten dieser über 300 verschiedenen Ursachen können häufig durch eine sorgfältige Anamnese, sowie mittels einer allgemeinen und neurologischen körperlichen Untersuchung bestimmt werden. Treten Kopfschmerzen zum ersten Mal auf oder handelt es sich um vernichtende Kopfschmerzen („first or worst“), ist stets große Vorsicht geboten.

Demnach gibt es Umstände, unter denen neurologische Bildgebungsverfahren, wie CTs, MRTs oder MRAs, durchgeführt werden müssen. Zu diesen Gründen zählen sowohl medizinische Indikationen als auch Unsicherheit von Patienten. Eine rechtliche Absicherung spielt oftmals keine unwesentliche Rolle (58).

In folgenden klinischen Situationen ist die Durchführung einer Bildgebung gerechtfertigt (57),(59):

- Erstmaliges Auftreten von Kopfschmerzen oder vernichtende Kopfschmerzen („first or worst“)
- Kürzlich aufgetretene, signifikante Veränderung des Musters, der Häufigkeit oder des Schweregrads der Kopfschmerzen
- Neue oder unerklärbare neurologische Symptome
- Kopfschmerzen immer auf derselben Seite
- Therapieresistente Kopfschmerzen
- Neu aufgetretene Kopfschmerzen mit 50 Jahren und Älter
- Neu aufgetretene Kopfschmerzen bei Krebs- oder HIV-Patienten und Patientinnen

- Begleitende Symptome wie Fieber, Nackensteifigkeit, Stauungspapille, kognitive Beeinträchtigungen oder Persönlichkeitsveränderungen

Anzumerken ist, dass das Alter der Patienten und Patientinnen eine wesentliche Rolle bei der Entscheidung spielt. Bei über 50-Jährigen mit neu aufgetretenen Kopfschmerzen sollte der behandelnde Arzt nahezu stets an eine erweiterte Diagnostik, in Form einer neurologischen Bildgebung denken, um gravierende Ursachen für einen sekundären Kopfschmerz auszuschließen. Bis zu 15% der Patienten und Patientinnen mit 65 Jahren oder älter könnten ernstzunehmende Pathologien, wie zum Beispiel Schlaganfälle, Temporal Arteriitiden, Neoplasien oder Subduralhämatome aufweisen (58).

1.8 Migränesubtypen

Zusätzlich zu den zwei häufigsten Migränearten gibt es noch weitere, jedoch seltenere Varianten der Migräne. Zu diesen gehören die Hemiplegische Migräne, die Migräne mit Hirnstammaura, die chronische Migräne, die Retinale Migräne, die menstruelle Migräne, die wahrscheinliche Migräne und diverse Migränekomplikationen. Im Folgenden soll auf die wichtigsten Formen kurz eingegangen werden (4).

1.8.1 Hemiplegische Migräne

Die Hemiplegische Migräne ist eine seltenere Form der Migräne, welcher sehr wahrscheinlich eine starke familiäre Komponente beiwohnt. Ihre Prävalenz wird mit 0,01% angegeben. Bei diesem Migränetyt kommt es nicht nur zu einer typischen Migräne-Aura mit visuellen, sensorischen oder sprachlichen Phänomenen, sondern es manifestiert sich während der Auraphase eine halbseitige Schwäche des Körpers. Dabei können sowohl Gliedmaßen als auch das Gesicht des Migränikers betroffen sein. Die einseitige Symptomatik kann während des Anfalls die Seiten wechseln und dauert im Schnitt 20-30 Minuten, kann jedoch auch Stunden bis Tage andauern. In den allermeisten Fällen kommt es nach oder auch während der Auraphase zu den typischen Migränekopfschmerzen.

Die Familiäre Hemiplegische Migräne (FHM) wird autosomal-dominant vererbt und erfordert mindestens einen Verwandten ersten oder zweiten Grades, der an einer Hemiplegischen Migräne leidet. Während hingegen die sporadische Hemiplegische Migräne keine familiäre Vorgeschichte benötigt. FHM wird zudem in vier weitere Subklassen unterteilt. Dabei spielt der Ort der Genmutation eine Rolle (60).

Diagnostische ICHD-3 Kriterien der IHS (61):

- A. „Attacken erfüllen die Kriterien für eine Migräne mit Aura und Kriterium B unten
- B. Aura, bei der die beiden untenstehenden Punkte erfüllt sind:
 - 1. Vollständig reversible motorische Schwäche
 - 2. Vollständig reversible visuelle, sensible und/oder sprech-/sprachbezogene Symptome“.

Die Symptome der Hemiplegischen Migräne können leicht mit anderen neurologischen Differentialdiagnosen verwechselt werden, welche unbedingt ausgeschlossen werden müssen (60):

- Transitorische ischämische Attacke (TIA)
- Enzephalitis, Meningitis
- Hirntumore
- Krampfanfälle
- Schlaganfälle

1.8.2 Retinale Migräne

Die Retinale Migräne wird auch als okuläre Migräne bezeichnet und ist als vorübergehender Sehverlust oder monokulares Skotom mit anschließender oder begleitender Kopfschmerzsymptomatik definiert. Es handelt sich um einen seltenen Subtyp der Migräne, eine genaue Prävalenz ist jedoch nicht bekannt. Die Symptome sind in den allermeisten Fällen vorübergehend und hinterlassen keine bleibenden Schäden. Sehr selten aber doch, kann es zu einem bleibenden einseitigen Sehverlust kommen. Warum es dazu kommt, ist derzeit noch nicht geklärt.

Oft ist es schwer zwischen einer gewöhnlichen visuellen Aura und einer Retinalen Migräne zu unterscheiden. Für gewöhnlich kommen aber monokulare Gesichtsfeldausfälle bei einer normalen Migräne nicht sehr häufig vor. Des Weiteren haben die visuellen Symptome einer okularen Migräne meist eine kürzere Verweildauer (62).

Diagnostische ICHD-3 Kriterien des IHS (63):

- A. „Attacken, die die Kriterien für eine Migräne mit Aura und Kriterium B unten erfüllen
- B. Eine Aura, auf welche die beiden folgenden Punkte zutreffen:
 - 1. vollständig reversible, monokuläre, positive und/oder negative visuelle Phänomene (z. B. Flimmern, Skotome oder Blindheit). Der Befund sollte während der Attacke auf einem der beiden folgenden Wege oder durch beide bestätigt werden:
 - a. ärztliche Untersuchung des Gesichtsfelds
 - b. Zeichnung eines monokulären Gesichtsfelddefekts durch den Patienten (nach vorangehender genauer Instruktion)
 - 2. Es ist wenigstens einer der folgenden Punkte erfüllt:
 - a. entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg
 - b. Symptome halten 5 bis 60 Minuten an
 - c. begleitet oder innerhalb von 60 Minuten gefolgt von Kopfschmerzen
- C. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose. Andere Ursachen einer Amaurosis fugax wurden ausgeschlossen.“

1.8.3 Chronische Migräne

Die chronische Migräne hat eine Prävalenz von etwa 2% in der Allgemeinbevölkerung. Bei den betroffenen Migränikern kommt es an 15 Tagen im Monat zu einer Kopfschmerzsymptomatik, wobei die Kopfschmerzen und die damit einhergehenden Symptome an zumindest acht Tagen innerhalb eines Monats die Diagnosekriterien einer Migräne erfüllen müssen. Typischerweise entwickelt sich eine chronische Migräne schleichend mit einer zunehmenden Kopfschmerzrate über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren. Bei der Diagnosefindung ist auf eine besondere Sorgfältigkeit zu achten, da es wichtig ist, die chronische Migräne von sekundären oder anderen primären Kopfschmerzarten

zu unterscheiden (64). Ein bewehrtes Hilfsmittel für die Differentialdiagnostik ist das Führen eines Migräne- bzw. Kopfschmerztagebuchs durch den Patienten, in dem für mindestens ein Monat Informationen über die Kopfschmerzepisoden aufgezeichnet wird. Eine genaue Diagnostik ist so enorm wichtig, da die Diagnose eine weitere wichtige Rolle bei der Wahl der Akut- und Langzeittherapeutika spielt. In einigen Fällen der chronischen Migräne kommt es zu einer Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit, folglich zu einer Rückkehr zu einer episodischen Migräne. Ein Grund dafür könnte ein Medikamentenübergebrauch sein, welcher ursächlich für die Symptome einer chronischen Migräne sein kann. Nach einem Medikamentenentzug kehren bis zu 50% der Patienten und Patientinnen, denen mehr oder weniger unberechtigt die Diagnose einer chronischen Migräne zugewiesen wurde, wieder zu einer episodischen Migräne zurück (65).

1.8.4 Menstruelle Migräne (MM)

Die menstruelle Migräne oder Estrogen-assoziierte Migräne ist eine Unterform der gewöhnlichen Migräne. Sie wird wiederum in zwei weitere Subtypen, eine reine MM und eine menstruationsbedingte Migräne, unterteilt (66).

Dabei kommt es zu einer reinen MM nur im Zeitraum rund um die Menstruationsblutung, mit einem möglichen Beginn von 2 Tagen vor der Blutung bis 3 Tage danach, mit einer Prävalenz von etwa 1%. Die zweite, doch deutlich häufigere Form kann sowohl während der Menstruation als auch während des restlichen Menstruationszyklus auftreten. Die Prävalenz beträgt circa 6-7% (4),(66). Migräneanfälle einer MM können jeweils mit oder ohne Aura auftreten, jedoch zeigt die Statistik, dass es häufiger zu Attacken ohne Aura kommt (66). Zusätzlich konnte mit Daten aus Migränetagebüchern gezeigt werden, dass eine MM, im Vergleich zur nicht-menstruationsbedingten Migräne, länger und schwerwiegender verläuft (67). In weiterer Folge spricht eine MM schwerer auf eine Migränetherapie an und braucht im Schnitt mehr Medikation als eine übliche Migräne. Ein Grund dafür könnten die ovariellen Hormone, im speziellen das Estrogen, sein (66). Es gibt Daten, die diese Theorie unterstützen. Zum einen wurden hormonell bedingte, genetische Unterschiede in erwachsenen Frauen, die an MM leiden, gefunden (68), zum anderen scheinen Estrogene die Empfindlichkeit der Schmerzantwort auf zentrale und periphere Reize zu beeinflussen (69). Zusätzlich konnte eine Studie mit weiblichen Mäusen zeigen,

dass sinkende Östrogenspiegel die Schwelle für das Auslösen einer „Cortical spreading Depression“ senken (70).

1.8.5 Migränekomplikationen

Meist handelt es sich bei Komplikationen im Zuge einer Migräne um eine verlängerte oder im schlimmeren Fall persistierende Symptomatik. Selten aber doch kann es zu Infarktgeschehen oder epileptischen Anfällen kommen.

Die „International Headache Society“ (IHS) Klassifikation ICHD-3 definiert vier mögliche Hauptkomplikationen (4).

1.8.5.1 Status Migränosus

Hierbei handelt es sich um einen stark beeinträchtigenden Migräneanfall, der sich über einen Zeitraum von mehr als 72 Stunden zieht (4).

1.8.5.2 Anhaltende Aura ohne Hirninfarkt

Kommt es bei einem Migräniker zu einer Migräneattacke mit einer für ihn typischen Aurasymptomatik und hält diese eine Woche oder länger an, so spricht man von einer Anhaltenden Aura ohne Hirninfarkt, sofern in entsprechenden bildgebenden Verfahren kein Infarktgeschehen im Gehirn nachweisbar ist.

Von enormer Wichtigkeit hierbei ist eine genaue diagnostische Abklärung um andere Differentialdiagnosen, welche typische Aurasymptome hervorrufen können (z.B. migränöser Infarkt), ausschließen zu können (4).

1.8.5.3 Migränöser Infarkt

Können im Zuge eines Migräneanfalls mit typischer Aura, mittels bildgebender Verfahren, ischämische Läsionen in relevanten Bereichen des Gehirns nachgewiesen werden, so ist die Diagnose eines migränösen Infarkts sehr wahrscheinlich. Dabei kann es zu zusätzlichen Symptomen kommen, die auf den Hirninfarkt zurückzuführen sind.

Das Risiko für Migräniker mit Aura ischämische Infarkte zu bekommen ist laut mehreren Studien um das Zweifache erhöht. Hierbei handelt es sich nicht um

migränöse Infarkte, sondern um Infarktgeschehen unabhängig von einer Migräne. Leider sind die genauen Mechanismen für das erhöhte Risiko und eventuelle Korrelationen zwischen dem Risiko und der Aura-Häufigkeit bzw. Aura-Art noch nicht bekannt (4).

1.8.5.4 Epileptischer Anfall, getriggert durch Migräne

Um die Kriterien für einen Epileptischen Anfall, der durch eine Migräne getriggert wurde zu erfüllen, muss sich dieser im Zuge oder höchstens 1 Stunde nach einer Migräneattacke mit Aura ereignen. Derzeit gibt es keine Zusammenhänge zwischen Migräne ohne Aura und Epilepsie.

Dieses Phänomen der Migrälepsie tritt äußerst selten auf, während es hingegen häufiger zu Migräneattacken nach einem epileptischen Anfall kommen kann (4).

1.9 Differentialdiagnosen

Zu den Differentialdiagnosen der Migräne zählen zum einen die übrigen primären Kopfschmerzarten, zum anderen sekundär verursachte Kopfschmerzen.

Die primären Kopfschmerzarten sind der Spannungskopfschmerz, sowie der Cluster-Kopfschmerz. Sekundäre Kopfschmerzen können unter anderem durch Traumata des Kopfs oder des Nackenbereiches, Infektionen, intrakranielle Läsionen oder cerebrale Gefäßerkrankungen ausgelöst werden.

1.9.1 Spannungskopfschmerz

Der Spannungskopfschmerz zählt als der Kopfschmerz mit der höchsten Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung. Zugleich gilt er aber als der am wenigsten erforschte Kopfschmerz (71). Dies mag höchstwahrscheinlich daran liegen, dass die Pathogenese des Spannungskopfschmerzes multifaktoriell ist und zwischen einzelnen Formen und Individuen variiert (72).

Die Hauptunterteilung der Spannungskopfschmerzen erfolgt in einen episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp und in einen chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp. Zusätzlich wird die episodische Form in einen seltenen und einen häufigen Typ unterteilt.

Der episodische Spannungskopfschmerz wird als Druck oder Einengung, mit einem nicht pulsierenden Schmerzcharakter wahrgenommen, der in aller Regel beidseitig vorherrscht und Minuten, aber auch Tage anhalten kann. Die Intensität reicht von leicht bis hin zu mittelstark. Körperliche Aktivität verstärkt den Kopfschmerz nicht und es wird auch nicht von Übelkeit begleitet. Phono- oder Photophobie hingegen können als Begleitphänomen auftreten (4).

Der chronische Spannungskopfschmerz ist von seinem Schmerzcharakter ident zum episodischen und entwickelt sich aus diesem. Sobald der Kopfschmerz vom Spannungstyp „an durchschnittlich ≥ 15 Tagen/Monaten über >3 Monate (≥ 180 Tage/Jahr) auftritt“ (4)(5), wird er als chronisch klassifiziert.

Der Unterschied zwischen dem Spannungskopfschmerz und einer Migräne liegt zum einen im Charakter und der Lokalisation des Schmerzes und zum anderen in der Begleitsymptomatik. Während der klassische Migränekopfschmerz als einseitig, pulsierend und hämmernd beschrieben wird, wird der Spannungskopfschmerz als eher dumpf und beidseitig dargestellt. In weiterer Folge wird die Migräne von Übelkeit begleitet, welche beim Kopfschmerz vom Spannungstyp fehlt. Photo- und Phonophobie können bei beiden Arten auftreten. Folglich kommt es bei der diagnostischen Differenzierung zwischen einer Migräne ohne Aura und einem Spannungskopfschmerz oft zu Schwierigkeiten (4). Abhilfe dabei kann eine genaue klinische Anamnese schaffen. So wäre die Frage, ob sich die Kopfschmerzen bei körperlicher Belastung verschlimmern, ein gutes Unterscheidungsmerkmal, da vor allem Patienten und Patientinnen mit Migräne davon betroffen sind (73).

1.9.2 Cluster-Kopfschmerz

Der Cluster-Kopfschmerz ist Bestandteil der Klasse der Trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen (TAKs), wobei diese Form die häufigste davon ist. Die TAKs sind durch eine einseitige Schmerzlokalisierung charakterisiert, begleitet von ipsilateral auftretenden kranial-autonomen Symptomen wie Tränensekretion, Rhinorrhö, Schwitzen etc. (74).

Die Unterteilung des Cluster-Kopfschmerzes erfolgt in eine episodische Form und eine chronische Form. Die chronische Form erfordert das Auftreten von Attacken

für zumindest 12 Monate ohne Remissionsphase oder mit Remissionsphasen mit einer Dauer von weniger als 3 Monaten. Diese in Serien auftretenden Attacken werden als Clusterepisoden bezeichnet und können meist Monate oder Jahre anhalten. Häufig können die Attacken durch Histamin, Alkohol oder Nitroglycerin verursacht werden. Aus epidemiologischer Sicht befindet sich das Erkrankungsalter oft zwischen 20 und 40 Jahren mit einer dreimal höheren Häufigkeit bei Männern als bei Frauen.

Die Attacken des Cluster-Kopfschmerzes werden als schwere Schmerzen die „streng einseitig orbital, supraorbital, temporal oder in einer Kombination dieser Lokalisationen“ auftreten (4),(5). Die Dauer beträgt 15-180 Minuten und tritt jeden zweiten Tag bis zu acht Attacken pro Tag auf. Zusätzlich bestehen eines oder mehrere, folgender Begleiterscheinungen: Lakrimation, konjunktivale Injektion, Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Ptosis, Miosis und/oder Lidödem, vermehrtes Schwitzen im Gesicht- und Stirnbereich, und/oder Unruhe oder Agitation (4).

Wie es genau zum Entstehen des Cluster-Kopfschmerzes kommt, ist sehr komplex und wurde noch nicht völlig erforscht. Eine überwiegend akzeptierte Theorie beschreibt eine hypothalamische Aktivierung mit sekundärer Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexes.

	Klassischer Migränekopfschmerz	Spannungskopfschmerz	Clusterkopfschmerz
Charakter	Pulsierend, hämmernd	Dumpf, drückend	Bohrend, stechend, brennend
Dynamik	Langsam progredienter Schmerz, welcher bis zu 72 Std. anhalten kann	Anfangs häufig episodisches Auftreten, Übergang in chronische Form mit täglichem KS möglich	In 75% typische Häufung der Attacken über Wochen mit beschwerdefreien Episoden
Weitere Symptome	Oft Übelkeit/Erbrechen, Photo-/Phonophobie, evtl. Auraphänomene	Photo-/Phonophobie möglich, keine Übelkeit, kein Erbrechen	Autonome Symptome (Konj. Injektionen, Rhinorrhö, Schwitzen)
Besonderheiten	Beginn häufig im jungen Erwachsenenalter (15–25 J.), Verstärkung durch körperliche Aktivität	Körperl. Akt. verstärkt den Schmerz nicht!	Häufig nächtliches Auftreten der Attacken. Meist kurze Dauer der Attacken (30–40 Min.)
CAVE	Hohe Gefahr des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes!	Erbrechen deutet auf chronische Form hin!	

Abbildung 3 (Quelle: <https://www.amboss.com/de/wissen/Migr%C3%A4ne/>)

1.10 Aktuelle Therapie

Die Migränetherapie ist ein großes Themengebiet, das ein breites Spektrum an pharmakologischen, aber auch nicht pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten bietet. Im Grunde kann man die Therapie der Migräne in zwei große Kapitel einteilen. Zum einen handelt es sich um die Akuttherapie, mit deren Hilfe ein akuter Migräneanfall therapiert werden soll. Zum anderen gibt es die Migräneprophylaxe, die im Zuge von episodischen Migräneanfällen zur Vorbeugung zum Einsatz kommen. Derzeit gibt es unterschiedlichste Möglichkeiten sowohl in der Akuttherapie als auch in der Anfallsprophylaxe. Sehr viele Therapeutika haben schon länger ihren Einzug gefunden und gehören bereits zum Inventar in der Migränetherapie, andere wiederum sind frisch auf den Markt gekommen und könnten die Behandlung der Migräne auf ein neues Level bringen.

Im Folgenden soll nun genauer auf die beiden großen Kapitel der Migränetherapie eingegangen werden und alte sowie neue Therapiemöglichkeiten dargestellt und analysiert werden.

1.10.1 Akuttherapie

Zu Beginn soll erwähnt werden, wie eine erfolgreiche akute Therapie der Migräne in den meisten Medikamentenstudien definiert ist:

„Successful treatment of migraine attacks has been defined as elimination of pain completely 2 hours after treatment or transformation of moderate-severe pain to mild pain, efficiency of appropriate treatment in 2 of 3 attacks and absence of recurrence of headache and absence of use of drugs in 24 hours after a successful treatment.“ (75)

Derzeit kann die Akuttherapie der Migräne in zwei große Gruppen eingeteilt werden. Einerseits gibt es die nicht-migräne-spezifischen Medikamente wie Antiemetika, einfache Analgetika, Nicht Steroidale Antirheumatika (NSAR) und kombinierte Analgetika. Andererseits existiert die Gruppe der migräne-spezifischen Medikamente wie Triptane und Ergotamine (75). Diese Einteilung bezieht sich rein auf den pharmakologischen Aspekt der Therapie, jedoch nicht auf den symptomatischen.

Würde man eine Symptomatische Einteilung durchführen, so muss man die Kopfschmerzsymptomatik, von der Begleitsymptomatik (z.B. die Übelkeit) unterscheiden. Beide Symptomenkreise bilden jedoch den Kern der Migräne. In weiterer Folge wird gemäß den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in der Akuttherapie der Migräne zwischen Schweregraden unterschieden. So werden, je nachdem ob es sich um eine leichte oder eine (mittel-)schwere Migräneattacke handelt bzw. bei fehlendem Ansprechen der „first-line“-Therapeutika, unterschiedliche Medikamente in unterschiedlichen Dosierungen empfohlen (76).

Für die Einnahme der Medikation gilt: Je früher desto besser! Bei den ersten Anzeichen einer Migräne sollte auf die Medikamente zurückgegriffen werden, die für einen selbst die beste Wirkung erzielt haben. Dabei ist besonders darauf zu achten, dass es sich tatsächlich um eine Migräne handelt, da sonst die Gefahr besteht, dass es zu einem Medikamentenübergebrauch kommt. Migräniker die eine Aura verspüren, haben es hier oft leichter, da in einigen Fällen die Migränesymptomatik den Kopfschmerzen vorausgeht und diese dann rechtzeitig abgefangen werden können (73),(19). Wichtig dabei ist es, diese erst in der frühen

Kopfschmerzphase einzusetzen, also sollten während der Aura Phase keine Schmerzmedikation, Triptane oder Ergotamine eingenommen werden, da das Risiko einer zerebralen Ischämie in diesem Zeitfenster erhöht ist (77).

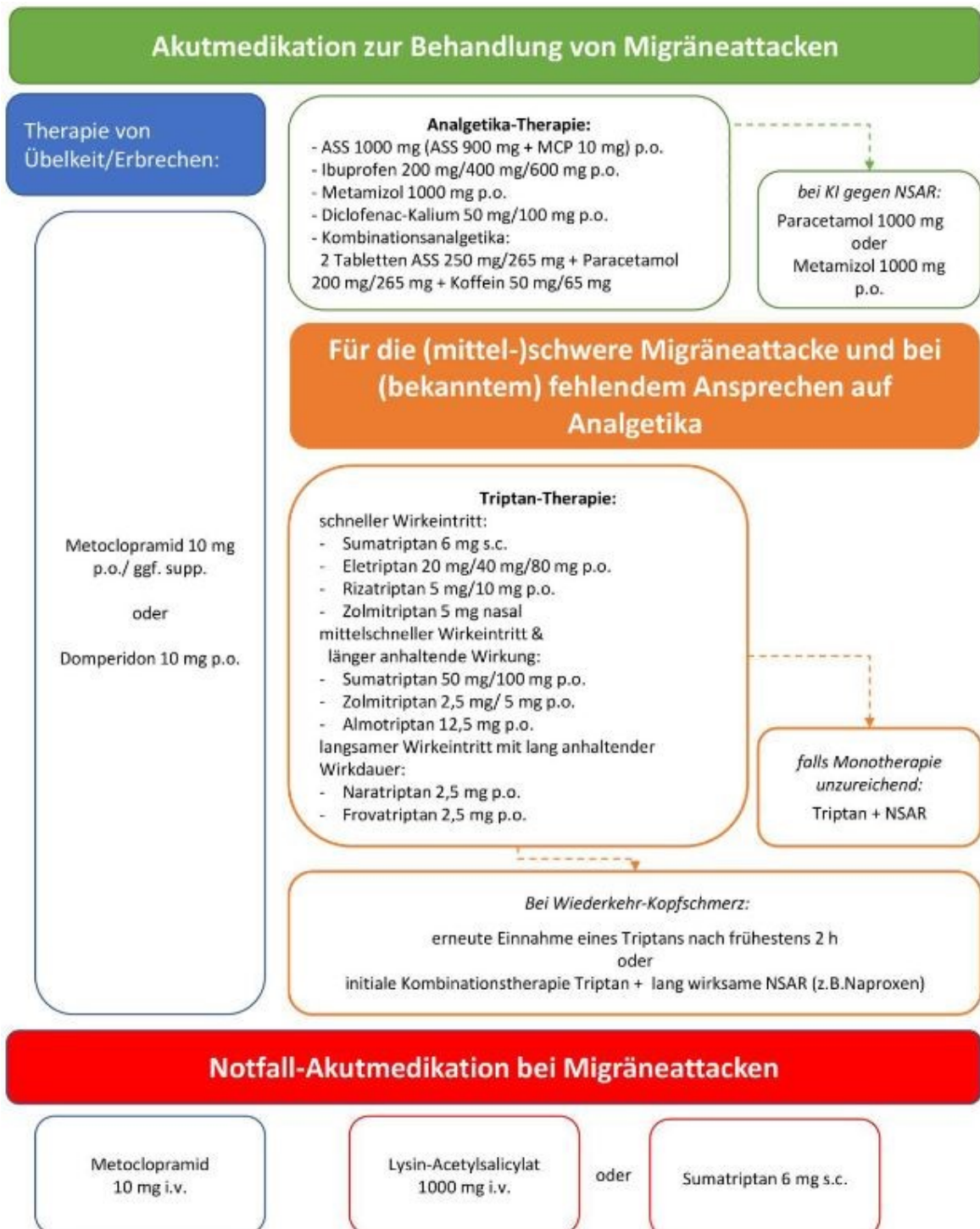


Abbildung 4 - Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken (Quelle: DGN 2018, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie)

Idealerweise sollte die Einleitung der klinischen Behandlung einer Migräne durch den Hausarzt durchgeführt werden. Handelt es sich jedoch um einen diagnostisch schwierigeren Fall bzw. spricht die Medikation nicht wie gewünscht an, so sollte an einen Spezialisten überwiesen werden.

Es gibt nicht nur die Säule der medikamentösen Therapie, sondern auch nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten. Diese sollten im Falle einer Migräneattacke ergänzend zur standardmäßigen pharmakologischen Therapie angewandt werden. Bei Patienten die derzeit Medikamente eher meiden sollten (z.B. Schwangere), könnten präventive nicht-medikamentöse Therapien allein Abhilfe schaffen. Als Beispiel könne hierbei die Akupunktur genannt werden, wobei der Nutzen nur mäßig wissenschaftlich belegt ist (19).

Die am häufigste zur Erstbehandlung von Migräne verwendete Medikation sind Analgetika, im Besonderen die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Viele dieser Medikamente sind nicht verschreibungspflichtig und deshalb einfach handzuhaben und auch kostengünstig zu beschaffen. Durch die Analyse von Studiendaten, sind dabei die Wirksamsten dieser „einfachen“ Analgetika Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen und Diclofenac (78),(79),(80). Metamizol und Paracetamol allein oder in Kombination mit ASS und Koffein sind zusätzliche Alternativen. All diese können in unterschiedlichster Dosierung je nach Intensität der Schmerzen eingenommen werden (siehe Abb. 4). Zudem kann die Darreichungsform variieren. Die schnellste Variante ist die Brausetablette, da in diesem Fall die Wirkstoffe bereits außerhalb des Magens gelöst werden und so schneller absorbiert werden. Es kommt dadurch auch zu einer besseren Verträglichkeit (76).

Die medikamentöse Therapie der 2. Wahl sind die sogenannte Triptane, welche sowohl oral als auch in anderen Darreichungsformen angewandt werden können. Je nach Substanz oder Schweregrad des Migräneanfalls kann der Wirkstoff oral oder subcutan per Injektionem in verschiedenen Dosierungen verabreicht werden (siehe Abb 4.) (76),(19).

Die häufigste Begleitsymptomatik der Migräne ist die Übelkeit bzw. das Erbrechen. Um diese Symptome zu mildern, werden Antiemetika eingesetzt, vor allem sind dabei Metoclopramid oder Domperidon an vorderster Stelle (76).

1.10.1.1 Analgetika

Die Analgetika sind eine wichtige, aber auch große Arzneimittelgruppe zur Therapie von Schmerzen, Fieberzuständen und entzündlichen Vorgängen. Sie wird in zwei Gruppen, deren Wirkung sich in ihrer Bandbreite und ihrem Mechanismus unterscheiden, unterteilt:

- Antipyretische Analgetika
- Nichtsteroidale Antiphlogistika (Synonym: Nichtsteroidale Antirheumatika)

Die Gruppe der Antipyretischen Analgetika haben eine gute schmerzlindernde und fiebersenkende Wirkung. Interessanterweise ist der Wirkmechanismus nicht zur Gänze geklärt, es wird jedoch diskutiert, dass sie zentrale und periphere Wirkpunkte ansprechen. Zu den Vertretern zählen Paracetamol, Phenazon und Metamizol.

Die Gruppe der NSAR ist gekennzeichnet durch ihre entzündungshemmende, schmerzlindernde und fiebersenkende Wirkung. Diese kommen aufgrund einer Hemmung der Cyclooxygenase (COX) zustande. Bei den COX handelt es sich um Enzyme, welche lokale Wirkstoffe wie Thromboxan, Prostaglandine und Prostacyclin aus der Arachidonsäure bilden. Diese Wirkstoffe gelten als wichtige lokale Schmerzmediatoren und spielen zusätzlich eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Entzündungsprozessen und Fieber. Vertreter der Gruppe der NSAR sind ASS, Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac und Indometacin (81).

Acetylsalicylsäure (ASS)

Die ASS ist eines der wichtigsten und am häufigsten (etwa 80% aller Patienten) verabreichten Schmerzmittel bei Kopfschmerzen (82). Der Wirkstoff aus der Gruppe der COX-hemmenden Gruppe der NSAR zählt mit Ibuprofen zu den Analgetika, deren Wirkung als „first-line“ Migränetherapeutikum am besten belegt ist. Die DGN Leitlinie empfiehlt den Wirkstoff mit einer Einzeldosierung von 900-1000 mg per oral zu verabreichen. ASS kann in Kombination mit Metoclopramid aber auch allein eingenommen werden (76). Eine weitere Möglichkeit ASS zu verabreichen ist das intravenöse Injizieren von Lysin-Acetylsalicylat zur Behandlung von schwerwiegenden Migräneanfällen, dessen Wirksamkeit in placebokontrollierten randomisierten Studien gezeigt werden konnte (83).

Pharmakokinetisch wird die ASS bei oraler Aufnahme beinahe vollständig resorbiert, im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) teilweise gespalten und in der Leber anschließend metabolisiert. Für die Ausscheidung ist überwiegend die Niere zuständig. Mit einer Halbwertszeit im Plasma von 15 Minuten, beträgt die Zeit zur vollständigen Elimination von 2-3 Stunden bei niedrigen Dosierungen und bis zu 30 Stunden bei hohen Gaben (84).

Das Nebenwirkungsprofil der ASS umfasst die mögliche Reizung der Magenschleimhaut sowie eine erhöhte Blutungsneigung - weshalb sie nicht mit dem Wirkstoff Phenprocumon kombiniert werden darf, da es zu einer Addierung des Effektes kommen kann. In der Schwangerschaft sollte zusätzlich darauf geachtet werden, dass die ASS nicht gegen Ende der Schwangerschaft verabreicht wird, da eine Wehenschwäche, eine Blutungsgefahr für Mutter und Kind und der frühzeitige Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beim Kind möglich sind (81).

Ibuprofen

Wie bereits erwähnt, zählt das Ibuprofen sowie die ASS zu jenen Analgetika mit der besten Wirkung bei Migräneanfällen (76). Der zur Gruppe der NSAR zählende Wirkstoff zählt mitunter zu den am sichersten seiner Art und ist im Allgemeinen gut verträglich (85). Die empfohlene Dosis variiert bei Ibuprofen von 200 mg über 400 mg, bis zu 600 mg als einmalige orale Gabe. Auch hier wurden Studien über die Wirksamkeit der Arznei allein und Kombination mit Antiemetika verglichen (86). Unter anderem kam es zu den Ergebnissen, dass Ibuprofen annähernd bei der Hälfte der Patienten zu einer Linderung der Schmerzen führt, es aber bei nur einem geringen Teil zu einer Schmerzfreiheit kommt. Zudem schneidet die Darreichungsform der Brausetablette im Parameter 1 Stunde Kopfschmerzbesserung besser als die Standardtablette ab (76). Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Dosierungen 200, 400 und 600 mg mit dem primären Endpunkt „Reduktion der Schmerzen 2 Stunden nach Einnahme der Medikation“ konnte nicht festgestellt werden (87).

Ibuprofen wird oral sehr gut aufgenommen und kann nach einer raschen Resorption im oberen Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) in einem Zeitraum von 1-2 Stunden seine maximale Konzentration im Blutserum erreichen. Nach einer schnellen Metabolisierung des Wirkstoffes erfolgt die Ausscheidung zum größten Teil (90% der eingenommenen Dosis) über den Urin. Nach 24 Stunden kommt es zur vollständigen Elimination und 99% der verabreichten Dosis sind dann zu diesem Zeitpunkt verstoffwechselt. Die verbleibenden 1% werden über die Leber ausgeschieden (85).

Zu den Hauptnebenwirkungen von Ibuprofen können sowohl Komplikationen im Gastrointestinaltrakt als auch Nieren- oder Leberschäden zählen. Dabei kommt es jedoch stark auf die verabreichte Dosis an. Bei mehreren Patienten kam es zu einer Erhöhung der Leberenzyme, während seltene Nebenwirkungen unter anderem Gastrointestinale-Blutungen, Cholestase, Hepatitis oder ein akutes Nierenversagen sein können. Sehr selten aber doch kann es zu kardiovaskulären (z.B. erhöhter Blutdruck), neurologischen (z.B. Schwindel) oder hämatologischen (z.B. Thrombozyten-Funktionsstörungen) Komplikationen kommen (88).

Dexibuprofen

Das zu den Arylpropionsäuren gehörende Dexibuprofen findet sowohl als Analgetikum als auch als Antirheumatikum seine Anwendung. Dabei kann es gut zur Schmerztherapie der Migräne angewandt werden. Die analgetische Wirkstärke dieses Arzneimittels liegt in etwa zwischen Diclofenac und der ASS und hängt mit der Hemmung der COX, sowie Mechanismen, die eine zentrale Wirkung aufweisen, zusammen. Durch einen speziellen pharmakologischen Umstand, in Hinblick auf die Metabolisierung des Dexibuprofen, ist dieser Wirkstoff sowohl sehr stabil als auch rein und wandelt sich deshalb nicht in seine chiralen Antagonisten um. Die Dosierung dieses Arzneistoffes kann je nach Schweregrad der Schmerzsymptomatik zwischen 200–400 mg variieren.

Nach einer raschen und vollständigen Aufnahme wird das Dexibuprofen mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden eliminiert und ausgeschieden. Obwohl die Blutkonzentration dabei rasch absinkt, bleibt die Konzentration des Wirkstoffes im Zielorgan länger unverändert, sodass es zu einer Verlängerung der Wirkung kommt.

Im Zuge der Einnahme von Dexibuprofen kommt es äußerst selten zu unerwünschten Wirkungen, wodurch es sich als gut verträgliches Arzneimittel auszeichnet (89).

Diclofenac

Diclofenac ist ein Analgetikum und gehört zur Gruppe der NSAR. Hauptsächlich wird es zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Fieber angewandt (90). Als Migränetherapeutikum ist es für Migräneattacken mit und ohne Aura zugelassen und wird als Salz-Form als Diclofenac-Kalium verabreicht. Die mit randomisierten kontrollierten Studien empfohlenen Einzeldosen reichen von 50 mg bis höchstens 100 mg, welche per oral eingenommen werden können, wobei die Ergebnisse mancher Studien für die 100 mg Dosierung teilweise widersprüchlich sind. Dabei kann eine Einnahme in Tropfenform erfolgen, die in weiterer Folge eine bessere Verträglichkeit sowie beschleunigte Absorption zeigt (76).

Die vollständige Aufnahme erfolgt über den GI-Trakt, jedoch kommen dabei nur 60% des Therapeutikums unverändert im systemischen Kreislauf an. Verantwortlich dafür ist der „First-Pass-Effekt“, wodurch das Arzneimittel nach der Resorption im GI-Trakt bereits in der Leber zum Teil verstoffwechselt wird, bevor es in den Blutkreislauf kommt. Nach 10-40 Minuten erreicht der Wirkstoff seine maximale Plasmakonzentration bei oraler Verabreichung in Tablettenform. Die Elimination erfolgt zu 60-70% über die Niere, während die verbleibenden 30% über den Stuhl ausgeschieden werden (90).

Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem typischen Profil der NSAR aufgrund der Hemmung der COX. Da Diclofenac selektiver für die COX-2 zu sein scheint, liegt das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen höher, als jenes für GI-Beschwerden (91).

Metamizol

Metamizol gehört zur Gruppe der antipyretischen Analgetika. Es hat eine starke analgetische Wirkung, mit einem ausgeprägten antipyretischen Effekt. Zusätzlich wirkt Metamizol spasmolytisch, wodurch es gerne Anwendung bei kolik-artigen Schmerzen findet (z.B. Nierenkolik, Gallenkolik). Da dieses Arzneimittel kein

Routinemedikament ist, wird es nur für eine kurzzeitige Anwendung und in entsprechenden Ausnahmefällen empfohlen (81). Einzelfälle stellen unter anderem Unverträglichkeiten gegenüber den anderen akuten Migränetherapeutika dar. So lautet die leitlinienkonforme Empfehlung, im Falle eines akuten Migräneanfalls und insofern eine andere Therapie nicht in Frage kommt, eine einmalige Dosis von 1000 mg per oral einzunehmen. Handelt es sich um einen Notfall, so ist die intravenöse Gabe derselben Dosis, in Kombination mit oder ohne Metoclopramid, empfohlen (76). Die Wirksamkeit von Metamizol wurde dabei in einer placebo-kontrollierten Studie gezeigt (92).

Als Prodrug, wird Metamizol in der Leber zum pharmakologisch wirksamen Hauptmetaboliten aktiviert. Wurde das Medikament per oral verabreicht, so setzt der Wirkeintritt etwa nach einer Stunde ein und hält für beinahe 6 Stunden an. Nach Verstoffwechslung wird Metamizol in erster Linie über die Nieren ausgeschieden (93).

Metamizol ist im Grunde ein sehr gut verträgliches Arzneimittel. Jedoch muss man sagen, dass sehr selten lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten können. Die gefürchtetste dieser ist die Agranulozytose, wodurch es zu einer starken Reduktion bis zu einer möglichen vollständigen Elimination der Granulozyten im Blut kommt. Die Häufigkeit dieser Komplikation betreffend ist man sich uneins. Je nach Studie beläuft sie sich auf 1:100.000 bis 1:1.000.000. Andere Komplikationen wären Allergische Reaktionen, Leukopenie sowie ein schneller Blutdruckabfall bei zu schneller intravenöser Verabreichung (81),(94).

Paracetamol

Ein weiterer Vertreter der antipyretischen Analgetika ist Paracetamol. Es weist eine gute Wirkung bei banalen Schmerzen auf, kann jedoch entzündliche sowie viszerale Schmerzen nicht sehr gut beeinflussen. Die starke antipyretische Wirkung ist dagegen unumstritten (81). Im Falle einer akuten Migräneattacke werden laut der DGN Leitlinien nur zwei Anwendungsmöglichkeiten des Wirkstoffes empfohlen. Zum einen sollte Paracetamol in einer Dosierung von 1000 mg nur dann erwogen werden, wenn Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen ASS oder andere NSAR bestehen. In diversen Cochrane Reviews konnte

die Wirksamkeit von Paracetamol nicht genügend belegt werden. Sowohl Ibuprofen als auch die anderen Analgetika schneiden stets besser in der akuten Migränetherapie als Paracetamol ab - die Number Needed to Treat (NNT) für 2 Stunden Schmerzfreiheit übersteigt alle anderen analgetischen Therapeutika in Bezug auf die akute Therapie einer Migräne (76). Selbst die über die Vene verabreichte Gabe von 1000 mg Paracetamol schnitt, laut einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie, gleich gut ab wie die Placebobehandlung (95).

Zum anderen kann man eine kombinierte analgetische Therapie erwägen, in der ASS (250 mg oder 265 mg) mit Paracetamol (200 mg oder 265 mg) und zusätzlich Koffein (50 mg oder 65 mg) zusammen eingenommen werden (76).

Nach oraler Einnahme von Paracetamol wird es rasch und beinahe vollständig aus dem GI-Trakt resorbiert. Durch eine vorherige Nahrungsaufnahme kann diese jedoch verzögert stattfinden. Nach der Verabreichung der Medikation beträgt die maximale Plasmakonzentration bei Paracetamol-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung etwa 10-60 Minuten. In weiterer Folge sind nach 8 Stunden nur mehr geringe Mengen des Wirkstoffs im Blutplasma nachweisbar (96). Die Elimination der Substanz erfolgt weitestgehend über die Niere und wird folglich mit dem Harn ausgeschieden (81).

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen von Paracetamol reichen von Hautausschlägen über lebertoxische Reaktionen bis hin zu hämatologischen Komplikationen. Im Allgemeinen hängen diese aber von der Dosis ab. In aller Regel ist Paracetamol gut verträglich, auch bei einer langandauernden Monotherapie kommt es nicht zu Nierenschädigungen. Besteht vor Gabe ein Leberschaden, so muss die Dosis von Paracetamol erniedrigt werden (81),(96).

1.10.1.2 Triptane

Triptane sind eine Gruppe von Substanzen, die mitunter eine der besten Wirksamkeiten gegen akute Migräneattacken aufweisen. Die Indikation zur Einnahme dieser Wirkstoffe als Monotherapie sind mittelschwere bis schwere Migräneanfälle, welche nicht auf NSAR oder andere Analgetika ansprechen (76). Dabei lindern sie nicht nur die Kopfschmerzen, sondern Verbessern auch die

Begleitsymptomatik der Übelkeit, des Erbrechens sowie die sensorische Überempfindlichkeit (81). Kommt es bei Gabe der ersten Dosis zu keiner Besserung, so kann gemäß den DGN Leitlinien frühestens nach 2 Stunden erneut ein Triptan als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem langwirksamen NSAR (z.B. Naproxen) eingenommen werden (76).

Beim Mechanismus der Triptane handelt es sich um eine Stimulation von Serotoninrezeptoren der Subtypen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}, wodurch die neuronale Ausschüttung von proinflammatorischen Peptiden, die für eine „neurogene Entzündung“ verantwortlich sind, gehemmt wird und sich die Arterien der Hirnhäute verengen. Aufgrund dieses speziellen Mechanismus wirken Triptane nicht wie Analgetika bei Spannungskopfschmerzen. In weiterer Folge ist es deshalb umso wichtiger zwischen einer Migräneattacke und den üblichen Spannungskopfschmerzen zu unterscheiden (81).

Derzeit gibt es sieben Wirkstoffe der Gruppe der Triptane auf die, während einer akuten Migräneattacke, zurückgegriffen werden kann (76). Allen voran steht deren Muttersubstanz das Sumatriptan (81). Zu den übrigen Serotonin-5-HT-Rezeptoragonisten zählen Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan sowie Zolmitriptan. Teilweise unterscheiden sich diese Substanzen in ihrer Wirksamkeit, Verabreichungsart, Halbwertszeit, ihrem Wirkeintritt und Nebenwirkungsprofil, wodurch sie in unterschiedlichen Situationen und Dosierungen angewendet werden können. Die Wirksamkeit aller erwähnten Triptane konnte in einer großen placebokontrollierten Studie nachgewiesen werden (76).

Sumatriptan ist das einzige Triptan das subkutan verabreicht wird. Dabei werden 6 mg als Einzeldosis unter die Haut injiziert. Zolmitriptan wird sowohl mittels eines Nasensprays als auch per oral, in Tablettenform, in einer Dosierung von 5 mg eingenommen. Die restlichen Wirkstoffe werden per oral verabreicht, wobei diese unterschiedliche Dosisspannen aufweisen (siehe Abb.4) (76).

Vergleich der Triptane

Das am raschesten wirkende Triptan ist das subkutan verabreichte Sumatriptan mit einem Wirkeintritt von 10 Minuten (97). Anschließend folgen das nasale

Zolmitriptan sowie die oralen Rizatriptan und Eletriptan, welche ungefähr in 30 Minuten wirken zu beginnen (98),(99).

Eine der wichtigsten Parameter in klinischen Studien, wenn es um die Wirksamkeit einer Migränemedikation geht, ist die Kopfschmerzreduktion nach 2 Stunden. Mit 70-80% ist diese Reduktion bei der subkutanen Verabreichung von Sumatriptan am wirksamsten (100). Weniger wirksam als das Sumatriptan sind die oral verabreichenden Naratriptan und Frovatriptan in einer Dosierung von 2,5 mg. Der Vorteil von diesen beiden Wirkstoffen hingegen sind geringere Nebenwirkungen und eine leicht verminderte Recurrence-Rate, also die Häufigkeit, dass es zu einem Wiederkehrkopfschmerz kommt. Diese liegt bei den unterschiedlichen Triptanen zwischen 15 und 40%. Das am besten abschneidende orale Triptan in Bezug auf die Wirksamkeit ist Eletriptan in einer Dosierung von 80 mg.

Wichtig zu erwähnen ist, dass bei einem Therapieversagen eines Triptans in drei aufeinanderfolgenden Migräneanfälle, dennoch eines der anderen Triptane eine erfolgreiche Wirkung erzielen kann (76).

Nebenwirkungen der Triptane

Da alle Triptane beinahe den gleichen Wirkmechanismus aufweisen, können bei allen ähnlichen Nebenwirkungen auftreten, dennoch haben oral verabreichte Serotonin-5-HT-Rezeptoragonisten ein geringeres Risiko als jene mit subkutaner Applikationsart (101),(76). Bei Migränikern die eine Aura verspüren, sollten aus Sicherheitsgründen die Triptane erst nach Abklingen der Aura eingenommen werden, darüber hinaus ist die Wirksamkeit fraglich, sofern die Applikation im Zuge der Auraphase stattfindet (76). Es besteht die Möglichkeit, dass es zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Schlaganfälle oder Myokardinfarkte kommen kann, die unter anderem bei der Gabe von Sumatriptan beobachtet wurden. Dennoch sind diese mit einer Häufigkeit von 1:1.000.000 extrem selten (102). Generell wurde aber mit populationsbezogenen Studien gezeigt, dass das Risiko von vaskulären Komplikationen, verglichen mit Analgetika, nicht erhöht ist. Bei Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenden Herzkreislauferkrankungen ist der Einsatz von Triptanen jedoch nicht zu empfehlen (76).

1.10.1.3 Antiemetika

Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufige Symptome im medizinischen Alltag. Die Ursachen können sehr vielfältig sein und reichen unter anderem vom Schutzmechanismus des Körpers gegen ein aufgenommenes Toxin, bis hin zu Schwangerschaftsübelkeit, Medikamenteninduzierter Übelkeit und die Übelkeit als Begleitsymptomatik der Migräne.

Um dieser Symptomatik zu entgegnen, wird die Medikamentengruppe der Antiemetika eingesetzt. Wichtig vor Verwendung dieser Therapeutika ist die genaue Ursachenerforschung, um nicht schwerwiegende, akute chirurgische Notfälle (z.B. akute Appendizitis oder Ileus) zu verschleiern (103). Die Antiemetika, die für die Therapie der Übelkeit und des Erbrechens im Zuge eines Migräneanfalls empfohlen werden, sind Metoclopramid und Domperidon (76). Sie gehören beide der Gruppe der Dopamin-D2 Rezeptor-Antagonisten an. Diese Gruppe an Wirkstoffen hemmen cerebrale Rezeptoren in der am Boden des 4.Ventrikel liegenden Area postrema, welche Kapillaren aufweist, die keine Blut-Hirn-Schranken-Funktion besitzen. Werden diese Rezeptoren durch Dopamin erregt, so kann dies Erbrechen auslösen. Durch die Hemmung kommt es nun zu einer Unterbrechung der Erregung und einer Besserung der Symptomatik. Zusätzlich fördern Metoclopramid und Domperidon die Magenentleerung in den Zwölffingerdarm (81).

Metoclopramid

Die Gabe des Dopamin Rezeptor Antagonisten wird laut DGN Leitlinien mit einer Dosis von 10 mg empfohlen, um die Übelkeit bzw. das Erbrechen im akuten Migräneanfall zu therapieren. Dabei wird diese üblicherweise per oral verabreicht, jedoch besteht unter anderem die Möglichkeit einer rektalen Gabe mittels Suppositoriums sowie einer muskulären oder intravenösen Injektion. Trotz einer geringen eigenständigen kopfschmerzlindernden Wirkung, wird Metoclopramid in Kombination mit Analgetika oder Triptanen angewandt. Dennoch sollte dies nicht generell verabreicht werden, sondern nur zur gezielten Therapie von massiver Übelkeit oder Erbrechen (76). In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl Acetylsalicylsäure (ASS) als auch Metoclopramid voneinander profitieren. Es zeigte sich eine bessere Wirkung sowohl auf die

Begleitsymptomatik einer Migräneattacke als auch auf den Kopfschmerz (104),(105).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Metoclopramid zählen unter anderem das frühe dyskinetische Syndrom sowie Unruhezustände. Eine sehr seltene, aber gefährliche Folge kann das maligne neuroleptische Syndrom sein, welches meist sowohl bei hohen Dosen als auch bei zu schnellem Aufdosieren auftreten kann (106). Nicht eingenommen werden sollte dieses Medikament von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, Schwangeren sowie von Patienten und Patientinnen, die an Hyperkinesen, einer Epilepsie oder an einem Prolaktinom leiden (76).

Domperidon

Das aus derselben Gruppe wie Metoclopramid stammende Domperidon hat eine sehr ähnliche Wirksamkeit wie sein Mitspieler. Unterschiede gibt es in der Verabreichung dieses Therapeutikums. Zwar verabreicht man die gleich hohe Dosierung von 10 mg, jedoch kann Domperidon nur per oral eingenommen werden. Zusätzlich gibt es eine maximale Tagesdosis von 30 mg. Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte bei Domperidon in zwei Studien nachgewiesen werden, dass bei einer Einnahme während des Prodromalstadiums, die darauffolgenden Kopfschmerzen während der Migräneattacke reduziert waren (107),(108).

Das Nebenwirkungsprofil ist wiederum sehr ähnlich zu dem von Metoclopramid, jedoch treten diese seltener auf. Zusätzlich handelt es sich bei den Kontraindikationen um dieselben wie bei Metoclopramid, mit der Ausnahme, dass der Wirkstoff bereits für Kinder ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von zumindest 35 kg zugelassen ist (76).

1.10.2 Migräneprophylaxe

Die präventive Therapie der Migräne ist in den letzten Jahren viel zu kurz gekommen und wird in der klinischen Praxis zu wenig genutzt. Zum einen bringt eine gut eingestellte Dauertherapie zur Vorbeugung von Migräneattacken den Migränikern selbst einen großen Benefit, zum anderen kann es zusätzlich anfallende Kosten für das Gesundheitssystem reduzieren. Hauptsächlich wird die

präventive Therapie eingesetzt, um die Häufigkeit, Dauer oder Schwere der Anfälle zu verringern. Als zusätzliche Vorteile können das Ansprechen auf eine akute Therapie verbessert sowie die täglichen Einschränkungen von Migränikern verringert werden. Wichtig bei der Einleitung einer Migräneprophylaxe ist dabei das Einhalten gewisser Grundsätze, um die „Compliance“ der Patienten und Patientinnen zu verbessern, die Nebenwirkungen zu minimieren sowie das bestmögliche Behandlungsergebnis für die Betroffenen zu erzielen (109).

Zu diesen Grundprinzipien gehört an erster Stelle eine gewissenhafte Aufklärung im Vorfeld, um genügend Sicherheit und Transparenz für die Patienten und Patientinnen zu schaffen. Eine Aufklärung sollte vor allem die Wirksamkeit und die je nach Präparat variierenden Nebenwirkungen der angestrebten Therapie enthalten. So ist es wichtig zu erwähnen, dass eine präventive Therapie der Migräne einen verzögerten Wirkungseintritt hat, jedoch bei genügender Wirksamkeit die Kopfschmerzen um etwa 50% reduziert werden können. Weitere Grundsätze der präventiven Migräne betrifft die Therapiemethodik. An oberster Stelle steht das Prinzip des Einschleichens der Dauermedikation – „start low go slow“. In weiterer Folge ist es wichtig eine genaue Überwachung der Therapie mittels eines Migränetagebuchs anzuordnen und in gewissen Abständen Therapiekontrollen durchzuführen. Das Ziel sollte dabei die Überprüfung der Wirksamkeit der Behandlung sein, um bei Notwendigkeit einen Wechsel bzw. Abbruch der Therapie vollziehen zu können. Eine Migräneprophylaxe gilt sodann als wirksam, sofern die Anfallshäufigkeit auf mindestens 50% reduziert werden kann (76).

Die Wahl der präventiven Migränemedikation sollte sich auf den Grad der wissenschaftlichen Evidenz, den Leidensdruck der Patienten und Patientinnen, deren Lebensumstände sowie auf das Vorhandensein von Komorbiditäten beziehen. Die Präferenz der zu therapierenden Person sollte immer berücksichtigt werden, jedoch mit beratender Unterstützung des zu behandelnden Arztes (109).

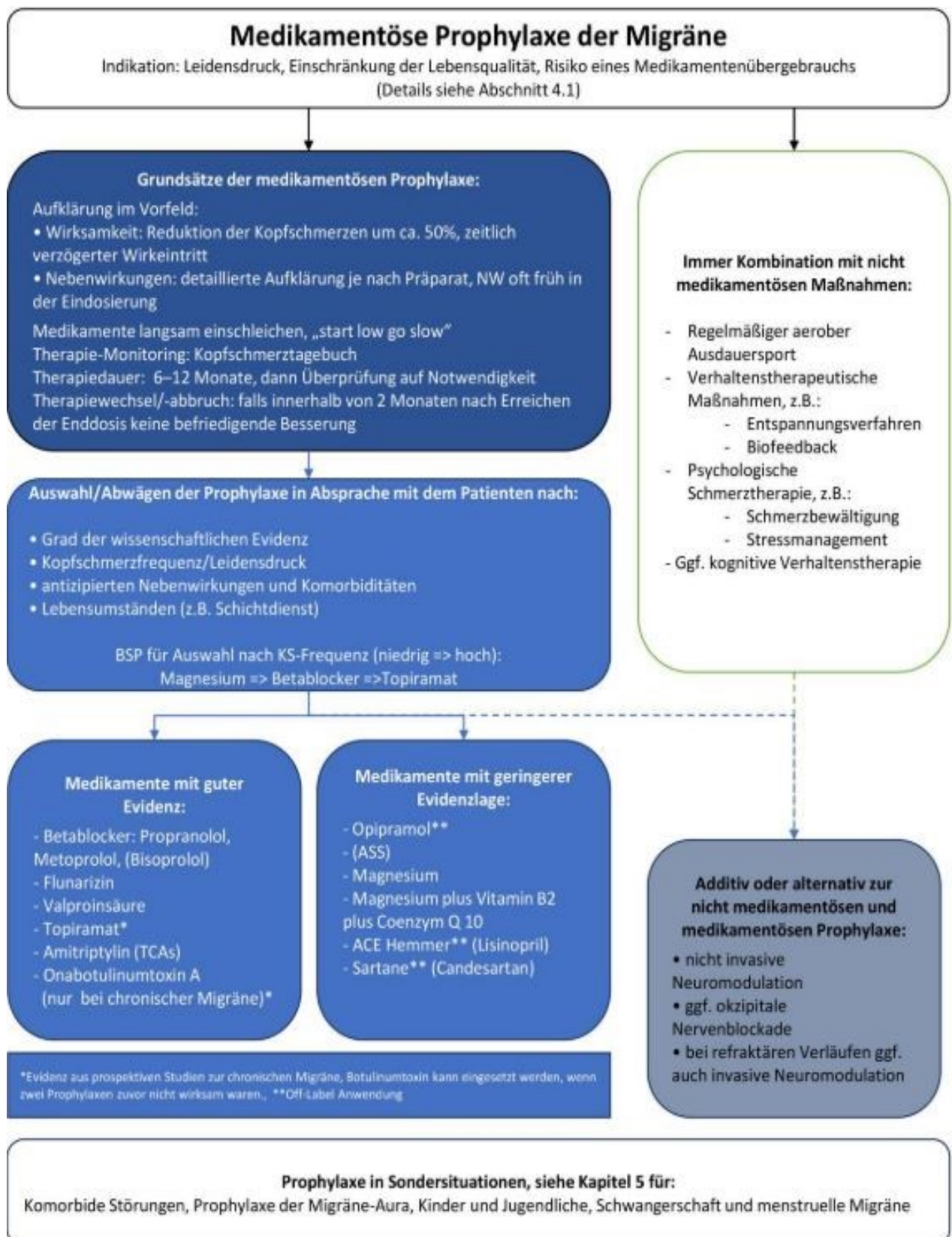


Abbildung 5 - Medikamentöse Prophylaxe der Migräne (Quelle: DGN 2018, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie)

Die einzelnen Wirkstoffgruppen haben nicht nur unterschiedliche Evidenzen, sondern teilweise auch unterschiedliche Wirkmechanismen. Es gibt jedoch auch Gemeinsamkeiten. Alle Substanzen zur präventiven Migränetherapie wirken meist bereits bei geringen Dosierungen (76). Des Weiteren reduzieren, laut Tierexperimenten, Valproinsäure, Betablocker, Amitryptilin und Topiramat die Sensitivität von Zellen der Hirnrinde, eine Cortical Spreading Depression (CSD) auszulösen (110).

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie sollten stets unterstützend nicht medikamentöse Maßnahmen unternommen werden. So kann regelmäßiger aerober Ausdauersport in Kombination mit der präventiven Medikation helfen, die Rate von Migräneattacken zu senken. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen, wie das Anwenden von Entspannungstechniken oder Biofeedback, kann eine positive Auswirkung haben. Von einem Besuch beim Psychologen sollten Migräniker auch nicht abgeschreckt sein, da ein Stressmanagement oder eine Schmerzbewältigung eine gute präventive Maßnahme sein kann (76).

Die Indikation, um eine präventive Migränetherapie einleiten zu können, wird aufgrund eines besonderen Leidensdrucks, dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs sowie der Einschränkung der Lebensqualität des oder der Betroffenen gestellt. Es gibt zusätzlich Kriterien, die jedoch nicht evidenzbasiert sind (76):

- ≥ 3 Migräneattacken pro Monat (die Lebensqualität beeinträchtigend)
- Dauer der Migräneanfälle regelmäßig > 72 Stunden
- Kein Ansprechen auf die Akuttherapie (inklusive Triptane)
- Nebenwirkungen der Akuttherapie für Patienten oder Patientin nicht tolerierbar
- Frequenz der Attacken nimmt zu, mit Einnahme von Analgetika oder Triptanen an 10 Tagen oder mehr im Monat
- Komplizierte Migräneattacken (hemiplegische Migräne) und/oder langandauernde Migräneattacken
- Nach migränösem Hirninfarkt (keine andere Infarkursache)

1.10.2.1 Betablocker

Betablocker oder auch β -Adrenorezeptor-Antagonisten genannt, hemmen die Wirkung von Adrenalin sowie Noradrenalin an den körpereigenen β -Rezeptoren. Dabei lässt sich diese Wirkstoffgruppe in nicht selektive (β_1 - und β_2 -Rezeptoren) und selektive β -Blocker einteilen. Aufgrund der Hemmung der genannten Rezeptoren werden unter anderem der Sympathikotonus herabgesetzt, die Herzfrequenz und die kardiale Kontraktionskraft vermindert sowie die Renin-Freisetzung gesenkt. Im Allgemeinen haben die β -Adrenorezeptor-Antagonisten eine kardioprotektive Wirkung (81). Zusätzlich zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen sind sie bei einem Glaukom und als Migräneprophylaktika indiziert (111).

Propranolol, der erste therapeutisch angewandte, nicht selektive Betablocker, spielt in der präventiven Migränetherapie, wie sein selektiver Mitspieler Metoprolol, eine wichtige Rolle und wird als „first line“ Therapie zur Migräneprophylaxe empfohlen (112). Laut den DGN Leitlinien reicht dabei die Dosierung von Propranolol von 40 mg zu Beginn bis zu 240 mg als möglichem Endpunkt. Metoprolol wird dabei mit einer Dosierung von 50 mg eingeschlichen und kann bis auf 200 mg aufdosiert werden. Beide Betablocker haben laut diverser Studien und Cochrane-Analysen eine vergleichbare Wirkstärke und sind wirkungsvolle Substanzen zur Prävention von Migräneattacken (76),(113). Dabei konnte für Propranolol mit einer Dosierung von 160 mg eine durchschnittliche Verminderung der Migräneaktivität von 44% abgeleitet werden (114). Damit kommt der Wirkstoff beinahe an die oben genannte Definition der Wirksamkeit in Bezug auf die Migräneprophylaxe heran (Verringerung der Migränetage um $\leq 50\%$).

Die Gruppe der Betablocker kann aber auch unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringen. Diese unterscheiden sich je nach Rezeptortyp, wobei die Hemmung der β_2 -Rezeptoren vordergründig ist. So gilt unter anderem die Einnahme von Betablockern bei Patienten und Patientinnen mit COPD (Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung) oder Asthma Bronchiale als absolute Kontraindikation, da es zu einer lebensbedrohlichen Atemnot durch eine Konstriktion der Bronchien kommen kann. Die unerwünschten Wirkungen bei Blockierung von β_1 -Adrenorezeptoren belaufen sich auf Hypotonie, Bradykardie sowie AV-Blockierung (81).

1.10.2.2 Flunarizin

Flunarizin ist ein Kalziumkanal-Blocker mit antihistaminischen Eigenschaften. Hauptsächlich wird es zur prophylaktischen Migränetherapie eingesetzt, es findet jedoch auch Anwendung bei diversen Formen von Schwindel und peripheren Verschlusskrankheiten (115).

In der präventiven Migränetherapie konnte Flunarizin als einziger Kalziumkanal-Blocker eine erkennbare Wirkung erzielen und weist eine idente Wirkstärke zu der von Metoprolol auf. Tatsächlich kommt es jedoch unter der Therapie von Flunarizin vermehrt zu unerwünschten Wirkungen (Gewichtszunahme, Depression, Müdigkeit).

Als empfohlene Dosis wird eine Einnahme von 10 mg des Kalziumantagonisten angegeben, welche nachts erfolgen soll (76). Diese Leitlinienempfehlung konnte durch eine Analyse von Daten aus älteren Studien unterstützt werden, da Flunarizin als wirksam und gut verträglich eingestuft werden konnte (116). Sollte es jedoch zu Nebenwirkungen kommen, so sollte die Einnahme jeden 2. Tag erfolgen, um so die Dosis zu reduzieren (76).

1.10.2.3 Valproinsäure und Topiramamat

Die Valproinsäure und Topiramamat zählen zur Gruppe der Anitkonvulsiva und werden üblicherweise bei Epilepsien eingesetzt. Beide Substanzen zeigen jedoch auch Erfolge in der präventiven Migränetherapie und das ohne wesentliche Unterschiede in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit (117). Zusätzlich gibt es Hinweise aus kleineren Studien, dass Topiramamat bei chronischer Migräne wirksam ist (118). Eine leitliniengerechte Therapie mit Topiramamat sollte mit einer Startdosis von 2 x 12,5 oder 2 x 25 mg eingeschlichen werden und in weiterer Folge langsam auf eine tägliche Dosis von 2 x 50 mg erhöht werden. Die empfohlene Dosierung der Valproinsäure beläuft sich auf 500-1000 mg pro Tag. Die Verordnung der Valproinsäure zur Migränetherapie darf jedoch nur mehr durch Fachärzte für Neurologie, Psychiatrie oder Nervenheilkunde erfolgen (119).

Bei den Nebenwirkungen von Topiramamat handelt es sich häufig um kognitive Nebenwirkungen (76), jedoch kann es auch zu Gewichtsverlust kommen, der in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Wirksamkeit der Substanz steht (120).

Für Patienten mit einer Niereninsuffizienz ist eine Behandlung mit Topiramate kontraindiziert.

Die Valproinsäure wird häufig mit Müdigkeit, Schwindel und Tremor als unerwünschte Wirkung assoziiert, gelegentlich kann es zu Haarausfall oder Hautausschlägen kommen. Des Weiteren besteht eine absolute Kontraindikation bei einer Schwangerschaft, da die Valproinsäure teratogene Eigenschaften aufweist (möglicher Neuralrohrdefekt). Vor der Gabe bei gebärfähigen Frauen, muss über eine sichere Verhütung aufgeklärt werden, ansonsten gilt ein absolutes Verschreibungsverbot (76).

1.10.2.4 Amitriptylin

Das trizyklische Antidepressivum (TZA) wird häufig zur Behandlung von Depressionen eingesetzt (121). In den USA ist dieser Wirkstoff das Mittel der ersten Wahl in Bezug auf die Migräneprophylaxe, belegt wurde dies aber nur in älteren, methodisch weniger guten Arbeiten (76). Eine statistische Analyse mehrerer Studien konnte dennoch die Wirksamkeit von Amitriptylin bestätigen (120). Die Einnahme des TZA wird mit einer Dosis von 50-75 mg empfohlen, wobei eine mindestens viermonatige Behandlung die beste Wirkung erzielt und folglich der Wirkstoff ausreichend lange angewandt werden soll (76).

Aufgrund der Affinität zu H1-Histaminrezeptoren und der Blockade dieser kann es als Nebenwirkung zu einer erhöhten Müdigkeit bei der Behandlung mit Amitriptylin kommen (81). Anticholinergische Effekte (z.B. Mundtrockenheit), Schwindel oder Gewichtszunahme können unter anderem auch im Zuge der Therapie auftreten. Besonders letzteres spielt das Öfteren eine entscheidende Rolle in der Patientencompliance (76).

1.11 Neue pharmakologische Erkenntnisse

In den letzten Jahren wurde ein großer Stellenwert auf die Migränerforschung gelegt, im Speziellen auf das Teilgebiet der Pharmakologie. Dabei konzentrierte man sich auf das sogenannte Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), ein sogenanntes Trigeminal-Neuropeptid, das einen großen Anteil an der Entstehung einer Migräne hat (122). Grund dafür war unter anderem eine Studie von Olesen

und Diener, die bewies, dass das Eingreifen in den CGRP-Kreislauf gegen Migräneanfälle wirksam ist (123). Zu diesem Zweck konnten Medikamente entwickelt werden, die das CGRP selbst ansteuern bzw. Substanzen, die an dessen Rezeptoren wirken. Das Besondere an dieser neuen Medikation, im Gegensatz zur bisherigen Medikation, ist die Tatsache, dass diese Wirkstoffe speziell auf das trigeminale Schmerzsystem ausgerichtet sind.

Zum einen gibt es die monoklonalen Antikörper gegen das CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab), zum anderen existieren monoklonale Antikörper gegen die CGRP-Rezeptoren (Erenumab) (122). Diese bereits zugelassenen Migränetherapeutika werden alle zu präventiven Migränebehandlung eingesetzt und zeigen dabei gute Erfolge in der Migräneprophylaxe, bezogen auf ihre Wirksamkeit aber auch ihrer guten Verträglichkeit (119).

Des Weiteren gibt es nicht nur neue Medikamente zur Vorbeugung von Migräneattacken, sondern auch Substanzen, die bei einem akuten Anfall eingesetzt werden können. Diese kleinemolekularen CGRP-Rezeptorantagonisten, sogenannte Gepants (Ubrogepant) sind derzeit nur in den USA zugelassen, weisen aber in Studien eine sehr gute Wirksamkeit im akuten Migräneanfall auf (122),(124).

Im Folgenden soll nun auf die einzelnen Substanzen in Hinblick auf ihre Wirksamkeit, Verträglichkeit, Indikationen und Anwendungsempfehlungen genauer eingegangen werden. Dabei wird der Zielwert, wie wirksam ein Medikament ist, die 50%-Responderrate herangezogen. Diese besagt, dass es nach drei Monaten Behandlung zu einer Verringerung der Migränetage pro Monat um größer 50% vom Ausgangswert kommt. Bei den bisherigen präventiven Migränetherapeutika lag diese 50%-Responderrate zwischen 35% und 50%. Dementsprechend konnte eine Therapie bei der Hälfte der Patienten und Patientinnen keinen signifikanten Rückgang der Migränehäufigkeit bewirken. Hinzu kommt, dass die alten Medikamente oft Nebenwirkungen hervorgerufen haben und so ein Bedarf bestand, neue Migräneprophylaktika mit einem besseren Nebenwirkungsprofil zu entwickeln (119).

1.11.1 Monoklonale CGRP-AK

Die Wirkung sowie die Überlegenheit der vier monoklonalen Antikörper (Erenumab, Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) gegenüber Placebo konnte in umfangreichen Studien zu episodischer und chronischer Migräne gezeigt werden (34). Zusätzlich zu ihrer guten Wirksamkeit haben sie ein günstiges Nebenwirkungsprofil, das durch ihre biologischen Eigenschaften zu erklären ist. Bei den CGRP-AK handelt es sich, gegenteilig zu den bisherigen Pharmaka zur Migräneprophylaxe, um sogenannte „large molecules“. Dieser Name rührt von ihrem großen Molekulargewicht, das sich auf 150kDa beläuft, her. Aufgrund dieses hohen Molekulargewichts können diese Substanzen die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht durchbrechen und es kommt so zu keinen zentralnervösen Nebenwirkungen. Des Weiteren kommt es zu keinen Interaktionen mit anderen Medikamenten während der Elimination, da Fremanezumab und Co. zu Aminosäuren abgebaut werden und so nicht renal oder hepatisch eliminiert werden. CGRP-AK unterscheiden sich zudem in ihrer Herstellung. Es gibt die vollhumanen (Endung „umab“) und die humanisierten Antikörper (Endung „zumab“), jeweils hochspezifische Immunkörper wodurch es nur im kleinsten Ausmaß zur Bildung von Autoantikörpern kommt.

Die Verabreichung erfolgt entweder intravenös oder subcutan, mit unterschiedlichen Dosisintervallen zwischen 4 Wochen bis 3 Monaten, wobei diese Intervalle von der Dosis und der Halbwertszeit abhängen (119).

Die Indikationen zum Einsatz der monoklonalen Antikörper werden aus den Leitlinien der European Headache Federation entnommen (125):

„Die Leitlinie der European Headache Federation empfiehlt den Einsatz von monoklonalen Antikörpern bei Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne, bei denen mindestens 2 der üblichen medikamentösen Therapien versagt haben oder die aufgrund von Komorbiditäten, Nebenwirkungen oder mangelnder Compliance andere präventive Maßnahmen nicht durchführen können.“ (119)

Zur Behandlungsdauer bei episodischer und chronischer Migräne wird angegeben, die Therapie mit CGRP-AK nach 6-12 Monaten zu beenden, um dann zu evaluieren, ob eine weitere Therapie notwendig ist. Zwischenzeitlich kann nach 3 Monaten, mittels Durchsicht des Migränetagebuchs, kontrolliert werden, ob ein

ausreichender Therapieeffekt besteht. Bleibt der Effekt aus, so soll die Therapie beendet werden (119).

Derzeit ist die Therapie in der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert. Des Weiteren werden die CGRP-AK bei Frauen, die keine geeignete Verhütung aufweisen nicht eingesetzt. Generell kann man schwer beurteilen, ob Patienten und Patientinnen mit Vorerkrankungen (z.B. kardiovaskuläre, pulmonale oder entzündliche Erkrankungen etc.) mit den neuen Migräneprophylaktika behandelt werden sollen, denn dafür ist die Datenlage zu gering (119).

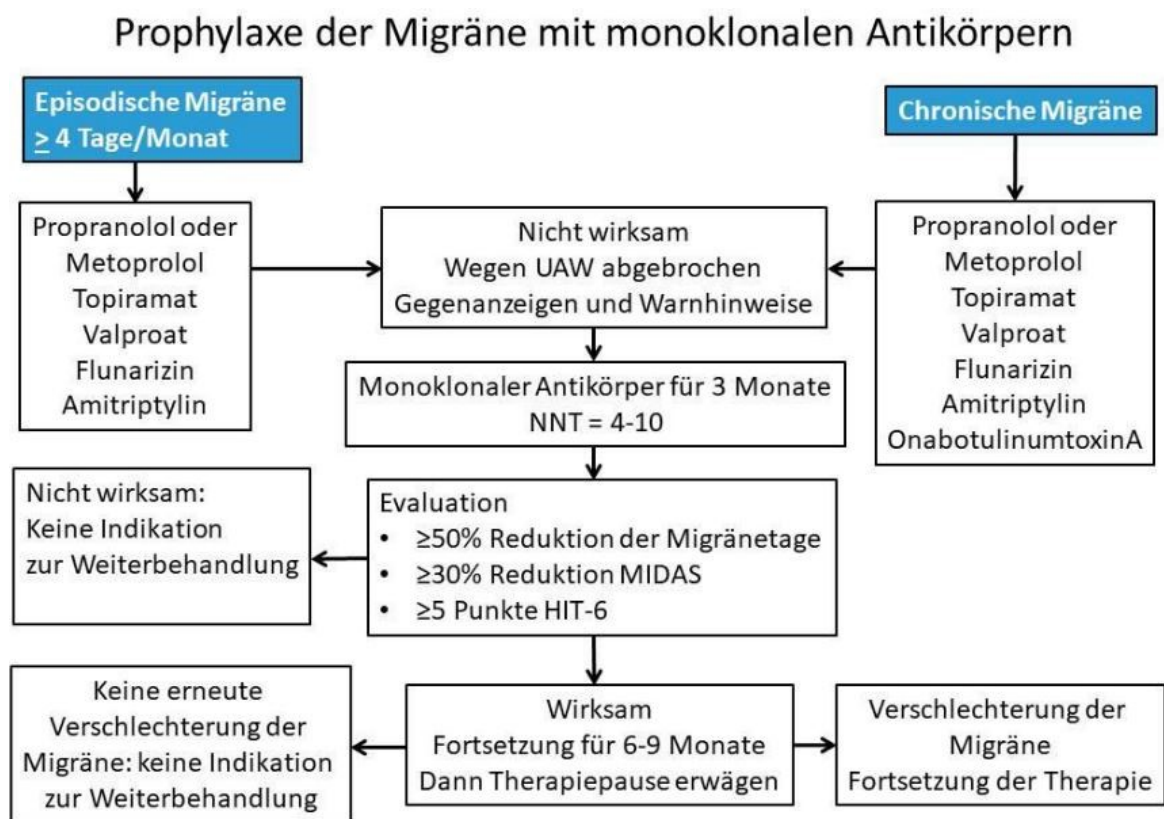


Abbildung 6 - Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern (Quelle: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie © DGN 2019)

1.11.1.1 Erenumab

Erenumab, das zur Gruppe der monoklonalen Antikörper gegen CGRP-Rezeptoren gehört wurde in drei randomisierten, placebokontrollierten Phase 3 Studien auf ihre Wirksamkeit geprüft. Dabei wurde in der STRIVE-Studie, ARISE-Studie und LIBERTY-Studie teilweise 70 mg und/oder 140 mg des

Migräneprophylaktikums verabreicht und unter anderem die 50%-Responderrate für Migränetage pro Monat erfasst (126–128).

Alle drei randomisierten Studien, die Wirksamkeit von Erenumab betreffend zusammengefasst, kann man sagen, dass beide Dosierungen von 70 und 140 mg wirksamer als das Kontrollpräparat sind. Der Mittelwert der Migränetage pro Monat betrug über alle drei Studien hinweg 8,4 und wurde im Rahmen der Erenumab Therapie durchschnittlich um 3,3 Tage verringert. Dies ergibt für Erenumab eine mittlere 50%-Responderrate von 45%, verglichen mit 24-27% für Placebo, wobei die höhere Dosis jeweils besser wirksam waren (119).

Man kann also sagen, dass es über einen Zeitraum von 6 Monaten zu einer signifikanten Verringerung der Migränehäufigkeit, der Auswirkungen der Migräne auf tägliche Aktivitäten und der Einnahme akuter migränespezifischer Medikation gekommen ist. Die Langzeitwirkung sowie die Sicherheit auf längere Sicht gesehen von muss jedoch weiter untersucht werden (128).

1.11.1.2 Fremanezumab

Fremanezumab, der monoklonale CGRP-AK, wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studie im Vergleich mit einem Placebo beurteilt. Dabei wurde diese Parallelgruppenstudie in 9 Ländern an 123 Kopfschmerzzentren durchgeführt (129). Die Studienteilnehmer wurden über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen in 3 Gruppen aufgeteilt: die erste Gruppe erhielt alle 4 Wochen eine subcutane Injektion mit 225 mg Fremanezumab, der zweiten Gruppe wurden einmalig 675 mg Fremanezumab verabreicht und die dritte Gruppe war die Placebogruppe. Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Migränetage/Monat gewählt (119).

Im Schnitt gaben die Patienten und Patientinnen 9 Migränetage pro Monat an. In den zwei Gruppen mit der Gabe von Fremanezumab konnte nach Beendigung der Studie, verglichen mit der Placebogruppe, eine signifikante Abnahme der Migränetage festgestellt werden (monatlichen Gabe: 4 Tage, Einmalgabe: 3,9 Tage, Placebo 2,6 Tage). Die 50%-Responderrate, in Bezug auf die Migränetage/Monat, betrug 47,7% bei der monatlichen Fremanezumab-Gabe, 44,4% bei der einmaligen Gabe des monoklonalen Antikörpers und 27,9% in der Placebo-Gruppe (119).

Grundsätzlich wurde die Fremanezumab-Behandlung gut toleriert und es ergaben sich keine signifikanten Nebenwirkungen(119).

1.11.1.3 Galcanezumab

Für Galcanezumab wurden zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien durchgeführt. In beiden EVOLVE-Studien erhielten die Patienten Injektionen mit Galcanezumab in einer Dosis von 120 mg, 240 mg oder Placebo, über einen Zeitraum von 6 Monaten (130),(131). Primärer Endpunkt war abermals die durchschnittliche Reduktion der Migränetage im Zuge der Studiendauer.

In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass Galcanezumab, der monoklonale CGRP-AK, im Vergleich zum Placebo besser in der präventiven Therapie wirksam war. Dabei konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Dosierungen (120 und 240 mg) festgestellt werden.

Die Behandlung mit Galcanezumab zeigte keine Nebenwirkungen außer Reaktionen rund um die Einstichstelle. Es konnten keine Unterschiede zum Placebo festgestellt werden. Alles in allem wurde die Behandlung gut vertragen (119).

1.11.2 CGRP-Antagonisten

Derzeit sind die Antagonisten des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) nur in den USA zugelassen, jedoch könnten in naher Zukunft die Wirkstoffe zur Behandlung der akuten Migräneattacke, aufgrund einer vielversprechenden Datenlage, ihre Zulassung in Europa erreichen (124). Die sogenannten Gepants sollen einen Migräneanfall abfangen und werden oral oder nasal verabreicht. Schon vor 15 Jahren wurden die CGRP-Antagonisten untersucht, jedoch aufgrund einer bestehenden Lebertoxizität wieder verworfen. Die heute verwendete und untersuchte 2. Generation weist diese schweren Nebenwirkungen nicht mehr auf, wodurch derzeit zwei Präparate zur Migränebehandlung zur Verfügung stehen. Diese zwei akuten Migränetherapeutika sind Ubrogепant und Rimegepant, wobei letzteres eine zusätzliche präventive Wirkung aufweist.

Im Gegensatz zu den monoklonalen CGRP-AK handelt es sich bei den Antagonisten um sogenannte „small molecules“. Diese docken sich an die CGRP-Rezeptoren und blockieren sie, sodass sich die CGRPs nicht mehr an ihre

Andockstelle heften können, wodurch das Auslösen bzw. Verlängern der Migräneanfälle verhindert werden soll.

Im Unterschied zu den Triptanen lösen die Gepants keine Verengung der Blutgefäße aus, wodurch sie bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten und Patientinnen eingesetzt werden können. Die Nebenwirkungen der Triptane schrecken viele Migräniker von der Einnahme ab, weshalb die CGRP-Antagonisten eine willkommene Therapie darstellen. Sie haben zwar eine geringere Wahrscheinlichkeit einer akuten Schmerzlinderung nach zwei Stunden, jedoch ist ihr Nebenwirkungsprofil viel günstiger als jenes der Triptane.

Es gibt sowohl für Ubrogepant als auch für Rimegepant mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, da sie über einen ähnlichen Weg in der Leber verstoffwechselt werden wie zahlreiche andere Medikamente (CYP3A4). Somit könnte es zu einer verstärkten oder abgeschwächten Wirkung der Therapeutika kommen. Als absolute Kontraindikation der CGRP-Antagonisten gilt eine Schwangerschaft, da es in Tierversuchen zu toxischen Schäden an Föten gekommen ist (132).

2 Material und Methoden

Diese wissenschaftliche Arbeit wurde mittels einer umfassenden Literaturrecherche zum Thema „Neue Erkenntnisse in der Behandlung der Migräne“ verfasst. Dabei wurden Lehrbücher, Studien, wissenschaftliche Artikel, Leitlinien sowie wissenschaftliche Arbeiten zusammengetragen und durch eine sorgfältige Durchschau in die Diplomarbeit eingebaut.

Es wurde versucht einen Überblick über die Migräneerkrankung zu schaffen, sodass die therapeutischen Ansätze besser erklärt werden konnten. Im Zuge dessen wurden Medikamentenstudien zu den neuen Behandlungsmethoden verglichen und mit Fokus auf deren Wirksamkeit ausgewertet.

3 Diskussion

Die Migräne stellt für die betroffenen Personen eine enorme Belastung dar und erzeugt einen enormen Leidensdruck. Der Alltag vieler Migräniker wird durch diese Erkrankung bestimmt, da sie oft in ungünstigen Situationen auftreten kann und die Betroffenen in weiterer Folge Stunden bis zu Tage außer Gefecht sind.

Damit aus Stunden nicht Tage werden, gibt es derzeit eine Akutmedikation, die auf eine Symptomenreduktion abzielt. Diese greifen jedoch nicht in den spezifischen Mechanismus einer Migräne ein und haben deshalb nicht immer eine 100%ige Erfolgsquote. Ganz im Gegenteil, denn es gibt viele Migräniker die nicht auf die Akutmedikation ansprechen. Aus diesem Grund ist die Entwicklung der spezifischen Medikation ein großer Meilenstein in der Pharmakotherapie der Migräne. Dabei spielen die Antagonisten des Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP) eine große Rolle, jedoch sind diese erst in den USA zugelassen. Die Datenlage der beiden, bisher am Markt befindlichen Gepants (Ubrogepant, Rimegepant) sieht jedoch sehr viel versprechend aus, dass es in naher Zukunft zu einer europäischen Zulassung kommt. Zwar sind die CGRP-Antagonisten den Triptanen in Sachen 2 Stunden Kopfschmerzreduktion leicht unterlegen, jedoch ist ihr Nebenwirkungsprofil viel günstiger. Triptane neigen zu gewissen Nebenwirkungen, welche für gewisse Patientengruppen als Ausschlussgründe für die Einnahme der Medikation gelten. Um die Langzeitfolgen der CGRP-Antagonisten abschätzen zu können, bedarf es jedoch an weiteren Studien bzw. Daten zur Auswertung.

Um die Häufigkeit an Migräneanfällen pro Monat und deren Intensität zu reduzieren, gibt es bereits die monoklonalen Antikörper gegen das CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Diese neuen Migräneprophylaktika greifen zum ersten Mal in den Mechanismus der Migräne ein, sodass es auch hier zu geringeren Nebenwirkungen kommt als bei den bisherigen präventiven Behandlungen. Die herkömmliche Langzeittherapie bestand aus einer Mono- bzw. Kombinationstherapie aus Medikamenten, die für andere Anwendungen

zugelassen wurden. Unter diesen Therapien kommt es leider oft zu unangenehmen Nebenwirkungen, wodurch die Behandlungen abgebrochen werden müssen. Die CGRP-Antikörper zeigten auch in Sachen Wirksamkeit signifikant gute Ergebnisse und lassen hoffen, dass sich der Leidensdruck vieler Migräniker durch die neue Behandlungsmethode verringert. Des Weiteren ist die Handhabung der neuen Medikamente patientenfreundlicher, da die monoklonalen Antikörper lediglich monatlich oder alle 3 Monate injiziert werden müssen.

Eine Tatsache, die oft vergessen wird, ist, dass zusätzlich der Übergebrauch von Schmerzmittel reduziert werden kann und es so zu weniger medikamenteninduzierten Kopfschmerzen kommt.

Auch hier lassen sich die Langzeitwirkung und die Langzeitfolgen erst mit weiteren Ergebnissen von Langzeitstudien und deren Auswertung abschätzen, die Zukunft sieht jedoch vielversprechend aus.

Wie die Zukunft der Pharmakotherapie in der Migräne genau aussehen wird, lässt sich nicht zu 100% vorhersagen, jedoch ist mit der Entwicklung den CGRP-spezifischen Wirkstoffe ein großer Fortschritt im Kampf gegen die Migräne gelungen.

4 Literaturverzeichnis

1. Ruschel MAP, Jesus O De. Migraine Headache. *Pain Med An Essent Rev.* 2021 Aug;521–4.
2. Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics.* 2018 Apr;15:274.
3. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Aug;19.
4. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Vol. 38, Cephalalgia. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 1–211.
5. Evers S, Göbel H. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen. *Nervenheilkunde.* 2019;38:S3--S182.
6. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41:646.
7. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet (London, England).* 2021;397:1485.
8. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology.* 1994;44:S17.
9. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007;68:343.
10. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17:954–76.
11. Peng KP, Chen YT, Fuh JL, Tang CH, Wang SJ. Increased risk of Bell palsy in patients with migraine: a nationwide cohort study. *Neurology.* 2015;84:116.
12. Yang CP, Chen YT, Fuh JL, Wang SJ. Migraine and Risk of Ocular Motor Cranial Nerve Palsies: A Nationwide Cohort Study. *Ophthalmology.*

- 2016;123:191–7.
13. Chu CH, Liu CJ, Fuh JL, Shiao AS, Chen TJ, Wang SJ. Migraine is a risk factor for sudden sensorineural hearing loss: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 2013;33:80–6.
 14. Hoffmann J, Recober A. Migraine and triggers: Post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Oct 1;17.
 15. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am*. 2001 Jul;85:911–41.
 16. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May;27:394–402.
 17. Masuhr KF, Masuhr F NM. *Neurologie*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. 607 p.
 18. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2006 Apr;26:171–80.
 19. Ashina M. Migraine. Ropper AH, editor. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383:1866–76.
 20. Charles A. Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache. *Lancet Neurol*. 2013 May;12:419–20.
 21. Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. Vol. 65, *Annals of Neurology*. *Ann Neurol*; 2009. p. 491–8.
 22. Harriott AM, Takizawa T, Chung DY, Chen SP. Spreading depression as a preclinical model of migraine. *J Headache Pain* 2019 201. 2019 May;20:1–12.
 23. Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. Vol. 119, *Journal of Clinical Investigation*. *J Clin Invest*; 2009. p. 17.
 24. Frank R. Spreading Depression [Internet]. [cited 2022 Jan 13]. Available from: <https://www.uniklinikum-jena.de/physiologie1/Forschungsthemen/Spreading+Depression.html>
 25. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8:136–42.
 26. 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;98:4687–92.

27. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993;13:1167–77.
28. Karatas H, Erdener SE, GURSOY-OZDEMIR Y, LULE S, EREN-KOÇAK E, SEN ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013 Mar;339:1092.
29. GURSOY-OZDEMIR Y, QIU J, MATSUOKA N, BOLAY H, BERMPHOHL D, JIN H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May;113:1447–55.
30. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30:780–92.
31. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*. 2011;51:752–78.
32. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183–7.
33. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache J Head Face Pain*. 2018 May;58:4–16.
34. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet (London, England)*. 2019 Nov;394:1765–74.
35. Cottier KE, Galloway EA, Calabrese EC, Tome ME, Liktov-Busa E, Kim J, et al. Loss of Blood-Brain Barrier Integrity in a KCl-Induced Model of Episodic Headache Enhances CNS Drug Delivery. *eNeuro*. 2018 Jul;5.
36. Arbab MAR, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience*. 1986;19:695–708.
37. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23:193–6.
38. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*. 2001

- Jul;57:132–4.
39. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. *Arch Neurol*. 1966;15:356–61.
 40. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ Br Med J*. 1995 Aug;311:541.
 41. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016 Aug;48:856–66.
 42. Finucane HK, Reshef YA, Anttila V, Slowikowski K, Gusev A, Byrnes A, et al. Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease-relevant tissues and cell types. *Nat Genet*. 2018 Apr;50:621–9.
 43. Charles A. The Evolution of a Migraine Attack – A Review of Recent Evidence. *Headache J Head Face Pain*. 2013 Feb;53:413–9.
 44. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase. *Neurology*. 2012 Nov;79:2044–9.
 45. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Häggström J, Linde M, et al. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*. 2016 Sep;36:951–9.
 46. Blin O, Azulay JP, Masson G, Aubrespy G, Serratrice G. Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14:91–5.
 47. Cerbo R, Barbanti P, Buzzi MG, Fabbrini G, Brusa L, Roberti C, et al. Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20:36–41.
 48. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007 Nov;47:1418–26.
 49. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38:1–211.
 50. Russel MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1996 Apr;119:355–61.
 51. Kelman L. The aura: A tertiary care study of 952 migraine patients.

- Cephalalgia. 2004 Sep;24:728–34.
52. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist*. 2007 May;13:118–25.
 53. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011 May;10:457–70.
 54. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. *Cephalalgia*. 2008 Aug;28:856–62.
 55. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006 Feb;26:214–20.
 56. Smetana GW. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes: A comprehensive review. Vol. 160, *Archives of Internal Medicine*. American Medical Association; 2000. p. 2729–37.
 57. Evans RW. Diagnostic Testing for Migraine and Other Primary Headaches. Vol. 27, *Neurologic Clinics*. *Neurol Clin*; 2009. p. 393–415.
 58. Evans RW. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin*. 1996;14:1–26.
 59. Kumar KL, Cooney TG. Headaches. *Med Clin North Am*. 1995;79:261–86.
 60. Kumar A, Samanta D, Emmady PD, Arora R. Hemiplegic Migraine. *StatPearls*. 2021 Jul;
 61. 1.2.3 Hemiplegische Migräne - ICHD-3 [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://ichd-3.org/de/1-migrane/1-2-migraene-mit-aura/1-2-3-hemiplegische-migraene/>
 62. Khalili Y Al, Jain S, King KC. Retinal Migraine Headache. *StatPearls*. 2021 Jun;
 63. 1.2.4 Retinale Migräne - ICHD-3 [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://ichd-3.org/de/1-migrane/1-2-migraene-mit-aura/1-2-4-retinale-migraene/>
 64. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014 Mar;348.
 65. 1.3 Chronische Migräne - ICHD-3 [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://ichd-3.org/de/1-migrane/1-3-chronische-migraene/>
 66. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache J Head Face Pain*. 2017 Feb;57:194–208.
 67. Casteren DS van, Verhagen IE, Arend BWH van der, Zwet EW van, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Comparing Perimenstrual and

- Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. *Neurology*. 2021 Oct;97:e1661–71.
68. Rodriguez-Acevedo AJ, Smith RA, Roy B, Sutherland H, Lea RA, Frith A, et al. Genetic association and gene expression studies suggest that genetic variants in the SYNE1 and TNF genes are related to menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2014;15.
 69. Amandusson Å, Blomqvist A. Estrogenic influences in pain processing. *Front Neuroendocrinol*. 2013 Oct;34:329–49.
 70. Brennan KC, Reyes MR, Valdés HEL, Arnold AP, Charles AC. Reduced threshold for cortical spreading depression in female mice. *Ann Neurol*. 2007 Jun;61:603–6.
 71. Jensen RH. Tension-Type Headache – The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache J Head Face Pain*. 2018 Feb;58:339–45.
 72. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008 Jan;7:70–83.
 73. Gaul C, Diener HC, Barop H, Berwanger C, Bingel U, Bonfert M, et al. Kopfschmerzen. Gaul C, Diener HC, editors. Stuttgart: Thieme Verlag; 2016. 348 p.
 74. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Prim* 2018 41. 2018 Mar;4:1–17.
 75. Öztürk V. Acute Treatment of Migraine. *Nöro Psikiyatir Arşivi*. 2013;50(Suppl 1):S27.
 76. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie © DGN 2018 | Seite 2 Version 1.2. 2018.
 77. Bachler N. Diagnose der Migräne. *Hausarzt Dialog*. 2018 Apr;6.
 78. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr;2013.
 79. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Apr;2013.
 80. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2013

- Apr;2013.
81. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas Pharmakologie. 7.Auflage. Stuttgart-New York: Thieme Verlag; 2014. 116, 128, 132, 200–202, 340-342, p.
 82. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*. 2009 Jan;49:79–89.
 83. 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 St. Cephalalgia*. 1999 Jul;19:581–8.
 84. Acetylsalicylsäure - DocCheck Flexikon [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Acetylsalicylsäure#Pharmakokinetik>
 85. Ibuprofen | C13H18O2 - PubChem [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>
 86. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Moore M, editor. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Oct;
 87. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia*. 2000;20:233–43.
 88. Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. Ibuprofen Toxicity. *StatPearls*. 2021 Dec;
 89. Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie. 7.Auflage. Berlin: Springer; 2020.
 90. Diclofenac | C14H11Cl2NO2 - PubChem [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3033>
 91. Alfaro RA, Davis DD. Diclofenac. *xPharm Compr Pharmacol Ref*. 2021 Jun;1–7.
 92. Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Ozbenli T, Ozmenoğlu 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;19:197–202.

93. Metamizol - DocCheck Flexikon [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Metamizol>
94. Metamizol: Pharmakologie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.urologielehrbuch.de/metamizol.html>
95. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jürgens 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;117:396–400.
96. Acetaminophen | C8H9NO2 - PubChem [Internet]. [cited 2022 Jan 20]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen#section=Absorption-Distribution-and-Excretion>
97. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks--a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia*. 1993;13:238–44.
98. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkkilä M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs*. 2003;17:653–67.
99. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet (London, England)*. 2001 Nov;358:1668–75.
100. Ferrari MD. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med*. 1991;325:316–31621.
101. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia*. 2015 Feb;35:118–31.
102. Welch K, Mathew N, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia*. 2000 Oct;20:687–95.
103. Hauser JM, Azzam JS, Kasi A. Antiemetic Medications. *StatPearls*. 2021 Oct;
104. Ross-Lee L, Heazlewood V, Tyrer JH, Eadie MJ. Aspirin Treatment of

- Migraine Attacks: Plasma Drug Level Data. *Cephalalgia*. 1982;2(1):9–14.
105. Seehusen DA, Ledford CJW. Aspirin With or Without Antiemetic for Acute Migraine Headaches in Adults. *Am Fam Physician*. 2014 Feb;89:176–7.
 106. Isola S, Hussain A, Dua A, Singh K, Adams N. Metoclopramide. *xPharm Compr Pharmacol Ref*. 2021 Oct;1–6.
 107. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia*. 1984;4:85–90.
 108. Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:944.
 109. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015 Aug;21:973.
 110. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006 Apr;59:652–61.
 111. Farzam K, Jan A. Beta Blockers. *Drugs Sport Seventh Ed*. 2021 Dec;307–15.
 112. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Mar;14.
 113. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane database Syst Rev*. 2004;
 114. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31:333–40.
 115. Flunarizine | C₂₆H₂₆F₂N₂ - PubChem [Internet]. [cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Flunarizine>
 116. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019;160:762–72.
 117. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecchi M, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Nov;28:277–9.
 118. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007 Jul;27:814–23.
119. Diener H-C, Arne May E. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor Entwicklungsstufe: S1 Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN. 2019.
 120. 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;10.
 121. Amitriptyline | C₂₀H₂₃N - PubChem [Internet]. [cited 2022 Jan 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amitriptyline>
 122. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;255:121–30.
 123. Olesen J, Diener H-C, 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;350:1104–10.
 124. Zebenholzer K, Brössner G. “Migräne ist eine ernstzunehmende Erkrankung.” *Neurologisch*. 2021 Mar;11.
 125. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 Jan;20.
 126. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*. 2018 Nov;392:2280–7.
 127. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018 May;38:1026–37.
 128. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov;377:2123–32.
 129. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller

- T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May;319:1999–2008.
130. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Sep;75:1080–8.
131. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38:1442–54.
132. Tepper D. Gepants. *Headache J Head Face Pain*. 2020 May;60:1037–9.

