

Diplomarbeit

**Anwendung des Biopsychosozialen Modells auf das
Gebiet der chronischen Kopfschmerzerkrankungen, mit
besonderem Fokus auf die Migräne**

eingereicht von

Judith Tamara Steinmaurer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor (in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ. Andreas

Baranyi

Univ-Prof. Dr.med. Dr.scient.med Bernd Rothenhäusler,

MSc

Linz, 04.07.2024

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.

Linz, am 04.07.2024

Judith Steinmaurer eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mich im Rahmen dieser Diplomarbeit unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt hierbei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ. Andreas Baranyi. Zudem möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. MSc Hans-Bernd Rothenhäusler für die Mitbetreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ebenso möchte ich mich gerne bei meiner Familie bedanken, die mich während meines ganzen Studiums immer unterstützt hat und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist. Danke, dass ihr mir dieses Studium ermöglicht habt.

Zusammenfassung

Einleitung

Kopfschmerzerkrankungen, insbesondere die Migräne, sind weit verbreitete Krankheiten, die das Leben von Betroffenen in vielen Bereichen beeinflussen. Das biopsychosoziale Modell ist für Kopfschmerzerkrankungen gut anwendbar, da dieses einen ganzheitlichen Ansatz vertritt und psychischen, sozialen und biologischen Faktoren einen gleichermaßen bedeutenden Einfluss auf den Verlauf von Erkrankungen sowie auf deren Behandlungen beimisst.

Material und Methoden

Für diese Arbeit wurde eine Literaturrecherche hinsichtlich der aktuell vorliegenden Erkenntnisse zum biopsychosozialen Modell bezogen auf primäre Kopfschmerzerkrankungen und mit besonderem Fokus auf die Migräne durchgeführt.

Ergebnisse & Diskussion

Die Migräne ist eine stigmatisierte Erkrankung, die sowohl das berufliche als auch das private Leben von Betroffenen erheblich beeinflusst. Zahlreiche exogene und endogene Trigger prägen den Alltag von Migränepatient*innen. Zudem ist die Migräne häufig mit multiplen, teils psychiatrischen Komorbiditäten, wie zum Beispiel Depressionen und Angststörungen, assoziiert und kann insbesondere bei chronischem Verlauf zu einer starken Lebenseinschränkung führen. Die Therapie der Migräne umfasst zahlreiche Medikamente welche zur Prophylaxe sowie zur akuten Anfallsbehandlung eingesetzt werden können, wobei bei letzteren auf die Vermeidung der Induktion eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes zu achten ist. Weiters können nicht medikamentöse Behandlungsstrategien wie Lifestyle-Modifikationen und verhaltenstherapeutische Maßnahmen die Frequenz, Intensität, sowie Dauer der Migräneattacken in unterschiedlichem Maß beeinflussen. Neben der chronischen Migräne gibt es noch weitere primäre Kopfschmerzerkrankungen mit chronischen Verlaufsformen wie unter anderem den Kopfschmerz vom Spannungstyp, den Clusterkopfschmerz, die Hemicrania continua sowie den neu aufgetretenen täglich anhaltenden Kopfschmerz die das Leben von Betroffenen maßgeblich beeinflussen.

Abstract

Introduction

Headache disorders, especially migraine, are widespread diseases that affect the lives of sufferers in many areas. The biopsychosocial model is well suited to headache disorders, as it takes a holistic approach and considers psychic, social and biological factors to have an equally important influence on the course of disorders and their treatment.

Materials and Methods

For this study, a literature review was conducted on the currently available findings on the biopsychosocial model in relation to primary headache disorders and with a particular focus on migraine.

Results and Discussion

Migraine is a stigmatized disease that has a significant impact on both the professional and private lives of those affected. Numerous exogenous and endogenous triggers characterize the everyday life of migraine patients. In addition, migraine is often associated with multiple, sometimes psychiatric comorbidities such as depression and anxiety disorders and can lead to severe life restrictions, especially in chronic migraine patients. The treatment of migraine includes numerous medications which can be used for prophylaxis as well as for acute attack treatment, whereby care must be taken to avoid the induction of a drug-induced headache. Furthermore, non-medication-based treatment strategies such as lifestyle modifications and behavioral therapy measures can influence the frequency, intensity and duration of migraine attacks to varying degrees. In addition to chronic migraine, there are other primary headache disorders with a chronic course, such as tension-type headache, cluster headache, hemicrania continua and the new onset of daily persistent headache, which have a significant impact on the lives of those affected.

Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Keine Veröffentlichungen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagung.....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen.....	6
Inhaltsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Biopsychosoziales Modell.....	8
1.2 Kopfschmerzerkrankungen.....	12
2 Material & Methoden.....	15
3 Ergebnisse.....	16
3.1 Migräne.....	16
3.1.1 Biologische Dimension.....	18
3.1.2 Psychische Dimension.....	27
3.1.3 Soziale Dimension.....	33
3.1.4 Medikamentöse Behandlungsstrategien.....	37
3.1.5 Nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien.....	41
3.2 Andere primäre Kopfschmerzerkrankungen mit chronischer Verlaufsform.....	47
3.2.1 Spannungskopfschmerzen.....	47
3.2.2 Trigemino-autonome Kopfschmerzen.....	50
3.2.3 Neu aufgetretene tägliche anhaltende Kopfschmerzen.....	51
4 Diskussion.....	53
Literaturverzeichnis.....	55

1 Einleitung

1.1 Biopsychosoziales Modell

Ursprung, Modell und Entwicklung

Der amerikanische Psychiater und Pathologe Georg Libman Engel erwähnte 1977 erstmals den Begriff des biopsychosozialen Modells. Dieses Modell sollte anders wie der damals vorherrschende biomedizinische Lehransatz, nicht alleinig die biologischen Faktoren einer Erkrankung zur Krankheitsdefinition und Therapieplanung miteinbeziehen, sondern den Patient als Individuum berücksichtigen. Darunter versteht man, dass psychische und soziale Faktoren, welche den Verlauf einer Krankheit und deren Behandlung maßgeblich beeinflussen, ebenso viel Aufmerksamkeit geschenkt werden soll, wie der biologischen Komponente einer Erkrankung. Laut Engel haben diese drei Faktoren nicht nur einen Einfluss auf die Dysfunktion und Dysphorie der Patient*innen, sondern auch auf die Krankheitseinsicht sowie die Akzeptanz der Patient*innenrolle und der damit verbundenen Suche nach medizinischer Hilfe (1). Den Kern des biopsychosozialen Modells bildet die Allgemeine Systemtheorie. Zurückzuführen ist dieser Theorieansatz auf Ludwig von Bertalanffy und Paul A. Weiss (2). Vertreter*Innen des biopsychosozialen Ansatzes gehen davon aus, dass die Natur einer hierarchischen Ordnung folgt. Sie besteht aus Systemen welche abhängig von Größe und Komplexität geordnet sind. Je größer und komplexer ein System, desto höher sein Rang in der Hierarchie. Die einzelnen Systeme weisen niveautypische Beziehungen und Qualitäten auf. Alle Hierarchieebenen stehen miteinander in Verbindung und können einander beeinflussen (2).

Einen zentralen Begriff des biopsychosozialen Modells stellt die Emergenz dar. Darunter versteht man das Auftreten von Phänomenen, welche auf der darunterliegenden Hierarchieebene noch nicht existieren. Phänomene auf übergeordneten Hierarchieebenen können trotz umfassender Erkenntnisse von Beziehungen und Bestandteilen des untergeordneten Systems nicht gänzlich geklärt werden. Beispielsweise können Erlebens- und Verhaltensphänomene wie Denken und Fühlen trotz umfassender neurobiologischer Erkenntnisse nicht geklärt werden. Folglich kann man nicht differenziert von biologischen oder

psychologischen Prozessen im Rahmen des biopsychosozialen Krankheitsmodells sprechen, sondern muss diese als eine Gesamtheit verstehen (2).

Die aktuellste Version des biopsychosozialen Modells stellt heute die Körper-Seele-Einheitstheorie dar, welche im englischen Sprachraum als „body-mind-unity-theory“ bezeichnet wird. Dabei handelt es sich um eine Erweiterung des BPS Modells um die Leib-Seele Identität von Spinoza (2).

Gesundheit wird im biopsychosozialen Modell als suffiziente Fähigkeit des Systems Mensch angesehen, Pathogene unter Kontrolle zu halten. Krankheit stellt hingegen eine Insuffizienz dieser Regulationskompetenz dar. Sowohl bei Gesundheit als auch bei Krankheit handelt es sich um keinen starren Zustand, sondern um einen dynamischen Prozess. Dies bedeutet, dass Gesundheit nicht einfach vorliegt, sondern kontinuierlich geschaffen werden muss. In Bezug auf das therapeutische Vorgehen sind psychologische und physiologische Interventionen gleichermaßen fähig Veränderungen im Körper zu schaffen. Es gibt Josef W. Egger (2) zufolge, demnach keinen Grund die psychologische Therapie nicht auch als biologische Behandlung anzusehen (2).

Biopsychosoziales Modell vs. andere Modelle

Biopsychosoziales Modell vs. Psychosomatik

Die klassische Psychosomatik setzt sich mit dem Einfluss psychologischer Faktoren auf somatische Krankheitsprozesse auseinander. Dementsprechend wird in psychosomatische und nicht-psychosomatische Erkrankungen unterteilt. Im Gegensatz dazu steht das biopsychosoziale Modell. Hierbei wird angenommen, dass biologische, psychologische und soziale Faktoren in jedes Krankheitsgeschehen miteinzurechnen sind. Das im Rahmen der Psychosomatik postulierte „Psychogenese Modell“ ist demnach, bei Vorgehen entsprechend des biopsychosozialen Ansatzes, obsolet (2).

Biopsychosoziales Modell vs. Biomedizinisches Modell

Das biomedizinische Modell fokussiert sich auf biologische Krankheitsmechanismen und misst der psychosozialen Komponente im Krankheitsprozess keine größere Bedeutung bei (3). Im Gegensatz dazu nimmt der naturwissenschaftliche Ansatz im biopsychosozialen Modell weiterhin eine

wichtige Position ein, wird jedoch um wissenschaftliche Erkenntnisse, hinsichtlich des psychologischen und sozialen Krankheitseinflusses, ergänzt (2).

Limitation in der Etablierung des BPS Modells

Eine Limitation in der umfassenden Etablierung des biopsychosozialen Modells im klinischen Alltag sieht der ehemalige Präsidenten der amerikanischen Gesellschaft für Psychosomatik Richard D. Lane (3) darin, dass Kosten- und Entscheidungsträger im Gesundheitswesen häufig den biomedizinischen Ansatz vertreten. Ebenso führen Zeitmangel und Kostenanstiege im Gesundheitswesen zu einer Minderung des Arzt-Patienten-Kontakts und Reduzierung des ärztlichen Fokus auf biomedizinische Grundlagen. Um hier ein Umdenken in Richtung einer ganzheitlichen biopsychosozialen Krankenversorgung zu erzielen, brauche es seiner Meinung nach den gemeinsamen Dialog mit Vertretern des biomedizinischen Ansatzes. Essenziell sei dabei die Erläuterung biopsychosozialer Vorgehensweis auf biomedizinischer Ebene, wobei die Neurowissenschaften hier eine essentielle Rolle spielen (3). Der emeritierte Grazer Universitätsprofessor für biopsychosoziale Medizin Josef W. Egger (2) sieht als Grund für die teils mangelhafte Etablierung des biopsychosozialen Modells die oftmals auftretenden Bedenken hinsichtlich der Position von naturwissenschaftlichen Konzepten und wissenschaftlich-empirischen Erkenntnissen im biopsychosozialen Modells. Seiner Meinung nach ergänze dieses Modell jedoch vorliegende empirische Daten um psychosoziale Erkenntnisse und führe dadurch zu einem umfassenderen Verständnis in der Medizin (2).

Kritik am BPS Modell

Unter anderem wird kritisiert, dass das biopsychosoziale Modell und die entsprechende Denkweise im Berufsalltag schwer anzuwenden sind, da konkrete Anleitungen zur Anwendung fehlen (4). Weiters wird kritisiert, dass es im Rahmen der praktischen Anwendung des biopsychosozialen Modells zu wahllosen Priorisierungen unter den drei Komponenten des Modells kommen kann. Zudem würden persönliche Präferenzen und Überzeugungen der Anwender*innen Einfluss nehmen auf das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen (5). Ebenso gibt es Kritik daran, dass die kulturelle Zugehörigkeit der Personen zwar

im Rahmen der sozialen Ebene des BPS Modells berücksichtigt wird, diese jedoch häufig zu generalisiert betrachtet wird, wodurch die Individualität der Patient*innen vernachlässigt wird. Dem kanadischen Universitätsprofessor Andrew R. Hatala (6) zufolge brauche es hier eine umfassendere und individuellere Berücksichtigung und Miteinbeziehung der Kultur in alle Bereiche des BPS Modells (6).

In Bezug auf die Kritik, das BPS Modell und dessen Methoden der Patient*inneninformationsgewinnung weisen eine mangelhafte Wissenschaftlichkeit auf und würde zu wenig auf die Individualität der Patienten eingehen, verweist der Universitätsprofessor Robert C. Smith (7) auf das evidenzbasierte patientenzentrierte Interview. Diese Methode ermögliche es systematisch, persönliche und krankheitsbezogene, Patient*inneninformationen zu gewinnen sowie einen Einblick in zwischenmenschliche Beziehungen und die Gefühlswelt der Patient*innen zu erlangen. Das patientenzentrierte Interview ermöglicht es mittels standardisierter Fragen auf die Patient*innen einzugehen und ein individuelles ganzheitliches Bild dieser zu erlangen (7).

Einblicke in die Anwendung des BPS im Gesundheitswesen

In der von Van de Velde et al. (8) veröffentlichten Querschnittsstudie wurde die Kompetenz von Mitarbeiter*innen des Gesundheitswesens, in Bezug auf die Integration des BPS Modells in den Berufsalltag, evaluiert. Gemessen wurde die Kompetenz anhand eines eigens entwickelten Fragebogens vom Likert-Typ. Der Fragebogen wurde in die fünf Unterkategorien Vernetzung, Nutzung der Patientenexpertise, Beurteilung und Berichterstattung, Fachwissen und Fähigkeiten sowie Einbeziehen des Umfelds gegliedert.

Im Rahmen der Auswertung des Fragebogens zeigten sich, gemessen an Werten von eins (absoluter Widerspruch) bis fünf (vollkommene Zustimmung), folgende Ergebnisse. Während der durchschnittliche Gesamtwert der Teilnehmer*innen bei 3.11 Punkten lag, zeigte die mittlere Punktevergabe von 2.19 (SD \pm 0,72) im Bereich „Beurteilung und Berichterstattung“ einen deutlichen Aufholbedarf.

Notwendig sei laut Autoren hier eine umfassende Evaluierung der menschlichen Funktionsfähigkeit der Patient*innen auf allen Ebenen und Miteinbeziehung dieser Erkenntnisse in den Behandlungsprozess. Ebenso zeigte sich auch im Bereich „Einbeziehung des Umfelds“ mit 2.89 Durchschnittspunkten (SD \pm 0,68) ein Bedarf für Verbesserungen. Am besten schnitt die Unterkategorie „Vernetzung“ mit 3.75

Punkten im Mittel ($SD \pm 0.66$) ab, was eine sehr gute interdisziplinäre Zusammenarbeit widerspiegelt (8).

1.2 Kopfschmerzerkrankungen

Neun von zehn Personen leiden zumindest einmal in ihrem Leben an einer Kopfschmerzerkrankung (9).

Kopfschmerzerkrankungen gehen dabei häufig mit einer großen Belastung für Betroffene einher. In der 2019 durchgeführten „Global Burden of Disease Study“, in welcher 369 Krankheiten und Verletzungen hinsichtlich ihrer Krankheitslast weltweit verglichen wurden, standen Kopfschmerzerkrankungen unabhängig vom Alter der Betroffenen an fünfzehnter Stelle. Im Altersvergleich zeigte sich, dass Kopfschmerzerkrankungen besonders in jüngeren Jahren mit einer hohen Krankheitslast einhergehen, denn sowohl bei den zehn- bis 24-jährigen als auch bei den 25- bis 49-jährigen Teilnehmer*innen zählten Kopfschmerzerkrankungen 2019 zu den fünf Krankheiten und Verletzungen mit der höchsten Krankheitslast. Als Messinstrument zur Evaluierung der Krankheitslast wurden die „disability adjusted life years (DALYs)“ herangezogen (10). Diese setzt sich aus den verlorenen Lebensjahren aufgrund eines krankheitsbedingten verfrühten Todeseintritts sowie den in reduziertem Gesundheitszustand verbrachten Lebensjahren zusammen (11).

Entsprechend der 3. Auflage der „Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen“ (ICHD-3), welche zuletzt im Jahr 2018 vom Kopfschmerzklassifikationskomitee der internationalen Kopfschmerzgesellschaft herausgegeben wurde, unterscheidet man grob zwischen den primären und sekundären Kopfschmerzerkrankungen (12).

Die ICHD-3 stellt hierbei ein hierarchisch aufgebautes Klassifikationssystem dar, welches zur Diagnosestellung unterschiedlicher Kopfschmerzerkrankung herangezogen wird. Dabei kann der Detaillierungsgrad der Diagnose von einer groben einstelligen bis zu einer detaillierten fünfstelligen Ebene variieren (12).

Zu den vier großen Gruppen der primären Kopfschmerzerkrankungen, zählen Kopfschmerzen vom Spannungstyp, die Migräne, Trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen sowie andere primäre Kopfschmerzerkrankungen (12).

Dabei sind der Kopfschmerz vom Spannungstyp und die Migräne jene primären Kopfschmerzformen mit der höchsten Prävalenz (13).

Unter dem Begriff „andere primäre Kopfschmerzerkrankungen“ werden verschiedene, klinisch heterogene, primäre Kopfschmerzerkrankungen zusammengefasst. Dazu zählen unter anderem der primäre Donnerschlagkopfschmerz, der primäre Hustenkopfschmerz und der primär stechende Kopfschmerz. Gemein haben diese Kopfschmerzformen alle eine schlechte Kenntnis bezüglich ihrer zugrundeliegenden Pathogenesen (12).

Unter den sekundären Kopfschmerzerkrankungen versteht man Kopfschmerzen die auf eine andere Grunderkrankung zurückzuführen sind. Tritt ein neuartiger Kopfschmerz auf, welcher in kausaler Beziehung mit einer anderen Krankheit steht, spricht man demnach von einem sekundären Kopfschmerz. Dieser kann unter anderem Charakteristika primärer Kopfschmerzerkrankungen aufweisen. Dem ICHD-3 zufolge kann die Diagnose einer sekundären Kopfschmerzerkrankung auch zusätzlich, bei bereits vorbestehendem primären Kopfschmerzen, gestellt werden, wenn sich der Kopfschmerz innerhalb eines engen zeitlichen Zusammenhangs mit einer nachweislich kopfschmerzverursachenden Grunderkrankung, deutlich verschlechtert oder chronifiziert. Mögliche Ursachen für eine sekundäre Kopfschmerzerkrankung sind Traumata des Kopfes, zervikale und kraniale vaskuläre Störung, Infektionen, psychiatrische Erkrankungen sowie diverse Störungen von Schädel- und Gesichtsstrukturen. Im Rahmen der Diagnostik gibt es bestimmte Kriterien welche laut ICHD-3 erfüllt sein müssen um eine sekundäre Kopfschmerzerkrankung diagnostizieren zu können. Einerseits muss ein Kopfschmerz vorliegen, welcher definierte Kriterien der Kausalität zwischen Kopfschmerz und ursächlicher Erkrankung erfüllt. Andererseits müssen wissenschaftliche Belege vorliegen, dass die Grunderkrankung den Kopfschmerz verursachen kann (12).

Der teils verwendete Begriff „primäre chronisch tägliche Kopfschmerzen“ umfasst die chronische Migräne, die chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp, die Hemicrania continua sowie den neu aufgetretenen täglich anhaltenden Kopfschmerz (14). Dabei handelt es sich jedoch um keine offiziell anerkannte Diagnose seitens der ICHD, sondern um einen, erstmals 1994 von Silberstein und

Lipton, erwähnten Begriff, welcher jene vier Kopfschmerzerkrankungen einer gemeinsamen Gruppe zuordnete (15).

Gemäß den aktuell gültigen ICHD-3 Kriterien zur Kopfschmerzklassifikation wird in dieser Arbeit auf primäre Kopfschmerzerkrankungen mit (zusätzlicher) chronischer Verlaufsform eingegangen (12).

2 Material & Methoden

Grundlage dieser Arbeit ist eine Literaturrecherche mit dem Ziel der Darstellung aktuell vorliegender Erkenntnisse zu Kopfschmerzerkrankungen, mit besonderem Fokus auf die Migräne, sowie die Anwendung des biopsychosozialen Modells auf Kopfschmerzerkrankungen.

Zur Literatursuche wurden in erster Linie die Plattformen „PubMed“ sowie „Google Scholar“ verwendet. Zu den verwendeten Suchbegriffen zählten „headache disorders“, „migraine“ und „biopsychosocial model“. Zudem wurde eine gezielte Suche nach spezifischen Krankheitscharakteristika sowie Therapieoptionen durchgeführt. Ebenso wurde das Quellenverzeichnis verwendeter Literatur auf weitere themenrelevante Publikationen durchsucht.

Zur Literaturverwaltung wurde das Zitierprogramm „Zotero“ verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Migräne

Die Migräne zählt mit 1,1 Milliarden Betroffenen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit (16). Sie tritt unabhängig vom Geschlecht auf, wobei Frauen ab Beginn der Pubertät deutlich häufiger unter Migräne leiden verglichen mit Männern. Bezogen auf das Alter zeigt sich ein Überwiegen der Prävalenz in jungen Jahren bis ins mittlere Alter mit anschließender abnehmender Tendenz im höheren Alter (16). Doch die Migräne zählt nicht nur zu den häufigsten Krankheitsbildern weltweit, sondern auch zu jenen mit der größten Krankheitslast, gemessen an den „disability adjusted life years“(DALYs). Im USA Staatenvergleich wird die Migräne beispielsweise unter die drei neurologischen Erkrankungen mit der höchsten Krankheitslast gereiht (17). Weltweit lag auch die Zahl der „Years lost due to a disability“ bedingt durch Migräne im Jahr 2019 bei insgesamt 42.1 Millionen Jahren. Darunter versteht man die Summe an Lebensjahren, welche aufgrund von Krankheit eine verminderte Lebensqualität für den Betroffenen aufweisen(16).

Die Migräne kann abhängig vom Vorliegen einer Auraphase in eine Migräne ohne Aura und eine Migräne mit Aura unterschieden werden. Zudem kann basierend auf der Migränehäufigkeit von den episodischen Migräneformen eine chronische Migräneform unterschieden werden. Diese Einteilung basiert auf den ICDH-3 Kriterien (12).

Migräne ohne Aura

Migräne ohne Aura ist definitionsgemäß eine wiederkehrende Kopfschmerzkrankung, gekennzeichnet durch mindestens vier bis maximal 72 Stunden lange Migräneattacken. Typische Charakteristika des Schmerzes der Migräneattacke sind dessen einseitige Lokalisation, die mittelstarke bis starke Intensität sowie die pulsatile Schmerzqualität. Zudem zeigt sich meist eine Verschlechterung der Symptomatik bei körperlicher Aktivität. Im Rahmen der Diagnosestellung müssen mindestens zwei der vier genannten Merkmale auf fünf

oder mehr Attacken zutreffen sowie eine Assoziation mit Übelkeit oder Photo- und Phonophobie vorliegen (12).

Migräne mit Aura

Die Migräne mit Aura beinhaltet laut ICHD-3 rezidivierende Aura-Attacken, wobei mindestens ein Aurasymptom vorliegen muss und wiederum mindestens drei von sechs definierten Merkmalen zur Diagnosestellung erfüllt sein müssen. Bezüglich der Aurasymptome kann es sich um eine visuelle, sensible, motorische, retinale, Sprach- oder Hirnstammaura handeln, wobei zur Diagnosestellung mindestens eine Auravariante, bei mindestens zwei Migräneanfällen, vorliegen muss. Zu den Auramerkmale zählt, dass ≥ 2 Aurasymptome in Folge auftreten, mindestens ein Aurasymptom unilateral auftritt und das ein positives Aurasymptom, wie Kribbeln oder Lichtblitze, vorliegt. Weitere Charakteristika können sein, dass sich mindestens ein Aurasymptom über ≥ 5 Minuten ausbreitet oder jedes der Symptome 5-60 Minuten andauert. Zudem können die Symptome begleitet oder gefolgt sein von einem Kopfschmerz innerhalb einer Stunde nach Auftreten der Aurasymptome (12).

Chronische Migräne

Unter chronischer Migräne versteht man spannungskopfschmerzartige oder migräneartige Kopfschmerzen mit oder ohne Aura, die an mindestens 15 Tagen im Monat auftreten, über eine Dauer von mehr als drei Monaten. Dabei müssen an mindestens acht Tagen die Charakteristika einer Migräneattacke mit oder ohne Aura erfüllt sein oder die Symptomatik auf konkrete Migränemedikamente ansprechen. Die einzelnen Kopfschmerzepisoden sind oft nur schwer voneinander zu differenzieren und auch die Schmerzigenschaften variieren teils stark (12). Risikofaktoren für die Chronifizierung stellen das weibliche Geschlecht, eine bereits vorliegende hohe Attackenfrequenz mit über drei Kopfschmerztagen pro Monat sowie ein Übergebrauch an Akutmedikation dar (18).

3.1.1 Biologische Dimension

3.1.1.1 Pathophysiologie der Migränephasen

Die Migräneattacke kann sich aus bis zu vier verschiedenen Phasen zusammensetzen. Hierzu zählen die Prodromalphase, die Auraphase, die Kopfschmerzphase und die Postdromalphase (12).

Prodromalphase

Unter der Prodromalphase versteht man eine bis zu 48h andauernde symptomatische Phase, welche vor der Kopfschmerzphase bei Migräne ohne Aura beziehungsweise vor der Aura bei Migräne mit Aura auftritt (12). Müdigkeit, Unwohlsein sowie Stimmungsschwankungen zählen mitunter zu jenen Symptomen, die in der Prodromalphase bei Migränepatient*innen auftreten können (19). In einer von Griffin et al. (20) im Jahr 2003 veröffentlichten Studie, in der Prodromalsymptome anhand von elektronischen Tagebüchern identifiziert wurden, zählten Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und Nackensteifigkeit zu den am häufigsten angegebenen Prodromalsymptomen. Die besten Prädiktoren für das tatsächliche Auftreten einer Migräneattacke in der Prodromalphase stellten jedoch Gähnen, Sprechstörungen sowie Leseschwierigkeiten und Emotionalität dar (20).

Bezüglich der pathophysiologischen Mechanismen in der Prodromalphase wird insbesondere dem Hypothalamus eine große Bedeutung zugeschrieben. Dieser nimmt vermutlich eine Schlüsselrolle in der Schmerzweiterleitung im Rahmen der Migräneattacke ein. Auf wissenschaftlicher Ebene gibt es zwei Theorien bezüglich der pathophysiologischen Mechanismen in der Prodromalphase. Die erste Theorie geht davon aus, dass Veränderungen der Homöostase über hypothalamische Neuronen zu einer Dominanz des Parasympathikus und dadurch zur Aktivierung meningealer Nozizeptoren führen. Im Gegensatz dazu geht die zweite Hypothese davon aus, dass die Neuronen des Hypothalamus und des Hirnstamms bei Homöostaseveränderungen die Übertragungsschwelle für trigeminale nozizeptive Reize vom Thalamus zum Cortex senken (21).

Auraphase

Aurasymptome halten ungefähr 20-30 Minuten an und gehen in einem Drittel der Migräneattacken der Kopfschmerzphase voraus (12). Zu den häufigsten

Aurasymptomen zählen Sehstörungen gefolgt von sensorischen, motorischen und sprachlichen Störungen (22). Sehstörungen können sich durch Abnormalitäten im Blickfeld, wie beispielweise Zickzacklinien und Lichtblitze, äußern. In Bezug auf die Sensorik können Parästhesien wie Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Stechen an unterschiedlichen Körperregionen auftreten. Treten mehrere Aurasymptome im Rahmen einer Migräneattacke auf, welche unterschiedliche Sinne betreffen, folgen diese meist einer bestimmten Reihung. Zuerst treten dabei visuelle Störungen auf, gefolgt von sensorischen und dann sprachlichen Beschwerden (12).

Als pathophysiologische Ursache der Auraphase wird eine sich selbst, im Bereich der Großhirnrinde, ausbreitende Depolarisationswelle vermutet, welche zu Veränderungen an Ionengradienten führt und von einer zerebralen Hypoperfusion gefolgt ist (23).

Kopfschmerzphase

Die migränebedingten Kopfschmerzen treten typischerweise frontotemporal und einseitig auf. Eine Ausnahme hiervon betrifft Kinder und Jugendliche, bei welchen sich der Migränekopfschmerz häufig beidseitig präsentiert. Weiters zeigen die Schmerzen einen pulsatilen Charakter und eine moderate bis starke Schmerzintensität. Die Kopfschmerzdauer beträgt zwischen 4 bis 72 Stunden. Begleitet können die Kopfschmerzsymptome von Übelkeit und Erbrechen sowie Photo- und Phonophobie sein (12).

Auf pathophysiologischer Ebene steht in der Kopfschmerzphase das trigeminovaskuläre System im Fokus. Während das Gehirn selbst Schmerz nicht registrieren kann, sind die umgebenden Hirnhäute von afferenten Fasern des Nervus trigeminus innerviert. Im Rahmen der Migräneattacke kommt es zu einer Aktivierung der nozizeptiven trigeminalen Afferenzen, welche den Kopfschmerz verursachen. Es werden Neuropeptide und gefäßmodulierende Stoffe ausgeschüttet, unter anderem Stickstoffmonoxid und das Calcitonin Gene-related Peptide, welche eine Neuroinflammation verursachen, die wiederum nozizeptive Afferenzen sensibilisiert (24).

Postdromalphase

Die Postdromalphase stellt eine bis zu 25 Stunden andauernde Periode dar, welche im Anschluss an die Kopfschmerzphase auftritt und die Mehrheit der

Migränepatient*innen betrifft. Typische Symptome sind Müdigkeit, Konzentrationsstörung und Nackensteifigkeit. Weiters können auch Lichtempfindlichkeit, Schwindelgefühl und diverse gastrointestinale Beschwerden auftreten (25).

Pathophysiologisch zeigt sich in der Postdromalphase eine verringerte zerebrale Durchblutung. Zudem wird zahlreichen kortikalen Bereichen und Hirnstammarealen sowie dem Hypothalamus eine bedeutende Rolle in der Neurobiologie der Postdromalphase zugeschrieben (25).

3.1.1.2 Genetik und Unterschiede des Gehirns

Genetik

Die erbliche Komponente spielt eine wesentliche Rolle beim Krankheitsbild der Migräne, vor allem bei Vorliegen einer Migräne mit Auraphase. Meist beeinflussen multiple genetische Veränderungen die Entwicklung einer Migräne, weshalb man von einem polygenen Erbgang spricht (26).

Eine Ausnahme hiervon stellt die familiäre hemiplegische Migräne dar, welche einen monogenen autosomal-dominanten Erbgang aufweist. Diese Form der Migräne mit Aura wird je nach vorliegender Genmutation in Untergruppen unterteilt, wobei unterschiedliche Mutationsformen den Phänotyp der Migräne beeinflussen können (26). Zu den, von der Mutation betroffenen, Genen zählen CACNA1A, ATP1A2 und SCNA1, die allesamt für Proteine codieren welche die Ionen Homöostase regulieren und über die Steuerung der Glutamatverfügbarkeit im synaptischen Terminal die neuronale Aktivität beeinflussen (27). Im Rahmen einer Metaanalyse (28), welche 22 genomweite Assoziationsstudien umfasste, wurden 38 Genloki ermittelt, welche 44 unabhängige Einzelnukleotid-Polymorphismen mit einer signifikanten Assoziation zur Migräne enthielten. Zudem wurde eine Beteiligung Migräne assoziierter Gene an Funktionen der glatten Muskulatur festgestellt, was ein Mitwirken muskulärer Dysfunktionen an der Pathogenese der Migräne suggeriert (28).

Strukturelle und Funktionelle Unterschiede des Gehirns

Das Gehirn von Migränepatient*innen zeigt abweichende Aktivitätsmuster auf singuläre und multiple Reize, verglichen mit migränefreien Personen. Es wird

vermutet, dass sich das Gehirn von Migräniker*innen schlechter an repetitive Reize gewöhnt und dadurch übererregbar ist (21).

In Bezug auf anatomische Veränderungen zeigen sich im Gehirn von Migränepatient*innen diverse kortikale und subkortikale Veränderungen. Dazu zählen eine Verdickung des somatosensorischen Kortex, sowie Veränderungen der grauen Substanz in diversen Hirnregionen. Ob die strukturellen Aberrationen jedoch genetisch bedingt sind oder durch die rezidivierenden Migräneanfälle zustande kommen ist unklar (21).

3.1.1.3 Trigger und Risikofaktoren

Trigger sind Faktoren, welche in Bezug auf die Migräne die Wahrscheinlichkeit für eine Migräneattacke in absehbarer Zeit, bei einer erkrankten Person, erhöhen (29).

Trigger kann man anhand ihrer Intensität in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe stellen die Triggerfaktoren mit geringer Intensität dar wie beispielweise Stress oder Schlafmangel, welche bei Migränepatient*innen eine Attacke auslösen können, bei diesbezüglich gesunden Menschen jedoch kaum einen Anfall induzieren. Bei der zweiten Gruppe handelt es sich um Auslöser mit hoher Intensität wie Meningitis oder Hirnblutungen, die beinahe bei jeder Person einen sekundären Kopfschmerz verursachen (29). Ebenso kann man Auslöser entsprechend ihrer Herkunft in exogene und endogene Trigger unterteilen. Umweltfaktoren, Ernährung und die Einnahme oder der Entzug von Medikamenten zählen zu den exogenen Auslösern, während hormonelle Veränderungen oder Schlafveränderungen der Gruppe von endogenen Triggern angehören (29).

In Bezug auf Migränetrigger und deren Exploration gibt es einige Schwierigkeiten. Migräne induzierende Faktoren können teilweise nicht von Symptomen der Prodromalphase unterschieden werden. Ebenso induzieren Trigger teils erst ab einer gewissen Expositionsdauer oder –menge eine Migräne. Zudem kann es schwierig sein den auslösenden Faktor zu identifizieren, wenn zwischen der Triggerexposition und dem Auftreten der Migräneattacke eine deutliche zeitliche Verzögerung besteht (30).

Folgend werden einige der wichtigsten Trigger und Risikofaktoren näher erläutert.

1) Ernährung und BMI

Ernährung spielt eine wesentliche Rolle im Alltag von Migränepatient*innen.

Während bei bestimmten Ernährungsstilen wie unter anderem der ketogenen Diät angenommen wird, dass diese eine neuroprotektive Wirkung haben, können der Verzicht auf Mahlzeiten sowie Fasten wiederum eine Migräneattacke provozieren (31).

In einer großangelegten Studie (32), welche 83 677 Student*innen im Iran umfasste, wurden Ernährungsgewohnheiten und deren Korrelation zu primären Kopfschmerzerkrankungen evaluiert. Dabei zeigte sich, dass vor allem weibliche Studentinnen, welche mindestens fünf Mal pro Woche ein Frühstück zu sich nahmen, ein 32% geringes Auftreten von primären Kopfschmerzen hatten verglichen mit anderen weiblichen Studienteilnehmerinnen, welche <1x pro Woche ein Frühstück zu sich nahmen (32). Als Grund für die Korrelation des Frühstückskonsums mit der Minderung der Migräneinzidenz wird eine, durch die Nahrungsaufnahme bedingte, Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindendachse und dadurch bedingte Minderung des Cortisol- und Adrenalinspiegels diskutiert (32). Einen erheblichen Einfluss auf das Krankheitsbild der Migräne hat der Fastenmonat Ramadan. Hierbei ist es den Gläubigen untersagt von Sonnenaufgang bis Sonnenuntergang flüssige oder feste Nahrung zu sich zu nehmen. Zu den dadurch bedingten möglichen Folgen zählen Dehydratation, Koffeinentzug und Schlafrythmusveränderungen. Dies führt unter anderem zu einer Zunahme der Migränefrequenz und Steigerung der Intensität der Migräne bei Patient*innen in dieser Zeit (33).

Allgemein gilt für Migränepatient*innen die Vermeidung des Konsums von Lebensmitteln mit hohem glykämischen Index, da es im Rahmen der Nahrungszufuhr, nach einem initialen Anstieg des Blutzuckers, zu einem starken Blutzuckerabfall kommt, wodurch eine Migräneattacke induziert werden kann. Zudem stehen diverse Nahrungsmittel im Verdacht Migräneanfälle auszulösen. Dazu zählen unter anderem Schokolade und Käse wie auch Zitrusfrüchte und Nüsse (34).

Bezogen auf den Body-Mass-Index zeigt sich sowohl bei Frauen mit einem BMI unter 23 kg/m² als auch bei jenen mit einem BMI von 35 kg/m² oder mehr ein erhöhtes Risiko für eine hohe Migränefrequenz (35). Die Zunahme sowohl der Migränefrequenz als auch der Intensität bei adipösen Migränepatient*innen wird

auf einen, im Rahmen der Adipositas, persistierenden geringgradigen Inflammationszustand sowie die irreguläre hypothalamische Funktion zurückgeführt (36). Weiters konnte in Bezug auf die Körperzusammensetzung, bei übergewichtigen und adipösen Frauen, eine Zunahme des Migränerisikos bei Abnahme der fettfreien Körpermasse festgestellt werden. Die fettfreie Masse besteht neben Knochen, Blut und inneren Organen vor allem aus der Skelettmuskulatur (37).

2) Sport

Intensives Laufen oder das Fahren am Ergometer können einen Migräneanfall auslösen. Schwer einzuschätzen ist hierbei jedoch ob es sich um eine durch Sport ausgelöste Migräneattacke oder um einen primären Anstrengungskopfschmerz handelt (38). Als möglichen Grund für die Migräne induzierende Wirkung von Sport werden, durch eine anaerobe Stoffwechsellage bedingte, erhöhte Lactat Spiegel sowie ein Anstieg des „Calcitonin gene-related peptide“, welches neben seiner vasodilatierende Wirkung auch an der Schmerzweiterleitung beteiligt ist, diskutiert (38).

Insgesamt weisen Personengruppen mit geringer körperlicher Aktivität eine höhere Prävalenz von Kopfschmerzen auf. Diese Schlussfolgerung geht aus den Daten der „HUNT2-Studie“ (39) mit 46 648 Teilnehmer*innen hervor. Darin evaluierte man die Korrelation von körperlicher Aktivität und der Manifestation von Migräne und anderen Kopfschmerzformen. Klar ist jedoch nicht ob eine geringe körperliche Aktivität zu einer Zunahme der Migränefälle führt oder ob die Migräne ursächlich für die geringere körperliche Aktivität unter Betroffenen ist (39).

3) Stress

Stress ist der am häufigsten genannte Auslöser von Kopfschmerzen (40). Er induziert im Körper eine Erhöhung des Sympathikotonus und die Ausschüttung von Stresshormonen wie Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol. Dadurch kommt es kurzfristig zu einer außerordentlichen Leistungsfähigkeit des Körpers. Stressoren können hierbei sowohl physischer als auch psychischer Natur sein. Neben der körperlichen Reaktion spielt das subjektive Stressempfinden und der Umgang mit der Stresssituation eine wesentliche Rolle (40).

Die Ursache für den migräneinduzierenden Effekt von Stress wird in der Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren sowie in der, besonders durch chronischen Stress verursachten, Störung der Allostasemechanismen des Gehirns vermutet (41). Migränepatient*innen zeigen, verglichen mit einer Kontrollgruppe, eine deutlich höhere Schmerzreaktion und Sympatikusaktivierung bei Stress (40). Eine Zunahme von Stress kann in den Folgetagen zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Migräneattacke führen (42). Ebenso kann eine deutliche Stressreduktion innerhalb von 24 Stunden am darauffolgenden Tag das Risiko für eine Migräne anheben. Diese drastische Stressverminderung wird als „let down“-Effekt bezeichnet und ist möglicherweise durch einen Glukokortikoidabfall bei Reduktion von Stress bedingt. Doch nicht nur der Stress per se, sondern auch die damit einhergehenden Lebensstilmodifikationen wie der Verzicht auf Mahlzeiten oder Schlafstörungen können begünstigend auf eine Migräneattacke wirken (43).

Stress stellt nicht nur, wie bereits erwähnt, einen Trigger der Migräne dar, sondern spielt auch eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Chronifizierung von Kopfschmerzen. Im Rahmen diverser Studien konnten multiple außergewöhnlich stressintensive Ereignisse im Jahr vor Chronifizierungsbeginn des Kopfschmerzes bei Patient*innen ermittelt werden. Ebenso gibt es eine positive Korrelation zwischen der Anzahl an Kopfschmerztagen und der erlebten Stressintensität (40).

4) Schlafverhaltensänderungen

Der Schlaf hat sowohl eine protektive als auch eine lindernde Wirkung auf die Migräne. Wesentlich hierfür sind die Schlafdauer sowie die Qualität des Schlafes (44). Veränderungen oder Störungen des Schlafes sowie des Schlafrhythmus sind häufig genannten Auslösern von Migräneattacken. Dazu zählen unter anderem die Insomnie, das Restless-leg Syndrom so wie die obstruktive Schlafapnoe.

Umgekehrt kann jedoch auch die Migräne ursächlich für eine Schlafstörung sein (31). Als potentielle Ursache für die bidirektionale Beziehung zwischen Migräne und der Insomnie wird eine Dysfunktion des Hypothalamus sowie des Hirnstamms vermutet, welche bei beiden Krankheitsbildern vorliegt. Diese Strukturen sind sowohl am Schlaf-Wach-Rhythmus als auch an der Schmerzweiterleitung und -modulation beteiligt. In Bezug auf das Restless leg Syndrom und dessen positiver Assoziation zur Migräne wird als Ursache eine Form der dopaminergen

Dysfunktion, welche im Rahmen beider Erkrankungen auftritt, in Erwägung gezogen (45). Der Einfluss unregelmäßiger Schlafenszeiten, zu langen Schlafens sowie Schlafentzug auf die Chronifizierung der Migräne ist Gegenstand aktueller Forschungen (44).

5) Hormone und das Geschlecht

Vor Beginn der Pubertät zeigt sich zwischen den Geschlechtern, bezogen auf die Prävalenz der Migräne, kein wesentlicher Unterschied. Mit dem Eintritt in die Pubertät weichen die Prävalenzzahlen jedoch deutlich auseinander. Frauen sind dann bis zu dreimal häufiger von Migräne betroffen als Männer. Als Grund für den Geschlechterunterschied werden, neben geschlechtsspezifischen Differenzen in Bezug auf Hirnstrukturen und Schmerzverarbeitung, Veränderungen im Hormonhaushalt der Frauen vermutet die im Rahmen des weiblichen Zyklus auftreten.

Bei geschlechtsreifen Migränepatientinnen stellt die perimenstruelle Periode jene Zyklusphase mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine Migräneattacke dar. Als Grund hierfür wird die „estrogen withdrawal hypothesis“ genannt. Dabei wird angenommen, dass ein Abfall des Östrogenspiegels vor dem Einsetzen der Menstruationsblutung die Migräne triggert. Der resultierende Östrogenmangel führt zu einer erhöhten Prostaglandinsensitivität und zu einer vermehrten Freisetzung diverser Neuropeptide, welche eine neurogene Entzündung hervorrufen.

Perimenopausal kommt es zu einer Abnahme der Eierstockfunktion und zu Veränderungen des Östrogenhaushaltes. Die stark fluktuierenden Hormonspiegel führen zu Symptomen wie Kopfschmerz, Flush, verminderter Libido und Schlafstörungen. Bezogen auf die Migräne zeigt sich in dieser Phase, verglichen mit der anschließenden Menopause, eine deutlich höhere Kopfschmerzfrequenz. In der Menopause zeigt sich bedingt durch die stetig niedrigen Östrogenlevels eine verminderte Migränefrequenz und –intensität. Ebenso liegt die Prävalenz der Migräne deutlich niedrig als in der geschlechtsreifen Phase (46).

In Bezug auf die auf diverse Migränecharakteristika zeigt sich bei Frauen, verglichen mit männlichen Migränepatienten, ein häufigeres Auftreten von Begleitsymptomen im Rahmen eines Migräneanfalls. Ebenso wird eine längere Anfallsdauer von weiblichen Migränepatientinnen angegeben (47).

Bei Mann-zu-Frau transsexuellen Personen, welche eine antiandrogen- und östrogenhaltig Behandlung durchführten, liegt die Migräneprävalenz in einem ähnlich hohen Bereich verglichen mit genetisch weiblichen Personen (48).

7) Licht, Lärm und Gerüche

Visuelle Stimuli wie flackendes oder blendendes Licht können eine Migräneattacke triggern. Zudem können Lärm oder Gerüche wie Nagellack oder Benzin einen Anfall begünstigen (42).

8) Alkohol, Kaffee und Rauchen

Sowohl der Spannungskopfschmerz als auch die Migräne können durch Alkohol ausgelöst werden (49). Hierbei können sowohl Ethanol als auch dem alkoholischen Getränk zugeführte Stoffe als Trigger fungieren (50).

Migränepatient*innen geben häufiger einen geringen Konsum oder kompletten Verzicht auf Alkohol an im Vergleich zur restlichen Allgemeinbevölkerung. Als Grund hierfür werden schlechte Erfahrungen der Patient*innen mit Alkohol als Trigger ihrer Migräne vermutet (49). In einer von Shuai Yuan et al. (50) durchgeführten randomisierten Studie zeigte sich hingegen eine inverse Assoziation zwischen dem Konsum von Alkohol und dem Auftreten von Migräneattacken. Demnach führt ein vermehrter Alkoholkonsum zu einer Senkung des Migränerisikos. Zurückgeführt werden kann dies, den Autor*innen zufolge, womöglich auf die stressmindernde Wirkung des Alkohols, sowie auf die Erhöhung der Toleranzschwelle für Kopfschmerzen bei Konsument*innen. Hinsichtlich dem Konsums von Kaffee zeigt sich eine Assoziation zwischen moderatem Kaffeekonsum und einem geringeren Migränerisiko, wobei die konsumierte Menge hierbei entscheidend ist, denn zu hohe Mengen an Koffein können auch als Auslöser einer Migräne fungieren. Der Konsum von über fünf koffeinhaltigen Getränken löst demnach potentiell eine Migräneattacke aus. Ebenfalls begünstigend auf die Migräne wirkt das Rauchen. Der Grund hierfür ist das in den Zigaretten enthaltene Nikotin, welches über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn gelangt wo es zur Modulation von Hormonen und vaskulären Mechanismen führt (50).

3.1.1.4 Komorbiditäten

Es gibt zahlreiche Komorbiditäten, die mit Migräne in Verbindung stehen. Dazu zählen unter anderem diverse neurologische Erkrankungen wie beispielsweise die Epilepsie sowie kardiovaskuläre Krankheiten wie etwa der Herzinfarkt und der Schlaganfall. Komorbiditäten zu erkennen und zu verstehen ist ein wesentlicher Bestandteil des Migränemanagements. Dadurch können Diagnose- und Therapiestrategien verbessert werden und die, mit der Migräne einhergehende, Krankheitslast vermindert werden. Zudem kann die Behandlung der Migräne selbst zu einer Beeinflussung der Komorbiditäten führen. In Bezug auf die Migränezfrequenz zeigt sich häufig eine positive Korrelation mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komorbiditäten (51). Betrachtet man beispielsweise die Prävalenz einer komorbiden Depression im Rahmen einer Migräneerkrankung, zeigt sich, dass diese doppelt so hoch ist bei der chronischen Migräne verglichen mit der episodischen Form (52). Zudem zeigt sich oft ein positiver Zusammenhang zwischen der Kopfschmerzintensität bei Migräne und der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Komorbiditäten (51).

3.1.2 Psychische Dimension

3.1.2.1 Psychiatrische Komorbiditäten

Diverse psychiatrische Erkrankungen können im Rahmen einer Migräne als Komorbidität vorliegen. Dazu zählen unter anderem schwere depressive Episoden, bipolare Störungen sowie Angststörungen (53).

Die psychiatrischen Komorbiditäten zu erkennen und zu behandeln ist von großer Wichtigkeit, da diese unbehandelt zu einer Chronifizierung der Migräne beitragen können. Ebenso können aus der fehlenden Behandlung eine erhöhte Migräne bedingte funktionelle Beeinträchtigung sowie eine Lebensqualitätsminderung für die Patient*innen resultieren (54).

Im Rahmen der „Migraine in America Symptoms and Treatment Study“ (51) zeigte sich, dass Migränepatient*innen bis zu dreimal häufiger unter Depression und Angststörungen leiden verglichen mit migränefreien Vergleichspersonen (51). Dabei treten sowohl Angststörungen als auch Depressionen häufiger im Rahmen der chronischen Migräne auf als bei einer episodischen Migräne (55). Zudem

besteht für Migränepatient*innen mit Aura ein höheres Risiko für psychiatrische Komorbiditäten verglichen mit jenen ohne Aura (56).

Das gleichzeitige oder getrennte Vorliegen einer komorbiden Depression und Angststörung beeinflusst die, anhand des MIDAS Fragebogen evaluierte, Migräne bedingte funktionelle Beeinträchtigung negativ (55). Zudem zeigt sich eine erhöhte Kopfschmerzfrequenz sowie eine erhöhte Kopfschmerzintensität bei gleichzeitigem Vorliegen einer Depression und Angststörung bei Migränepatient*innen (57). Hinsichtlich der Akuttherapie und Therapietoleranz kommt es, bei gleichzeitigem Vorliegen einer komorbiden Angststörung sowie Depression, zu einer Verminderung der Wirksamkeit und Toleranz (58). Betrachtet man die Gesundheitsausgaben von Migräniker*innen zeigen sich deutlich höhere Ausgaben bei Migränepatient*innen mit Depression als bei jenen ohne Depression. Zurückgeführt werden kann dies unter anderem auf die höhere Anzahl an Arztbesuchen, Hospitalisierungen und den vermehrten Bedarf verschreibungspflichtiger Medikamente bei Migränepatient*innen mit komorbider Depression (59).

Als Grund für das gemeinsame Vorliegen von Migräne und psychiatrischen Erkrankungen werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert. Einerseits könnte der wiederholt auftretende Schmerz im Rahmen der Migräne, bei Patient*innen zu einer Erwartungsangst und dem Gefühl von Kontrollverlust führen, welcher letztendlich in einer Depression resultiert. Im Gegensatz zu diesem unidirektionalen Beziehungsmodell könnten andererseits aber auch gemeinsame ätiologische Faktoren oder ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen der Migräne und psychiatrischen Erkrankungen vorliegen (56). In Hinblick auf schwere Depressionen zeigt sich nicht nur ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Migränepatient*innen, sondern auch ein dreimal höheres Risiko für schwer depressive Patient*innen eine Migräne zu entwickeln. Dies suggeriert einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen der schweren Depression und der Migräne (60). Darüber hinaus zeigen sich bei Personen mit Migräne und gleichzeitig vorliegender schwerer Depression eine höhere Frequenz des Kopfschmerzes sowie eine subjektiv stärker Lebens Einschränkung durch diesen. Auch das Suizidversuchsrisiko ist bei Migränepatient*innen mit depressiver Symptomatik erhöht. Eine ebenso bedeutende Komorbidität der Migräne stellt die Gruppe der Angststörungen dar. Hierzu zählen unter anderem die

Panikstörungen, phobischen Störungen sowie die generalisierten Angststörung. Hinsichtlich der Kopfschmerzfrequenz und der Prävalenz einer Angststörung bei Migränepatient*innen zeigt sich ein positiver Zusammenhang (61). Leiden Migränepatient*innen an einer komorbiden Angststörung ist deren Wahrscheinlichkeit zusätzlich an einer schweren depressiven Episode zu erkranken deutlich erhöht (62). Das Vermeidungsverhaltens sowohl im Rahmen einer Migräneerkrankung als auch einer phobischen Störung zeigen sich gewisse Überschneidungen. Dies führte zur Einführung des Begriffs Cephalalgiaphobie (61). Darunter versteht man die antizipatorische Angst vor Kopfschmerzen und deren auslösenden Faktoren bei Migräniker*innen (56). Die Cephalalgiaphobie stellt möglicherweise einen Risikofaktor für die Chronifizierung der Migräne sowie der Entwicklung eines „Medication overuse headache“ dar. Patient*innen mit bipolarer Störung weisen eine erhöhte Migräneprävalenz auf, wobei diese beim Typ 2 der bipolaren Erkrankung höher ist verglichen mit dem Typ 1 (61). Migränepatient*innen mit Aura leiden dreimal häufiger an einer bipolaren Störung als die Allgemeinbevölkerung. Hinsichtlich der Charakteristika beider Krankheitsbilder zeigen sich Übereinstimmung bezüglich einer Verschlechterung bei Stress, sowie einer Assoziation mit einer positiven Familienanamnese für affektive Störungen (54).

3.1.2.2 Persönlichkeitszüge

Persönlichkeitszüge, Verhaltens- und Denkweisen und deren Einfluss auf die Migräne sind Kern aktueller Forschungen. Ob psychologische Veränderungen die Migräne auslösen, beziehungsweise verschlimmern, oder ob im Gegensatz dazu die Migräne diesen vorausgeht ist nicht ausreichend geklärt. Vermutet wird eine wechselseitige Beziehung (63).

Der Begriff „Persönlichkeit“ weist keine einheitliche Definition auf, beschreibt jedoch die Summe der Charaktereigenschaft einer Person sowie deren innere Ordnung (64). In Bezug auf die Migräne wird häufig über das Vorliegen einer spezifischen Migränepersönlichkeit diskutiert. Charakterisiert sei diese dabei durch Persönlichkeitsmerkmale wie Inflexibilität, Perfektionismus und Voreingenommenheit (63). Aktuell gibt es hierfür jedoch keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege (64). Vielmehr gib es einzelne Eigenschaften oder Verhaltensweisen die bei Migränepatient*innen überproportional häufig auftreten.

Hierbei zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung und der Migräneintensität (64). Unter anderem treten ängstliche und katastrophisierende Denkweisen bei Migränepatient*innen häufiger auf verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Diese Assoziation ist bei der chronischen Migräne deutlich stärker ausgeprägt als bei der episodischen Migräne (63). Zudem zeigen Migränepatient*innen in aktuellen Forschungen erhöhte Neurotizismuswerte, jedoch ist die bislang vorhandene Datenlage, sowie die Beurteilung der klinischen Relevanz inkonsistent (64).

Ein Grund für die oft widersprüchlichen Daten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Migräne und der Persönlichkeit von Patient*innen liegt in der variierenden Wahl der Studienpopulation. Demnach zeigen Migränepatient*innen in Kopfschmerzkliniken ausgeprägtere Psychopathologien verglichen mit Betroffenen welche im Rahmen eines Screening-Verfahren identifiziert wurden. Zudem hat die Spezifität der Migränediagnose im Rahmen der Studie einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome der Studie (64).

3.1.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität & Lebensbeeinträchtigung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist definiert als ein subjektives, multidimensionales Konstrukt (65). Sie stellt eine Teilmenge der allgemeinen Lebensqualität dar (66). Zur Anwendung kommt die gesundheitsbezogene Lebensqualität häufig als Zielgröße zur Evaluierung von Krankheits- und Therapiefolgen (65).

Zur Erfassung der gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt es unterschiedliche Messinstrumente. Der "Short Form 36" (SF-36) Fragebogen ist eines davon und dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ohne Fokussierung auf eine spezifische Krankheit. Im Rahmen von 36 Fragen werden dabei Informationen zu acht Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewonnen. Dazu zählen die Vitalität, die körperliche und soziale Funktionsfähigkeit sowie die allgemeine und psychische Gesundheit und die emotionale und körperliche Rollenfunktion. Bei der Auswertung ist zu berücksichtigen, dass es nicht ein einziges allumfassendes Endergebnis gibt, sondern zwei verschiedene Werte welche einerseits den psychischen und, andererseits den physischen Zustand wiedergeben (67). Im Gegensatz zum SF-

36 Fragebogen erhebt der „migränespezifische Lebensqualitätsfragebogen“ (MSQ 2.1) den spezifischen migränebedingten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (68).

Im Allgemeinen geben Migränepatient*innen unabhängig vom Migräne Subtyp eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität an verglichen mit migränefreien Personen (69). Dabei zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Schmerzintensität sowie Häufigkeit von Migräneattacken (70). Weiters ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Migräniker*innen bei Vorliegen einer komorbiden Depression und/oder Angststörung stärker vermindert verglichen mit Migränepatient*innen ohne jene Komorbiditäten (58). In Bezug auf die Migränetherapie kann eine prophylaktische Migränebehandlung, durch Minderung von Frequenz, Dauer und Stärke der Migräneattacken, sowie einer Verringerung des Bedarfs an Gesundheitsressourcen und einer damit verbundenen Kosteneinsparung, zu einer Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen (71).

Zur Evaluierung der kopfschmerzbedingten Lebensbeeinträchtigung von Patient*innen eignen sich das „Migraine Disability Assessment“ (MIDAS) sowie der „Headache Impact Test-6“ (HIT-6). Der MIDAS-Fragebogen erfasst dabei die kopfschmerzbedingten funktionellen Einschränkungen hinsichtlich des Berufslebens, des Haushalts sowie von Freizeitaktivitäten (72). Die Schweregradeinteilung (I-IV) und das damit einhergehende Maß der Beeinträchtigung der Patient*innen erfolgen durch Ermittlung der Summe von Tagen, bezogen auf die vorausgegangenen drei Monate, an welchen die Person eine migränebedingte Einschränkung im Alltag erfahren hat (72). Im Rahmen des HIT-6 werden die Auswirkungen des Kopfschmerzes auf das Leben von Betroffenen erfasst. Hinsichtlich des Frageninhalts können dabei zwei Einflussbereiche des Kopfschmerzes unterschieden werden. Einerseits der Einfluss der Schmerzen selbst und andererseits dessen Auswirkungen auf die Psyche der Patient*innen (73).

Verglichen mit Patient*innen welche unter einer episodischen Migräneform leiden, zeigen chronische Migränepatient*innen, gemessen anhand des MIDAS-Fragebogen, eine deutlich stärkere kopfschmerzbedingte Lebenseinschränkung. Zudem zeigt sich im Geschlechtervergleich bei Personen mit chronischer Migräne,

bei weiblichen Migräniker*innen eine höhere Lebenseinschränkung durch den Kopfschmerz (74).

3.1.2.4 Psychische (In-) Flexibilität

Sowohl die Erlebensvermeidung als auch die Akzeptanz sind Teil der psychischen (In-) Flexibilität. Diese Begriffe werden teilweise auch synonym verwendet (75).

Unter der schmerzbezogenen Erlebensvermeidung versteht man die Bemühungen Schmerzerleben jeglicher Art zu vermeiden, beziehungsweise zu kontrollieren.

Dies umfasst sowohl Verhaltensweisen als auch Kognitionen und Emotionen.

Kurzfristig kann dieses Vermeidungsverhalten entlastend wirken, langfristig birgt es jedoch negative Folgen, aufgrund der fehlenden situationsabhängigen Verhaltensadaptation (75).

Die Akzeptanz, als Teil der psychischen Flexibilität, umfasst die Bereitschaft aversive Ereignisse und Gefühle zu akzeptieren und das eigene Verhalten und Handeln, entsprechend der individuellen Werte, situationsabhängig anzupassen (75). Sie ist Teil einer adaptiven Schmerzantwort. In Bezug auf die Migräne zeigt sich eine stärkere Assoziation zwischen der Schmerzakzeptanz und der kopfschmerzbedingten Einschränkung als zwischen der Einschränkung und der Kopfschmerzfrequenz oder –intensität. Eine geringere Kopfschmerzakzeptanz geht demnach mit einer stärkeren Beeinträchtigung durch die Migräne einher (53). In Bezug auf die Kopfschmerzintensität bei Migräne, zeigt sich ein negativer Zusammenhang mit der psychischen Flexibilität. Zurückgeführt werden kann dies womöglich auf den starken Einfluss der psychischen Flexibilität auf die subjektive Schmerzwahrnehmung und die erlebte schmerzbedingte Lebenseinschränkung (76).

Die Akzeptanz – und Commitment-Therapie dient der Förderung von psychischer Flexibilität und findet häufig Anwendung in der Therapie von chronischen Schmerzpatient*innen. Auch in Bezug auf chronische Kopfschmerzerkrankungen zeigen sich durch diese Therapieform signifikante Verbesserungen, jedoch Bedarf es hier noch weiterer Forschung (76).

3.1.3 Soziale Dimension

3.1.3.1 Beziehungen & Familie

Die Migräne hat häufig diverse negative Auswirkungen auf die Patient*innen selbst, deren Familienmitglieder sowie das gemeinsame Familienleben (77). Im Vergleich zwischen Migräniker*innen mit episodischer oder chronischer Migräne geben letztere nahezu dreimal so häufig an, dass ihre früheren oder aktuellen Beziehungen durch den Kopfschmerz beeinflusst sind (77). Auch in Bezug auf den Kinderwunsch kann die Migräne einen wesentlichen Einflussfaktor darstellen. Chronische Migränepatient*innen entscheiden sich nämlich, verglichen mit episodischen Migränepatient*innen, mehr als dreimal so häufig gegen (weitere) eigene Kinder oder verschieben den Kinderwunsch in die Zukunft (77). Hinsichtlich ihrer Kinder haben Migränepatient*innen teilweise das Gefühl, aufgrund der Erkrankung, vermindert an deren Leben teilhaben zu können. Zudem komme es häufiger zu Streitigkeiten mit ihren Kindern. Vor allem Frauen sind oftmals der Auffassung, dass sie durch die Abwesenheit der Erkrankung ein besserer Elternteil sein könnten (78). Auch migränefreien Kindern zufolge, welche gemeinsam in einem Haushalt mit Migräniker*innen wohnen, hat die Migräne einen erheblichen Einfluss auf ihr Leben. Die Einflussbereiche umfassen dabei die elterliche Unterstützung, die Teilnahme an Schul- und Freizeitaktivitäten, sowie die Eltern-Kind Beziehung (79).

3.1.3.2 Arbeitsplatz & Produktivität

Die Migräne hat einen ausgeprägten Einfluss auf das Berufsleben erkrankter Personen. Was die Produktivität am Arbeitsplatz anbelangt, zeigt sich eine Minderung dieser nicht nur zum Zeitpunkt der Migräneattacken, sondern auch an kopfschmerzfreen Tagen. Als Grund für die Produktivitätsminderung werden Schmerzen, kognitive Einschränkungen, wie Konzentrationsschwäche oder Vergesslichkeit, sowie Photo- und Phonophobie genannt. Auch die mit Migräne häufig einhergehenden Komorbiditäten wie Angststörungen und Depression, können die Effektivität am Arbeitsplatz zusätzlich einschränken. Die migränebedingte Produktivitätsminderung zeigt einen positiven Zusammenhang mit der Kopfschmerzfrequenz (80). Ebenso korreliert die Migränefrequenz positiv mit der Auslastung am Arbeitsplatz (81).

Ein Drittel aller Migräniker*innen gibt an, durch ihre Erkrankung bereits einen Nachteil im Berufsleben erfahren zu haben. Hiervon sind chronische Migränepatient*innen beinahe dreimal so häufig betroffen, verglichen mit episodischen Migränepatient*innen. Zu den am häufigsten angegebenen negativen Folgen der Migräne am Arbeitsplatz zählen migränebedingte verminderte Arbeitsfähigkeit, die krankheitsbedingte Wahl eines weniger anspruchsvollen Arbeitsplatzes und das Gefühl Kolleg*innen zur Last zu fallen (77). Nur ungefähr die Hälfte der Migränepatient*innen fühlt sich am eigenen Arbeitsplatz ausreichend unterstützt. Als Grund hierfür wird ein mangelndes Verständnis der Kolleg*innen bezüglich der Migräne und ihrer Folgen, sowie eine unzureichende Unterstützung der Betroffenen genannt (80).

Aus wirtschaftlicher Sicht führen migränebedingte Abwesenheiten und Präsentismus zu jährlichen Kosten im Milliardenbereich in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika (81). Unter Präsentismus versteht man das Ausüben beruflicher Tätigkeiten bei gleichzeitig bestehender Kopfschmerzepisode (82).

3.1.3.3 Zeitverlust in Beruf, Schule und Haushalt

Berufstätige Personen fallen, aufgrund von Migräne, durchschnittlich einen Tag pro Monat an ihrem Arbeitsplatz aus. Im Vergleich dazu verzeichnet man durchschnittlich einen verlorenen Arbeitstag innerhalb von drei Monaten, bei Personen welche unter Spannungskopfschmerzen leiden (83).

Betreffend den Haushalt haben Migränepatient*innen häufig das Gefühl ihren Aufgaben im Haushalt, aufgrund ihrer Erkrankung, nur in vermindertem Maß nachkommen zu können. An nahezu zwei Tagen pro Monat bei weiblichen Migräne Betroffenen, sowie einem Tag pro Monat bei männlichen Patienten kann der Hausarbeit migränebedingt nicht nachgegangen werden. Im Vergleich dazu liegt dieser Durchschnittswert bei beiden Geschlechtern mit Spannungskopfschmerzen bei einem Tag (83).

Auf den schulischen Alltag von Schüler*innen haben Kopfschmerzen allgemein ebenso einen bedeutenden Einfluss. Im Rahmen der von Philipp et al. (84) durchgeführten Studie zeigte sich, dass innerhalb eines Zeitraums von vier Wochen jede sechste Schülerin sowie jeder sechste Schüler mindestens einen Tag aufgrund von Kopfschmerzen der Schule fernblieben. Zudem verließen im

selben Zeitraum mehr als 10% der Schüler*innen mindestens einmal die Schule frühzeitig, aufgrund von Kopfschmerzen (84).

3.1.3.4 Sozioökonomischer Status

Der sozioökonomische Status stellt einen multidimensionalen Index, bestehend aus den Variablen Einkommen, Ausbildungsgrad und beruflicher Status dar (85). Häufig wird im Rahmen von Studien, welche den Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und Kopfschmerzen evaluieren, jedoch ein einzelner Parameter wie beispielweise das Einkommen stellvertretend für den sozioökonomischen Status herangezogen (86).

Hinsichtlich der Evaluierung des Sozioökonomischen Status gibt es einige Limitationen. Die Aktualität sowie die Zuverlässigkeit der Angaben sind teils mangelhaft und beziehen das Umfeld der Teilnehmer*innen unzureichend ein. In Bezug auf die Validität der Angaben kann es beispielsweise bei der Offenlegung von Einkommensdaten, aufgrund von Zurückhaltung bei den Teilnehmer*innen, zu Verzerrungen der Daten kommen (85).

Im Vergleich zwischen Migränepatient*innen mit episodischer oder chronischer Migräne, weisen Chroniker*innen einen deutlich geringeren sozioökonomischen Status auf (87). Hinsichtlich des Haushaltseinkommens zeigt sich eine Prävalenzabnahme der chronischen Migräne mit zunehmenden Haushaltseinkommen. Hierbei spielt die migränebedingte Arbeitslosigkeit oder Arbeitsunfähigkeit bei chronischen Migräniker*innen eine wesentliche Rolle und beeinflusst das Haushaltsbudget negativ (74). Bezüglich des Bildungsniveaus findet man eine höhere Migräneprävalenz, sowie ein erhöhtes Chronifizierungsrisiko von Kopfschmerzen in Bevölkerungsschichten mit geringerem Bildungsniveau (88). Zurückzuführen ist dies unter anderem auf das teils inadäquate Schmerzmanagement bei geringer gebildeten Personen (89). Es gibt unterschiedliche Theorien bezüglich des Zusammenhangs von sozioökonomischen Status und der Migräne. Im Rahmen der „Social-Causation Hypothese“ wird davon ausgegangen, dass Faktoren welche mit einem geringeren sozioökonomischen Status in Beziehung stehen, für das vermehrte Auftreten der Krankheit verantwortlich sind. Im Gegensatz dazu steht die „Social Selection Theorie“, welche annimmt, dass die Erkrankung selbst zu geringerer Bildung und

Einkommen führt und folglich ursächlich für den geringeren sozioökonomischen Status ist (86).

Einen möglichen Grund für die allgemeine positive Korrelation von niedrigem sozioökonomischem Status mit Schmerzerkrankungen könnten mögliche schlechtere Schmerzbewältigungsstrategien bei geringer gebildeten Menschen darstellen. Diese würden sich, im Gegensatz zu höher gebildeten Patient*innen, gelegentlich weniger gut im Gesundheitswesen zurechtfinden und manchmal eher auf eine passive Copingstrategie setzen wie zum Beispiel Hoffen. Ebenso arbeiten sozioökonomisch benachteiligte Personen häufiger in Berufen, welche nur eine geringe Arbeitsautonomie und Abwechslung im Berufsalltag mit sich bringen, wodurch auch die Zahl der Schmerzerkrankten beeinflusst wird (85).

3.1.3.5 Stigma

Stigma stellt einen soziokulturellen Prozess dar, der zu einer Stereotypisierung und Diskriminierung von Personen, beispielweise aufgrund von einer Erkrankung, führt. Dies kann wiederum zu einer Verminderung der Lebensqualität, sowie zu Verlust von Arbeit und sozialen Kontakten führen (90). Die Migräne ist eine besonders stigmatisierte Erkrankung verglichen mit anderen neurologischen Krankheitsbildern. Migräne wird von Außenstehenden oftmals als einfacher Kopfschmerz abgetan. Betroffene haben mit Vorurteilen zu kämpfen, sie würden die Erkrankung als Ausrede verwenden, um bestimmten Aktivitäten fernbleiben zu können oder in Bezug auf ihre Symptomatik zu übertreiben. In Bezug auf das Arbeitsleben sind viele Menschen der Meinung, dass die Migräne als solche kein adäquater Grund für das Fernbleiben der Arbeit ist. Dies führt teils dazu, dass Patient*innen ihrem Arbeitgeber den tatsächlichen Grund für ihr Abwesenheit am Arbeitsplatz nicht nennen oder trotz der Migräneattacke in der Arbeit erscheinen (80). In den Medien wird Migräne immer wieder als eine Erkrankung der Frau dargestellt. Beispielsweise porträtieren Frauen auf Webseiten pharmazeutischer Unternehmen viermal so häufig eine unter migräneleidende Person wie Männer. Diese Stereotypisierung kann wiederum zu einer verzögerten Diagnosestellung der Migräne bei Männern führen (91).

3.1.4 Medikamentöse Behandlungsstrategien

3.1.4.1 Akutmedikation

Die Akutmedikation der Migräne umfasst Analgetika, Triptane, Gepante sowie Ditane. Mutterkornalkaloide werden nur mehr in Ausnahmefällen eingesetzt, unter anderem aufgrund ihrer vergleichsweise schlechten Wirkung und Verträglichkeit (92). Allgemein gilt in Bezug auf die Akutmedikation der Migräne, dass diese möglichst bald bei Auftreten einer Migräneattacke eingenommen werden soll. Zudem ist eine individuell Anpassung der Therapie an die Patient*innen indiziert (93).

Analgetika

Nicht-Opioid-Analgetika wie Acetylsalicylsäure und Ibuprofen sind zwei, die im Rahmen einer akuten Migräneattacke verwendet werden, Medikamente. (92) Sie werden bei leichten bis mittelschweren Kopfschmerzen als Erstlinientherapie eingesetzt (94). Auf die Anwendung von Opioid-Analgetika zur akuten Migränetherapie soll verzichtet werden (92). In Bezug auf die Applikationsform empfiehlt sich eine perorale Einnahme der Medikation in Form einer Brausetablette. Dadurch wird der gelöste Wirkstoff schneller resorbiert und eine rasche Schmerzlinderung erzielt. Ebenso einhergehend damit ist eine bessere Verträglichkeit, aufgrund einer ausbleibenden hohen punktuellen Wirkstoffkonzentration an der Magenschleimhaut (92).

Triptane

Triptane kommen bei mittelschweren bis schweren Migräneattacken zum Einsatz, wenn eine bereits eingeleitete Therapie mit Analgetika keine suffiziente Wirkung zeigt. Zu den Vertretern der Gruppe der Triptane zählen Zolmitriptan, Eletriptan, Rizatriptan und Sumatriptan. Die meisten dieser Wirkstoffe werden per oral verabreicht, wobei teils auch eine nasale oder subkutane Applikation möglich ist (92). Bei den Triptanen handelt es sich um 5-HT_{1B/1D}- Agonisten mit teilweise vorhandener Affinität für den 5-HT_{1F} Rezeptor. Sie führen zu einer Vasokonstriktion meningealer und cranialer Blutgefäße sowie zu einer Hemmung der trigeminalen Aktivität und Neurotransmitterausschüttung (94). Hinsichtlich der Anwendung, sollen Triptane möglichst früh in der Migräneattacke eingenommen werden, da sie dadurch besser wirken als zu einem späteren Zeitpunkt (92).

Zudem soll auf eine Anwendung der Triptane während der Auraphase verzichtet werden und bei mangelnder Triptanwirkung ein kurzwirksames NSAR zusätzlich eingenommen werden (95).

Gepante

Bei den Gepanten handelt es sich um Calcitonin-gene-related peptide Rezeptor-Antagonisten. Zu den Vertretern dieser Wirkstoffklasse zählen Rimegepant, Atogepant und Ubrogapant. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind Atogepant als Migräneprophylaktikum, Ubrogapant als Migräneakutmedikation und Rimegepant sowohl zur Akuttherapie als auch als Prophylaktikum bei der Migräne zugelassen (96). Im Gegensatz dazu war bis 2022 in Europa lediglich das Rimegepant als Akutmedikament und Prophylaktikum der Migräne zugelassen (92). Seit August 2023 hat nun auch das Atogepant zur Migräneprophylaxe bei Patient*innen mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat eine Zulassung von der EMA erhalten (97). Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus, kommt es zu einer Bindung der Rezeptor Antagonisten an die Calcitonin-gene-related peptide Rezeptoren, wodurch das Calcitonin gene related peptide nicht mehr an den Rezeptor binden kann und dadurch seine gefäßerweiternde und neuroinflammatorische Wirkung, im Rahmen der Migräne, nicht ausüben kann (96).

Ditane

Lasmiditan ist ein 5-HT_{1F} Rezeptorantagonist, welcher sowohl zentral als auch peripher wirkt und zur akuten Behandlung einer Migräneattacke angewendet wird. Die Einnahme von Lasmiditan erfolgt peroral. Nach der Einnahme des Arzneimittels darf, aufgrund potentieller zentralnervöser Nebenwirkungen, in den darauffolgenden acht Stunden kein Fahrzeug in Betrieb genommen werden (92). Vorteil des Lasmiditans im Vergleich zu den Triptanen ist dessen Einsetzbarkeit bei Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren (98).

3.1.4.2 Medikamentöse Prophylaxe

Eine medikamentöse Migräneprophylaxe ist unter anderem bei insuffizienter Wirksamkeit der Akutmedikamente, hohem migränebedingtem Leidendruck sowie Lebensqualitätsminderung aufgrund der Migräne indiziert. Ziel der

prophylaktischen Therapie ist eine Reduktion von Häufigkeit, Dauer und Intensität der Migräneattacken. Eine ausreichende Wirksamkeit des Prophylaktikums ist gegeben bei Reduktion der Migränehäufigkeit um mindestens 50% bei episodischer Migräne und mindestens 30% bei chronischer Migräne (92).

Bei der Wahl eines Medikamentes zur Migräneprophylaxe müssen Faktoren wie die Verfügbarkeit, Wirkung und Verträglichkeit sowie die Präferenz der Migränepatient*innen berücksichtigt werden.(93) Hinsichtlich der Medikamenteneinnahme soll eine einschleichende Dosierung der Medikamente erfolgen und von den Patient*innen ein Kopfschmerztagebuch, zur Evaluierung des Therapieerfolges, geführt werden. Wirkstoffe mit hoher Evidenz bezüglich ihrer Wirksamkeit zur Prävention von Migräneattacken, stellen die Betablocker Propanolol und Metoprolol, der Kalziumkanalblocker Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Topiramal und Valproinsäure (nur off-label anwendbar) dar. Bei Vorliegen einer Migräne mit komorbider Depression oder Angststörung wird zur Migräneprophylaxe mit Amitriptylin geraten. Wichtig ist zu bedenken, dass nicht alle Prophylaktika in jedem Land zugelassen sind. Ebenso zählen monoklonale Antikörper gegen das Calcitonin-gene-related peptide selbst beziehungsweise dessen Rezeptor zur Gruppe jener Migräneprophylaktika mit hoher Evidenz (92). Die Antikörper hemmen hierbei CGRP vermittelte gefäßerweiternde und neuroinflammative Prozesse, welche im Rahmen der Migräne auftreten (99). Zu den Vertretern dieser Wirkstoffklasse zählen Erenumab, Eptinezumab, Galcanezumab und Fremanezumab. Diese werden parenteral als intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht (100).

Zu den Migräneprophylaktika mit geringer Evidenz zählt unter anderem das Magnesium. Dieses weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf und findet häufig Anwendung bei Patient*innen, welche eine Behandlung mit zugelassenen prophylaktischen Migränemedikamenten ablehnen. Dennoch ist die Datenlage aktuell unschlüssig und es Bedarf weitere Forschung in diesem Bereich. Die soeben erwähnten Medikamente können sowohl im Rahmen der prophylaktischen Behandlung einer episodischen sowie einer chronischen Migräne verwendet werden. Im Gegensatz dazu wird das Onabotulinumtoxin A lediglich in der Prävention von chronischer Migräne eingesetzt. Das Botulinumtoxin muss hierfür alle drei Monate in die Haut injiziert werden und eine Evaluierung der Therapieerfolgs findet nach zwei bis drei Behandlungszyklen statt (92).

Um eine Besserung des prophylaktischen Erfolgs zu erzielen, empfiehlt es sich medikamentöse und nicht-medikamentöse Präventionsmaßnahmen zu kombinieren. Regelmäßigem Ausdauersport sowie dem praktizieren unterschiedlicher Entspannungstechniken, soll neben der Einnahme von Prophylaktika nachgegangen werden (92).

3.1.4.3 Medikamenteninduzierter Kopfschmerz

Der medikamenteninduzierte Kopfschmerz ist definiert als sekundärer Kopfschmerz, welcher an mehr als 15 Tagen pro Monat bei primären Kopfschmerzpatient*innen auftritt und auf einen Übergebrauch von Schmerzmedikamenten, über eine Dauer von mehr als drei Monaten, zurückzuführen ist. 1-2% der Allgemeinbevölkerung in Europa leiden unter einem medikamenteninduzierten Kopfschmerz, wobei der Anteil an weiblichen Patientinnen deutlich überwiegt (101). Die häufigste zugrundeliegende primäre Kopfschmerzerkrankung stellt die Migräne dar, gefolgt vom Spannungskopfschmerz (102). Den potentesten Risikofaktor für die Entwicklung eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes stellt das Vorliegen einer Kopfschmerzfrequenz von 7-14 Tagen dar. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen, körperliche Inaktivität sowie der regelmäßige Gebrauch von Tranquilizern (103). In Bezug auf die Schmerzmedikation weisen Triptane und Opioide die größte Gefahr für einen medikamenteninduzierten Kopfschmerz auf (102).

Einen entscheidenden Faktor in der Prävention des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes stellt die Edukation der Kopfschmerzpatient*innen dar. Deshalb sollen Personen mit einer primären Kopfschmerzerkrankung frühzeitig über die richtige Einnahmemenge von Medikamenten und die Folgen von Medikamentenübergebrauch informiert werden. Zudem empfiehlt sich für Patient*innen die eigenständige Dokumentation des Schmerzmittelkonsums anhand eines Tagebuchs (102). In einer von Lai et al. (104) durchgeführten Studie zeigte sich, dass Studienteilnehmer*innen nach Aufklärung, hinsichtlich der Risiken für einen medikamenteninduzierten Kopfschmerzes, eine hohe Bereitschaft für eine adäquate Anpassung ihres Schmerzmittelkonsums zur Prävention dieser sekundären Kopfschmerzform, aufwiesen. Ebenso befürworteten viele Teilnehmer*innen Warnhinweise bezüglich des

medikamenteninduzierten Kopfschmerzes auf den Verpackungen für Schmerzmittel (104).

Die Therapie des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes umfasst eine Reduktion der Schmerzmitteleinnahme mit oder ohne Einnahme von Migräneprophylaktika als Begleitmedikation (102). Die reine Beratung von Betroffenen, hinsichtlich der Medikamentenkonsumentreduktion, kann bei Personen mit Triptan-Übergebrauch ohne psychiatrische Komorbiditäten bereits eine effektive initiale Therapiestrategie darstellen (101).

3.1.5 Nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien

3.1.5.1 Lifestyle-Modifikation

Ernährung

Ernährung spielt eine zentrale Rolle bei der Migräne. Der Konsum bestimmter Lebensmittel kann Studien zufolge sowohl als Trigger der Migräne fungieren, als auch Zeichen für eine vorliegende Prodromalphase sein. In Bezug auf die Migränebehandlung werden diverse Diäten, hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Migräne, diskutiert. Dabei werden Eliminationsdiäten, bei welchen auf bestimmte Lebensmittelinhaltsstoffe verzichtet wird, und Diäten, welche hohe Mengen spezieller Inhaltsstoffe beinhalten, unterschieden (105). Hinsichtlich der Aufnahme essentieller Fettsäuren im Zuge der Migränebehandlung, geht aus der Studie von Ramsden et al. (106) hervor, dass eine Omega 3 reiche Ernährung mit oder ohne zusätzlicher Reduktion der Omega 6 Zufuhr, zu einer signifikanten Reduktion der Dauer, Frequenz sowie Intensität des Migränekopfschmerzes führt. Grund hierfür ist die Funktion von Omega 3 und Omega 6 Fettsäuren als Vorstufen bioaktiver Lipidmediatoren. Diese sind an der Schmerzregulation und CGRP Freisetzung beteiligt und dadurch ein wesentlicher Teil der Migränepathogenese. Da die beiden essentiellen Fettsäuren Omega 3 und Omega 6 nicht vom Körper selbst hergestellt werden können, sondern über die Nahrung zugeführt werden müssen, kann folglich auch die Menge bioaktiver Lipidmediatoren über die Ernährung moduliert werden. Dadurch kann Einfluss auf die Migräne genommen werden (106).

Eine weitere Ernährungsform, die in Zusammenhang mit der Migräne steht ist die ketogene Diät. Diese Diät stellt eine fettreiche und kohlenhydratarme Ernährungsform dar, mit dem Ziel den Körper in eine ketogene Stoffwechsellage

zu bringen (107). Dies führt wiederum zu einer verminderten Neuroinflammation sowie zu einer Reduktion der neuronalen Erregbarkeit und wirkt sich dadurch positiv auf die Migräne aus (108). Die Einhaltung einer ketogenen Diät sollte dabei nur unter Supervision erfolgen und individuell an die jeweilige Person angepasst werden. Die Nebenwirkungen dieser Diätform reichen von Hypoglykämie und gastrointestinalen Beschwerden hin zu Nierensteinen und Wachstumsstörungen (107). In der von Di Lorenzo et al. (109) durchgeführten Studie zeigte die strikte Einhaltung einer „very low-calorie ketogenic diet“, über die Dauer eines Monats bei übergewichtigen Patient*innen, eine signifikante Verbesserung der Migräne, bezogen auf die Häufigkeit und Dauer der Migräneattacken (109). Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse bedarf es noch weiterer, größer angelegter Studien bis eine konkrete Empfehlung für eine Migränediät gegeben werden kann (105).

Körperliche Aktivität

Diverse Studien zeigen eine, durch unterschiedliche Sportarten und -programme erzielte, Minderung der Häufigkeit und Intensität von Migräneattacken sowie eine Reduktion der krankheitsbedingten Medikamenteneinnahme. Der Grund für den positiven Effekt von Sport auf Migräne könnte unter anderem in dem, durch körperliche Aktivität, erhöhten Beta-Endorphin Level liegen. Diese endogenen Opiode binden prä- und postsynaptisch an die Opioid Rezeptoren und bewirken damit eine Schmerzlinderung. Ebenso könnte auch die, durch Sport bedingte, Regulation des Gefäßtonus einen positiven Einfluss auf die Migräne haben (38). Auch bei Patient*innen mit medikamentöser Migränebehandlung zeigt körperliche Aktivität einen zusätzlichen positiven Effekt. Beispielsweise führt aerober Sport als Ergänzung zur prophylaktischen Therapie mit Amitriptylin bei Patient*innen mit chronischer Migräne zu einer größeren Reduktion von Frequenz, Intensität sowie Dauer der Migräne verglichen mit einer alleinigen Amitriptylin-Behandlung (110). Hinsichtlich der migränebedingten Einschränkung im Leben von Betroffenen zeigt die von Domingues et al. (111) durchgeführte Studie, einen inversen Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Ausübung von Sport und der funktionellen Lebensbeeinträchtigung, gemessen anhand des MIDAS (111). Im Vergleich zwischen aerobem Sport und Krafttraining zeigt letzteres, in Bezug auf die Minderung der Migränehäufigkeit, eine höhere Wirksamkeit. Bezüglich des

Krafttrainingsaufbaus werden für den Beginn zwei bis drei Sätze mit 12-15 Wiederholung empfohlen, mit 50% der Maximalkraft. Zudem sollen aktive Regenerationstage eingehalten werden, an welchen Übungen mit geringerer Intensität durchgeführt werden (112).

Schlafverhalten

Nicht erholsamer Schlaf sowie schlechte Angewohnheiten was das Schlafverhalten betrifft, zeigen eine hohe Prävalenz bei chronischen Kopfschmerzpatient*innen (113). In einer von Calhoun et al.(114) durchgeführten Studie konnte mittels Veränderungen des Schlafverhaltens, eine Umkehrung der chronischen Migräne zurück zu einer episodischen Migräne bei einigen weiblichen Probandinnen erzielt werden. Die Schlafverhaltensänderungen umfassten hierbei unter anderem das Vermeiden von Schlafen am Nachmittag, sowie den Verzicht auf Lesen, Fernsehen oder Musik hören im Bett und zudem die täglichen Einhaltung von acht Stunden im Bett (114). Ebenso wird eine Abklärung der Kopfschmerzpatient*innen hinsichtlich einer eventuell vorliegenden Schlafapnoe, als Ursache für die Störung des Schlafes, empfohlen (105).

Kopfschmerztagebuch

Das Führen eines Kopfschmerztagebuchs kann sowohl die Diagnosestellung als auch den Therapieverlauf, sowie die Arzt-Patient*innen Kommunikation positiv beeinflussen. Im Rahmen der Tagebuchführung sollen neben der Kopfschmerzfrequenz und -intensität auch die Attackendauer, sowie die Schmerzmitteleinnahme und die funktionelle migränebedingte Einschränkung notiert werden. Zudem können potentielle Trigger festgehalten werden (105).

Trigger Management

Von einer kompletten Vermeidung aller potentiellen Triggerfaktoren wird abgeraten, aufgrund mangelnder Evidenz dafür und einer möglichen Verstärkung der Krankheitslast, durch das permanente Vermeidungsverhalten (115). Vielmehr wird zu einem Trigger Management geraten. Dies umfasst sowohl die Meidung sowie die bewusste Exposition mit einzelnen Migräneauslösern. Demnach soll primär eine gezielte stufenweise Konfrontation mit Migränetriggern, zur Desensibilisierung, durchgeführt werden und eine konkrete Vermeidung

einzelner Migräneauslösern nur in Einzelfällen erwogen werden soll. Durch die direkte Konfrontation lernen die Patient*innen mit den Triggern umzugehen und es kommt zur Habituation (116).

3.1.5.2 Akupunktur

In Bezug auf die Anwendung von Akupunktur in Zusammenhang mit Kopfschmerzen ist die Datenlage inkonklusiv (92).

In der von Linde et al. (117) veröffentlichten randomisierten Kontrollstudie wurde die Wirksamkeit der Akupunktur zur Minderung von mittel bis schweren Kopfschmerzen überprüft. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen der Verum- und Scheinakupunktur, bezogen auf die Wirksamkeit. Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch eine ausgeprägte Effektivität beider Akupunkturvarianten verglichen mit der Kontrollgruppe, welche keine Akupunktur erhielten (117). Im Vergleich dazu zeigt die von Zhao et al. (118) veröffentlichte Studie einen signifikanten Unterschied zwischen der Verum-Akupunkturgruppe, der Scheinakupunkturgruppe und der Kontrollgruppe, bezogen auf die Fähigkeit der Frequenzminderung von Migräneattacken. Dabei weist die Verum-Akupunktur eine signifikant höhere Frequenzminderung der Migräne im Gegensatz sowohl zur Scheinakupunktur als auch zur Kontrollgruppe auf (118).

3.1.5.3 Neurostimulation

Die Neurostimulation lässt sich unterteilen in invasive und nicht-invasive Verfahren. Nichtinvasive neuromodulierende Verfahren können primär transkutane oder transkranielle Nerven stimulieren. Aufgrund teils fehlender, beziehungsweise teilweise mangelhafter, vorliegender Studien ist der Einsatz von nicht invasiven neurostimulierenden Verfahren zur Migräneprophylaxe oder Akuttherapie kritisch zu hinterfragen. Die invasive Neurostimulation darf, im Gegensatz zur nicht invasiven Form, nur bei einer chronischen Migräne mit Therapieresistenz in speziellen Versorgungseinrichtungen erwogen werden (92).

3.1.5.4 Entspannungsverfahren/Biofeedback/kognitive Verhaltenstherapie

Zu den verhaltenstherapeutischen Interventionen zählen Entspannungstechniken, das Biofeedback und die kognitive Verhaltenstherapie (119). Die Kombination von medikamentöser Migränetherapie mit verhaltenstherapeutischen Strategien stellt die wirkungsvollste Form der Migränebehandlung dar (120).

Die Entspannungsverfahren spielen vorwiegend in der prophylaktischen Migränetherapie eine wichtige Rolle. Das Entspannungstraining kann dabei unterschiedliche Übungen zur Modulation der Muskelspannung sowie meditative Techniken umfassen. Eine häufig angewendete Entspannungstechnik stellt die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen dar, im Rahmen welcher es zu einer An- und Entspannung einzelner Muskelgruppen kommt. Dies soll eine Senkung der erhöhten Vigilanz und eine indirekte Erhöhung der Schmerztoleranz bewirken. Bezüglich des Einsatzes der Progressiven Muskelrelaxation bei Migräne bedarf es jedoch noch weiterer Forschung, da bislang nur wenige Studien diesbezüglich vorliegen (92).

Eines der Biofeedbackverfahren mit der höchsten Effektivität stellt das Vasokonstriktionstraining dar. Dabei wird eine willentliche Konstriktion der Temporalarterien mittels Kognition und Imagination erlernt. Zeigt sich hierbei innerhalb der ersten zehn Therapiesitzungen kein Effekt, ist das Verfahren bei den jeweiligen Patient*innen als unwirksam anzusehen (92). Diese Biofeedbackvariante und das sogenannte Schmerzbewältigungstraining können als einzige Verfahren im Rahmen der Migräneakuttherapie eingesetzt werden (120).

Hinsichtlich der kognitiven Verhaltenstherapie gehen Vertreter*innen von einem Einfluss individueller Erfahrungen und Einstellungen, sowie körperlicher und genetischer Faktoren auf die Gesundheit aus. Die Therapieansätze berücksichtigen daher den biopsychosozialen Krankheitsmechanismus und zielen auf eine Förderung der Selbstwirksamkeit und des Kontrollerlebens bei Patient*innen ab (92). Neben der Psychoedukation umfasst die kognitive Verhaltenstherapie unter anderem eine Stärkung der Selbstwahrnehmung sowie eine Verbesserung dysfunktionaler Stressbewältigungsmechanismen. Eine Erweiterung der kognitiven Verhaltenstherapie stellt die Akzeptanz- und Commitmenttherapie dar (120).

3.1.5.5 Edukation von Migränepatient*innen und deren Umfeld

Patientenedukation

Die Beratung von Migränepatient*innen hinsichtlich ihrer Migräneerkrankung kann bereits eine Reduktion der Migränefrequenz sowie der kopfschmerzbedingten Einschränkungen bewirken (120). Im Mittelpunkt der Beratung steht die

Informationsvermittlung. Zu den möglichen Edukationsformen zählen unter anderem die Bibliothherapie, Triggeranalyse sowie die klassische Informierung über Ursache und Therapieoptionen (92).

Arbeitsplatzverbesserungen

Um Migränepatient*innen im Berufsalltag optimal zu unterstützen, gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Zum einen können Fortbildungsmöglichkeiten zum Thema Migräne am Arbeitsplatz angeboten werden, mit dem Ziel Bewusstsein für das Thema und Unterstützung für Betroffene zu schaffen. Zum anderen können Programme etabliert werden, welche neben einer allgemeinen Wissensvermittlung zu diesem Thema, die Möglichkeit für Mitarbeiter*innen bieten, sich auf das Vorliegen einer Migräne abklären zu lassen und jenen Betroffenen ein Migränemanagementprogramm anzubieten. In verschiedenen Studien zeigte sich durch derartige Programme bereits ein Rückgang an Abwesenheiten und eine Zunahme der Produktivität, an durch die Migräne beeinträchtigten Arbeitstagen. Bezüglich des Arbeitsplatzes sollte drauf geachtet werden, dass dieser möglichst viel Tageslicht abbekommt und geräuscharm ist. Zudem sollen regelmäßige Pausen eingehalten werden und zu lange Arbeitszeiten sowie eine übermäßige Arbeitsbelastung vermieden werden.(80) Es gilt die Allgemeinbildung zum Thema Migräne zu stärken sowie die Forschung auf diesem Gebiet voranzutreiben. Darüber hinaus bedarf es Veränderungen auf Gesetzesebene, um Betroffene optimal zu unterstützen und Zugang zu medizinischer Hilfe zu ermöglichen (80).

Destigmatisierung der Migräne

Um eine Destigmatisierung der Migräne zu erreichen gibt es diverse Möglichkeiten. Erstmals muss das Krankheitsbild der Migräne klar und einheitlich definiert werden. Ebenso sollen Begriffe wie „migraine headache“ vermieden werden, um den Kopfschmerz nicht als alleiniges Merkmal hervorzuheben und dadurch vermehrt den Symptomenkomplex, den die Migräne darstellt, zu beleuchten. In Bezug auf das gegenseitige Verständnis kann auch der zwischenmenschliche Austausch, über soziale Medien oder im Rahmen von Veranstaltungen, einen positiven Einfluss auf die Destigmatisierung haben (91).

3.2 Andere primäre Kopfschmerzerkrankungen mit chronischer Verlaufsform

Heutzutage erfolgt eine Einteilung der Kopfschmerzerkrankungen entsprechend der ICHD-3 Kriterien in primäre und sekundäre Kopfschmerzerkrankungen. Dabei zeigen unter anderem einige der primären Kopfschmerzerkrankungen eine (zusätzliche) chronische Verlaufsform, einschließlich der bereits erläuterten chronischen Migräne (12).

Der Begriff „primärer chronischer täglicher Kopfschmerz“ wurde von Stephen D. Silberstein und Richard B. Lipton formuliert und umfasst primäre Kopfschmerzerkrankungen die an mindestens 15 Tagen im Monat auftreten über die Dauer von mindestens 3 Monate ohne eine organische Ursache (15). Dazu zählen die chronische Migräne, die chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp, die Hemicrania continua sowie der neu aufgetretene täglich anhaltende Kopfschmerz (14). Beim primär chronischen täglichen Kopfschmerz handelt es sich, wie bereits erwähnt, um keine offiziell anerkannte Diagnose seitens der ICHD, sondern um einen, erstmals 1994 von Silberstein und Lipton, erwähnten Begriff, welcher jene vier Kopfschmerzerkrankungen einer gemeinsamen Gruppe zuordnet (15).

3.2.1 Spannungskopfschmerzen

Spannungskopfschmerzen stellen die weltweit häufigste neurologische Erkrankung dar (121). Im Jahr 2017 litten Schätzungen zufolge 2.33 Milliarden Menschen an Kopfschmerzen vom Spannungstyp (122). Dabei zeigt sich bis zum 40. Lebensjahr eine stetige Zunahme der Prävalenz mit anschließender Prävalenzabnahme. Im Geschlechtervergleich leiden Frauen, ebenso wie bei der Migräne, häufiger an Kopfschmerzen vom Spannungstyp, jedoch ist das Geschlechterverhältnis weniger stark ausgeprägt wie bei der Migräne und liegt bei 1,2:1 (121). Die globale Prävalenz der chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp liegt aktuell bei zirka 2-3% (123).

Gemessen an den „Lebensjahren mit Behinderung“ (YLDs), führten die Kopfschmerzen vom Spannungstyp 2017 mit weltweit 7,1 Millionen YLDs, verglichen mit der Migräne, deren YLDs im selben Jahr bei 47,2 Millionen lagen, zu einer deutlich geringeren Krankheitslast (121).

Charakterisiert ist die Erkrankung durch wiederkehrende meist bilaterale Kopfschmerzen von geringer bis mittlerer Intensität mit ziehender oder drückender Schmerzqualität (12). Verglichen mit der Migräne und den trigemino-autonomen Kopfschmerzen treten bei den Kopfschmerzen vom Spannungstyp keine Begleitsymptome wie Photo-/Phonophobie oder Lakrimation auf (121). Zudem führt normale körperliche Anstrengung bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp zu keiner Intensivierung des Kopfschmerzes wie unter anderem bei der Migräne (123). Je nach Kopfschmerzfrequenz unterscheidet man, entsprechende der ICHD-3, einen chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp (CTTH) und einen episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp (ETTH), wobei letzterer wiederum in einen selten auftretenden und einen häufig auftretenden Kopfschmerz vom Spannungstyp unterteilt wird. Innerhalb der drei kopfschmerzfrequenzabhängigen Kategorien kann man zudem jeweils Kopfschmerzen vom Spannungstyp mit oder ohne perikranieller Empfindlichkeit unterscheiden (12).

Bislang wurden noch keine spezifischen, für die Kopfschmerzen vom Spannungstyp ursächlichen, Gene identifiziert (121). Es zeigt sich jedoch ein dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten Grades von Patient*innen mit Spannungskopfschmerzen (124). Potentielle Risikofaktoren für Kopfschmerzen vom Spannungstyp stellen junges Lebensalter, weibliches Geschlecht sowie kurze Schlafperioden dar. Auffallend ist, dass die individuelle Bildungsstufe positiv mit der Prävalenz des episodischen Spannungskopfschmerzes assoziiert ist jedoch ein negativer Zusammenhang zur chronischen Form der Kopfschmerzen vom Spannungstyp besteht. Hinsichtlich der Komorbiditäten von Spannungskopfschmerzen zeigt sich, dass Schlafstörungen, Angststörungen, Depressionen häufiger bei Personen mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp auftreten, verglichen mit kopfschmerzfremen Vergleichspopulationen. Ebenso liegt ein positiver Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Kopfschmerzen vom Spannungstyp und der Frequenz von komorbiden Schmerzen im Nacken- und unteren Rückenbereich. In Bezug auf ihr Verhalten greifen Personen mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp, insbesondere jene vom chronischen Typ, häufiger auf maladaptive Bewältigungsstrategien wie Vermeidungsverhalten oder Katastrophisierung zurück, verglichen mit einer kopfschmerzfremen Kontrollpopulation. Zudem können

Veränderungen des Schlafverhaltens beispielsweise durch Schichtarbeit und die Minderung der Schlafdauer und/oder Schlafqualität die Chronifizierung eines Spannungskopfschmerzes begünstigen (121).

Hinsichtlich des Einflusses von Spannungskopfschmerzen auf das Berufsleben zeigt sich, dass Präsentismus bei Spannungskopfschmerzpatient*innen, durch eine verringerte Konzentrations – und Koordinationsfähigkeit, zu einer Produktivitätsminderung am Arbeitsplatz führt. Zudem kann das regelmäßige Ausübung beruflicher Tätigkeiten anstelle von Erholungsmaßnahmen während der Kopfschmerzepisode zu einer Erhöhung der Spannungskopfschmerzfrequenz führen. Zurückzuführen ist dies womöglich auf eine maximale Steigerung der perikraniellen Muskelanspannung infolge der Berufsausübung in der Kopfschmerzphase und der mangelnde Entspannung und Regenerationsfähigkeit der perikraniellen Muskulatur (82).

Zur symptomatischen Akutbehandlung des Spannungskopfschmerzes wird die per orale Einnahme von Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder NSARs wie Ibuprofen empfohlen. Zur Steigerung der Wirksamkeit der Akutmediation kann Koffein zum Analgetikum kombiniert werden. Die Kombination soll jedoch nur bei unzureichender Wirksamkeit der Analgetika alleine in Betracht gezogen werden (123). Der Effekt basiert vermutlich auf der durch Koffein gesteigerten Absorption der Analgetika im Magen und dem daraus resultierenden gesteigerten antinozizeptiven Effekt. Anders wie bei der Migräne zeigen Triptane keine Symptomlinderung bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Bei Patienten mit häufig und chronisch auftretenden Kopfschmerzen vom Spannungstyp wird allgemein eine prophylaktische Therapie empfohlen (121).

Je nach Betroffenheit der Patient*innen ist eine nicht medikamentöse Therapie alleine oder eine Kombination mit Medikamenten indiziert. Zu den nicht medikamentösen Behandlungsmaßnahmen zählt die Ausübung allgemeiner gesundheitsfördernder Lebensstilmaßnahmen wie beispielsweise die ausreichende Flüssigkeitszufuhr und das Pflegen einer guten Schlafhygiene, sowie die Anwendung unterschiedlicher physiotherapeutischer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Ebenso zeigt die Ausübung von Kraftsport sowie aeroben Ausdauertraining einen positiven Effekt auf die Minderung der Häufigkeit von Spannungskopfschmerzen. Hinsichtlich der medikamentösen

Therapie stehen weitere unterschiedliche Wirkstoffe zur Auswahl wie das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin, das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin und das SSNRI Venlafaxin. Dabei ist zu beachten, dass lediglich Amitriptylin eine Zulassung zur Anwendung bei Spannungskopfschmerzen hat und die anderen Medikamente off-label verwendet werden (123).

3.2.2 Trigemino-autonome Kopfschmerzen

Diese Kopfschmerzerkrankungsgruppe ist charakterisiert durch unilaterale Schmerzen im Trigeminiusbereich, begleitet von ipsilateralen kranial autonomen Symptomen. In dieser Kopfschmerzklasse finden sich unter anderem die Clusterkopfschmerzen, die paroxysmale Hemicranie, die Hemicrania continua und kurz andauernde, unilaterale, neuralgiforme Kopfschmerzattacken wieder (12).

Clusterkopfschmerzen

Clusterkopfschmerzen stellen mit einem Anteil von über 90% die häufigste Form der trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen dar und können in eine chronische oder episodische Form unterteilt werden (125). Chronische Clusterkopfschmerzen müssen, neben der Erfüllung der allgemeinen ICHD-3 Kriterien für Clusterkopfschmerzen, für mindestens ein Jahr ohne oder mit Remissionsperioden von unter drei Monaten vorliegen (12).

Umgangssprachlich werden Clusterkopfschmerzen häufig auch als „Suicide Headache“ bezeichnet. Zurückzuführen ist dies auf das vermehrte Auftreten von Suizidgedanken und Suizidversuchen bei Clusterkopfschmerzpatient*innen bedingt durch die rezidivierenden besonders intensiven Kopfschmerzen (126). Weiters treten Clusterkopfschmerzattacken gehäuft in der Nacht auf, was bei Betroffenen oftmals zu Schlafschwierigkeiten sowie Angst vor dem zu Bett gehen führt (126). Überdies berichten viele Patient*innen, dass sie aufgrund ihrer Erkrankung über eine verminderte Fähigkeit alltägliche Aufgaben zu erledigen verfügen (127). Da Clusterkopfschmerzattacken eine relativ kurze Dauer haben, kommen in der Akuttherapie keine oralen Medikamente zum Einsatz. Stattdessen wird auf die Inhalation von hundertprozentigem Sauerstoff, die nasale Applikation von Sumatriptan oder Zolmitriptan sowie auf eine subkutane Injektion von Sumatriptan zur akuten Behandlung der Kopfschmerzen gesetzt. Bei Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen soll zudem stets eine prophylaktische

Therapie erfolgen (128). Hierfür stehen unter anderem die Wirkstoffe Verapamil und Lithium zur Verfügung (129).

Hemicrania continua

Bei der Hemicrania continua handelt es sich um einen unilateralen Kopfschmerz, welcher über mindestens drei Monate persistiert. Dabei kann die Kopfschmerzintensität rezidivierend exazerbieren und folglich zu einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Aktivität von Betroffenen führen. Begleitet ist der Kopfschmerz entweder von ipsilateral kranial autonomen Symptomen wie zum Beispiel Tränenfluss und konjunktivalen Injektionen oder von Gefühlen wie Unruhe und Agitiertheit. Zudem ist ein therapeutisches Ansprechen auf Indomethacin charakteristisch für die Hemicrania continua. Bei der Hemicrania continua unterscheidet man einen remittierenden und einen nicht remittierenden Subtyp abhängig davon ob schmerzfreie Intervalle von mindestens 24h innerhalb eines Jahres auftreten oder nicht (130).

Verglichen mit der chronischen Migräne, mit welcher Patient*innen einer Hemicrania continua häufig fehldiagnostiziert werden, persistieren die Kopfschmerzen bei einer Hemicrania continua bereits ab Erkrankungsbeginn, während jene bei einer Migräne meist initial episodisch auftreten und im Krankheitsverlauf in eine chronische Form übergehen (130).

3.2.3 Neu aufgetretene tägliche anhaltende Kopfschmerzen

Darunter versteht man Kopfschmerzen, welche seit dem erstmaligen plötzlichen Auftreten dauerhaft, über mindestens drei Monaten, persistieren. Diese Kopfschmerzform hat keine spezifischen Charakteristika und kann migränetypische und/oder spannungskopfschmerztypische Merkmale aufweisen (12). Der neu aufgetretene täglich anhaltende Kopfschmerz ist eine seltene Kopfschmerzerkrankung. Zu den Triggern dieser Kopfschmerzart zählen rezente Infektionen, stressreiche Ereignisse sowie unterschiedliche zervikale Faktoren. Hinsichtlich der Komorbiditäten zeigt sich insbesondere bei neu aufgetretenen täglich anhaltenden Kopfschmerzen mit migränetypischen Merkmalen ein gehäuftes Auftreten von Depressionen und Schmerzkatastrophisierung (131). Aufgrund der geringen Fallzahl von Patient*innen mit neu aufgetretenem täglich anhaltenden Kopfschmerzen gibt es nur wenig Evidenz für die Therapie dieser

Kopfschmerzform. Aktuell wird eine Therapie entsprechend den phänotypischen Merkmalen empfohlen. Dabei ist zu beachten, dass der neu aufgetretene täglich anhaltende Kopfschmerz häufig therapierefraktär ist und folglich trotz Therapie weiter persistieren kann (132).

4 Diskussion

Primäre Kopfschmerzerkrankungen (insbesondere bei chronischen Verläufen) prägen das Leben Betroffener auf biologischer, psychischer und sozialer Ebene. Eine besonders große Bedeutung hat hierbei die Migräne, welche aus bis zu vier Phasen besteht, die jeweils durch unterschiedliche Symptome charakterisiert sind. Auslöser der Migräneattacken sind diverse Trigger. Dazu zählen Stress, der Konsum von Genussmitteln sowie hormonelle Veränderungen. Letztere sind für die Prävalenzzunahme der Migräne bei Frauen ab der Pubertät mitverantwortlich. Insbesondere die chronische Migräne ist oft von anderen, teils psychiatrischen Erkrankungen, wie Depressionen und Angststörungen, begleitet. Diese zu erkennen und zu behandeln beeinflusst den Krankheitsverlauf der Migräne sowie die Lebensqualität betroffener Personen wesentlich. Hinsichtlich einer spezifischen Migränepersönlichkeit gibt es aktuell noch keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege. Es zeigt sich jedoch, dass ängstliche und katastrophisierende Denkweisen bei Migränepatient*innen deutlich häufiger auftreten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung.

Im Hinblick auf das Sozialleben der Patient*innen leidet sowohl das Familienleben als auch das Berufsleben unter den Auswirkungen der Migräne. Denn nicht nur die Produktivität am Arbeitsplatz sondern auch im Haushalt zeigt sich durch die Migräne oftmals deutlich vermindert. Zudem wird die Beziehung zur/zum Partner*In, zu den eigenen Kindern und zu Kolleg*innen durch die Erkrankung teils negativ beeinflusst.

In Bezug auf die medikamentöse Behandlung der Migräne stehen diverse Prophylaktika und Akuttherapeutika zur Verfügung. Dabei gilt es die Induktion eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Schmerzmedikamenten zu vermeiden. Wichtige präventive Faktoren stellen hierbei die Edukation der Patient*innen hinsichtlich dieser Kopfschmerzform sowie das Führen eines Schmerzmittelkonsumtagebuchs dar. Zu den nicht medikamentösen Behandlungsstrategien der Migräne zählen unterschiedliche Lebensstilveränderungen wie das Erlernen eines adäquaten Trigger-Managements sowie die Veränderung des Schlaf- und Ernährungsverhaltens. Zudem können insbesondere verhaltenstherapeutische Interventionen wie die Muskelrelaxation nach Jacobsen oder die kognitive Verhaltenstherapie die

medikamentöse Migränebehandlung, unter Berücksichtigung des biopsychosozialen Krankheitsmechanismus, optimal ergänzen.

Verglichen mit der Migräne zeigen Spannungskopfschmerzen eine deutlich höhere Prävalenz, gehen jedoch mit einer deutlich geringeren Krankheitslast einher. Die Kopfschmerzen vom Spannungstyp treten ebenso wie die Migräne vermehrt bei Frauen auf und können durch Schlafverhaltensänderungen begünstigt werden. Häufig wird, insbesondere von chronischen Spannungskopfschmerzpatient*innen auf maladaptive Bewältigungsstrategien wie Vermeidungsverhalten oder Katastrophisierung zurückgegriffen. Hinsichtlich der Therapie wird Patient*innen mit chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp zusätzlich zur Akuttherapie eine prophylaktische Therapie empfohlen. Je nach Betroffenheit der Patient*innen ist hierbei eine nicht-medikamentöse Therapie alleine oder in Kombination mit Medikamenten indiziert. Zu den nicht medikamentösen Behandlungsstrategien zählen dabei allgemeine gesundheitsfördernde Lebensstilmaßnahmen sowie physiotherapeutische und psychotherapeutische Maßnahmen.

Clusterkopfschmerzen, auch bekannt als „Suicide Headache“ aufgrund des vermehrte Auftreten von Suizidgedanken und Suizidversuchen bei Clusterkopfschmerzpatient*innen, treten gehäufte in der Nacht auf und führen dadurch oftmals zu Schlafschwierigkeiten sowie Angst vor dem zu Bett gehen. Die chronische Form persistiert über mindestens ein Jahr und bedarf einer prophylaktischen Therapie. Eine weitere trigemino-autonome Kopfschmerzform stellt die Hemicrania continua dar. Bei dieser persistieren die Kopfschmerzen anders als bei der chronischen Migräne bereits ab Erkrankungsbeginn.

Auch der neu aufgetretene täglich anhaltende Kopfschmerz persistiert nach einem erstmaligen plötzlichen auftreten und ist dabei getriggert durch rezente Infektionen oder stressreiche Ereignisse. Aufgrund der geringen Fallzahl von Patient*innen gibt es nur wenig Evidenz für die Therapie dieser Kopfschmerzform weshalb aktuell eine Therapie entsprechend phänotypischer Merkmale empfohlen wird.

Literaturverzeichnis

1. Engel GL. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Psychodynamic Psychiatry*. September 2012;40(3):377–96.
2. Egger J. Das biopsychosoziale Krankheitsmodell. Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit. *Psychol Med*. 1. Januar 2005;16:3–12.
3. Lane RD. Is it possible to bridge the Biopsychosocial and Biomedical models? *BioPsychoSocial Med*. Januar 2014;8(1):3.
4. Freudenreich O, Kontos N, Querques J. The Muddles of Medicine: A Practical, Clinical Addendum to the Biopsychosocial Model. *Psychosomatics*. September 2010;51(5):365–9.
5. Ghaemi SN. The rise and fall of the biopsychosocial model. *Br J Psychiatry*. Juli 2009;195(1):3–4.
6. Hatala AR. The Status of the “Biopsychosocial” Model in Health Psychology: Towards an Integrated Approach and a Critique of Cultural Conceptions. *OJMP*. 2012;01(04):51–62.
7. Smith RC. Making the biopsychosocial model more scientific—its general and specific models. *Social Science & Medicine*. März 2021;272:113568.
8. Van de Velde D, Eijkelkamp A, Peersman W, De Vriendt P. How Competent Are Healthcare Professionals in Working According to a Bio-Psycho-Social Model in Healthcare? The Current Status and Validation of a Scale. *PLoS ONE*. 18. Oktober 2016;11(10):e0164018.
9. Robbins MS. Diagnosis and Management of Headache: A Review. *JAMA*. 11. Mai 2021;325(18):1874–85.
10. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, u. a. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. Oktober 2020;396(10258):1204–22.
11. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, u. a. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. Dezember 2012;380(9859):2197–223.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 1. Januar 2018;38(1):1–211.
13. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *The American Journal of Medicine*. Januar 2018;131(1):17–24.

14. Robbins M, Lipton R. The Epidemiology of Primary Headache Disorders. *Semin Neurol.* April 2010;30(02):107–19.
15. Cuvellier JC. The classification of chronic daily headache in French children and adolescents: A comparison between the second edition of the International Classification of Headache Disorders and Silberstein-Lipton criteria. *NDT.* Mai 2008;263.
16. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM, u. a. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain.* Februar 2022;163(2):e293–309.
17. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators, Feigin VL, Vos T, Alahdab F, Amit AML, Bärnighausen TW, u. a. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990-2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol.* 1. Februar 2021;78(2):165.
18. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2017;57(1):109–25.
19. Kelman L. The Premonitory Symptoms (Prodrome): A Tertiary Care Study of 893 Migraineurs. *Headache.* Oktober 2004;44(9):865–72.
20. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, u. a. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology.* 25. März 2003;60(6):935–40.
21. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci.* 29. April 2015;35(17):6619–29.
22. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2018;58(S1):4–16.
23. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med.* 5. November 2020;383(19):1866–76.
24. Ganser B, Leis S. Ätiologie und Pathogenese der Migräne. *psychopraxis neuropraxis.* April 2020;23(2):76–81.
25. Bose P, Karsan N, Goadsby PJ. The Migraine Postdrome. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* August 2018;24(4):1023–31.
26. Ducros A. Genetics of migraine. *Revue Neurologique.* September 2021;177(7):801–8.
27. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *The Lancet Neurology.* Januar 2015;14(1):65–80.
28. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, u. a. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature genetics.* August 2016;48(8):856.

29. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, Grosberg BM, Buse DC. Methodological Issues in Studying Trigger Factors and Premonitory Features of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. November 2014;54(10):1661–9.
30. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. Mai 2007;27(5):394–402.
31. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, u. a. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 23. Februar 2022;12:800605.
32. Mansouri M, Sharifi F, Shokri A, Varmaghani M, Yaghubi H, Moghadas-Tabrizi Y, u. a. Breakfast consumption is inversely associated with primary headaches in university students: The MEPHASOUS study. *Complementary Therapies in Medicine*. März 2021;57:102663.
33. Al-Hashel JY, Abokalawa F, Toma R, Algubari A, Ahmed SF. Worsening of migraine headache with fasting Ramadan. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1. Oktober 2021;209:106899.
34. Finocchi C, Sivori G. Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurol Sci*. 1. Mai 2012;33(1):77–80.
35. Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Body Mass Index, Migraine, Migraine Frequency, and Migraine Features in Women. *Cephalalgia : an international journal of headache*. Februar 2009;29(2):269.
36. Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M, On behalf of the School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Association of diet and headache. *The Journal of Headache and Pain*. 14. November 2019;20(1):106.
37. Jahromi SR, Abolhasani M, Meysamie A, Togha M. The effect of body fat mass and fat free mass on migraine headache. *Iran J Neurol*. 2013;12(1):23–7.
38. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D, u. a. The association between migraine and physical exercise. *J Headache Pain*. 10. September 2018;19(1):83.
39. Varkey E, Hagen K, Zwart JA, Linde M. Physical Activity and Headache: Results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Cephalalgia*. Dezember 2008;28(12):1292–7.
40. Stubberud A, Buse DC, Kristoffersen ES, Linde M, Tronvik E. Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management. *J Headache Pain*. 20. Dezember 2021;22(1):155.
41. Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. Understanding Migraine through the Lens of Maladaptive Stress Responses: A Model Disease of Allostatic Load. *Neuron*. Januar 2012;73(2):219–34.

42. Peroutka SJ. What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. *Curr Pain Headache Rep.* 1. Oktober 2014;18(10):1–6.
43. Lipton RB, Buse DC, Hall CB, Tennen H, DeFreitas TA, Borkowski TM, u. a. Reduction in perceived stress as a migraine trigger: Testing the “let-down headache” hypothesis. *Neurology.* 4. April 2014;82(16):1395.
44. Waliszewska-Prosół M, Nowakowska-Kotas M, Chojdak-Łukasiewicz J, Budrewicz S. Migraine and Sleep—An Unexplained Association? *Int J Mol Sci.* 24. Mai 2021;22(11):5539.
45. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, u. a. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain.* 27. Oktober 2020;21(1):126.
46. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, Raffaelli B, u. a. Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain.* Dezember 2018;19(1):117.
47. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving Researchers a Headache – Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol.* 22. Oktober 2020;11:549038.
48. Pringsheim T, Gooren L. Migraine prevalence in male to female transsexuals on hormone therapy. *Neurology.* 10. August 2004;63(3):593–4.
49. Panconesi A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *J Headache Pain.* Februar 2008;9(1):19–27.
50. Yuan S, Daghlis I, Larsson SC. Alcohol, coffee consumption, and smoking in relation to migraine: a bidirectional Mendelian randomization study. *Pain.* Februar 2022;163(2):e342–8.
51. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, u. a. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain.* 2. März 2020;21(1):23.
52. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1. April 2010;81(4):428–32.
53. Seng EK, Kuka AJ, Mayson SJ, Smitherman TA, Buse DC. Acceptance, Psychiatric Symptoms and Migraine Disability: An Observational Study in a Headache Center. *Headache.* Juni 2018;58(6):859–72.
54. Minen MT, Dhaem OBD, Diest AKV, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, u. a. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. Juli 2016;87(7):741–9.

55. Lipton RB, Seng EK, Chu MK, Reed ML, Fanning KM, Adams AM, u. a. The Effect of Psychiatric Comorbidities on Headache-Related Disability in Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. September 2020;60(8):1683–96.
56. Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Revue Neurologique*. September 2021;177(7):821–6.
57. Oh K, Cho SJ, Chung YK, Kim JM, Chu MK. Combination of anxiety and depression is associated with an increased headache frequency in migraineurs: a population-based study. *BMC Neurol*. Dezember 2014;14(1):238.
58. Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: Influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain*. Dezember 2005;118(3):319–26.
59. Wu J, Davis-Ajami ML, Kevin Lu Z. Impact of Depression on Health and Medical Care Utilization and Expenses in US Adults With Migraine: A Retrospective Cross Sectional Study. *Headache*. Juli 2016;56(7):1147–60.
60. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 22. April 2003;60(8):1308–12.
61. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn JI, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T, u. a. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *The Journal of Headache and Pain*. 9. Mai 2019;20(1):51.
62. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric Comorbidity of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(9):1327–33.
63. Pistoia F, Salfi F, Saporito G, Ornello R, Frattale I, D'Aurizio G, u. a. Behavioral and psychological factors in individuals with migraine without psychiatric comorbidities. *The Journal of Headache and Pain*. 26. August 2022;23(1):110.
64. Stefan E, Gendolla A, Haag G, Jürgens TP, Kropp P, Reuter U. Die Migränepersönlichkeit: Mythen und Fakten. *Nervenheilkunde*. Februar 2022;41(01/02):42–54.
65. Ojelabi AO, Graham Y, Haighton C, Ling J. A systematic review of the application of Wilson and Cleary health-related quality of life model in chronic diseases. *Health Qual Life Outcomes*. Dezember 2017;15(1):241.
66. Lipton R, Liberman J, Kolodner K, Bigal M, Dowson A, Stewart W. Migraine Headache Disability and Health-Related Quality-of-life: A Population-Based Case-Control Study from England. *Cephalalgia*. Juli 2003;23(6):441–50.

67. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Medicine*. 1. Januar 2016;4:205031211667172.
68. Shibata M, Nakamura T, Ozeki A, Ueda K, Nichols RM. Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ) Version 2.1 Score Improvement in Japanese Patients with Episodic Migraine by Galcanezumab Treatment: Japan Phase 2 Study. *J Pain Res*. 31. Dezember 2020;13:3531–8.
69. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SMA, Picavet HSJ, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: The GEM study. *Neurology*. 12. September 2000;55(5):624–9.
70. R. P, S. C. N, S. H, K. R. Migraine Disability, Quality of Life, and Its Predictors. *Annals of Neurosciences*. Januar 2020;27(1):18–23.
71. Freitag FG. The cycle of migraine: Patients' quality of life during and between migraine attacks. *Clinical Therapeutics*. Mai 2007;29(5):939–49.
72. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 1. März 2001;56(Supplement 1):S20–8.
73. Malmberg-Ceder K, Haanpää M, Korhonen PE, Kautiainen H, Veromaa V, Soinila S. The role of psychosocial risk factors in the burden of headache. *JPR*. Mai 2019;Volume 12:1733–41.
74. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, u. a. Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. November 2012;52(10):1456–70.
75. Majeed R, Faust I, Hüppe M, Hermann C. Messung von schmerzbezogener Erlebensvermeidung: Analyse des Acceptance and Action Questionnaire-II-Pain bei Patienten mit chronischem Schmerz. *Schmerz*. Dezember 2021;35(6):401–11.
76. Foote HW, Hamer JD, Roland MM, Landy SR, Smitherman TA. Psychological flexibility in migraine: A study of pain acceptance and values-based action. *Cephalalgia*. April 2016;36(4):317–24.
77. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Murray S, Dumas PK, Adams AM, u. a. Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. September 2019;59(8):1286–99.
78. Lipton R, Bigal M, Kolodner K, Stewart W, Liberman J, Steiner T. The Family Impact of Migraine: Population-Based Studies in the USA and UK. *Cephalalgia*. Juli 2003;23(6):429–40.

79. Buse DC, Powers SW, Gelfand AA, VanderPluym JH, Fanning KM, Reed ML, u. a. Adolescent Perspectives on the Burden of a Parent's Migraine: Results from the CaMEO Study. *Headache*. April 2018;58(4):512–24.
80. Begasse de Dhaem O, Sakai F. Migraine in the workplace. *eNeurologicalSci*. 1. Juni 2022;27:100408.
81. Santos I s., Griep R h., Alves M g. m., Goulart A c., Lotufo P a., Barreto S m., u. a. Job stress is associated with migraine in current workers: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *European Journal of Pain*. Oktober 2014;18(9):1290–7.
82. Monzani L, Zurriaga R, Espí López GV. Anxiety and the severity of Tension-Type Headache mediate the relation between headache presenteeism and workers' productivity. Hadjikhani N, Herausgeber. *PLoS ONE*. 19. Juli 2018;13(7):e0201189.
83. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, u. a. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*. 2014;15(1):31.
84. Philipp J, Zeiler M, Wöber C, Wagner G, Karwautz AFK, Steiner TJ, u. a. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria – a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. *J Headache Pain*. 6. November 2019;20(1):101.
85. Poleshuck EL, Green CR. Socioeconomic disadvantage and pain. *Pain*. Juni 2008;136(3):235–8.
86. Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Associations of socioeconomic status with migraine and non-migraine headache. *Cephalalgia*. Januar 2012;32(2):159–70.
87. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, u. a. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. Juni 2015;35(7):563–78.
88. Chu MK, Kim DW, Kim BK, Kim JM, Jang TW, Park JW, u. a. Gender-specific influence of socioeconomic status on the prevalence of migraine and tension-type headache: the results from the Korean headache survey. *J Headache Pain*. Dezember 2013;14(1):82.
89. Jiménez-Trujillo I, López-de-Andrés A, del Barrio JL, Hernández-Barrera V, Valero-de-Bernabé M, Jiménez-García R. Gender Differences in the Prevalence and Characteristics of Pain in Spain: Report from a Population-Based Study. *Pain Medicine*. 1. Dezember 2019;20(12):2349–59.
90. Young WB, Park JE, Tian IX, Kempner J. The Stigma of Migraine. *PLoS One*. 16. Januar 2013;8(1):e54074.

91. Parikh SK, Young WB. Migraine: Stigma in Society. *Curr Pain Headache Rep.* 1. Januar 2019;23(1):1–6.
92. Diener HC, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. *Nervenheilkunde.* September 2018;37(10):689–715.
93. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, u. a. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet.* April 2021;397(10283):1505–18.
94. Schriever J, Bühlen M, Broich K. Aktueller Kenntnisstand und Entwicklungen in der akuten und prophylaktischen Therapie der Migräne. *Bundesgesundheitsbl.* 1. August 2014;57(8):974–82.
95. Diener HC, Gaul C. Medikamentöse Therapie der akuten Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. *Dtsch Med Wochenschr.* Juni 2023;148(11):678–84.
96. Ocheretyaner ER, Kofman M, Quattrocchi E. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists for the acute treatment of migraines in adults. *DIC.* 28. Oktober 2022;11:1–10.
97. Facharztmagazine R. Atogepant erhält EU-Zulassung. *Schmerzmed.* September 2023;39(5):69–69.
98. Ashina M, Reuter U, Smith T, Krikke-Workel J, Klise SR, Bragg S, u. a. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia.* März 2021;41(3):294–304.
99. anx_154105_de.pdf [Internet]. [zitiert 11. November 2022]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220124154105/anx_154105_de.pdf
100. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, u. a. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *The Journal of Headache and Pain.* 11. Juni 2022;23(1):67.
101. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, u. a. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *European Journal of Neurology.* Juli 2020;27(7):1102–16.
102. Wakerley BR. Medication-overuse headache. *Practical Neurology.* 1. Oktober 2019;19(5):399–403.
103. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: An 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain.* Januar 2012;153(1):56–61.

104. Lai JT, Dereix JD, Ganepola RP, Nightingale PG, Markey KA, Aveyard PN, u. a. Should we educate about the risks of medication overuse headache? *The Journal of Headache and Pain*. 2014;15(1):10.
105. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *CCJM*. November 2019;86(11):741–9.
106. Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, MacIntosh B, Horowitz M, Keyes GS, u. a. Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: randomized controlled trial. *BMJ*. 30. Juni 2021;n1448.
107. Sampaio LP de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuro-Psiquiatr*. Oktober 2016;74(10):842–8.
108. Moskatel LS, Zhang N. Migraine and Diet: Updates in Understanding. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Juni 2022;22(6):327–34.
109. Di Lorenzo C, Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Evangelista M, Sirianni G, u. a. Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study. *J Headache Pain*. Dezember 2016;17(1):58.
110. Santiago MDS, Carvalho D de S, Gabbai AA, Pinto MMP, Moutran ARC, Villa TR. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. *Arq Neuro-Psiquiatr*. November 2014;72(11):851–5.
111. Domingues RB, Teixeira AL, Domingues SA. Physical practice is associated with less functional disability in medical students with migraine. *Arq Neuro-Psiquiatr*. Februar 2011;69:39–43.
112. Woldeamanuel YW, Oliveira ABD. What is the efficacy of aerobic exercise versus strength training in the treatment of migraine? A systematic review and network meta-analysis of clinical trials. *J Headache Pain*. Dezember 2022;23(1):134.
113. Calhoun AH, Ford S, Finkel AG, Kahn KA, Mann JD. The Prevalence and Spectrum of Sleep Problems in Women With Transformed Migraine. *Headache*. April 2006;46(4):604–10.
114. Calhoun AH, Ford S. Behavioral Sleep Modification May Revert Transformed Migraine to Episodic Migraine. *Headache*. September 2007;47(8):1178–83.
115. Martinelli D, Pocora MM, De Icco R, Putorti A, Tassorelli C. Triggers of migraine: where do we stand? *Current Opinion in Neurology*. Juni 2022;35(3):360–6.
116. Martin PR, MacLeod C. Behavioral management of headache triggers: Avoidance of triggers is an inadequate strategy. *Clinical Psychology Review*. August 2009;29(6):483–95.

117. Linde K, Streng A, Jürgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, u. a. Acupuncture for Patients With Migraine A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 4. Mai 2005;293(17):2118–25.
118. Zhao L, Chen J, Li Y, Sun X, Chang X, Zheng H, u. a. The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 1. April 2017;177(4):508–15.
119. Penzien DB, Irby MB, Smitherman TA, Rains JC, Houle TT. Well-Established and Empirically Supported Behavioral Treatments for Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 1. Juli 2015;19(7):1–7.
120. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, u. a. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne: Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz*. Oktober 2017;31(5):433–47.
121. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, u. a. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 25. März 2021;7(1):24.
122. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*. 1. Oktober 2020;5(10):e551–67.
123. Neeb, L. et al., Diagnostik und Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp, S1-Leitlinie, 2023, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 10.05.2024).
124. Onan D, Younis S, Wellsgatnik WD, Farham F, Andruškevičius S, Abashidze A, u. a. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. *J Headache Pain*. 21. Juli 2023;24(1):92.
125. Nahas SJ. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. Juni 2021;27(3):633–51.
126. Grinberg AS, Best RD, Min KM, Schindler EAD, Koo BB, Sico JJ, u. a. Cluster Headache: Clinical Characteristics and Opportunities to Enhance Quality of Life. *Curr Pain Headache Rep*. Oktober 2021;25(10):65.
127. D'Amico D, Raggi A, Grazi L, Lambru G. Disability, Quality of Life, and Socioeconomic Burden of Cluster Headache: A Critical Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Headache*. April 2020;60(4):809–18.
128. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW. Management of Trigeminal Autonomic Cephalalgias Including Chronic Cluster: A Review. *JAMA Neurol*. 1. März 2023;80(3):308.
129. Diener HC, May A. Drug Treatment of Cluster Headache. *Drugs*. Januar 2022;82(1):33–42.

130. Al-Khazali HM, Christensen RH, Lambru G, Dodick DW, Ashina H. Hemicrania Continua: An Update. *Curr Pain Headache Rep.* Oktober 2023;27(10):543–50.
131. Peng KP, Wang SJ. Update of New Daily Persistent Headache. *Curr Pain Headache Rep.* Januar 2022;26(1):79–84.
132. Cheema S, Mehta D, Ray JC, Hutton EJ, Matharu MS. New daily persistent headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* Mai 2023;43(5):033310242311680.