

Migräne und Hormone: Was ist gesichert?

Migräne und der weibliche Hormonzyklus

Über 50% aller Migränepatientinnen beschreiben einen Zusammenhang zwischen ihrer Migräne und ihrem Zyklus [1, 2, 3, 4]. Eine Häufung von Migräneattacken findet sich insbesondere in der späten lutealen Phase des Zyklus, bzw. im einnahmefreien Intervall der Pille. Die höchste Migränefrequenz findet sich im Zeitraum zwischen 2 Tagen vor der Menstruation und den ersten 3 Tagen der Menstruation [4, 5, 6, 7].

Bei der Mehrzahl dieser Frauen treten neben den Migräneattacken im zeitlichen Zusammenhang mit der Menstruation auch Attacken zu anderen Zeitpunkten des Zyklus auf (sog. *menstruationsassoziierte Migräne*). Nur bei ca. 10% der Frauen kommt es zu Migräneattacken ausschließlich in einem fixen Zeitfenster um die Menstruation herum (sog. *reine menstruelle Migräne*). Diese beiden Formen werden häufig, wie auch in diesem Artikel, unter dem Begriff der *menstruellen Migräne* zusammengefasst.

Ein gehäuftes Auftreten der Migräne mit dem Eisprung (wie von manchen Patientinnen berichtet) konnte in epidemiologischen oder prospektiven Studien bislang nicht bestätigt werden.

Klinische Charakteristika

Wie die IHS-Klassifikation widerspiegelt, sind interessanterweise die mit der Menstruation assoziierten Migräneattacken fast ausschließlich *Migräneattacken ohne Aura*. Dies ist auch der Fall bei Frauen, die zu anderen Zeitpunkten im Zyklus Mig-

räneattacken mit Auren erleben [4, 8, 9]. Nur in sehr seltenen Fällen tritt eine Migräne mit Aura als menstruelle oder menstruell gebundene Migräne auf.

Von wichtiger klinischer Bedeutung ist, dass die menstruellen Migräneattacken im Vergleich zu Migräneattacken außerhalb der Menstruation (auch im intraindividuellen Vergleich) schwerer sind: sie sind länger, stärker, häufiger mit Erbrechen assoziiert und sprechen schlechter auf eine symptomatische Therapie an. Entsprechend sind diese Attacken auch mit höheren Raten von Arbeitsunfähigkeit und Einschränkungen der täglichen Aktivitäten im Haushalt assoziiert [10, 11, 12].

Pathophysiologie der menstruellen Migräne: die Östrogenenzugshypothese

Die am besten untersuchten Hormone in Bezug auf die menstruelle Migräne sind Östrogen und Progesteron. Bislang gibt es keinen Hinweis für grundsätzliche Auffälligkeiten dieser Hormonspiegel bei Frauen mit einer menstruellen Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Sommerville [13, 14, 15, 16] untersuchte bereits in den 70er Jahren den Einfluss natürlicher Schwankungen und der externen Zufuhr von Östrogen und Progesteron auf die Migräne. Er erbrachte die ersten Hinweise dafür, dass Fluktuationen des Östrogenspiegels, insbesondere ein plötzliches Absinken des Östrogenspiegels nach längerer Exposition mit endogenen oder exogen verabreichten Östrogenen, für einen Teil der Frauen einen sehr potenten Migränetrigger darstellt, wogegen sich kein Zusammenhang für Progesteron und Migräne ergab.

Diese Theorie wurde kürzlich in einer sehr aufwändigen, prospektiven Studie von MacGregor et al. [6] untermauert. Sie untersuchten bei 38 Frauen mit einer menstruellen Migräne in 3 aufeinander folgenden Zyklen täglich die Konzentrationen der Hormone LH, FSH, Progesteron und Östrogen und korrelierten diese mit dem Auftreten von Migräneattacken (**Abb. 1**). Es zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen den Östrogenkonzentrationen und dem Auftreten von Migräne mit einer signifikanten Häufung von Migräneattacken im Zusammenhang mit dem prämenstruellen Absinken der Östrogenspiegel des Menstruationszyklus. Steigende und hochnormale Östrogenspiegel dagegen waren mit einer verminderten Migränefrequenz assoziiert. Wie durch die Sommerville-Hypothese prophezeit, war der nur kurzfristige Hormondip im Rahmen der Ovulation nicht mit einer erhöhten Migränefrequenz vergesellschaftet [6].

Diese Untersuchung bestätigt den Zusammenhang zwischen fallenden Östrogenspiegeln und der menstruellen Migräne sowie dem protektiven Effekt steigender bzw. stabil hoher Östrogenspiegel.

Migräne mit Aura

Anders als bei der Migräne ohne Aura, wo ein Zusammenhang zwischen fallenden Östrogenspiegeln und Migräneattacken besteht, scheint es für die *Migräne mit Aura* eher eine Assoziation mit *hochnormalen Östrogenspiegeln* zu geben. Frauen mit einer Migräne mit Aura haben durchschnittlich doppelt so hohe Östrogenspiegel (über den Zyklus hinweg) wie Frauen mit einer Migräne ohne Aura [17].

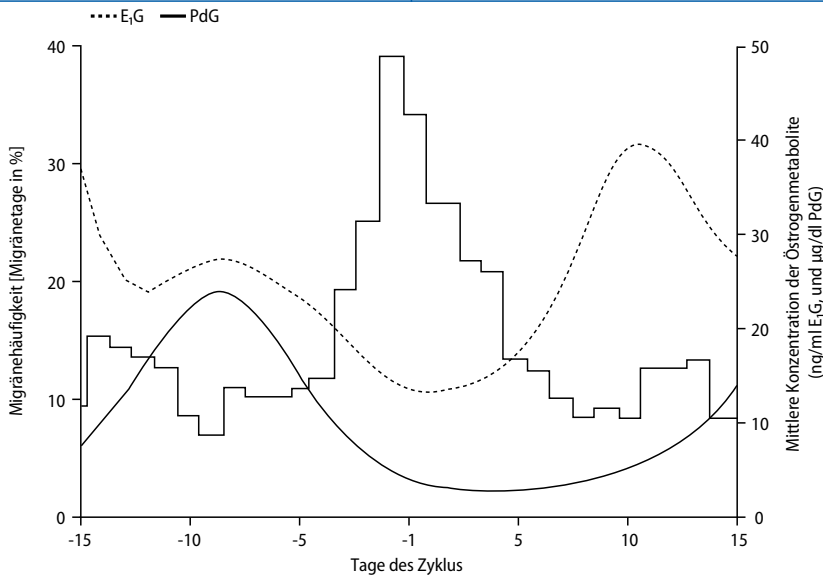


Abb. 1 ▲ Inverse Korrelation zwischen Migränehäufigkeit und Östrogenspiegeln (E1G und PdG im Urin) während des menstruellen Zyklus. (modif. nach [6])

Auch die hochnormalen Östrogenspiegel bei Anwendung einer kombinierten Kontrazeption, einer postmenopausalen Hormonersatztherapie oder auch im Rahmen der Schwangerschaft erhöhen das Risiko einer Migräne mit Aura [9].

Menstruelle Migräne – Therapie

Akuttherapie

Die *symptomatische* Therapie menstrueller Migräneattacken unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Behandlung von Migräneattacken außerhalb der Menstruation (s. Leitlinien zur Therapie der Migräneattacke der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft [DMKG] und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [DGN]). Prospektive kontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit der 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten Almotriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan für die Akutbehandlung der menstruellen Migräne [18, 19, 20, 21, 22]. In Hinblick auf die klinischen Charakteristika der Attacke kann die Kombination mit einem NSAR mit langer Halbwertszeit wie z. B. Naproxen von Vorteil sein [23]. Die Schwere der menstruellen Migräneattacken und das verminderte Ansprechen auf eine Akutmedikation [10, 11, 12] haben zur Entwicklung der Strategien zur sog. *Kurzzeitprophylaxe* der menstruellen Migräne geführt.

Prophylaktische Therapie – Kurzzeitprophylaxe

Das Ziel der verschiedenen Ansätze einer Kurzzeitprophylaxe ist, durch eine vorübergehende, tägliche Medikamenteneinnahme im gefährdeten perimenstruellen Intervall von ca. einer Woche das Auftreten der menstruellen Migräneattacken zu verhindern oder abzumildern.

Vorraussetzungen für diesen Therapieansatz sind

- ein regelmäßiger und vorhersehbarer Zyklus, da die prophylaktische Medikamenteneinnahme typischerweise 2 Tage vor der erwarteten Menstruation begonnen wird sowie
- das Vorliegen überwiegend menstrueller Migräneattacken mit nur wenigen zusätzlichen Migräneattacken, da sonst die Gefahr eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes besteht.

NSAR stellen die erste Wahl einer Kurzzeitprophylaxe menstrueller Migräneattacken dar, insbesondere wenn diese von Dysmenorrhöen [24] begleitet sind. Naproxen in einer Dosierung von 550 mg 1- bis 2-mal täglich in der perimenstruellen Phase (2 Tage vor Beginn der Menstruation bis Tag 5) führte in verschiedenen kontrollierten Studien zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztag sowie Intensität und Dauer auftretender Kopfschmerzen [25, 26, 27]. Dies konnte

auch in einer kleinen offenen Studie für den COX-2-Hemmer Rofecoxib gezeigt werden [28]. Die typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen und Kontraindikationen müssen berücksichtigt werden. Gegebenenfalls sollte für die Zeit der Einnahme ein Magenschutz mit einem Protonenpumpeninhibitor oder einem H₂-Blocker verabreicht werden.

Mehrere kontrollierte Studien weisen auf die Wirksamkeit einer perimenstruellen Kurzzeitprophylaxe mit den *Triptanen* Naratriptan [29, 30], Frovatriptan [31] und Sumatriptan [32] hin.

Problematisch ist, dass das Zielkriterium der Studien zur perimenstruellen Prophylaxe häufig das Auftreten der perimenstruellen Migräneattacken war, die Gesamtzahl der Migräneattacken/Zyklus wurde nicht immer berücksichtigt. Eine jüngst publizierte Studie [33] weist darauf hin, dass die Kurzzeitprophylaxe mit Naratriptan zwar das perimenstruelle Auftreten von Migräneattacken reduziert, aber nach Ende der Prophylaxe vermehrt Migräneattacken auftreten.

Bislang gibt es keine Hinweise dafür, dass die Triptane den NSAR bei der Kurzzeitprophylaxe der Migräne überlegen sind. In Hinblick auf die Behandlungskosten und auch die Einschränkungen der zusätzlichen Akuttherapie bei Versagen dieser Prophylaxe sollte unter Berücksichtigung von Kontraindikationen zuerst eine Kurzzeitprophylaxe mit Naproxen o. ä. versucht werden.

Allgemein gilt, dass im Hinblick auf die natürliche Fluktuation der Migräne jeder dieser perimenstruellen prophylaktischen Therapieversuch für mindestens 3 aufeinander folgende Zyklen in Kombination mit Kopfschmerztagbüchern versucht werden sollte, bevor über die Wirksamkeit entschieden wird. Zur Beurteilung der Wirksamkeit müssen die Migränertage insgesamt bewertet werden.

Perimenstruelle Östrogensubstitution

Vor dem konzeptionellen Hintergrund, dass der prämenstruelle Östrogenabfall einen relevanten Triggerfaktor für die menstruelle Migräne darstellt, wird bei diesem Therapieansatz versucht, den prämenstruellen Östrogenabfall durch eine zusätzliche Gabe von Östrogen zu kom-

pensieren. Aus den hierzu existierenden, sehr heterogenen Studien ergibt sich folgendes Bild:

Niedrige Dosierungen von Östrogen (z. B. Pflaster mit 25–50 µg Estradiol) scheinen das Auftreten menstrueller Migräneattacken nicht zu beeinflussen [34, 35, 36]. Einige Studien mit einer höheren Östrogendosierung (z. B. die perkutane Anwendung von 1,5 mg Estradiol in Gel-form) konnten zwar ein positives Ergebnis für die Zielvariable perimenstruelle Migränetage und Akutmedikation erreichen [37, 38], diese Befunde werden aber durch eine aktuelle, gut kontrollierte Studie von MacGregor et al. [39] relativiert: Hier wurden 35 Patientinnen mit menstrueller Migräne für 6 Monate in einem doppelblinden Cross-over-Design perimenstruell mit Placebo oder einem Östrogengel (1,5 mg) behandelt, der Zeitpunkt der Ovulation wurde durch tägliche Urinproben bestimmt. Zwar führte das perimenstruelle Östrogen zu einer Reduktion von Dauer und Intensität der menstruellen Migräneattacken, dieser Benefit wurde aber durch eine Zunahme der Migräne nach dem Absetzen des Präparats komplett zunichte gemacht.

Zusammenfassend gibt es bislang keine überzeugende Evidenz für ein erfolgreiches Substitutionsschema der menstruellen Migräne.

Kontinuierliche Einnahme kombinierter Kontrazeptiva

Für Frauen mit menstrueller Migräne, die mit der Pille verhüten, oder aber bei denen die oben genannten Therapiestrategien versagen, ist die kontinuierliche Einnahme eines kombinierten Kontrazeptivums (mit einer fixen Kombination aus oral wirksamen Östrogen und Gestagenen) ohne einnahmefreies Intervall eine weitere Behandlungsoption der menstruellen Migräne. Vor dem konzeptionellen Hintergrund, dass der Östrogenabfall vor der Menstruation bzw. mit dem pillenfreien Intervall als Migränetrigger fungiert, soll die kontinuierliche Applikation einer immer gleichen Hormonmenge einen protektiven Einfluss auf die Migräne haben.

Weltweit gibt es zunehmende Erfahrungen mit diesem Regime der Kontrazeption, das einem aktuellen Cochrane

Zusammenfassung · Abstract

Schmerz 2008 · [Suppl 1] 22:31–36 DOI 10.1007/s00482-007-0613-9
© Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes.
Published by Springer Medizin Verlag - all rights reserved 2008

U. Bingel

Migräne und Hormone: Was ist gesichert?

Zusammenfassung

Frauen leiden häufiger an Migräne als Männer. Dieses Ungleichgewicht ist bei gleicher genetischer Disposition u. a. in zusätzlichen Triggerfaktoren wie den natürlichen Schwankungen im weiblichen Hormonhaushalt begründet. Der Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone auf Migräne wird neben der unterschiedlichen Häufigkeiten der Migräne von Männern und Frauen durch die fluktuierende Migräneprävalenz innerhalb des Lebens und des monatlichen Hormonzyklus der Frau illustriert. Dazu gehören das Phänomen der menstruellen Migräne, der überwiegend positive Verlauf der Migräne bei stabilen Hormonverhältnissen wie in Schwan-

gerschaft, Stillzeit und nach der Menopause, sowie der Einfluss exogen zugeführter Hormone wie der Pille oder einer postmenopausalen Hormonersatztherapie auf die Migränezfrequenz. Zusammenfassend bekräftigen epidemiologische, klinische und experimentelle Untersuchungen einen wesentlichen Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone auf die Pathophysiologie der Migräne.

Schlüsselwörter

Kopfschmerzen · Hormone · Migräne · Schwangerschaft · Menopause · Menstruelle Migräne

Migraine and hormones: what can we be certain of?

Abstract

Women suffer from migraine far more frequently than men. This sex difference during the reproductive years is considered to result from additional trigger factors, such as the fluctuating hormones of the menstrual cycle and with the reproductive milestones of women. The role of the female hormones on migraine is illustrated by the phenomenon of menstrual migraine, and the changes in the clinical course of migraine with menarche,

pregnancy, menopause and the external application of hormones. In summary, epidemiological, clinical and experimental studies document a substantial influence of female sex hormones on the pathophysiology of migraine headache.

Keywords

Headache · Hormones · Migraine · Pregnancy · Menopause · Menstrual migraine

Review zufolge nicht mit negativen Effekten (eher von Vorteilen) gegenüber der Standardtherapie assoziiert ist [40]. Auch wenn bislang keine kontrollierte Studie die Effektivität dieser Maßnahme bei der menstruellen Migräne belegt, unterstützen Expertenmeinungen, dass dieses Regime für einzelne Patientinnen hilfreich sein kann [40, 41].

Diese Regime sollte nicht bei Patienten mit Migräne mit Aura oder anderen vaskulären Risikofaktoren eingesetzt werden, da dies langfristig zu einem Anstieg ischämischer kardialer oder zerebraler Ereignisse führen könnte [42].

Von einer kontinuierlichen Einnahme von Progesteron, wie zur Verhinderung der Ovulation eingesetzt (sog. Minipille), ist aufgrund der erhaltenen Schwankungen im Östrogen kein positiver Effekt auf eine menstruelle Migräne zu erwarten. Dies trifft auch auf intrauterine Systeme (sog. Hormonspirale) oder intradermale Implantate mit einer kontinuierlichen Abgabe von Progesteron zu.

Insbesondere beim zusätzlichen Vorliegen häufiger nichtmenstrueller Migräneattacken sollte eine Standardmigräneprophylaxetherapie nach den Leitlinien der DGN bzw. DMKG durchgeführt werden. Bislang gibt es allerdings keine Studie, die die Wirkung einer solchen Prophylaxe speziell auf die menstruellen Migräneattacken untersucht. Nichtpharmakologische Ansätze (wie Biofeedback, Entspannungsverfahren und Akupunktur) zur Vorbeugung der menstruellen Migräne haben sich bislang als nicht wirksam herausgestellt [43, 44, 45].

Migräne und die reproduktiven Meilensteine der Frau

Migräne in der Schwangerschaft

Sowohl retrospektiven als auch prospektiven Studien zufolge erfahren 50–80% der Migränepatientinnen eine Verbesserung der Migräne in der Schwangerschaft. Bei ca. 20% der Patientinnen kommt es zu einem kompletten Sistieren während der Schwangerschaft [8, 9, 46, 47, 48, 49, 50]. Typischerweise tritt diese Verbesserung der Migräne nach dem 1. Trimenon auf. Kommt es mit dem 2. Trimenon nicht zu einer Verbesserung der

Migräne, persistiert diese häufig durch Schwangerschaft und post partum [51]. Der Einfluss der hormonellen Veränderungen während der Schwangerschaft scheint, wie bei der menstruellen Migräne, unterschiedlich zu sein für die Migräne ohne bzw. mit Aura.

Diese Verbesserung während der Schwangerschaft betrifft insbesondere die Frauen mit einer *Migräne ohne Aura*. Die beste Migräneprognoze haben Frauen mit einer menstruellen Migräne ohne Aura vor der Schwangerschaft [9, 46, 50], da diese Untergruppe einer offenbar hormonempfindlichen Migräne von den stabilen hochnormalen Östrogenverhältnissen durch plazentares Östrogen im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft am meisten profitiert. Im Gegensatz dazu neigt die *Migräne mit Aura* dazu, auch während der Schwangerschaft zu persistieren [9]. Auch bei einer Erstmanifestation der Migräne innerhalb der Schwangerschaft (<3%) kommt es gehäuft zum Auftreten einer Migräne mit Aura [52, 53].

Migräne in der postpartalen Phase

Kopfschmerzen treten sehr häufig in der 1. Woche nach der Geburt auf und betreffen 30–40% aller Frauen [54, 55], also nicht nur Migränepatientinnen. Während sicherlich einerseits die häufig durchgeführten Periduralanästhesien einen Teil dieser Kopfschmerzen zu verantworten haben, lassen sich diese Befunde bei Migränikerinnen ohne Aura mit der Östrogenentzugshypothese vereinbaren: Das postpartale Absinken hoher Östrogenspiegel kann bei dafür empfindlichen Frauen Migräne auslösen [6].

Beim erstmaligen Auftreten von Migräne mit Aura in der Schwangerschaft oder post partum müssen alternative Ursachen der Symptomatik (wie eine Sinusvenenthrombose, Thrombozytämie oder Eklampsie etc.) sorgfältig abgeklärt werden. Die Eklampsie z. B. kann sich ähnlich einer Migräne mit visueller Aura mit Kopfschmerzen und visuellen Phänomenen wie Schleiersehen, Skotomen oder Flackerlicht präsentieren. Auch bei Frauen mit einer bekannten Migräne mit Aura sollten unklare oder auffällige Auraphänomene sorgfältig evaluiert werden, um eine mögliche ischämische Genese nicht zu übersehen: das Risiko für

schwangerschaftsassozierte Schlaganfälle ist bei Migränikerinnen erhöht [56].

Migräne in der Stillphase

Bei fast allen Migränepatientinnen kehrt die Migräne nach der Geburt zurück. Allerdings zögert Stillen diesen Zeitpunkt hinaus. Stillen führt, wie in prospektiven Untersuchungen gezeigt, zu einer anhaltenden Stabilisierung der Migräne, die mit der während der Schwangerschaft ab dem 2. Trimenon auftretenden vergleichbar ist [46, 51]. Der protektive Effekt des Stillens hängt am ehesten mit den stabilen (eher niedrig normalen) Östrogenspiegeln in dieser Phase zusammen. Im Mittel kommt es bei stillenden Frauen erst nach 189 Tagen zur ersten postpartalen Ovulation, während diese bei nichtstillenden Frauen nach durchschnittlich 45 Tagen passiert [57].

Migräne und Menopause

Die sog. Perimenopause ist die Zeit mit der höchsten Migräprävalenz der Frau. Vor dem Hintergrund, dass fallende Östrogenspiegel oder der Entzug von Östrogen einen relevanten Migränetrigger darstellen, könnten die fluktuierenden Östrogenspiegel im Zusammenhang mit unregelmäßigen Zyklen hierfür verantwortlich sein.

Mit abgeschlossener Menopause kommt es dann zu einer deutlichen Verbesserung der Migräne [3, 58, 59]. Hierbei gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass die Migräne bei Männern und Frauen mit dem Alter abnimmt und somit nicht alle nach der Menopause zu beobachtenden Veränderungen der Migräne auf das Konto der veränderten hormonellen Situation zu schreiben sind!

Eine Hysterektomie, in der Vergangenheit fataler Weise sogar zu Behandlung der Migräne angewendet, führt häufig zu einer deutlichen Verschlechterung der Migräne. Dies gilt kurioserweise auch, wenn die Eierstöcke dabei ganz oder z. T. erhalten bleiben [60].

Insgesamt ist die Migräne ein häufiges und wichtiges Problem in den Wechseljahren. Etwa 30% der Frauen, die sich in einer Sprechstunde für Wechseljahrsbeschwerden vorstellen, klagten über Migräne [61, 62]. Bislang gibt es keine Studien,

die dieses Problem prospektiv erfassen, sodass es schwierig ist vorherzusehen, wer während oder nach der Menopause weiter an einer Migräne leidet oder eine Migräne oder auch andere Kopfschmerzen entwickelt. Eine Migräne (insbesondere eine menstruelle) in der Vorgeschichte, die Anwendung einer Hormonersatztherapie (HET, s. unten), eine chirurgisch bedingte Menopause sowie ein geringes Eintrittsalter in die Menopause scheinen das Risiko für Migräne in dieser Lebensphase zu erhöhen [62, 63].

Migräne und postmenopausale Hormonersatztherapie (HET)

Der Zusammenhang zwischen einer HET und Migräne wurde im Rahmen der Women Health Study untersucht. In dieser großen Querschnittserhebung war die Einnahme einer postmenopausalen Hormontherapie mit einer erhöhten Prävalenz der Migräne (13 vs. 9%) assoziiert [63]. Unklar in dieser Querschnittsuntersuchung bleibt der differenzielle Effekt einer HET in Abhängigkeit von einer Migräne in der Vorgeschichte. Es gibt aber Hinweise, dass das Migränrisiko unter HET mit einer menstruellen Migräne in der Vorgeschichte assoziiert ist [64]. Auch Facchinetti et al. [65] untersuchten den Einfluss verschiedener Regimes einer HET mit Östrogen und Progesteron (entweder kontinuierlich oder zyklisch in verschiedenen Dosierungen) bei menopausalen Migränepatientinnen. Alle Strategien einer HET führen zu einer Zunahme von Frequenz und Intensität der Migräne.

Zusammenfassend ergibt sich aus den bislang zu dem Thema durchgeführten Studien folgende Empfehlung:

Eine kontinuierliche Gabe von kombiniertem Östrogen und Progesteron scheint in Hinblick auf die Migräne das am besten tolerierte Regime einer HET zu sein [65, 66]. Hierbei ist eine nichtorale Applikation z. B. durch Pflaster wegen der damit verbundenen konstanteren Spiegel zu bevorzugen [67, 68, 69]. Da unter höheren Dosierungen von Östrogen sowohl eine Verschlechterung der Migräne als auch das Neuauftreten von Migräneursachen beschrieben sind [70, 71], sollte die niedrigste in Hinblick auf die Wechseljahrsbeschwerden zufrieden stellende

Östrogendosis verabreicht werden. Diese Empfehlung entspricht auch den aktuellen Leitlinien zur HET der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie (<http://www.dgkg.de/leitlinien-2006/>).

Bislang gibt es keine Studie, die den Einfluss einer HET auf das Schlaganfallrisiko von Migränepatientinnen untersucht. Einige Studien weisen auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko jüngerer Frauen mit einer Migräne mit Aura hin [72], das durch die gleichzeitige Einnahme der Pille oder Nikotinabusus zusätzlich gesteigert ist. In der Women Health Study (s. oben) war aber dieses migräneassoziierte Risiko bei älteren Frauen (>55) geringer als bei jüngeren. Insgesamt gibt es keine Daten, anhand derer eine Migräne mit Aura eine Kontraindikation für eine HET darstellt [73].

The missing link – über welche Mechanismen beeinflussen Hormone die Pathophysiologie der Migräne?

Die genannten Befunde unterstreichen die Bedeutung des Östrogens für die Migräne: Fluktuierende, insbesondere fallende Östrogenspiegel wie vor der Menstruation oder postpartal scheinen einen potenten Migränetrigger für eine Subgruppe von Frauen darzustellen, während stabile, hochnormale Östrogenspiegel wie in der Schwangerschaft, aber auch niedrignormale Östrogenspiegel wie nach der Menopause einen protektiven Einfluss auf die Migräne haben. Weitestgehend unklar ist, wie und wo genau die hormonellen Veränderungen auf die Pathophysiologie der Migräne Einfluss nehmen. Die Schnittstellen zwischen den weiblichen Geschlechtshormonen und der Pathophysiologie der Migräne sind vielfältig, wobei hier aus Gründen der Manuskriptlänge nur einige genannt werden können (für ein umfangreiches Review s. auch [74]).

- Östrogene
- haben einen direkten, NO-vermittelten Effekt auf das Gefäßendothel [75],
 - beeinflussen die Expression verschiedener schmerz- und entzündungsrelevanter Gene und intrazelluläre Signalpfade in nozizeptiven Neuronen des Ganglion trigeminale [76, 77],

- modulieren die Synthese und den Stoffwechsel des serotonergen Systems im Raphe Kern [78],
- interagieren mit dem Stress- und Opiatsystem,
- beeinflussen die Glukosetoleranz, sodass Östrogenschwankungen mit einer verminderten Glukosetoleranz in der lutealen Phase des Menstruationszyklus assoziiert sind [79, 80].

Insbesondere für die menstruelle Migräne könnten auch parallel mit den Östrogenschwankungen einhergehende Veränderungen der Prostaglandine relevant sein [81]. Die mit der Menstruation aus dem Endometrium in die Zirkulation freigesetzten Prostaglandine können einen migräneartigen Kopfschmerz auslösen [82] und sind dazu für die Symptome des prämenstruellen Syndroms verantwortlich [83]. Passend hierzu wirken auch Prostaglandinsynthesehemmer wie die COX-Hemmer bei der Prophylaxe der menstruellen Attacke.

Die oben genannten Befunde bieten plausible Ansatzpunkte für den Link zwischen Östrogen und dem trigeminovaskulären System sowie der endogenen Stress- und Schmerzmodulation. Unklar bleibt, warum Hormonschwankungen nur bei einem Teil der Frauen Triggerfunktion für die Migräne hat. Hierfür sind möglicherweise genetische Unterschiede von Bedeutung. Es wurden bereits Polymorphismen in Hormonrezeptorgenen identifiziert, die mit einem Risiko für die Migräne assoziiert sind [84].

Fazit für die Praxis

- Die Migräne mit und ohne Aura zeigen ein unterschiedliches Verhalten in Abhängigkeit von den weiblichen Geschlechtshormonen. Während für die Migräne ohne Aura ein Zusammenhang mit fallenden/niedrigen Östrogenspiegeln besteht, ist die Migräne mit Aura eher mit hohen Östrogenspiegeln vergesellschaftet.
- Die menstruelle Migräne ist fast immer eine Migräne ohne Aura. Die Akutmedikation entspricht den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Migräneattacke. Als Kurzzeitprophylaxe kann die perimenstruelle Ga-

be von NSAR oder Triptanen versucht werden. Allerdings gibt es Hinweise für ein vermehrtes Auftreten von Migräneattacken nach Beendigung der Kurzzeitprophylaxe.

- Frauen mit einer Migräne ohne Aura können mit einer deutlichen Verbesserung (50–80%) ab dem 2. Trimenon der Schwangerschaft rechnen. Postpartal kehrt die Migräne zurück, Stillen zögert die Rückkehr der Migräne hinaus.
- Perimenopausal besteht die höchste Migräneprävalenz der Frau. Mit abgeschlossener Menopause ist die Prognose der Migräne positiv, dennoch bleibt die Migräneprävalenz auch in dieser Lebensphase bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern.
- Der Einfluss exogen verabreichter Hormone ist schwierig vorherzusehen. Für die HET scheint die kontinuierliche Gabe einer fixen Kombination von transdermalestem Östrogen und Progesteron in möglichst niedriger Dosierung das am besten tolerierte Regime. Bei Frauen, die empfindlich sind für den Östrogenentzug im einnahmefreien Intervall der Pille, kann das Konzept der kontinuierlichen Pilleneinnahme für 3–6 Monate von Vorteil sein.
- Die Mechanismen der Wechselwirkung zwischen Östrogen und dem trigeminalen Schmerzsystem sind unklar.

Korrespondenzadresse

Dr. U. Bingel

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
bingel@uke.uni-hamburg.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

2. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP (2003) Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 23: 302–308
3. Granella F, Sances G, Zanferrari C et al. (1993) Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 33: 385–389

5. Johannes CB, Linet MS, Stewart WF et al. (1995) Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology* 45: 1076–1082
6. MacGregor EA, Frith A, Ellis J et al. (2006) Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 67: 2154–2158
7. Stewart WF, Lipton RB, Chee E et al. (2000) Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 55: 1517–1523
9. Granella F, Sances G, Pucci E et al. (2000) Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 20: 701–707
12. MacGregor EA, Hackshaw A (2004) Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 63: 351–353
19. Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S et al. (2004) Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 44: 120–130
21. Allais G, Acuto G, Cabarrocas X et al. (2006) Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neurosci Lett* 397: S193–S197
23. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR et al. (2007) Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 297: 1443–1454
25. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C et al. (2007) Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. *Neurosci Lett* 423: S225–S228
26. Sances G, Martignoni E, Fioroni L et al. (1990) Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 30: 705–709
27. Szekely BC (1991) Naproxen for perimenstrual headache. *Headache* 31: 345
30. Newman L, Mannix LK, Landy S et al. (2001) Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 41: 248–256
33. Mannix LK, Savani N, Landy S et al. (2007) Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 47: 1037–1049
34. Pfaffenrath V (1993) Efficacy and safety of percutaneous estradiol vs. placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 13 [suppl]: 244
36. Macgregor EA, Hackshaw A (2002) Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives: a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements. *J Fam Plann Reprod Health Care* 28: 27–31
39. MacGregor EA, Frith A, Ellis J et al. (2006) Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 67: 2159–2163
40. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD et al. (2006) Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 21: 573–578
41. MacGregor A (2007) Menstrual migraine: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 33: 36–47
43. Solbach P, Sargent J, Coyne L (1984) Menstrual migraine headache: results of a controlled, experimental, outcome study of non-drug treatments. *Headache* 24: 75–78
45. Szekely B, Botwin D, Eidelman BH et al. (1986) Nonpharmacological treatment of menstrual headache: relaxation-biofeedback behavior therapy and person-centered insight therapy. *Headache* 26: 86–92
46. Sances G, Granella F, Nappi RE et al. (2003) Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 23: 197–205
48. Chen TC, Leviton A (1994) Headache recurrence in pregnant women with migraine. *Headache* 34: 107–110
55. Scharff L, Marcus DA, Turk DC (1997) Headache during pregnancy and in the postpartum: a prospective study. *Headache* 37: 203–210
56. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER (2005) Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 106: 509–516
58. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR et al. (2003) Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 43: 470–478
61. MacGregor EA, Barnes D (1999) Migraine in a specialist menopause clinic. *Climacteric* 2: 218–223
63. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM et al. (2003) Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)* 12: 1027–1036
65. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A et al. (2002) Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache* 42: 924–929
66. Kudrow L (1975) The relationship of headache frequency to hormone use in migraine. *Headache* 15: 36–40
68. MacGregor A (1999) Effects of oral and transdermal estrogen replacement on migraine. *Cephalalgia* 19: 124–125
70. Kaiser HJ, Meienberg O (1993) Deterioration or onset of migraine under oestrogen replacement therapy in the menopause. *J Neurol* 240: 195–196
71. MacGregor A (1999) Estrogen replacement and migraine aura. *Headache* 39: 674–678
73. MacGregor EA (2006) Migraine and the menopause. *J Br Menopause Soc* 12: 104–108
76. Puri V, Puri S, Svojanovsky SR et al. (2006) Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture: implications for hormonal effects on migraine. *Cephalalgia* 26: 33–42
77. Puri V, Cui L, Liverman CS et al. (2005) Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides* 39: 409–417
82. Carlson LA, Ekelund LG, Oro L (1968) Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandin E1 in man. Prostaglandin and related factors. *Acta Med Scand* 183: 423–430
84. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S et al. (2004) The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics* 5: 129–133

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerSchmerz.de