

Neurophysiologische, bildgebende und pharmakologische Studien haben ein umfassendes Bild zu den Pathomechanismen der Migräne erarbeitet.

# Klinische Manifestationen und Pathophysiologie der Migräne

## Risikogene, Phänotypen und das Calcitonin Gene-Related Peptide

Carl Göbel, Michael Küster, Johannes Horlemann, Axel Heinze, Katja Heinze-Kuhn, Anna Cirkel, Hartmut Göbel

Durch neue bildgebende und genetische Verfahren haben Forschende in den letzten Jahren ein umfangreiches Wissen zu Entstehung und Verlauf der Migräne gesammelt. Heute ist klar: Die klinischen Merkmale sind hochvariabel und sowohl von genetischen als auch neurologischen Besonderheiten abhängig.

**M**igräne ist eine komplexe, neurovaskuläre Erkrankung des Gehirns [1, 2]. Innerhalb eines Jahres sind circa 15 % der Bevölkerung betroffen [2, 3, 4]. Nach Zahnkaries und Kopfschmerz vom Spannungstyp nimmt die Migräne den dritten Platz der häufigsten Erkrankungen des Menschen ein [5]. Schon vor über 50 Jahren wurde in skandinavischen Langzeitstudien bei Kindern und Jugendlichen auf die große Bedeutung von Kopfschmerzen hingewiesen [6]. Seit dieser Zeit wurde eine deutliche Zunahme von Kopfschmerzen beobachtet, was auch auf die präzise moderne Diagnostik zurückzuführen ist. Hinzu kommt, dass moderne Lebenssti-

le die Funktionen des Nervensystems stärker beanspruchen, weshalb klinische Manifestationen von Kopfschmerzerkrankungen heute häufiger und mit höherem Schweregrad auftreten, als es früher der Fall war.

Migräne steht weltweit an zweiter Stelle der am meisten beeinträchtigenden Krankheiten, bei jungen Frauen liegt sie sogar an erster Stelle [1, 5]. Schwere Migräneattacken werden von der Weltgesundheitsorganisation unter die am meisten behindernden Krankheiten eingestuft, vergleichbar mit Demenz, Querschnittslähmung und aktiver Psychose.

Die Erkrankung zieht eine enorme klinische und wirtschaftliche Belastung

für den Einzelnen und die Gesellschaft nach sich. Migräne ist ein chronisches Leiden, das über viele Dekaden des Lebens bestehen kann. Bei einem Teil der Patienten kann sie progressiv ablaufen – Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräneattacken nehmen also zu. Auch die Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen sowie Lärm- und Lichtüberempfindlichkeit können stärker werden. Die Folge ist, dass episodisch auftretende Migräneattacken in eine chronische Verlaufsform übergehen können.

### Epidemiologie

Die chronische Migräne betrifft circa 1–2% der Bevölkerung [1, 2, 3]. Das sind rund 1,66 Millionen Menschen in Deutschland. Etwa 2,5 % der Personen mit episodischer Migräne entwickeln eine chronische Migräne. Die betroffenen Patienten haben 15 und mehr Kopfschmerztage im Monat. Die Prävalenz der Migräne zeigt einen Gipfel im Erwachsenenalter zwischen dem 25. und

**Tab. 1: ICHD-3-Kriterien verschiedener Migräneformen [3]**

Migräne ohne Aura	<p>Mindestens fünf Migräneattacken, die die folgenden drei Kriterien erfüllen und die nicht besser durch eine andere Diagnose der ICHD-3 erfüllt sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Die Kopfschmerzattacken dauern 4–72 Stunden (unbehandelt).</li> <li>— Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf: einseitige Lokalisation, pulsierende Qualität, mäßige oder starke Schmerzintensität, Verschlimmerung durch oder Vermeidung von routinemäßigen körperlichen Aktivitäten.</li> <li>— Während des Kopfschmerzes tritt mindestens eines der folgenden Merkmale auf: Übelkeit und/oder Erbrechen, Photophobie und Phonophobie.</li> </ul>
Migräne mit Aura	<p>Mindestens zwei Attacken, die die beiden folgenden Kriterien erfüllen und die nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose erklärt werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Eines oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome: visuell, sensorisch, sprachlich, motorisch, retinal oder Symptome einer Hirnstamm-Aura</li> <li>— Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale: Mindestens ein Aurasymptom breitet sich allmählich über <math>\geq 5</math> Minuten aus, zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf, jedes einzelne Aurasymptom dauert 5–60 Minuten, mindestens ein Aurasymptom ist unilateral, mindestens ein Aurasymptom ist positiv, die Aura wird von einem Kopfschmerz begleitet oder folgt innerhalb von 60 Minuten.</li> </ul>
Chronische Migräne	<p>Kopfschmerz (migräneartig oder spannungstypähnlich), der die folgenden zwei Kriterien erfüllt an <math>\geq 15</math> Tage/Monat über <math>&gt; 3</math> Monate und nicht besser durch eine andere ICHD-3 Diagnose erklärt werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Auftreten bei einem Patienten, der bereits mindestens fünf Attacken hatte, die die Kriterien für Migräne ohne Aura oder mindestens zwei Attacken, die die Kriterien für eine Migräne mit Aura erfüllen.</li> <li>— Kopfschmerz, der an <math>\geq 8</math> Tagen/Monat seit <math>&gt; 3</math> Monaten auftritt und eines der folgenden Kriterien erfüllt: Kriterien für Migräne ohne Aura, Kriterien für eine Migräne mit Aura oder der Patient glaubt, dass es sich bei Beginn um eine Migräne handelt und die Symptome durch ein Triptan oder ein Mutterkornderivat gelindert werden.</li> </ul>

dem 55. Lebensjahr. Am stärksten sind Betroffene zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr von Migräneattacken belastet. Bei dieser Personengruppe ist die Wahrscheinlichkeit für Arbeitsunfähigkeit oder vorzeitige Berentung erhöht. Klinische Beobachtungen zeigen, dass die schmerzunterhaltende psychische Komorbidität von Migränepatienten in den letzten Jahren deutlich komplexer und mit höherem Schweregrad ausfällt. Das betrifft sowohl depressive Erkrankungen als auch Angsterkrankungen. Das Risiko für Depressionen, Angsterkrankungen und Suizid ist bei den Betroffenen drei- bis siebenmal höher als bei Gesunden. Kreislaufkrankungen, Herzinfarkte und Schlaganfälle treten rund 1,5- bis zweimal häufiger auf. Dies betrifft besonders junge Frauen unter 45 Jahren.

Es wird geschätzt, dass die deutsche Bevölkerung 32 Millionen Arbeitstage im Jahr durch Migräne verliert. Migräne und chronische Kopfschmerzen sind der zweithäufigste Grund für kurzfristige Arbeitsunfähigkeit. Nach Hochrechnungen werden aufgrund von Arbeitsunfähigkeit durch Migräne jährlich 3,1 Milliarden Euro in Deutschland benötigt, berechnet auf der Grundlage von 32 Millionen verlorenen Tagen.

### Diagnose

Die Migräne wird entsprechend der diagnostischen Kriterien der 3. Auflage der Internationalen Kopfschmerzklassifikation ICHD-3 diagnostiziert (**Tab. 1** [3]). Es werden heute 48 Hauptformen der Migräne unterschieden. Die wichtigsten Untergruppen sind die Migräne ohne Aura, die Migräne mit Aura, die chronische Migräne, die Migränekomplikationen, die wahrscheinliche Migräne und die episodischen Syndrome, die mit einer Migräne einhergehen können. Die genaue Kenntnis der Internationalen Kopfschmerzklassifikation ist Grundlage dafür, dass man mit dem Fortschritt der heutigen Diagnostik und Therapie der Migräne schritthalten kann.

### Die Phasen der Migräne

In **Abb. 1** werden die Phasen der Migräne differenziert [1, 3]. Wegen der genetischen Ausstattung mit besonderen Risikogenen [7] zeigen Migränepatienten zwischen den Kopfschmerzphasen ein spezielles neuropsychologisches Profil.

### Interiktale Phase

In der ersten Phase ist die Reagibilität auf sensorische, kognitive und affektive Reize ist erhöht. Die Betroffenen neh-

men intensiver wahr und es tritt kein Gewöhnungseffekt hinsichtlich repetitiver Reize ein. Die Filterung von Reizen und das Abwenden des permanenten Reizimpulses sind reduziert. Die sensorische, affektive und kognitive Stimulation durch innere und äußere Reize bedingt damit eine permanent erhöhte Aktivierung des Nervensystems. Denken, Kreativität und Impulsivität können dadurch intensiviert sein. Andererseits besteht eine besondere Dauerbelastung durch Ängste und Grübeln.

### Prodromalphase und Triggerfaktoren

Immer noch weitverbreitet ist die Annahme, dass Migräneattacken durch verschiedene Triggerfaktoren bedingt werden. Aus früheren Jahrzehnten sind sogenannte Triggerlisten bekannt, die zahlreiche vermutete Triggerfaktoren aufzählen. Eine eindeutige Evidenz für deren Wirkung ist jedoch nicht vorhanden. Heute geht man davon aus, dass die Auswirkungen möglicher Triggerfaktoren bereits Teil der Prodromalsymptome im Rahmen des Migränekomplexes darstellen [8, 9]. Demnach ist die Wahrnehmung von Stress die Folge der erhöhten Irritierbarkeit und Reizbarkeit vor der Migräneattacke. Zu anderen

Zeitpunkten können entsprechende Vorgänge Migräneattacken bei den Betroffenen nicht auslösen. Der Hunger nach bestimmten Speisen, etwa nach Schokolade oder Hochkalorischem, ist Ausdruck eines Schutzmechanismus bei Energiedefizit und hypothalamischer Übererregbarkeit als Teil der Migräne-attacke [10, 11]. Die Reaktion ist somit nicht Ursache der Migräne, sondern bereits eine Konsequenz der ablaufenden Attacke. Das permanent aktivierte Nervensystem kann nach einer bestimmten Phase der erhöhten Arbeitsanforderung des Gehirns ein Energiedefizit in den Nervenzellen bedingen [12], was wiederum zu einer Schutzreaktion des Nervensystems führt: Heißhunger stellt die Aufnahme von Energie in Form von Kohlenhydraten sicher sowie Gähnen die Versorgung mit Sauerstoff.

In dieser Phase der Irritierbarkeit treten als Prodromalsymptome der Migräne Müdigkeit, Schläfrigkeit, Gähnen, erhöhte sensorische Empfindlichkeit mit Allodynie, Hyperpathie, Reizbarkeit und Osmophobie auf. Die kognitiven und affektiven Leistungen des Nerven-

systems sind irritiert, die vegetative Steuerung wird zunehmend gestört und es treten Ödeme, Übelkeit, Diarrhoe und weitere vegetative Symptome auf.

**Auraphase**

Es folgt die Auraphase, welche mit fokalen neurologischen Symptomen einhergeht. Die Symptome zeigen eine graduelle Migration und breiten sich kontinuierlich über eine Dauer von fünf bis 60 Minuten aus [1, 3]. In Einzelfällen können sie auch prolongiert über Stunden oder Tage anhalten und im Einzelfall in einen migränösen Infarkt übergehen.

Am häufigsten sind visuelle Störungen in Form von Fortifikationsspektren mit Zickzack-Linien im Gesichtsfeld, die sich allmählich ausbreiten. Mit der Migräne-App [13] kann eine Aurasimulation erfolgen und Betroffene können den Verlauf einer typischen Aura nachvollziehen (Abb. 2). Dies kann die Diagnosefindung und die Sicherung der Diagnose unterstützen. Die Migräneaura stellt die Enzyklopädie der Neurologie dar. Entsprechend können mannigfaltige Symptome auftreten. Diese schließen

sensorische, motorische, affektive und neuropsychologische Störungen ein. Eine besonders komplexe Aurasymptomatik kann bei der Migräne mit Hirnstammaura [17] auftreten.

**Kopfschmerzphase**

Es schließt sich innerhalb von 60 Minuten die Kopfschmerzphase an [3], die typischerweise vier bis 72 Stunden dauert. Im Rahmen eines Status migraenosus kann die Kopfschmerzphase auch länger anhalten. Die Kopfschmerzen werden durch einseitigen, pulsierenden, pochenden Schmerz von sehr schwerer Intensität charakterisiert. Der Schmerz verstärkt sich durch körperliche Tätigkeiten, beispielsweise Laufen, Bücken oder Treppensteigen. Oft werden die Patienten aufgrund der Schwere der Schmerzen bettlägerig. An Begleitsymptomen können Übelkeit, Erbrechen sowie Photo- und Phonophobie auftreten. Die Kopfschmerzphase kann durch mannigfaltige weitere Symptome charakterisiert sein. Für die präzise Klassifikation sind die in der ICHD-3 beschriebenen Mindestmerkmale spezifisch und sensitiv.

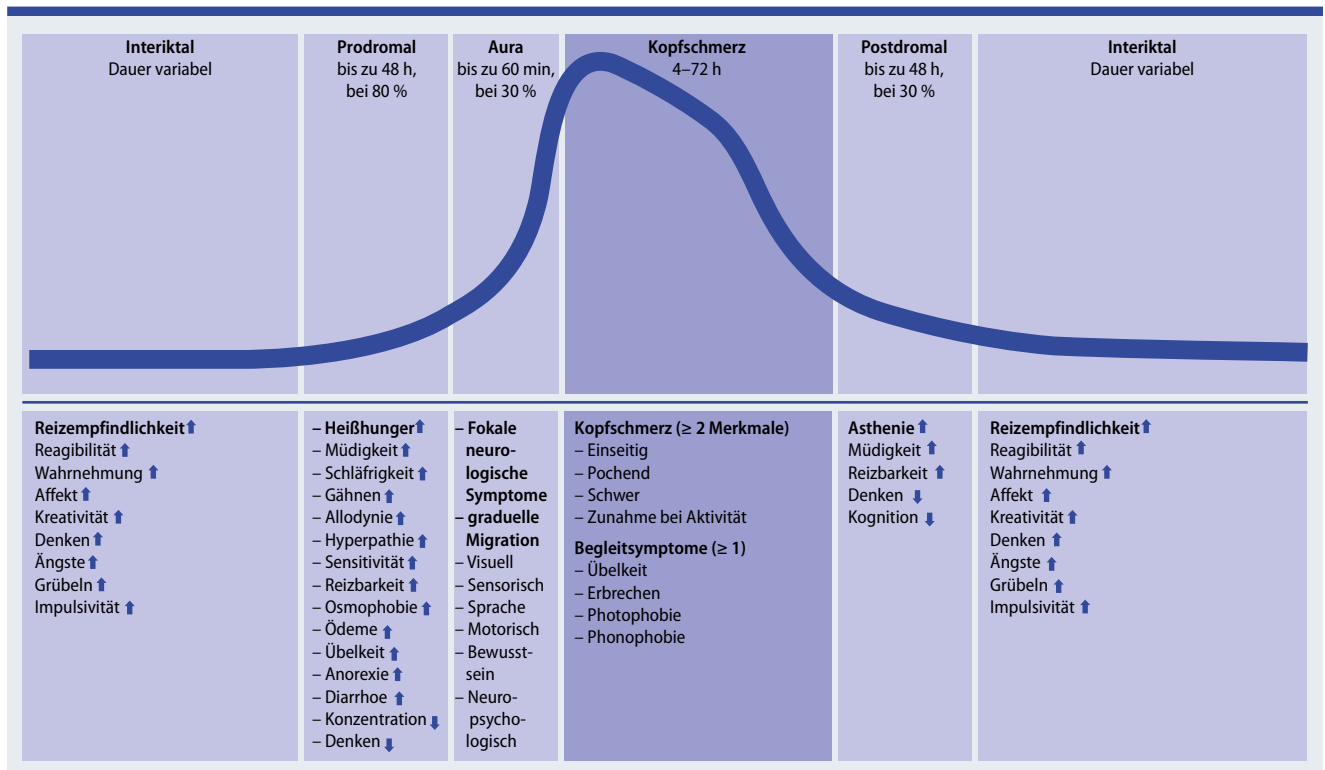


Abb. 1: Die Phasen der Migräne inter- und intraiktal



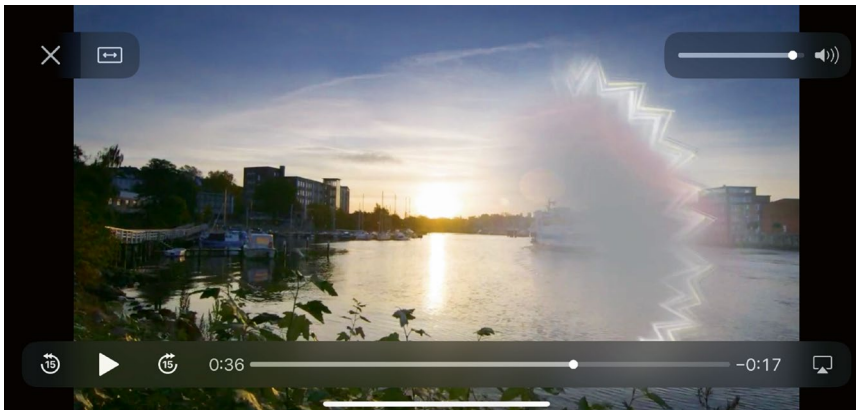


Abb. 2: Dynamische Simulation einer visuellen Migräne-Aura mit der Migräne-App [13].

### Postdromalphase

Die Kopfschmerzphase geht in die Postdromalphase bei circa 30 % der Betroffenen über [1, 3]. Hier verspüren die Patienten bis zu 48 Stunden Müdigkeit, Asthenie, erhöhte Reizbarkeit, Reduktion der Denkvorgänge und weiterer kognitiver Funktionen. Im Anschluss tritt die Migräne wieder in die interiktale Phase ein. Hier gelten die bereits vor der Migräneattacke aufgetretenen neuropsychologischen Besonderheiten auf der Grundlage der besonderen genetischen Ausstattung, die zur charakteristischen neurovaskulären Reagibilität des Nervensystems von Migränepatienten führt.

Migräne ist nicht allein eine Schmerzerkrankung, charakterisiert durch die Kopfschmerzphase. Sie betrifft vielmehr die gesamte kreative Lebensspanne der Betroffenen [1, 2, 4, 5]. Sie tritt in der Regel in den ersten zwei Lebensdekaden auf und belastet bis zur sechsten und siebten Lebensdekade mit den beschriebenen Merkmalen während der interiktalen Phase und der Zeitspanne während der Kopfschmerzattacken.

### Chronische, lebenslange Besonderheit des Nervensystems

Die klinischen Merkmale der Migräne sind komplex und variieren von Patient zu Patient [1, 2, 4, 5]. Die Häufigkeit, die Charakteristika, die Dauer sowie die Schwere der Symptome sind intra- und interindividuell sehr unterschiedlich. Auch innerhalb der Lebensspanne können sich die Symptome verändern. Der Migräneverlauf kann durch Hormonveränderungen fluktuieren. Zum Zeit-

punkt der Menstruation können besonders schwere Attacken bei Frauen bestehen. Während der Schwangerschaft sind Migräneattacken dagegen oft weniger stark ausgeprägt. Im Wochenbett und während der Stillzeit können sie Frauen dafür umso stärker belasten.

Die Migräne ist eine chronische, lebenslange Besonderheit des Nervensystems, die aufgrund von angelegten Risikogenen die Wahrscheinlichkeit für Migräneattacken erhöht [3, 5, 6, 7]. Die Attacken treten bei den meisten Patienten episodisch anfallsweise auf. Der Begriff „chronische Migräne“ bezieht sich auf Verläufe, bei denen Patienten an 15 und mehr Tagen im Monat Migräneattacken erleiden und diese Verlaufsform seit über drei Monaten besteht. Unter den 15 Tagen mit Kopfschmerzen müssen mindestens acht Tage sein, an denen die Kopfschmerzen die Merkmale der Migräne erfüllen. Die Migräne ist per se eine chronische Erkrankung, die in Episoden auftritt. Der Begriff „chronische Migräne“ bezieht sich auf Migräneattacken, die in sehr hoher Frequenz auftreten.

Bei 2–5 % der Betroffenen kann eine episodische Migräne in eine chronische Migräne übergehen [1]. Dieser Übergang kann spontan auftreten. Häufig tritt er jedoch im Zusammenhang mit einem Übergebrauch von Akutmedikamenten zur Behandlung der Migräneattacken auf [14]. Nehmen Betroffene an zehn und mehr Tagen im Monat Akutmedikamente ein, kann die Kopfschmerzfrequenz paradoxerweise gesteigert werden. Folge sind mehr Kopfschmerztagen im Monat und eine erhöhte Notwendigkeit,

weitere Akutmedikamente einzunehmen. Schließlich erhöht sich die Frequenz der Migränetage pro Monat auf 15 und mehr Tage. Im Einzelfall können auch Dauerkopfschmerzen resultieren. Typischerweise verspüren die Betroffenen dann einen Grundkopfschmerz, der von Schmerzattacken episodisch überlagert wird.

Weitere Risikofaktoren für den Übergang einer episodischen Migräne in die chronische Migräne sind eine hohe Attackenfrequenz, eine nicht ausreichende Akutbehandlung der Migräne, schwere oder lange Attacken, eine nicht effektive vorbeugende Therapie, Übergewicht, Ängste, Depression und eine allgemein erhöhte Reizempfindlichkeit. Bei erfolgreicher Behandlung kann eine chronische Migräne auch wieder in eine episodische Migräne remittieren.

### Komorbiditäten

Migräne kann mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert sein. Dadurch kann die migränebedingte Behinderung weiter gesteigert und die Komplexität der klinischen Symptome sowie der Behandlungsansätze erhöht werden [1, 3, 5]. Im Vordergrund stehen psychische sowie kardiovaskuläre Erkrankungen. Im Bereich psychischer Erkrankungen sind es Depressionen, Ängste, Stresserkrankungen, Substanzmissbrauch, chronisches Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Hyperventilationssyndrom und muskuloskeletale Schmerzerkrankungen. Neurovaskuläre Erkrankungen umfassen Schlaganfall, Herzinfarkt, Dissektionen, Epilepsie, Aufmerksamkeitsdefizit, Hyperaktivitätssyndrom, chronische Schmerzerkrankungen, Reizdarmsyndrom, Arthritis und Restless-Legs-Syndrom.

### Pathophysiologie

Aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurde geschlossen, dass 40–60 % der klinischen Symptomatik der Migräne genetisch bedingt sind [1, 7]. Umfangreiche endogene und exogene Faktoren werden für die sonstigen Merkmale der Migräne verantwortlich gemacht. Diese schließen unter anderem Verhalten, Alter, Ernährung, Hormone, Schlaf und Stress ein. In genomweiten Assoziationsstudien konnten 38 Risiko-

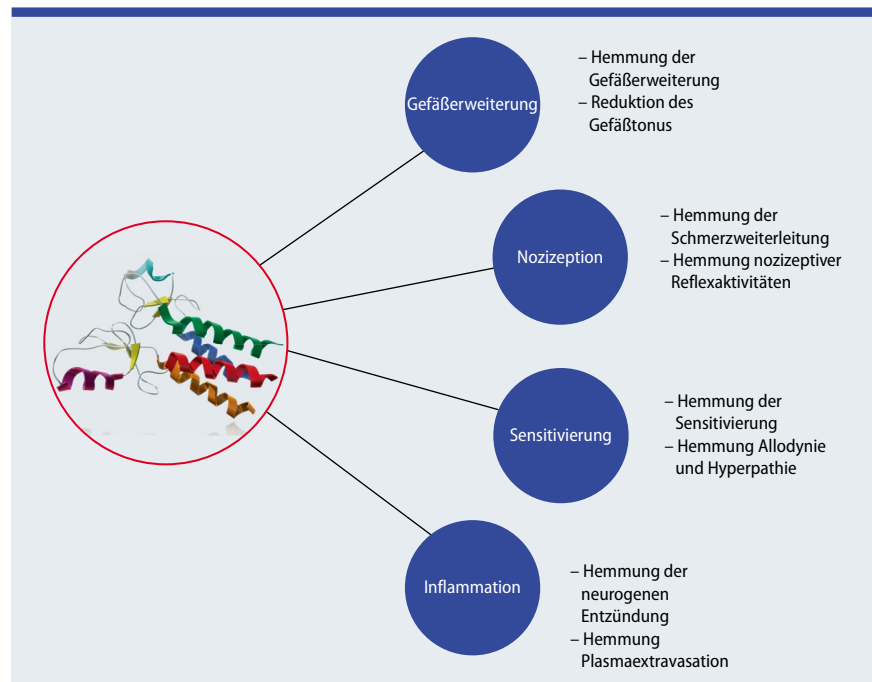
gene für Migräne mit 44 Genvarianten identifiziert werden [1, 7]. Die entdeckten Risikogene sind in die glutaminerge Neurotransmission, die Entwicklung von Synapsen, die Plastizität von Synapsen, den Stoffwechsel und die Schmerzverarbeitung involviert.

Spezielle Migräneformen können auch monogen bedingt sein. Es werden heute vier Varianten beschrieben [1]: die zerebrale autosomale dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoenzephalopathie (CADASIL), die retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukoenzephalopathie und systemischer Manifestation (RVCL-S), das familiäre fortgeschrittene Schlafphasensyndrom (FASPS) und die familiäre hemiplegische Migräne (FHM).

In den letzten Jahren haben zudem neurophysiologische, funktionelle und strukturelle bildgebende sowie pharmakologische Studien ein umfangreiches Bild zu den Pathomechanismen der Migräne erarbeitet [15, 16]. Funktionelle bildgebende Studien mit Positronen-Emissionstomographie (PET), Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und funktionelle MRT-Studien während der Migräneaura haben fortlaufende Blutflussänderungen aufgedeckt. Initial zeigt sich eine kurze Hyperperfusion, auf die eine längere Hypoperfusion folgt. Diese Veränderungen treten in Hirnarealen auf, die mit den klinischen Aurasymptomen korreliert sind, vor allem in der Sehrinde.

Klinische und experimentelle Befunde weisen darauf hin, dass die Migräneaura durch eine sogenannte Spreading-Depression bedingt ist [27]. Während dieser Phase weisen Nervenzellen in der betroffenen Hirnregion eine weitgehende Depolarisation mit massivem Reflux von Kaliumionen und weiteren Neurotransmittern auf. Diese schließen Glutamat-, Natrium- und Kalziumionen sowie eine neuronale Schwellung ein. Die Ursache ist vermutlich ein neuronales Energiedefizit [1, 10, 11, 12, 15]. Die Folge ist eine Dekompensation der metabolischen Vorgänge in den Nervenmembranen.

Die Spreading-Depression kann nach experimentellen Daten trigeminale nozizeptive Bahnen aktivieren, was Kopfschmerzen auslösen kann. Konsequenz



**Abb. 3:** Wirkmechanismen von CGRP in der Migräneentstehung und Hemmung der CGRP-Wirkung durch Antikörper, die spezifisch auf CGRP als Ligand oder den Rezeptor zielen.

ist die Aktivierung von pialen und duralen Makrophagen sowie dendritischen Zellen [17]. Glymphatische Bahnen werden verschlossen und zahlreiche nozizeptive Mediatoren freigesetzt [18]. Daraufhin werden periphere trigeminovaskuläre Neuronen im Trigeminalganglion, im spinalen Trigeminskern und im oberen zervikalen Rückenmark aktiviert. Zahlreiche endogene Faktoren wie Hormone und Genvarianten sowie exogene Faktoren wie Lebensstil, Ernährung und Medikamente können die Empfindlichkeit des Gehirns für die Spreading-Depression verändern [19].

### CGRP und Migräne

Die Stimulation des Trigeminalganglions bedingt eine Freisetzung von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Substanz P [20]. CGRP wird in die kraniale Blutzirkulation freigesetzt und kann durch Triptane blockiert werden. CGRP aktiviert in der Dura, im Trigeminalganglion, im zervikalen Trigeminskernkomplex, im Thalamus und im periaquadranten Grau nozizeptive Mechanismen [20]. Bei schweren prolongierten Migräneattacken kann die Freisetzung von CGRP in der kranialen Zir-

kulation beobachtet werden. Die klinische Symptomatik als auch die Freisetzung von CGRP kann durch Triptane blockiert werden [21]. CGRP-Infusionen können bei Migränepatienten eine Attacke provozieren [22]. Monoklonale Antikörper, die spezifisch auf das CGRP als Ligand (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) oder den CGRP-Rezeptor (Erenumab) gerichtet sind, sind mittlerweile für die vorbeugende Behandlung von episodischer und chronischer Migräne verfügbar [23, 24]. Sie hemmen die Wirkung von CGRP im Migränegeschehen (**Abb. 3**). Die Wirksamkeit tritt innerhalb von Wochen ein und ist über Jahre anhaltend.

Während der Migräneattacke bedingt die Freisetzung der Neuropeptide eine periphere und zentrale trigeminovaskuläre Sensitivierung. Algogene proinflammatorische Mediatoren wie CGRP, Stickstoffmonoxid und Prostaglandine erhöhen die Empfindlichkeit der neurovaskulären Strukturen [25, 26]. Diese reagieren auf mechanische Stimulation, für die sie üblicherweise nicht empfindlich sind. Folge ist eine spontane Aktivierung nozizeptiver Neurone, eine Erweiterung von rezeptiven Feldern sowie

lokale Allodynie und Hyperpathie im Bereich des Kopfes und außerhalb des Kopfes. Zusätzlich werden Muskelreflexe aktiviert. Körperliche Aktivierung wie Husten, Pressen oder motorische Aktivitäten können die Schmerzintensität erhöhen. Eine Allodynie perikranialer und kranialer Strukturen im Kopf- und Schulter-Nackengebiet fördert die Schmerzempfindlichkeit und muskuläre Sensitivität des Kopfes und Schulter-Nackengebietes. Die thalamische Sensitivierung bedingt eine erhöhte körperliche Empfindlichkeit und sensorische Übererregbarkeit mit Vermeidung von sensorischen Reizen. Bei Patienten mit einer chronischen Migräne können entsprechende Mechanismen permanent vorhanden sein.

### Das Migränegehirn zwischen den Anfällen

Auch zwischen den Anfällen weist das Nervensystem von Migränebetroffenen strukturelle und funktionelle Unterschiede zu gesunden Personen auf [26, 27]. Das Volumen der grauen Substanz in schmerzverarbeitenden Arealen ist reduziert, das der grauen Substanz im somatosensorischen Kortex ist erhöht. Läsionen im Bereich der weißen Substanz können verstärkt auftreten und die Integrität der weißen Substanz kann reduziert sein. Ursächlich können die wiederholte nozizeptive Aktivierung und Ischämie sein oder die wiederholten Migräneattacken. Gleichzeitig sind die visuellen, auditorischen, somatosensorischen und motorisch-evozierten Antworten durch nozizeptive Prozesse in der rostralen Pons erhöht. Die Folge ist ein dysfunktionaler Gewöhnungsprozess in der sensorischen Reizverarbeitung. Schmerzprozesse können dadurch weniger effektiv stabilisiert und moduliert werden. Erhöhte Glutamatspiegel im visuellen Kortex von Patienten mit Migräne deuten auf eine ständige kortikale Hypererregbarkeit hin.

### Ausblick

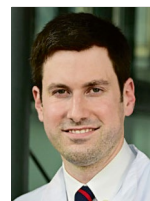
Migräne kann heute präzise von anderen Kopfschmerzformen abgegrenzt werden. Auf dieser Basis konnten spezifische Pathomechanismen entdeckt und aufgeklärt werden [1], was zur Entwicklung hocheffektiver Behandlungsmaßnahmen

geführt hat [23, 20]. Dennoch gibt es Patienten, denen die verfügbaren Prophylaxe- und Attackentherapien noch nicht befriedigend helfen. Die aktuelle Forschungs-Pipeline gibt jedoch Hoffnung: Sie ist gefüllt mit möglichen neuen Targets, Medikamenten und weiteren zukunftssträchtigen Therapieoptionen.

### Literatur

1. Ferrari MD et al. Migraine. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:2
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346:257-70
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3. Edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211
4. Terwindt GM et al. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology*. 2000;55:624-9
5. Steiner TJ et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21:137
6. Bille B. 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia*. 1997;17:488-91
7. Gormley P et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016;48:856-66
8. Lipton RB et al. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache*. 2014;54:1661-9
9. Stubberud A et al. Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management. *J Headache Pain*. 2021;22:155
10. Borkum JM. Migraine triggers and oxidative stress. *Headache*. 2016;56:12-35
11. Fila M et al. Nutrients to improve mitochondrial function to reduce brain energy deficit and oxidative stress in migraine. *Nutrients*. 2021;13
12. Gross EC et al. The metabolic face of migraine – from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:627-43
13. Göbel H et al. Healthcare behavior of migraine and headache patients when treatment is accompanied by the digital migraine app. *Schmerz*. 2019;33:147-55
14. Göbel H et al. Classification and therapy of medication-overuse headache: impact of the third edition of the International Classification of Headache Disorders. *Schmerz*. 2014;28:191-204
15. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:570-84
16. Maniyar FH et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137:232-41
17. Schain AJ et al. Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2018;83:508-21
18. Schain AJ et al. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs

- glymphatic flow: implications for migraine headache. *J Neurosci*. 2017;37:2904-15
19. Zhang X et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010;30:8807-14
  20. Edvinsson L et al. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:338-50
  21. Knight YE, Edvinsson L, Goadsby PJ. 4991W93 inhibits release of calcitonin gene-related peptide in the cat but only at doses with 5HT(1B/1D) receptor agonist activity? *Neuropharmacology*. 2001;40:520-5
  22. Ashina M. Migraine. *NEJM*. 2020;383:1866-76
  23. Drellia K et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention. *Cephalalgia*. 2021;41:851-64
  24. Forbes RB, Mccarron M, Cardwell CR. Efficacy and contextual (placebo) effects of CGRP antibodies for migraine. *Headache*. 2020;60:1542-57
  25. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123 (Pt 8):1703-9
  26. May A. New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:199-209
  27. Goadsby PJ et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553-622



**Priv.-Doz. Dr. med. Carl Göbel**  
 MB BChir (Hons) MA (Cantab),  
 Schmerzlinik Kiel  
 Migräne- und Kopfschmerzzentrum  
 Heikendorfer Weg 9–27  
 24149 Kiel  
 cg@schmerzlinik.de

**Dr. med. Michael Küster**  
 Regionales Schmerzzentrum DGS  
 Bonn-Bad Godesberg

**Dr. med. Johannes Horlemann**  
 Regionales Schmerzzentrum DGS Kevelaer

**Dr. med. Axel Heinze,**  
**Dr. med. Katja Heinze-Kuhn**  
 Schmerzlinik Kiel  
 Migräne- und Kopfschmerzzentrum

**Priv.-Doz. Dr. med. Anna Cirkel**  
 Klinik für Neurologie  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

**Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hartmut Göbel**  
 Schmerzlinik Kiel  
 Migräne- und Kopfschmerzzentrum