



Hormonelle Kontrazeptiva bei menstrueller Migräne

Pathophysiologische Grundlagen und aktuelle Empfehlungen

Hartmut Göbel, Sabine Segerer, Axel Heinze, Katja Heinze-Kuhn, Michael Küster, Johannes Horlemann, Michael Überall, Anna Cirkel, Christoph Cirkel, Carl Göbel

Bei Frauen treten Migräneattacken häufig in zeitlichem Zusammenhang zur Menstruation auf. Als Ursache gelten vor allem Schwankungen des Estrogenspiegels. Hormonelle Kontrazeptiva können daher aus pathophysiologischer Sicht eine sinnvolle Behandlungsoption sein. Praktisch besteht jedoch die Schwierigkeit, dass sowohl eine Migräne als auch hormonelle Kontrazeptiva das vaskuläre Risiko erhöhen können. Welche Handlungsmöglichkeiten bestehen also in der Praxis?

Die erste Auflage der internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD) aus dem Jahr 1988 führte für die Migräne im Zusammenhang mit der Menstruation keinerlei formelle Kriterien auf [1]. Jedoch wurde bereits im Kommentarteil dieser ersten Ausgabe angemerkt, dass Migräneattacken ohne Aura bei einigen Frauen exklusiv mit der Menstruation auftreten. Diese wurden als „menstruelle Migräne“ bezeichnet. Der Begriff sollte nur dann verwendet werden, wenn mindestens 90 % der Attacken in den Zeitraum der Menstruation fallen (zwei Tage vor der Menstruation bis zum letzten Tag der Menstruation).

In der zweiten Auflage der internationalen Kopfschmerzklassifikation von 2004 wurden im Anhang erstmals zwei Unterformen der Migräne im Zusammenhang mit der Menstruation definiert [2]: Die „reine menstruelle Migräne“ bezeichnet Attacken, die ausschließlich in Zusammenhang mit der Menstruation auftreten. Im Gegensatz dazu kommt es bei der „mens-

tuationsassoziierten Migräne“ auch zu anderen Zeiten im Zyklus zu Attacken. Bei beiden Formen handelte es sich ausschließlich um Untergruppen der Migräne ohne Aura.

Wie schon in den Voraufgaben hat man Migräneattacken, die in zeitlicher Relation zum menstruellen Fenster auftreten, im Hauptteil der aktuellen 3. Auflage der Internationalen Kopfschmerzklassifikation von 2018 (ICHD-3) keinen Platz zugewiesen [3]. Auch in dieser Auflage findet man die reine menstruelle Migräne sowie die menstruationsassoziierte Migräne weiterhin nur im Anhang. Im Anhang der Internationalen Kopfschmerzklassifikation werden Forschungskriterien für Kopfschmerzentitäten beschrieben, die bisher durch wissenschaftliche Studien noch nicht ausreichend validiert sind. Sowohl die Erfahrung der Mitglieder des Kopfschmerzklassifikationskomitees als auch Veröffentlichungen unterschiedlicher Qualität legen die Existenz dieser im Anhang aufgeführten Entitäten nahe, die als eigenständige Erkrankungen angesehen

werden können, bei denen aber weitere wissenschaftlichen Belege notwendig sind, ehe sie formal akzeptiert werden können. Gelingt dies, können diese Diagnosen bei der nächsten Revision der Klassifikation aus dem Anhang in den Hauptteil übernommen werden.

Sowohl für die Diagnose der reinen menstruellen Migräne als auch die der menstruationsassoziierten Migräne wird gefordert, dass die Migräneattacken an Tag 1 ± 2 der Menstruation (das heißt Tag -2 bis $+3$) in mindestens zwei von drei Menstruationszyklen auftreten (**Abb. 1**). Erweitert wurden die Kriterien nun jedoch um eine Unterform mit Aura, obwohl menstruelle Migräneattacken meist ohne Auren verlaufen. Definiert werden damit eine reine menstruelle Migräne mit und ohne Aura sowie eine menstruationsassoziierte Migräne mit und ohne Aura. Werden die Formen reine menstruelle Migräne und menstruationsassoziierte Migräne zusammengefasst, spricht man übergreifend von der „menstruellen Migräne“ [4]. **Tab. 1** gibt einen Überblick über die diagnostischen Kriterien der ICHD-3 für eine Migräne innerhalb und außerhalb des menstruellen Fensters.

Für die Zwecke der ICHD-3 wird die Menstruation als endometriale Blutung infolge des normalen endogenen Menstruationszyklus (**Abb. 2**) oder eines Entzuges von exogenen Gestagenen angesehen, letzteres gilt für kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) und eine zyklische Hormonersatztherapie. Die Unterscheidung zwischen einer rein menstruellen Migräne ohne Aura und einer menstruationsassoziierten Migräne ohne Aura ist nach der ICHD-3 von Bedeutung, weil eine Hormonprophylaxe bei einer menstruationsassoziierten Migräne ohne Aura mit höherer Wahrscheinlichkeit wirksam ist [3].

Mehr als 50 % der Frauen mit Migräne berichten über einen Zusammenhang zwischen Menstruation und Migräne [5]. Die

Prävalenz in verschiedenen Studien variiert aufgrund der unterschiedlichen diagnostischen Kriterien. Die Prävalenz der reinen menstruellen Migräne ohne Aura schwankt zwischen 7 % und 14 % bei Migränepatientinnen, während die Prävalenz der menstruationsbedingten Migräne ohne Aura zwischen 10 % und 71 % bei Migränepatientinnen liegt. Etwa eine von drei bis fünf Migränepatientinnen hat im Zusammenhang mit der Menstruation eine Migräneattacke ohne Aura [5]. Viele Frauen neigen jedoch dazu, den Zusammenhang von Menstruation und Migräneattacken zu überbewerten. Zu Forschungszwecken erfordert die Diagnose den durch die Migräne-App oder Tagebuchaufzeichnungen belegten, prospektiv dokumentierten Nachweis über ein Minimum von drei Zyklen [2].

Die Mechanismen der Migräne unterscheiden sich möglicherweise in Abhängigkeit davon, ob die endometriale Blutung als Folge des normalen endogenen Menstruationszyklus oder eines Entzuges von externen Gestagenen auftritt. So resultiert der endogene Menstruationszyklus aus komplexen hormonellen Veränderungen der Achse von Hypothalamus, Hypophyse und Ovarien, die den Eisprung auslösen, welcher wiederum durch die Einnahme von KOK unterdrückt wird. Diese Subpopulationen sollten daher pathophysiologisch getrennt betrachtet werden, obwohl die Diagnosekriterien nicht voneinander abzugrenzen sind.

Es gibt Hinweise, dass zumindest bei einigen Frauen menstruelle Migräneattacken durch einen Estrogenentzug ausgelöst werden, auch wenn andere hormonelle oder biochemische Veränderungen zu diesem Zeitpunkt des Zyklus möglicherweise ebenfalls relevant sind [4]. Wenn eine rein menstruelle Migräne oder menstruationsassoziierte Migräne mit einem exogenen Estrogenentzug in Zusammenhang stehen, sollten beide Diag-

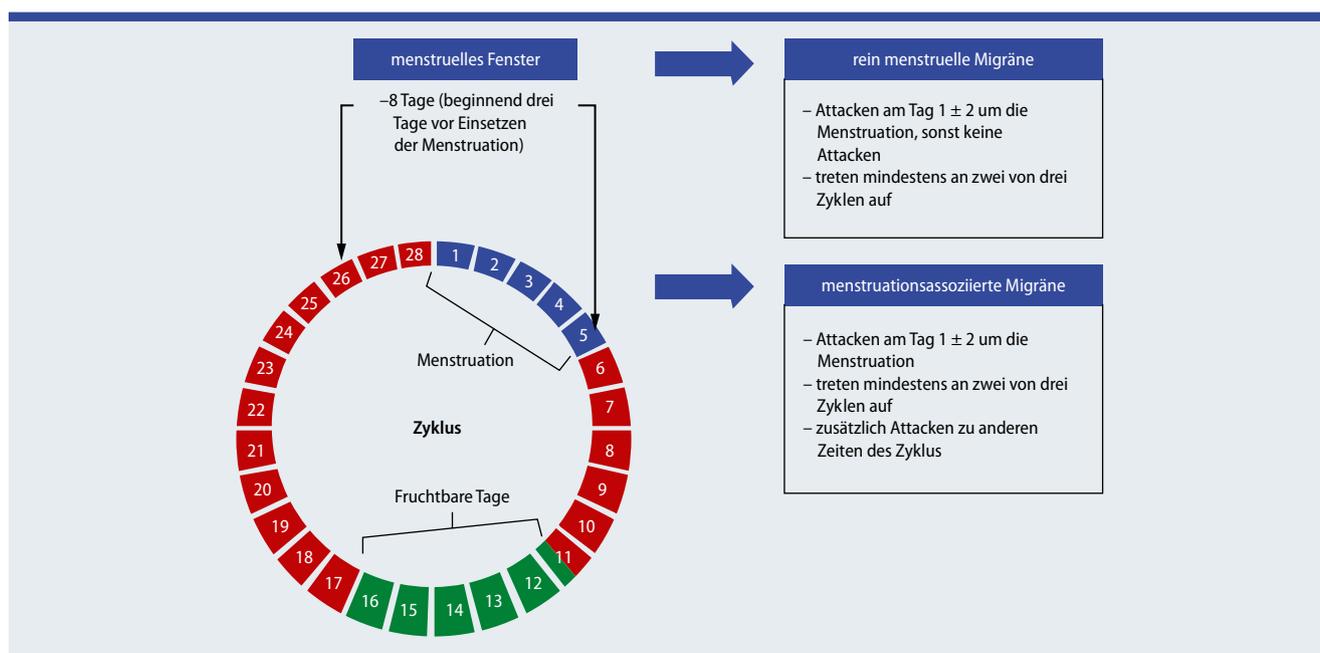


Abb. 1: Definition der rein menstruellen und der menstruationsassoziierten Migräne

Tab. 1: Diagnostische Kriterien der ICHD-3 für Migräne innerhalb und außerhalb des menstruellen Zeitfensters

A1.1.1	Rein menstruelle Migräne ohne Aura
A	Attacken bei einer menstruierenden Frau, welche die Kriterien einer 1.1 <i>Migräne ohne Aura</i> und Kriterium B unten erfüllen
B	Die Attacken treten ausschließlich am Tage 1 ± 2 (das heißt Tag -2 bis $+3$) der Menstruation in mindestens 2 von 3 Menstruationszyklen auf und zu keiner anderen Zeit des Zyklus.
A1.1.2	Menstruationsassoziierte Migräne ohne Aura
A	Attacken bei einer menstruierenden Frau, welche die Kriterien einer 1.1 <i>Migräne ohne Aura</i> sowie Kriterium B unten erfüllen
B	Die Attacken treten am Tage 1 ± 2 der Menstruation (das heißt Tag -2 bis $+3$) der Menstruation in mindestens 2 von 3 Menstruationszyklen auf, zusätzlich aber auch zu anderen Zeiten des Zyklus.
A1.1.3	Nicht menstruationsassoziierte Migräne ohne Aura
A	Attacken bei einer menstruierenden Frau, welche die Kriterien einer 1.1 <i>Migräne ohne Aura</i> sowie das Kriterium B unten erfüllen
B	Attacken, welche nicht das Kriterium B für eine A1.1.1 <i>rein menstruelle Migräne ohne Aura</i> oder A1.1.2 <i>menstruationsassoziierte Migräne ohne Aura</i> erfüllen.
A1.2.0.1	Rein menstruelle Migräne mit Aura
A	Attacken bei einer menstruierenden Frau, welche die Kriterien einer 1.2 <i>Migräne mit Aura</i> und Kriterium B unten erfüllen
B	Die Attacken treten am Tage 1 ± 2 der Menstruation (das heißt Tag -2 bis $+3$) der Menstruation in mindestens 2 von 3 Menstruationszyklen auf, zusätzlich aber auch zu anderen Zeiten des Zyklus
A1.2.0.2	Menstruationsassoziierte Migräne mit Aura
A	Attacken bei einer menstruierenden Frau, welche die Kriterien einer 1.2 <i>Migräne mit Aura</i> und Kriterium B unten erfüllen.
B	Die Attacken treten am Tage 1 ± 2 der Menstruation (Tag -2 bis $+3$) der Menstruation in mindestens 2 von 3 Menstruationszyklen auf, zusätzlich aber auch zu anderen Zeiten des Zyklus.
A1.2.0.3	Nicht menstruationsassoziierte Migräne mit Aura
A	Attacken bei einer menstruierenden Frau, welche die Kriterien einer 1.2 <i>Migräne mit Aura</i> und Kriterium B unten erfüllen.
B	Attacken, welche nicht das Kriterium B für eine A1.2.0.1 <i>rein menstruelle Migräne mit Aura</i> oder A1.2.0.2 <i>menstruationsassoziierte Migräne mit Aura</i> erfüllen.

nosen, eine rein menstruelle Migräne ohne Aura beziehungsweise eine menstruationsassoziierte Migräne ohne Aura und Estrogenentzugskopfschmerz, vergeben werden. Der Zusammenhang mit der Menstruation kann sich im Laufe der fortpflanzungsfähigen Lebensspanne einer Frau ändern.

Effekt von Hormonen auf Kopfschmerzen

Der Effekt von Hormonen auf Kopfschmerzen wurde in den Hauptteil der zweiten Auflage der internationalen Kopfschmerzklassifikation unter dem Punkt „sekundäre Kopfschmerzen“ aufgenommen [2]. Voraussetzung sind Kopfschmerzen, die im Zusammenhang mit einer Hormongabe neu aufgetreten sind oder vorbestehende Kopfschmerzen, die sich dadurch verschlechtern. Die Kriterien fordern, dass die Kopfschmerzen sich nach Absetzen der Hormone verbessern oder bei vorbestehenden Kopfschmerzen wieder das frühere Muster auftritt.

In der ICHD-3 wurde für die Diagnose eines Kopfschmerzes, der auf die Gabe von exogenen Hormonen zurückzuführen ist, zudem das Vorliegen von Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat gefordert [3]. Die Diagnose eines Estrogenentzugskopfschmerzes nach ICHD-3 setzt voraus, dass die Kopfschmerzen innerhalb von fünf Tagen nach Absetzen

des Estrogens einsetzen, wenn Frauen Estrogene über mindestens drei oder mehr Wochen eingenommen haben.

Estrogene und Migräne

Im Jahr 1972 beschrieb Somerville, dass die intramuskuläre Injektion von Estradiolvalerat kurz vor der Menstruation das Eintreten einer menstruell assoziierten Migräneattacke verzögern kann [6]. Bei Estradiolvalerat handelt es sich um ein Pro-Drug-Ester von 17β -Estradiol. Es wurde eine Schwellenkonzentration von zirkulierendem 17β -Estradiol von 45–50 pg/ml identifiziert, unterhalb dessen eine Migräneattacke ausgelöst werden kann. Diese Schwelle zeigte sich auch bei Frauen in der Menopause, die sich einer Hormonersatztherapie mit intramuskulärem 17β -Estradiol unterzogen hatten. Aufgrund dieser Daten wurde die Hypothese aufgestellt, dass Migräneattacken im menstruellen Fenster durch einen Estrogenabfall ausgelöst werden. Darauf basierend wurde postuliert, dass physiologische Estrogenfluktuationen eine Rolle bei der Migräneentstehung spielen. Diese Annahme wurde durch den Befund unterstützt, dass die Anfälligkeit für Migräneattacken während des Estrogenabfalls in der späten Lutealphase besonders hoch ist. Unterschiede in den Maximalwerten oder im durchschnittlichen Tageskonzentrationswert von Estrogen während der Ovulations-

zyklen bei Migränepatientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ließen sich jedoch nicht nachweisen [4, 7].

Estrogen und Nervensystem

17 β -Estradiol gilt als das relevanteste endogene Estrogen [8]. Es hat Zugang zum zentralen Nervensystem durch passive Diffusion über die Blut-Hirn-Schranke. Es kann jedoch auch lokal im Gehirn aus Cholesterin oder aus dessen aromatisierten Vorstufen durch das Enzym Aromatase synthetisiert werden und dort als Neurosteroid wirken. Die physiologischen Effekte sind die Folge der Aktivierung von verschiedenen Estrogenrezeptoren, insbesondere des Estrogenrezeptors- α , des Estrogenrezeptors- β und des G-Protein-gekoppelten Estrogenrezeptors-1 [9].

Estrogene entwickeln ihre biologische Wirkung im zentralen Nervensystem durch genomische oder nicht genomische zelluläre Mechanismen. Dadurch können die Neurotransmission und die Zellfunktion verändert werden. Intrazelluläre Signalkaskaden können enzymatische Reaktionen, die Leitfähigkeit von Ionenkanälen und die neuronale Erregbarkeit modifizieren [4].

Zahlreiche Gehirnareale, die in die Pathophysiologie der Migräne involviert sind, exprimieren Estrogenrezeptoren. Das gilt vor allem für den Hypothalamus, das Kleinhirn, das limbische System, Brückenkerne sowie das periaquäduktale Grau (Substantia grisea periaqueductalis). Zudem werden Estrogenrezeptoren in der Hirnrinde exprimiert, wodurch die Schmerzempfindlichkeit afferent und efferent moduliert werden kann. Auch das kraniale Gefäßsystem, die Dura mater sowie das Hinterhorn des Rückenmarks exprimieren Estrogenrezeptoren, wodurch schmerzhafte Reize moduliert werden können [4, 8, 9].

In genomweiten Assoziationsstudien zeigte sich keine Korrelation von Estrogenrezeptor-Polymorphismen und einem erhöhten Risiko für Migräne. Es wurde jedoch ein Single-Nukleoid-Polymorphismus im SYNE1-Gen in Assoziation mit menstrueller Migräne aufgedeckt, dessen Bedeutung bisher unbekannt ist [10].

Das serotonerge System wird durch Estrogen aktiviert, was gegenüber Migräneattacken protektiv wirken kann [11]. Zudem steigert Estrogen die erregende Wirkung von Glutamat. Dies könnte die erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Migräneaura in Phasen hoher Estrogenkonzentrationen erklären, zum Beispiel während der Schwangerschaft oder unter der Gabe von exogenen Hormonen.

Estrogen moduliert außerdem das γ -Aminobuttersäure-System (GABA), welches inhibitorisch im Nervensystem wirkt [12]. Progesteron, das hauptsächlich vom Gelbkörper der Eierstöcke produziert wird, als auch sein Metabolit Allopregnanolon können die GABA-erge Aktivität verstärken und so eine antinozizeptive Wirkung bedingen.

Darüber hinaus modulieren Estrogene das endogene Opioidsystem durch eine höhere Synthese von Enkephalin [13]. Entsprechend kann ein erniedrigter Estrogen- und Progesteronspiegel während der späten Lutealphase mit einer reduzierten Aktivierung des Opioidsystems korreliert sein, was die Schmerzempfindlichkeit erhöht. Untersuchungen zur Schmerzempfindlichkeit während der verschiedenen Phasen des Mens-

truationszyklus zeigten eine erhöhte Sensibilität während der lutealen Phase – insbesondere bei Frauen, die von prämenstruellen Beschwerden berichteten [14]. Hohe Estrogenkonzentrationen fördern zudem die Bildung von weiteren schmerzhemmenden Neurotransmittern und Neuropeptiden, unter anderem von Neuropeptid Y, Prolaktin und Vasopressin, welche bei der Entstehung von Migräne eine Rolle spielen [4].

Oxytocin und Migräne

Das Neuropeptid Oxytocin wird im Hypothalamus gebildet. Es hat umfangreiche Effekte im zentralen Nervensystem. Insbesondere moduliert es die Stimmung und das Verhalten. Es beeinflusst die körpereigene Schmerzkontrolle und kann migränepräventiv wirken [4]. In Phasen, in denen die Konzentration von Estrogen erhöht ist, sind auch die Spiegel von Oxytocin erhöht. So steigert Estrogen die Produktion von Oxytocin im Hypothalamus und weiteren Hirnarealen, insbesondere im trigeminalen Nucleus caudalis [15]. Frauen, die an menstrueller Migräne leiden, zeigen erniedrigte Schmerzschwellen während der hormonfreien Phase bei Gabe von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, also zum Zeitpunkt reduzierter Estrogenkonzentrationen [16].

Die Pathophysiologie der Migräne wird mit erhöhter kortikaler nozizeptiver Aktivität im trigeminovaskulären nozizeptiven System in Verbindung gebracht. Diese bedingt sowohl eine Vasodilatation der intrakraniellen Gefäße als auch eine meningeale Inflammation [15]. Möglicherweise triggert die lokale Aktivierung der Estrogenrezeptoren im Trigeminalganglion Migräneattacken. Frauen haben mehr Estrogenrezeptoren im Trigeminalganglion als Männer [17]. Estrogene können durch die Hemmung von Kalziumkanälen der glatten Muskulatur den Gefäßtonus akut beeinflussen [18]. Auch kann die „cortical spreading depression“ (CSD) durch Estrogene aktiviert werden. Bei der CSD erfolgt eine kortikale neuronale Depolarisierung, welche als charakteristisches Merkmal der Migräne mit Aura gilt [19]. Hohe Spiegel von Estrogen erhöhen die Empfindlichkeit für eine CSD, während ein Estrogenentzug die Empfindlichkeit reduziert. Dies könnte erklären, weshalb Migräneattacken im menstruellen Fenster seltener mit einer Aura assoziiert sind [3].

Estrogene und das Calcitonin Gene-Related Peptide

Die Freisetzung von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) wird heute als ein entscheidender Schritt in der Pathophysiologie der Migräne angesehen. Durch eine Stimulation des Trigeminalganglions kann es zu einer Freisetzung von CGRP und Substanz P in die kraniale Blutzirkulation kommen [20]. CGRP aktiviert unter anderem in der Dura, im Trigeminalganglion, im zervikalen Trigeminskernkomplex, im Thalamus und im periaquäduktalen Grau nozizeptive Mechanismen [20]. Sowohl die klinische Symptomatik einer Migräne als auch die Freisetzung von CGRP können durch Triptane blockiert werden [21]. Infusionen mit CGRP können bei Migränepatienten eine Attacke provozieren [22]. Dies ist nicht der Fall bei gesunden Kontrollpersonen. Monoklonale Antikörper, die spezifisch auf das CGRP als Ligand (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) oder den CGRP-Rezeptor (Erenumab) gerichtet sind,

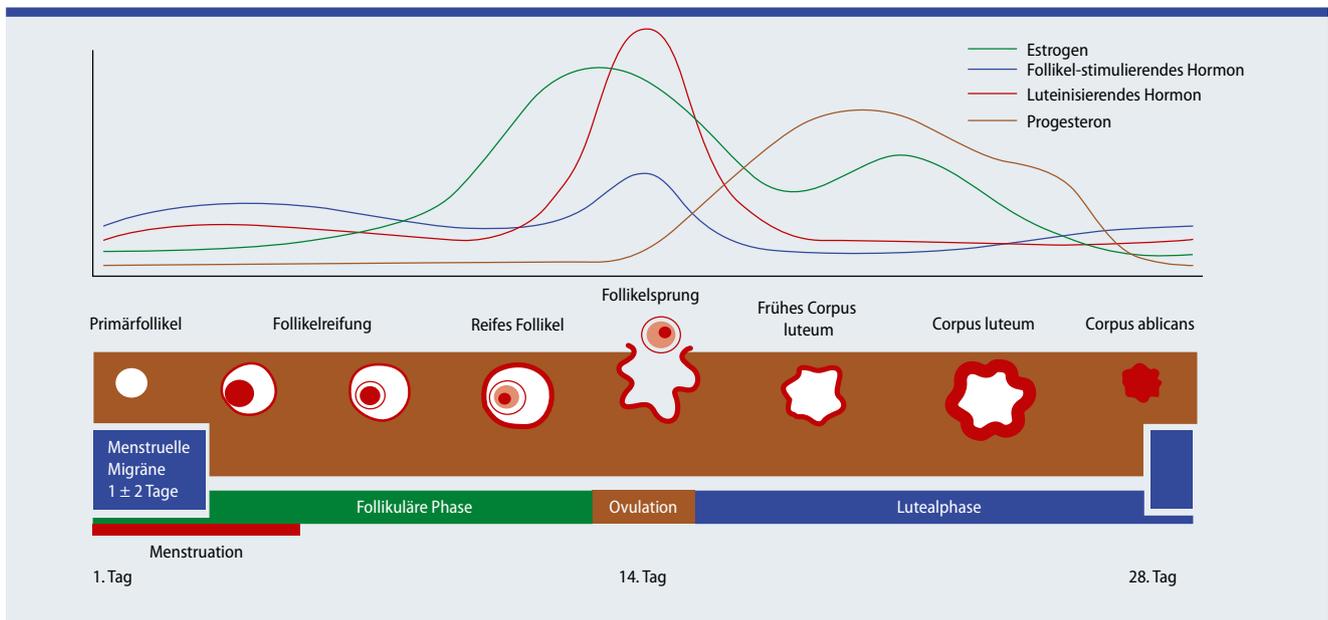


Abb. 2: Phasen des Menstruationszyklus

sind mittlerweile für die vorbeugende Behandlung von episodischer und chronischer Migräne in der Versorgung verfügbar [23, 24]. Sie haben sich in kontrollierten Studien als wirksam und verträglich gezeigt.

Die CGRP-Spiegel sind bei Frauen höher als bei Männern [25]. Auch sind sie während der Schwangerschaft und bei Gabe von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva gesteigert. In der Menopause sind die Spiegel variabel [26]. CGRP-Rezeptoren und Estrogenrezeptoren werden in den gleichen Hirnarealen exprimiert. Estrogen kann die Produktion von CGRP in trigeminalen Neuronen modulieren. Experimentell führt die Gabe von exogenem Estrogen zu niedrigeren CGRP-Spiegeln [27]. Während der Postmenopause können die CGRP-Spiegel erhöht sein, während die Estrogenkonzentrationen reduziert sind [28].

Auch Substanz P kann als vasoaktives Neuropeptid eine neurogene Entzündung im Bereich der Meningen im Zusammenhang mit Migräne bedingen [28]. Eine Estrogengabe kann die Plasmaspiegel von Substanz P senken.

Zusammenfassend reduziert Estrogen sowohl die Spiegel von CGRP als auch von Substanz P, wodurch es protektiv gegen die neurogene Inflammation wirkt [28]. Zudem kann Estrogen den aktivierenden Effekt von Progesteron auf CGRP und Substanz P hemmen. Dies weist darauf hin, dass die Kombination von Estrogen und Progesteron eine stabilisierende Wirkung auf die Freisetzung von CGRP und Substanz P hat [4].

Tatsächlich weisen Migränepatientinnen erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen auf – sowohl während der Migräneattacke als auch im Intervall [29]. Experimentelle Studien deuten darauf hin, dass Estrogene zirkulierende inflammatorische Moleküle hemmen können. Zusätzlich schützen sie vor einer prostaglandininduzierten Inflammation. Dagegen kann ein Estrogenentzug die Empfindlichkeit für Prostaglandine erhöhen und die Neuroinflammation durch die verstärk-

te Freisetzung von Neuropeptiden wie CGRP, Substanz P und Neurokinin aktivieren [30].

Insgesamt weisen die vorliegenden Daten daraufhin, dass Estrogen für sich genommen keinen direkten protektiven Effekt auf Migräneattacken ausübt. Indirekt kann Estrogen jedoch aktivierende und hemmende Migränefaktoren beeinflussen, was die Initiierung von Migräneattacken im neurovaskulären Bereich hemmt. In der trigeminovaskulären Zirkulation kann die Empfindlichkeit für Migräne verringert werden. Liegt also die Konzentration von Estrogen niedriger, sinkt auch die Schwelle für Migräneattacken [4, 15].

Hormone in der Vorbeugung der menstruellen Migräne

Bei einigen Patienten können Migräneattacken ausschließlich im menstruellen Zeitfenster auftreten [3]. Die Anfälle können dabei deutlich schwerere Schmerzcharakteristika (Dauer, Intensität, Verstärkung durch körperliche Aktivität) und Begleitsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie) aufweisen als bei Migräneattacken außerhalb des menstruellen Fensters.

Die Beeinflussung der natürlichen Estrogenkonzentrationen kann eine Möglichkeit sein, menstruell gebundenen Migräneattacken vorzubeugen. Ziel dabei ist es, die hormonellen Konzentrationsfluktuationen und den Estrogenabfall während der menstruellen Blutungsphase zu reduzieren. Dies gründet auf der Beobachtung, dass die Empfindlichkeit gegenüber Migräneattacken während des perimenstruellen Fensters zwischen Tag -2 und +3 der Menstruation mit dem Hormonabfall korreliert [31].

Grundsätzlich stehen zwei Vorgehensweisen zur Verfügung, um Hormone für die Vorbeugung der menstruellen Migräne einzusetzen:

—Hormonelle Kontrazeptiva können mit unterschiedlichen Verabreichungsschemata von Ethinylestradiol je nach Dauer des hormonfreien Intervalls eingesetzt werden. Möglich sind das Standardschema 21/7, variable verlängerte Schemata sowie kontinuierliche Schemata ohne hormonfreie Intervalle (**Abb. 3**). Anwendungsoptionen beinhalten orale hormonelle Kontrazeptiva und Vaginalringe.

—Auch können Estrogensupplementierungen, die nicht auf die Kontrazeption ausgelegt sind, eingesetzt werden. Beispiele sind transdermale Plaster, Gelapplikationen und subkutane Implantate. Diese zielen auf den Ausgleich des Estrogenabfalls während der perimenstruellen Periode bei menstruell bedingter Migräne und rein menstrueller Migräne ab.

Die Datenlage zum Einsatz von Hormonen in der Vorbeugung der menstruellen Migräne ist sehr begrenzt und teilweise widersprüchlich. Die Rationale ist, den Abfall des endogenen Estrogens bei Patientinnen mit reiner menstrueller Migräne bei vorhersagbarer Menstruation auszugleichen [4, 32, 33]. Andererseits soll die kontinuierliche Gabe von niedrigen Dosen physiologischen Hormonfluktuationen entgegenwirken. Die kombinierte Gabe von Estrogen und Gestagen soll die Hormonspiegel stabilisieren und eine Kontrazeption ermöglichen [4, 32, 33]. Nachfolgend werden verschiedene Optionen beschrieben, anhand derer der weibliche Hormonzyklus für die Behandlung der Migräne beeinflusst werden kann.

Desogestrel: In vier offenen Beobachtungsstudien wurde der Effekt des Gestagen-Monopräparats Desogestrel 75 µg pro Tag bei Migränikerinnen mit und ohne Aura untersucht [34, 35, 36, 37]. Es wurden Frauen eingeschlossen, die das Medikament entweder zur Kontrazeption oder aus medizinischen Gründen einnahmen – nicht aber zur gezielten Migräneprophylaxe. Als Nebenwirkungen der Anwendung von Desogestrel traten eine Verstärkung von Kopfschmerzen, eine verlängerte Blutungszeit, Schmierblutungen und Akne auf. Demgegenüber steht nur eine begrenzte Evidenz für die Wirksamkeit von Desogestrel bei Migräne mit oder ohne Aura. Desogestrel kann deshalb im Hinblick auf das günstige kardiovaskuläre Risikoprofil sowohl bei Frauen, die von Migräne mit beziehungsweise ohne Aura betroffen sind und zusätzliche vaskuläre Risikofaktoren aufweisen, erwogen werden.

Kombinierte orale Kontrazeptiva: Die aktuelle Studienlage für die verlängerte Einnahme von KOK bei Frauen mit Migräne ist begrenzt [4, 32]. Auch hier liegen nur offene Beobachtungsstudien vor, die bei Frauen durchgeführt wurden, die Wirkstoffe zur Kontrazeption oder aus medizinischen Gründen eingenommen haben – nicht aber zur Migräneprophylaxe. Nur in einer Studie wurden KOK spezifisch für die Kopfschmerzvorbeugung eingesetzt [38].

Ingesamt weisen die Daten auf einen möglichen Nutzen einer Langzeitzykluseinnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva bei Frauen mit Migräne ohne Aura hin.

Desogestrel versus erweiterte Gabe von KOK: In offenen Beobachtungsstudien wurde der Effekt der Desogestrel-Minipille mit der verlängerten Gabe von KOK bei Migräne ohne Aura

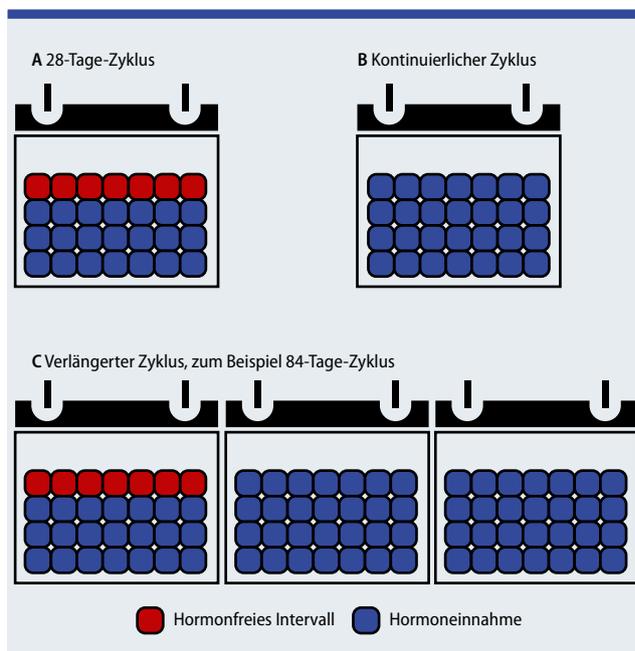


Abb. 3: Einnahmeschemata für orale Kontrazeptiva

verglichen. In einer Studie von Morotti et al. fand sich kein Unterschied bezüglich der Migränetage, der Kopfschmerztage, der Kopfschmerzintensität und der Tage, an denen Triptane notwendig waren [36]. Die aktuelle Studienlage zum Vergleich der Desogestrel-Minipille mit KOK ist somit begrenzt. Die Ergebnisse der Beobachtungsstudien erlauben keine abschließenden Aussagen zur Wirksamkeit.

KOK mit verkürztem pillenfreiem Intervall: Für die Anwendung von KOK mit verkürztem pillenfreiem Intervall existieren ebenfalls nur Studien von geringer Qualität [4, 32], in denen zudem sehr heterogene Anwendungsschemata untersucht wurden. Es gibt keine Belege für die Überlegenheit eines spezifischen Schemas im Vergleich zu anderen Optionen. Ausreichende Belege liegen somit nicht vor, um die Behandlung ausschließlich für die Vorbeugung von Migräne einzusetzen. Bei einigen Frauen musste die Gabe aufgrund einer Verschlechterung der Migräne sogar vorzeitig beendet werden.

KOK mit oralem Estrogen während „pillenfreier Zeit“: Evidenz für den Einsatz von oralen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva mit oralem Estrogensatz während der pillenfreien Zeit liegt nur aus einer einzigen Studie vor [39]. Die aktuelle Datenlage erlaubt keine Aussage zur Wirksamkeit dieses Behandlungsregimes auf den Migräneverlauf.

KOK mit Estradiolsupplementierung durch ein Pflaster während der pillenfreien Zeit: In einer monozentrischen Studie zeigte sich keine signifikante Verringerung der Anzahl der Migränetage, des Schweregrads der Migräne und der Migränebegleitsymptome [40]. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der transdermalen Estradiolsupplementierung waren

veränderte Entzugsblutungen. Die aktuelle Datenlage kann den Einsatz einer Estradiol-supplementierung mit Pflastern zur Vorbeugung der Migräne während des pillenfreien Intervalls nicht ausreichend begründen.

Kombinierte hormonelle Verhütungspflaster: Die Evidenz zu kombinierten hormonellen Verhütungspflastern ist sehr limitiert. Daten liegen nur aus einer Studie vor [41]. Die Ergebnisse dieser Studie legen einen Zusammenhang zwischen dem Hormonentzug und dem Kopfschmerzaufreten nahe. So waren die Kopfschmerz-tage während der Woche ohne Pflaster höher. Wurde das Pflaster nach einer verlängerten Behandlungszeit abgenommen, stieg die Häufigkeit der Kopfschmerzen jedoch nicht an. Die aktuelle Studienlage liefert keine Evidenz, die ein solches Vorgehen rechtfertigen würde.

Kombinierter hormoneller Vaginalring: Auch die Studienlage zum Einfluss der kombinierten hormonellen Kontrazeption anhand eines Vaginalrings auf den Verlauf der Migräne ist begrenzt [42]. Auch hier reichen die Daten nicht aus, um einen Einsatz in der Migräneprophylaxe zu begründen [4, 32].

Transdermales Estradiolgel: Der Effekt von transdermalem Estradiolgel bei prämenopausalen Patientinnen wurde in drei Studien untersucht [43, 44, 45]. Dabei wurde Estradiolgel 1,5 mg für sechs beziehungsweise sieben Tage eingesetzt und dessen Effekt mit der Gabe von Placebo verglichen. Die Behandlung im Rahmen der Studie erfolgte spezifisch zur Kopfschmerzvorbeugung. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Estradiolgel wurden nicht berichtet. Hautausschlag, Angst oder Amenorrhö wurden als unerwünschte Nebenwirkungen dokumentiert.

Somit ist transdermales Estradiolgel in der Regel gut verträglich und außerdem einfach anzuwenden. Auf der anderen Seite ist bei irregulärer Menstruation die zeitliche Anwendung problematisch. Nachteilig kann auch die Zunahme der Migräne durch den verzögerten Estrogenentzug aufgrund der zusätzlichen Estradiol-Supplementierung und eines verstärkten Abfalls sein. Durch die exogene Gabe kann zudem der folliculäre Anstieg von endogenem Estrogen gehemmt werden. Die aktuelle Studienlage liefert jedoch keine ausreichende Evidenz, die den Einsatz von Estrogengel zur Migräneprophylaxe rechtfertigen würde. Erwogen werden kann dieses Vorgehen momentan nur dann, wenn alle anderen Strategien nicht ausreichend wirksam sind, um einer menstruellen Migräne vorzubeugen.

Transdermale Estradiol-supplementierung durch ein Pflaster: Auch die Evidenz für die Anwendung der transdermalen Estradiol-supplementierung mit einem Pflaster zur Behandlung der menstruellen Migräne ist begrenzt. Rationale für die Anwendung ist die Aufrechterhaltung von stabilen Estradiolkonzentrationen vor Beginn der Blutung [41]. Aktuell liegen keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Estradiol-supplementierung mit Pflastern auf den Migräneverlauf belegen.

Transdermale Estrogensupplementierung durch ein Pflaster bei pharmakologisch induzierter Menopause: Die Applikati-

on von transdermalem Estradiol über ein Pflaster bei Frauen mit einer pharmakologisch induzierten Menopause ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht ausreichend begründbar. Während der pharmakologisch induzierten Menopause ist das Risiko für Osteoporose, Depressionen, Hitzewallungen, Reizbarkeit, eine verminderte Libido und vaginale Trockenheit erhöht. Dieses kann durch eine Estrogenergänzungstherapie reduziert werden [46]. Die aktuelle Studienlage reicht für einen begründeten Einsatz zur Migräneprophylaxe jedoch nicht aus.

Subkutanes Östrogenimplantat mit zyklischem Progestogen: In einer offenen Beobachtungsstudie wurde die Anwendung eines subkutanen Östrogenimplantats mit zyklischem Progestogen untersucht [47]. Die Datenlage erlaubt jedoch keine Schlussfolgerungen, die einen Einsatz in der Migräneprophylaxe rechtfertigen.

Add-Back-Therapie: Untersucht wurde der Kopfschmerzverlauf bei Frauen, die ein Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon, einem Auslöser der vorübergehenden iatrogenen Menopause, sowie ein transdermales Estrogenpflaster erhielten, und zwar allein oder in Kombination mit einem Gestagen („Add-Back-Therapie“) [48]. Es zeigte sich eine Reduktion der Kopfschmerzscheitern, jedoch nicht der Kopfschmerzfrequenz. Diese Ergebnisse sind ein Hinweis darauf, dass die Reduktion von Hormonfluktuationen in der Vorbeugung von Migräne außerhalb des menstruellen Fensters nützlich sein könnte.

Phytoestrogene: Phytoestrogene sind sekundäre Pflanzenstoffe wie Isoflavone und Lignane. Sie sind keine Estrogene im chemischen Sinne, besitzen jedoch strukturelle Ähnlichkeit mit diesen. Dadurch wird eine schwach estrogene oder auch antiestrogene Wirkung erzielt. Die bekanntesten Phytoestrogene sind die Isoflavone Genistein, Daidzein und Coumestrol. Insbesondere Genistein und Daidzein werden zur Linderung von Hitzewallungen und anderen Wechseljahresbeschwerden und auch bei menstrueller Migräne eingesetzt. In einer offenen Studie über zehn Tage im menstruellen Zeitraum von -7 bis +3 zeigte sich eine mittlere Reduktion der Kopfschmerz-tage um 62% [49]. Die Hälfte der Patientinnen berichtete über ein Ausbleiben von Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit der Migräne. Eine randomisierte kontrollierte Studie bestätigte den Effekt über 24 Wochen bei einer Behandlung mit 60 mg Soja-Isoflavone, 100 mg Dong Quai und 50 mg Traubensilberkerze [50]. Hier zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der menstruell bedingten Migräne, der Einnahme von Akutmedikation sowie der Kopfschmerzscheitern. Phytoestrogene könnten daher möglicherweise eine Option für Frauen sein, die keine Hormone einnehmen möchten oder aufgrund einer Kontraindikation diese nicht einsetzen können, etwa bei einem erhöhten kardiovaskulären Risiko.

Weitere Hormonbehandlungen

Studien, in denen Kontrazeptiva zur Kopfschmerzvorbeugung untersucht wurden, ergaben, dass die Induktion einer Amenorrhö mit einer signifikanten Linderung der Kopfschmerzen einhergeht [4, 32].

Auch Progesteron-Monopräparate können einer Migräne mit Aura vorbeugen und sind zudem mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Komplikationen verbunden, als es bei Einnahme von Estrogenen der Fall ist [4, 30, 33]. Aufgrund der kontinuierlichen Einnahme finden zyklustypische Schwankungen der weiblichen Geschlechtshormone sowie ein akuter Estrogenentzug nicht statt.

Testosteron zeigte in präklinischen Studien eine Suppression der kortikalen Spreading-Depression [51]. Zudem können subkutane Testosteronimplantate bei Patienten mit einer Androgeninsuffizienz die Schwere von Kopfschmerzen reduzieren. Auch berichteten Frauen nach einer Ovariectomie mit Androgeninsuffizienz von einem Anstieg der Migränefrequenz im Vergleich zu Frauen mit natürlicher Menopause [52].

Unterziehen sich Frauen einer Hormonersatztherapie in den Wechseljahren, kommt es oft zu einer Verschlechterung der Kopfschmerzen [53]. Dies ist wahrscheinlich auf die unregelmäßige Freisetzung von Estrogenen zurückzuführen. Es sollte die geringstmögliche Dosis gewählt werden, die zu einer ausreichenden Linderung der menopausalen Beschwerden führen. Dadurch werden kardiovaskuläre Nebenwirkungen, insbesondere bei Migräne mit Aura, vermeiden. Transdermale Estrogen oder kontinuierliche kombinierte Schemata wie die Hormonersatztherapie, durch die Blutungen vermieden werden, sind möglicherweise am besten geeignet, um der Migräne in dieser Situation vorzubeugen.

Topiramate, menstruelle Migräne und Kontrazeption

Topiramate ist zur vorbeugenden Behandlung der Migräne zugelassen und wird auch bei menstrueller Migräne eingesetzt. Dabei sollte bei Topiramattagesdosen oberhalb von 200 mg das Risiko einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit und von vermehrten Durchbruchblutungen berücksichtigt werden, wenn Patientinnen gleichzeitig mittels KOK verhüten [54]. Frauen, die estrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, sollten aufgefordert werden, jede Änderung ihrer Menstruationsblutung dem behandelnden Arzt mitzuteilen. Die kontrazeptive Wirksamkeit kann durch die Behandlung mit Topiramate auch bei Abwesenheit von Durchbruchblutungen vermindert sein [55].

CGRP-Antikörper bei menstrueller Migräne

Aktuell gibt es keine spezifische vorbeugende Behandlung für die Indikation „menstruelle Migräne“. In letzter Zeit wurde der Einsatz monoklonaler Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Behandlung der menstruellen Migräne untersucht. Diese haben durch ihre lange Halbwertszeit den Vorteil, dass sie gerade im Langzeitverlauf nur monatlich oder im Abstand von drei Monaten appliziert werden müssen. Mittlerweile sind in Deutschland Galcanezumab, Erenumab, Eptinezumab und Fremanezumab zur vorbeugenden Behandlung der Migräne verfügbar. In einer Studie mit Erenumab wurde der Verlauf der menstruellen Migräne in einer Gruppe, die auf Erenumab ansprach und in einer Gruppe, die nicht auf Erenumab ansprach, verglichen [56]. Es zeigte sich, dass in beiden Gruppen die Kopfschmerzhäufigkeit innerhalb des menstruel-

len Fensters größer war als außerhalb des menstruellen Fensters. Auch bei der Behandlung mit Erenumab tritt Migräne also im menstruellen Fenster häufiger auf als außerhalb des menstruellen Fensters.

In einer weiteren Studie wurde die Wirksamkeit von Erenumab in der Vorbeugung der menstruellen Migräne analysiert [57]. Die monatlichen Migränetage schlossen sowohl perimenstruelle und intermenstruelle Migräneattacken ein. Erenumab 70 mg und 140 mg reduzierten die Häufigkeit der Migränetage pro Monat im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Daten belegen die Wirksamkeit von Erenumab zur Vorbeugung der menstruellen Migräne [57].

Kardiovaskuläres Risiko

Das Schlaganfallrisiko ist bei Migränepatienten etwa doppelt so hoch wie bei gesunden Personen. Dies gilt insbesondere für Migräne mit Aura. Damit ist die Migräne ein ebenso bedeutender Risikofaktor für einen Schlaganfall wie Thrombophilie, offenes Foramen ovale, arterielle Dissektion, Rauchen und Übergewicht [4, 30, 32, 33, 58, 59, 60].

Estrogene verbessern den endothelialabhängigen Blutfluss sowie das Lipidprofil. Sie haben jedoch auch prothrombotische und proinflammatorische Effekte. Diese sind besonders bei Patientinnen relevant, bei denen ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und andere vaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder tiefe Venenthrombose besteht. Die Gabe von KOK ist mit einem früheren Eintreten eines Schlaganfalls verbunden [4, 32, 61, 62].

Grundsätzlich muss also die Präsenz von zwei unabhängigen Risikofaktoren für einen Schlaganfall sorgfältig abgewogen werden. Studien zeigen, dass Frauen mit Migräne, die zusätzlich kombinierte hormonelle Kontrazeptiva erhalten, ein um 2,1- bis 13,9-fach höheres Schlaganfallrisiko aufweisen als Frauen, die weder hormonell verhüten noch von Migräne betroffen sind [33, 61]. Dabei korreliert das Schlaganfallrisiko mit der Estrogendosis. Expertenleitlinien der European Headache Federation (EHF) und der European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH) [32, 33], der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [63] sowie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [62] empfehlen daher den Einsatz von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva *nicht*

— für Patientinnen, die an einer Migräne mit Aura leiden.

— für Patientinnen, die an einer Migräne ohne Aura leiden, und bei denen weitere vaskuläre Risikofaktoren vorliegen.

Alternativ können Kontrazeptiva, die ausschließlich ein Gestagen enthalten, oder KOK mit Estrogendosierungen niedriger als 35 µg erwogen werden.

Zur Vorbeugung der menstruellen Migräne eignen sich verlängerte Zyklusschemata (**Abb. 3**) sowie Applikationsformen mit kontinuierlicher Hormonfreisetzung, beispielsweise die transvaginale Administration oder transdermale Estradiol-supplementierung. Auch können niedrige Dosierungen von Estrogen für diese Patientinnen erwogen werden. Die bisherige Datenlage ist jedoch weiterhin nicht ausreichend, um verlässliche Aussagen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit tref-

Tab. 2: Auswahl der hormonellen Empfängnisverhütung unter Berücksichtigung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall

Hormonelle Kontrazeption	Migräne ohne Aura	Migräne mit Aura	Schlaganfallrisiko pro 100.000	Kontrazeption
–	–	–	2,5	Die Auswahl der hormonellen Empfängnisverhütung sollte unter Berücksichtigung des möglichen Risikos für einen ischämischen Schlaganfall erfolgen. Kombinierte orale Kontrazeptiva mit mehr als 35 µg Ethinylestradiol weisen ein erhöhtes Risiko für ischämischen Schlaganfall auf. Kombinierte orale hormonelle Kontrazeptiva mit weniger als 35 µg Ethinylestradiol, kombinierte Verhütungspflaster und kombinierte Vaginalringe weisen ein mittleres Risiko für ischämischen Schlaganfall auf. Ein geringes Risiko weisen reine Gestagen-Kontrazeptiva, subdermale Implantate, Depotinjektionen und Levonorgestrel freisetzende Intrauterinsysteme auf.
–		–	4,0	
–	–		5,9	
	–	–	6,3	
		–	25,4	
	–		36,9	

kvR = kardiovaskuläre Risikofaktoren, KOK = kombinierte orale Kontrazeptiva

– ohne kvR: KOK mit weniger als 35 µg Ethinylestradiol
 – Mit kvR: nicht hormonelle Verhütung oder reine Gestagen-Kontrazeptiva
 – nicht hormonelle Verhütung oder reine Gestagen-Kontrazeptiva; keine KOK

fen zu können. Auch wenn die Gestagenmonotherapie das sicherste vaskuläre Risikoprofil aufweist, werden dennoch Nebenwirkungen wie Durchbruchblutungen beobachtet.

Insgesamt zeigen die Studien, dass die Behandlung mit Estrogen am ehesten wirksam und verträglich ist. Zukünftig werden auch Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von natürlichem Estrogen bedeutsam sein. Ein kurzes hormonfreies Intervall ist wahrscheinlich am effektivsten, um einen Estrogenabfall und damit eine Migräneattacke zu vermeiden. Allerdings sind weitere kontrollierte Studien erforderlich, um hier verlässliche Aussagen machen zu können.

Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der DGN in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft aus dem Jahre 2022 empfiehlt zur Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne das langwirksame nicht steroidale Antirheumatikum (NSAR) Naproxen, mit einer Halbwertszeit von zwölf bis 15 Stunden, oder ein Triptan mit langer Halbwertszeit [63]. Die Wirkstoffe sollen zwei Tage vor Einsetzen der erwarteten Menstruation für fünf bis sechs Tage gegeben werden. Zudem kann die kontinuierliche Gabe eines KOK als vorbeugende Maßnahme erwogen werden. Eine weitere Option ist der Einsatz von Desogestrel.

Es liegen placebokontrollierte Studien vor zu Frovatriptan (2,5 mg 1 ×, 2 × oder 3 × pro Tag), Zolmitriptan 2,5 mg (2 × oder 3 × pro Tag), Naratriptan (2 × pro Tag 1mg beziehungsweise 2,5 mg) und für Naproxen 2 × 550 mg täglich. Das Risiko für einen Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch unter Naproxen oder einem Triptan zur Kurzzeitprophylaxe bei menstrueller Migräne wird als gering angesehen, wenn ansonsten nur wenig Akutmedikamente verwendet werden.

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt nicht die perkutane Estrogengabe. Grund ist ein verzögertes Auftreten der Migräneatta-

cke nach Absetzen des Estrogengels. Die perkutane Estrogensupplementierung soll nur dann erwogen werden, wenn andere vorbeugende Maßnahmen nicht wirksam sind. Voraussetzungen für dieses Vorgehen ist ein regelmäßiger Zyklus, um den Zeitpunkt der Applikation festzulegen. Die zusätzliche perkutane Estrogensupplementierung im pillenfreien Intervall wird für die Migräneprophylaxe der menstruellen Migräne aufgrund der spärlichen Datenlage nicht empfohlen.

Die kontinuierliche Gabe eines KOK kann nach der aktuellen Leitlinie als vorbeugende Maßnahme in Betracht gezogen werden. Ziel ist es, die Zahl der Zyklen und die dadurch getriggerten Migräneattacken zu reduzieren. Die kontinuierliche Anwendung über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren wird als sicher angesehen. Die Leitlinie weist darauf hin, dass diese vorbeugende Behandlung von Kopfschmerzen und von Migräneattacken außerhalb des menstruellen Fensters bislang nur in offenen unkontrollierten Studien untersucht worden ist. Da KOK das Risiko für einen Schlaganfall signifikant erhöhen können und die Migräne mit Aura selbst einen Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt, muss das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil der Patientinnen berücksichtigt werden. Der kontinuierliche Einsatz von KOK ist nach der Leitlinie bei Patientinnen mit einer ausschließlichen Migräne ohne Aura und ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren am wenigsten bedenklich. Anderenfalls ist die Indikation streng zu stellen, eine entsprechende Aufklärung der Patientinnen ist vorzunehmen und das Vorgehen im Sinne einer Einzelfallentscheidung zu treffen. KOK mit niedrigem Estrogenanteil sollten grundsätzlich vorgezogen werden. Eine Kontraindikation für die Gabe von KOK ist eine hochaktive Migräne mit Aura bei Patientinnen mit erhöhtem vaskulärem Risikoprofil.

Auf eine ausreichende Kontrazeption muss auch bei verschiedenen vorbeugenden Therapien der Migräne geachtet werden. Dies gilt insbesondere für die Behandlung mit monoklonalen

Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sowie mit Botulinumtoxin, Flunarizin, Topiramid und Valproat.

Expertenkonsensus von EHF und ESCRH

Migräne ist ein Risikofaktor für Schlaganfall und andere vaskuläre Ereignisse. Es existiert umfangreiche Evidenz, dass ein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle sowohl mit der Migräne ohne Aura als auch mit der Migräne mit Aura assoziiert ist [4, 30, 32, 33, 58, 59, 60]. Da auch das Schlaganfallrisiko bei Einsatz von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva erhöht ist [4, 32, 61], ist die Frage relevant, ob das gleichzeitige Bestehen einer Migräne und die Einnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva das Schlaganfallrisiko weiter erhöhen kann.

In einem Konsensus-Statement analysierten die EHF und die ESCRH diese Frage [33]: Demzufolge beträgt das absolute Risiko für ischämische Schlaganfälle bei Frauen, die keine hormonelle Kontrazeption nutzen, 2,5/100.000 pro Jahr (Tab. 2). Bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einsetzen, liegt es bei 6,3/100.000. Leiden die Frauen an einer Migräne mit Aura, beträgt das Risiko ohne Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva für einen ischämischen Schlaganfall 5,9/100.000 pro Jahr. Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall beträgt bei Bestehen einer Migräne mit Aura und Nutzung von hormonellen Kontrazeptiva 36,9/100.000 pro Jahr. Betrachtet man Frauen, die an einer Migräne ohne Aura leiden, beträgt das Risiko für ischämische Schlaganfälle 4,0/100.000 pro Jahr. Werden in dieser Gruppe hormonelle Kontrazeptiva eingesetzt, beträgt das Risiko 25,4/100.000 pro Jahr.

Aus diesen Daten leiten die EHF und die ESCRH folgenden Expertenkonsens ab [33]:

1. Streben Frauen eine hormonelle Empfängnisverhütung an, wird eine klinische Untersuchung empfohlen, um zu analysieren, ob eine Migräne mit oder eine Migräne ohne Aura besteht. Zusätzlich soll die Migränehäufigkeit (Kopfschmerztag pro Monat) sowie die Ermittlung von vaskulären Risikofaktoren vor Verschreibung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva erfolgen.
2. Frauen, die hormonell verhüten wollen, wird die Nutzung eines speziellen Instruments zur Diagnose der Migräne und ihrer Subtypen empfohlen. Dazu können Fragebögen oder auch digitale Optionen wie die Migräne-App (unter diesem Namen in den App-Stores kostenlos downloadbar) eingesetzt werden.
3. Die Auswahl der hormonellen Empfängnisverhütung sollte unter Berücksichtigung des möglichen Risikos für einen ischämischen Schlaganfall erfolgen. KOK mit mehr als 35 µg Ethinylestradiol weisen ein erhöhtes Risiko für ischämischen Schlaganfall auf. Kombinierte orale hormonelle Kontrazeptiva mit weniger als 35 µg Ethinylestradiol, kombinierte Verhütungspflaster und kombinierte Vaginalringe weisen ein mittleres Risiko für ischämischen Schlaganfall auf. Ein geringes Risiko weisen reine Gestagen-Kontrazeptiva, subdermale Implantate, Depotinjektionen und Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinsysteme auf.
4. Frauen, bei denen eine Migräne mit Aura besteht und die eine hormonelle Empfängnisverhütung anstreben, wird

von der Verordnung kombinierter hormoneller Verhütungsmittel abgeraten.

5. Frauen, die an Migräne mit Aura leiden und eine Verhütung anstreben, werden nicht hormonelle Verhütungsmethoden (Kondome, kupferhaltige Intrauterinpressare oder reine Gestagen-Kontrazeptiva) als bevorzugte Option empfohlen. Besteht eine Migräne mit Aura und werden bereits kombinierte hormonelle Kontrazeptiva zur Empfängnisverhütung verwendet, wird eine Umstellung auf nicht hormonelle Verhütungsmittel oder reine Gestagen-Kontrazeptiva empfohlen.
6. Bei Frauen, die an Migräne ohne Aura leiden und die eine hormonelle Empfängnisverhütung anstreben, bei denen jedoch zusätzliche Risikofaktoren vorliegen (Rauchen, arterielle Hypertonie, Übergewicht, Herz-Kreislaufkrankungen, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte) wird eine nicht hormonelle Verhütung oder reine Gestagen-Kontrazeptiva als bevorzugte Option empfohlen.
7. Bei Frauen, die an einer Migräne ohne Aura leiden und hormonelle Verhütungsmittel anwenden sowie keine zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen, wird die Verwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva mit einer Dosis von weniger als 35 µg Ethinylestradiol zur Empfängnisverhütung empfohlen. Gleichzeitig sollte eine Verlaufskontrolle der Migränehäufigkeit und der Migränecharakteristika erfolgen.
8. Frauen mit einer Migräne mit oder ohne Aura, bei denen aufgrund eines polyzystischen Ovarialsyndroms oder einer Endometriose eine Hormonbehandlung erforderlich ist, wird empfohlen, eine Hormonbehandlung mit reinen Gestagenen oder kombinierten hormonellen Kontrazeptiva nach klinischen Gesichtspunkten einzusetzen.
9. Wenn Frauen eine Empfängnisverhütung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva neu beginnen und dabei eine neuauftretende Migräne mit Aura entwickeln oder bei denen eine Migräne ohne Aura in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Einnahme des hormonellen Kontrazeptivums erstmalig auftritt, wird eine Umstellung auf nicht hormonelle Verhütungsmittel oder reine Gestagen-Kontrazeptiva empfohlen.
10. Benötigen Frauen, die an einer Migräne mit oder ohne Aura leiden eine Notfallverhütung, wird die Verwendung von Levonorgestrel 1,5 mg oral, Ulipristalacetat 30 mg oral oder ein kupferhaltiges Intrauterinpressar empfohlen.
11. Beginnen Frauen mit einer Migräne mit oder ohne Aura mit einer hormonellen Empfängnisverhütung, sind spezifische Tests, zum Beispiel ein Thrombophilie-Screening, eine Untersuchung auf ein offenes Foramen ovale oder bildgebende Verfahren für die Entscheidung für eine hormonelle Kontrazeption nicht relevant, es sei denn, die Anamnese oder die Befunde erfordern aufgrund spezifischer Hinweise entsprechende Untersuchungen.
12. Bei Frauen mit nicht migränebedingten Kopfschmerzen, die eine hormonelle Empfängnisverhütung anstreben, kann jedes niedrigdosierte hormonelle Kontrazeptivum eingesetzt werden.

Fazit für die Praxis

Insgesamt ist die Evidenz zum Zusammenhang zwischen ischämischen Schlaganfall und dem Einsatz von hormonellen Kontrazeptiva limitiert. Hauptsächlich liegen unkontrollierte Beobachtungsstudien vor. Zukünftig müssen weitere Studien durchgeführt werden, um das Risiko von hormonellen Kontrazeptiva bei Frauen mit Migräne näher zu bestimmen. Gleichwohl zeigen die bisherigen Daten ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall im Zusammenhang mit der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva bei Frauen mit Migräne. Daher müssen in diesen Fällen die Sicherheitsaspekte beim Einsatz besonders beachtet werden.

Auch wenn das absolute Risiko für einen Schlaganfall nicht sehr hoch ist, kann ein Schlaganfall für individuelle Personen jedoch katastrophale Folgen haben. Darum sollte bei entsprechendem erhöhtem Risiko auf Alternativen in der Kontrazeption zurückgegriffen werden.

Literatur

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211
4. Nappi RE et al. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*. 2022;11(8)
5. Russell MB. Genetics of menstrual migraine: the epidemiological evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(5):385-8
6. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22(4):355-65
7. Pavlović JM et al. Sex hormones in women with and without migraine. *Neurology*. 2016;87(1):49
8. Cornil CA, Ball GF, Balthazart J. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogen action: where do the estrogens come from? *Brain Res*. 2006;1126(1):2-26
9. Boese AC et al. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(3):H524-H545
10. Rodriguez-Acevedo AJ et al. Genetic association and gene expression studies suggest that genetic variants in the SYNE1 and TNF genes are related to menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2014;15(1):62
11. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):304-15
12. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a „sex hormone“: novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol*. 2000;21(1):95-101
13. Facchinetti F et al. Neuroendocrine evaluation of central opiate activity in primary headache disorders. *Pain*. 1988;34(1):29-33
14. Tassorelli C et al. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom Med*. 2002;64(4):621-6
15. Krause DN et al. Hormonal influences in migraine – interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(10):621-33
16. De Icco R et al. Modulation of nociceptive threshold by combined hormonal contraceptives in women with oestrogen-withdrawal migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain*. 2016;17(1):70
17. Warfvinge K et al. Estrogen receptors α , β and GPER in the CNS and trigeminal system – molecular and functional aspects. *J Headache Pain*. 2020;21(1):131
18. Kitazawa T et al. Non-genomic mechanism of 17 beta-oestradiol-induced inhibition of contraction in mammalian vascular smooth muscle. *J Physiol*. 1997;499(Pt 2):497-511
19. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1065-96

20. Edvinsson L et al. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):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(4):520-5
22. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1866-76
23. Forbes RB, McCarron M, Cardwell CR. Efficacy and Contextual (Placebo) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analysis. *Headache*. 2020;60(8):1542-57
24. Drellia K et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*. 2021;41(7):851-64
25. Valdemarsson S et al. Hormonal influence on calcitonin gene-related peptide in man: effects of sex difference and contraceptive pills. *Scand J Clin Lab Invest*. 1990;50(4):385-8
26. Gupta P et al. Effects of menopausal status on circulating calcitonin gene-related peptide and adipokines: implications for insulin resistance and cardiovascular risks. *Climacteric*. 2008;11(5):364-72
27. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Effects of estrogen on the serotonergic system and calcitonin gene-related peptide in trigeminal ganglia of rats. *Ann Neurosci*. 2012;19(4):151-7
28. Cetinkaya A et al. Effects of estrogen and progesterone on the neurogenic inflammatory neuropeptides: implications for gender differences in migraine. *Exp Brain Res*. 2020;238(11): 2625-39
29. Yamanaka G et al. Role of Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier Permeability on Migraine. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16)
30. Cupini LM, Corbelli I, Sarchelli P. Menstrual migraine: what it is and does it matter? *J Neurol*. 2021;268(7):2355-63
31. MacGregor EA et al. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006;67(12):2154-8
32. Sacco S et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19(1):76
33. Sacco S et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017;18(1):108
34. Merki-Feld GS et al. Improvement of migraine with change from combined hormonal contraceptives to progestin-only contraception with desogestrel: How strong is the effect of taking women off combined contraceptives? *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(3):338-41
35. Morotti M et al. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;79:63-8
36. Morotti M et al. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: a retrospective pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:178-82
37. Nappi RE et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception*. 2011;83(3):223-8
38. Coffee AL et al. Extended cycle combined oral contraceptives and prophylactic frovatriptan during the hormone-free interval in women with menstrual-related migraines. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(4):310-7
39. Calhoun AH. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. *South Med J*. 2004;97(9):819-22
40. Macgregor EA, Hackshaw A. 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*. 2002;28(1):27-31
41. LaGuardia KD et al. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1875-7
42. Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache*. 2012;52(8):1246-53

43. de Lignières B et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6561):1540
44. Dennerstein L et al. Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 1988;2(2):113-20
45. MacGregor EA et al. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006;67(12):2159-63
46. Martin V et al. Medical oophorectomy with and without estrogen add-back therapy in the prevention of migraine headache. *Headache*. 2003;43(4):309-21
47. Magos AL, Zilkha KJ, Studd JW. Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(11):1044-6
48. Murray SC, Muse KN. Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin-releasing hormone agonist and „add-back“ therapy. *Fertil Steril*. 1997;67(2):390-3
49. Ferrante F et al. Phyto-oestrogens in the prophylaxis of menstrual migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(3):137-40
50. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(6):283-8
51. Eikermann-Haerter K. et al. Androgenic suppression of spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice. *Ann Neurol*. 2009;66(4):564-8
52. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(6):318-23
53. MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas*. 2020;142:24-30
54. Schoretsanitis G et al. Drug-drug interactions between psychotropic medications and oral contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(6):395-411
55. Lazorwitz A et al. Effect of Topiramate on Serum Etonogestrel Concentrations Among Contraceptive Implant Users. *Obstet Gynecol*. 2022;139(4):579-87
56. Ornello R et al. Menstrual Headache in Women with Chronic Migraine Treated with Erenumab: An Observational Case Series. *Brain Sci*. 2021;11(3)
57. Pavlovic JM et al. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2020;21(1):95
58. Adewuyi EO et al. Shared Molecular Genetic Mechanisms Underlie Endometriosis and Migraine Comorbidity. *Genes (Basel)*. 2020;11(3)
59. Saddik SE et al. Risk of Stroke in Migrainous Women, a Hidden Association: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(7):e27103
60. Siao WZ et al. Risk of peripheral artery disease and stroke in migraineurs with or without aura: a nationwide population-based cohort study. *Int J Med Sci*. 2022;19(7):1163-72
61. Champaloux SW et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):489.e1-489.e7
62. Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/015, November 2019). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-015>
63. Diener HC et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, in Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, D.G.f.N. (Hrsg.), Editor. 2022. www.dgn.org/leitlinien.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Hartmut Göbel erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeit von Amgen, Abbvie, Allergan, Elli Lilly, Hormosan, Lundbeck, Novartis, Organon, Teva. Sabine Seegerer, Axel Heinze, Katja Heinze-Kuhn, Michael Küster, Johannes Horlemann, Michael A. Überall, Anna Cirkel, Christoph Cirkel und Carl Göbel erklären folgende potenzielle Interessenkonflikte: keine.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten bestätigt wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlun-

gen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.



Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hartmut Göbel
Schmerzlinik Kiel
DGS-Exzellenzzentrum für Migräne und Kopfschmerzen
Heikendorfer Weg 9–27
24149 Kiel
hg@schmerzlinik.de

Prof. Dr. med Sabine Seegerer
Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch,
Pränatale Medizin,
Endokrinologie und Osteologie
Mönckebergstraße 10
20095 Hamburg

Dr. med. Axel Heinze,
Dr. med. Katja Heinze-Kuhn
Schmerzlinik Kiel
DGS-Exzellenzzentrum für Migräne und Kopfschmerzen

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

Dr. med. Johannes Horlemann
Regionales Schmerzzentrum DGS Kevelaer

PD Dr. med. Michael A. Überall
IFNAP/DGS-Exzellenzzentrum für
Versorgungsforschung, Nürnberg

PD Dr. med. Anna Cirkel,
Klinik für Neurologie, Campus Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Dr. med. Christoph Cirkel
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Campus Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

PD Dr. med. Carl Göbel
Schmerzlinik Kiel
DGS-Exzellenzzentrum für Migräne und Kopfschmerzen

Hormonelle Kontrazeptiva bei menstrueller Migräne

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

als e.Med-Abonnent*in von SpringerMedizin.de als registrierte*r Abonnent*in dieser Fachzeitschrift als Mitglied der DGS e.V., der DAGST e.V. und dem Berufsverband der Palliativmediziner in Westfalen-Lippe e.V.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Welche Aussage zur menstruellen Migräne in der aktuellen IHS-Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) ist richtig?

- Eine „reine menstruelle Migräne“ wird in der ICHD-3 im Hauptteil geführt.
- Die Diagnosen einer „rein menstruellen Migräne“ und die einer „menstruationsassoziierten Migräne“ können nach ICHD-3 nur gestellt werden, wenn es in mindestens vier von fünf aufeinanderfolgenden Zyklen zu einer Migräneattacke kommt.
- Menstruelle Migräneattacken treten nach ICHD-3 ausschließlich ohne Migräneaura auf.
- Menstruelle Migräneattacken beginnen definitionsgemäß im Zeitfenster von Tag -2 bis Tag +3 des Zyklus.
- Bei der menstruationsassoziierten Migräne treten Attacken ausschließlich zur Menstruation auf.

? Innerhalb welches Zeitraums muss nach ICHD-3 ein Estrogenentzugskopfschmerz nach Beendigung einer exogenen Estrogenzufuhr beginnen?

- Innerhalb von einem Tag
- Innerhalb von zwei Tagen
- Innerhalb von drei Tagen
- Innerhalb von vier Tagen
- Innerhalb von fünf Tagen

? Welche Aussage zu Estrogenen und Migräne trifft zu?

- Die intramuskuläre Injektion von Estradiolvalerat kurz vor der Menstruation kann das Eintreten einer menstruell assoziierten Migräneattacke verzögern.
- Das Überschreiten einer Schwellenkonzentration von zirkulierendem 17 β -Estradiol von 45–50 pg/ml kann eine Migräneattacke auslösen.
- Physiologische Estrogenfluktuationen spielen keine Rolle in der Migräneentstehung.
- Die durchschnittlichen Tageskonzentrationswerte von Estrogen während der Ovulationszyklen unterscheiden sich zwischen Migränepatientinnen und gesunden Kontrollpersonen.
- Eine Hormonersatztherapie in der Menopause verhindert das Auftreten von Migräneattacken.

? Welche Aussage zu Estrogenen und dem Nervensystem trifft zu?

- 17 β -Estradiol überwindet die Blut-Hirn-Schranke durch passive Diffusion.
- 17 β -Estradiol kann im Gehirn nicht synthetisiert werden.
- Estrogenrezeptoren werden vor allem in der Hirnrinde, nicht jedoch im Hypothalamus oder im periaquäduktalen Grau exprimiert.
- Estrogen können die Schmerzempfindlichkeit weder afferent noch efferent modulieren.
- Im kranialen Gefäßsystem finden sich keine Estrogenrezeptoren.

? Estrogen und Progesteron beeinflussen verschiedene Neurotransmittersysteme. Welcher Mechanismus wirkt nicht protektiv gegen Migräne, schmerzhemmend oder antinozizeptiv?

- Aktivierung des serotoninen System durch Estrogen
- Erhöhung der erregenden Wirkung von Glutamat durch Estrogen
- Aktivierung des γ -Aminobuttersäure-Systems (GABA) durch Progesteron
- Modulierung des endogenen Opioidsystems durch Estrogen
- Förderung der Bildung von Neuropeptid Y, Prolaktin und Vasopressin durch Estrogen

? Welche Aussage zu Estrogen und Migräne trifft zu?

- Bei menstruellen Migräneattacken führen erniedrigte Estrogenspiegel zur Senkung der Schmerzschwellen.
- Frauen haben weniger Estrogenrezeptoren im Trigeminusganglion als Männer.
- Estrogene haben keinen Einfluss auf den Gefäßtonus.
- Estrogene inhibieren die „cortical spreading depression“, welche als charakteristisches Merkmal der Migräne mit Aura angesehen wird.
- Estrogen führt zu einer erhöhten Produktion von Oxytocin im Hypothalamus, was migräneauslösend wirkt.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützt Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

? Welche Zusammenhänge gibt es zwischen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Estrogen?

- Die CGRP-Spiegel sind bei Frauen niedriger als bei Männern.
- In der Schwangerschaft und bei Gabe von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva sinken die CGRP-Spiegel.
- CGRP-Rezeptoren und Estrogenrezeptoren werden in den gleichen Hirnarealen exprimiert.
- Während der Postmenopause können die CGRP-Spiegel erniedrigt sein.
- Experimentell führt die Gabe von exogenem Estrogen zu erhöhten CGRP-Spiegeln.

? Welche Aussage zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne ist richtig?

- Topiramate ist unwirksam zur Prophylaxe der menstruellen Migräne.
- Tagesdosierungen von Topiramate oberhalb von 50 mg können die Wirksamkeit kombinierter estrogenhaltiger Kontrazeptiva vermindern.

- Der CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab ist nicht wirksam zur Vorbeugung einer menstruellen Migräne.
- Langwirksame Triptane wie Naratriptan und Frovatriptan sind wirksam zur Vorbeugung einer menstruellen Migräne.
- Schmerzmittel wie Naproxen sollten nicht zur Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne eingesetzt werden.

? Welche Aussage zum Schlaganfallrisiko bei Migräne und hormoneller Kontrazeption ist falsch?

- Das absolute Risiko für ischämische Schlaganfälle bei Frauen, die keine hormonelle Kontrazeption nutzen, beträgt 2,5/100.000 pro Jahr.
- Das absolute Risiko für ischämische Schlaganfälle bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einsetzen, beträgt 2,6/100.000 pro Jahr.
- Das absolute Risiko für ischämische Schlaganfälle bei Frauen mit Migräne

ohne Aura, die keine hormonelle Kontrazeptiva einsetzen, beträgt 4,0/100.000 pro Jahr.

- Das absolute Risiko für ischämische Schlaganfälle bei Frauen mit Migräne mit Aura, die keine hormonelle Kontrazeptiva einsetzen, beträgt 5,9/100.000 pro Jahr.
- Das absolute Risiko für ischämische Schlaganfälle bei Frauen mit Migräne mit Aura, die hormonelle Kontrazeptiva einsetzen, beträgt 36,9/100.000 pro Jahr.

? Oberhalb welcher Dosis von Ethinyl-estradiol weisen kombinierte orale Kontrazeptiva ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall auf?

- 15 µg
- 20 µg
- 25 µg
- 35 µg
- 50 µg

Aktuelle CME-Kurse aus der Schmerzmedizin

► **Neun Rechtsfragen, auf die Ärzte die Antwort kennen sollten**

aus: CME, Ausgabe 1–2/2023
von: Katja Heintz-Koch, Stephan Fritz
Zertifiziert bis: 02.02.2024
CME-Punkte: 2

► **Akutmanagement von anaphylaktischen Reaktionen – In der Hausarztpraxis für den Notfall gerüstet sein**

aus: MMW – Fortschritte der Medizin, Ausgabe 2/2023
von: Philipp Kasper et al.
Zertifiziert bis: 27.01.2024
CME-Punkte: 2

► **Update Post-COVID-19 in der ambulanten Versorgung – Interaktiver Fall zur S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID**

e.Curriculum Innere Medizin
von: Clara Lehmann et al.
Zertifiziert bis: 07.09.2023
CME-Punkte: 4

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein Zeitschriften- oder ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf die Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent*in steht Ihnen außerdem das CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Unter www.springermedizin.de/eMed können Sie ein e.Med-Abo Ihrer Wahl und unser CME-Angebot 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich testen.

