

Menstruelle Migräne

Definition, Klinik, Therapie

S. Evers^{1,2}

¹Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster; ²Klinik für Neurologie, Krankenhaus Lindenbrunn, Coppenbrügge

Schlüsselwörter

Migräne, Menstruation, Triptane, Hormonbehandlung, Kurzzeitprophylaxe

Zusammenfassung

Die menstruelle Migräne ist seit Jahrhunderten als eine besondere Form der Migräne bekannt. Sie wird definiert als eine Migräne ohne Aura, deren Attacken in mindestens zwei von drei Zyklen in den Tagen um die Menstruation auftreten. Pathophysiologisch spielen neben hormonellen Faktoren wahrscheinlich auch inflammatorische, genetische und psychosomatische Mechanismen eine Rolle. Die menstruelle Migräne ist schwerer zu behandeln als andere Formen der Migräne. In der Therapie folgt die akute Attackenkupierung den Empfehlungen für Migräneattacken im Allgemeinen. Eine Besonderheit stellt die Kurzzeitprophylaxe dar, bei der in den Tagen vor der Menstruation täglich entweder Naproxen oder ein Triptan gegeben werden sollte. Möglich ist eine Hormontherapie entweder mit einem Östrogenpräparat in den Tagen vor der Menstruation oder mit einer kontinuierlichen Hormonbehandlung über den gesamten Zyklus.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers
Klinik für Neurologie
Krankenhaus Lindenbrunn
Lindenbrunn 1, 31863 Coppenbrügge
Tel. 05156/782-290, Fax -288
everss@uni-muenster.de

Keywords

Migraine, menstruation, triptans, hormone treatment, short-term prophylaxis

Summary

Menstrual migraine has been known as a specific subtype of migraine for centuries. Menstrual migraine is defined as a migraine without aura with attacks occurring around the menstruation in at least two out of three cycles. Beside hormonal factors, inflammatory, genetic and psychosomatic factors probably play a role in the pathophysiology. Menstrual migraine is more difficult to treat than other subtypes of migraine. The acute treatment of attacks is not different from the treatment of other migraine attacks. A specific treatment is short-term prophylaxis in the days before menstruation either with daily naproxen or a daily triptan. Another possibility is a continuous treatment with hormones over the whole menstrual cycle.

Menstrual migraine

Nervenheilkunde 2013; 32: 660–668
eingegangen am: 3. Juni 2013,
angenommen am: 11. Juni 2013

In vielerlei Hinsicht bestehen Zusammenhänge zwischen Hormonen und Kopfschmerzen sowohl auf pathophysiologischer als auch auf therapeutischer Ebene. Von besonderem Interesse ist seit jeher die menstruelle Migräne gewesen, wobei bis heute umstritten ist, ob es sich dabei um ei-

ne Entität oder um ein Konstrukt innerhalb der Erscheinungsformen der Migräne handelt.

Die Geschichte der menstruellen Migräne beginnt bei Caelius Aurelianus (ca. 500 n. Chr.), der eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei Migräne gerade bei

erwachsenen Frauen beschrieben hat (1). Erst 1660 beschreibt Jan van der Linden in seiner Schrift „De hemicrania menstrua“ die menstruelle Migräne. Auguste Tissot, der 1780 in seinem *Traite des nerfs et de leurs maladie* eine der ersten systematischen phänomenologischen Beschreibungen der Migräne präsentiert, beschreibt explizit die Besonderheiten der menstruellen und der postmenopausalen Migräne (2). Der erste Lehrbuchhinweis auf eine erhöhte Inzidenz der Migräne bei Frauen findet sich in Rombergs Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen 1846 (3). 1873 beschreibt Edward Liveing in seinem aus klinischer Sicht bis heute in weiten Teilen aktuellen klassischen Standardwerk *On migraine, sick-headache, and some allied disorders* die Prädisposition des weiblichen Geschlechts und die überzufällig häufige Koinkidenz der ersten Migräneattacke mit der Menarche und der Menstruation (4). Die ersten systematischen Studien über den Zusammenhang von Hormonstatus und Migräne publizierte Somerville zu Beginn der 1970er-Jahre (5, 6). Eine eigenständige Definition der menstruellen Migräne als „premenstrual/menstrual migraine“ erfolgte in der ersten modernen systematischen Kopfschmerzklassifikation durch ein amerikanisches Ad-hoc-Committee im Jahr 1962 (7).

Definition

In der gültigen Kopfschmerzklassifikation durch die International Headache Society (IHS) aus dem Jahr 2004 wird die menstruelle Migräne explizit als eigenständige Entität ausgeschlossen, jedoch werden für Forschungszwecke spezifische Kriterien definiert (8). Danach spricht man von einer menstruellen Migräne, wenn Attacken einer typischen Migräne ohne Aura aus-

schließlich an einem der Tage -2 bis $+3$ der Menstruation beginnen (wobei der Tage der ersten Blutung als Tag 1 gezählt wird, der Tag davor als -1 , d. h. es gibt keinen Tag 0) und wenn dies in mindestens 2 von 3 Menstruationszyklen der Fall ist und wenn Migräne zu keiner anderen Zeit des Zyklus auftritt. Von einer menstruationsassoziierten Migräne spricht man, wenn zusätzlich zu der vorangegangenen Definition noch Attacken zu anderen Zeitpunkten des Zyklus auftreten (► Kasten IHS).

Dass der Zeitraum dieser Definition aus klinischer Sicht sinnvoll gewählt ist, zeigen epidemiologische Studien. So konnte ein deutlicher Anstieg der Migräne ohne Aura in den Tagen -2 bis $+3$ prospektiv bei vielen Frauen anhand von Tagebuchaufzeichnungen über 3 Zyklen nachgewiesen werden (9). In weiteren Studien wurde anhand von prospektiven Tagebuchaufzeichnungen nur eine signifikante Assoziation der Menstruation mit Migräne ohne Aura, nicht aber mit Migräne mit Aura oder einem Kopfschmerz vom Spannungstyp für die Tage 1 und 2 der Menstruation mit einer Odds Ratio von ca. 2 nachgewiesen (10, 11). In einer Studie mit Frauen ohne Hormontherapie, zeigte sich ein um ca. 25% erhöhtes Risiko für Migräneattacken in den 5 Tagen und um 71% für nur die beiden Tage vor der Menstruation; das höchste Risiko wurde an den ersten beiden Tagen der Menstruation mit 150% erreicht (12). Auch eine österreichische Studie konnte bestätigen, dass das höchste Risiko für Migräneattacken an den Tagen $+1$ bis $+3$ besteht, dies sowohl für Frauen ohne als auch mit hormonaler Kontrazeption (13). Zusammenfassend sollte somit die Diagnose einer menstruellen Migräne nur gestellt werden, wenn über 3 Zyklen prospektiv eine solche zeitliche Assoziation mit einem Tagebuch für wenigstens 2 Zyklen nachgewiesen worden ist. Ansonsten neigen Frauen eher dazu, die Häufigkeit einer menstruellen Migräne zu überschätzen (14). So wurden in eine Studie Frauen eingeschlossen, die angaben, dass 80% ihrer Migräneattacken an den Tagen -5 bis $+3$ der Menstruation auftraten. Nach Analyse der prospektiven Tagebücher traf dies nur auf 11% der eingeschlossenen Frauen zu (15).

IHS-Klassifikation

Kriterien: Menstruelle Migräne (Headache Classification 2004)

- A Attacken bei einer menstruierenden Frau, welche die Kriterien einer 1.1 Migräne ohne Aura erfüllen.
- B Die Attacken treten am Tage 1 ± 2 der Menstruation (d. h. Tag -2 bis $+3$)¹ der Menstruation² in mindestens 2 von 3 Menstruationszyklen auf, zusätzlich aber auch zu anderen Zeiten des Zyklus.

Anmerkungen:

1. Der erste Tag der Menstruation ist Tag 1, der vorhergehende Tag ist Tag -1 . Es gibt definitionsgemäß keinen Tag 0.
2. Für die Zwecke dieser Klassifikation wird die Menstruation als endometriale Blutung als Folge des normalen endogenen Menstruationszyklusses oder eines Entzuges von externen Gestagenen angesehen – letzteres gilt für kombinierte orale Kontrazeptiva und eine zyklische Hormonersatztherapie.

Epidemiologie und klinisches Bild

Bevölkerungsepidemiologie

Die Inzidenz der Migräne, deren Lebenszeitprävalenz zwischen 10% und 15% der Gesamtbevölkerung liegt, beträgt im Jahr der Menarche zwischen 11% und 17% aller Frauen, die im Laufe ihres Lebens Migräne haben werden. Bei Beginn der Migräne im Jahr der Menarche tritt auch signifikant häufiger ein hormonassoziierter Verlauf der Migräne während der nächsten Jahrzehnte auf, z. B. menstruelle Migräne und Ausbleiben der Migräne in der Schwangerschaft (16, 17). Die Prävalenz der reinen menstruellen Migräne liegt zwischen 7% und 14% aller Frauen mit Migräne (9, 16, 18). Zwischen 24% und 35% der von Migräne betroffenen Frauen haben auch eine perimenstruelle Migräne, davon ca. zwei Drittel überwiegend perimenstruell. Insgesamt ist die Migräne ohne Aura unter der

perimenstruellen Migräne signifikant und deutlich häufiger als die Migräne mit Aura verglichen mit dem Verhältnis der beiden Migräneformen außerhalb der Menstruation (19). Im Verlauf des Zyklus der Frau tritt die Migräne in 67% aller hormon gebundenen Fälle auch vor der Menstruation auf, in 28% der Fälle beginnt die Migräne immer während der Menstruation, und in nur 5% der Fälle beginnt sie während der Ovulation (20), wobei umstritten ist, ob eine signifikant erhöhte Inzidenz der Migräneattacken zum Zeitpunkt der Ovulation vorliegt oder ob sich die Inzidenz von Migräneattacken statistisch nicht von der anderer Tage im Zyklus unterscheidet (21).

In einer Metaanalyse aller publizierten Studien zur Prävalenz der menstruellen Migräne ergab sich für die reine menstruelle Migräne eine Prävalenz zwischen 7,1% und 13,6% aller Frauen mit Migräne und für die menstruationsassoziierte Migräne eine Prävalenz zwischen 10% und 71% aller Frauen mit Migräne (22).

Ein wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Frage, ob eine Hysterektomie zu einer Verbesserung der menstruellen Migräne beitragen kann. Insgesamt sind Kopfschmerzen nach operativ induzierter Menopause unabhängig vom Operationsverfahren häufiger als vorher. Die Migräne verschlechtert sich in ca. 40% bis 60% aller Betroffenen nach einer operativen Menopause (17), während der Kopfschmerz vom Spannungstyp unbeeinflusst bleibt. Eine Besserung der Migräne nach operativ induzierter Menopause ist nicht zu erwarten (17). Insofern sind Kopfschmerzkrankungen keine Indikation für eine Hysterektomie oder Ovariectomie.

Klinisches Bild

Nach den Studien, die gemäß der Kriterien der IHS Frauen mit menstrueller Migräne identifiziert haben, weist diese Form der Migräne mehr assoziierte Symptome (Übelkeit und Erbrechen), eine längerer Dauer, eine stärkere Intensität, eine größere Wahrscheinlichkeit für eine Wiederkehr innerhalb von 24 Std., eine größere Therapierefraktärität und eine stärkere Behinderung als Migräneattacken zu anderen Zeitpunkten des Zyklus auf (12, 23–25). Die Therapierefraktärität drückt sich darin aus,

dass Attacken mit menstrueller Migräne häufiger mit Triptanen und mit mehr Einzeldosen von Analgetika behandelt werden als Migräneattacken zu anderen Zeitpunkten des Zyklus (26). Diese Unterschiede zwischen menstrueller und nicht menstrueller Migräneattacke hinsichtlich Therapierbarkeit und Begleitsymptomen gelten auch für Frauen mit hormonaler Kontrazeption (27). Interessanterweise zeigen Frauen mit menstrueller Migräne eine nochmals geringere Wahrscheinlichkeit für Migräneattacken während der Schwangerschaft, als Frauen mit nicht menstrueller Migräne dies ohnehin schon aufweisen (28).

In einer Studie mit 1000 Teilnehmerinnen zeigten 84% der Frauen mit menstrueller Migräne weniger soziale Aktivitäten, hatten 81% Schwierigkeiten in der Hausarbeit, hatten 58% verminderte familiäre Aktivitäten, machten 55% weniger Sport und hatten 45% Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz (z. B. längere Phasen mit weniger als 50% Produktivität am Arbeitsplatz) als Frauen mit anderen Formen der Migräne (29). Ähnliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität und eine erhöhte Behinderung durch menstruelle Migräne fanden auch andere Studien (30, 31). Epidemiologische Studien haben konsistent gezeigt, dass die Assoziation von Migräneattacken und Menstruation nicht für die Migräne mit Aura gilt. Die meisten Migräneattacken während der Menstruation sind ohne Aura (10, 11, 32, 33).

Obwohl viele Frauen subjektiv eine Assoziation der Migräne mit der Ovulation berichten, konnte ein solcher Zusammenhang niemals in klinischen Studien nachgewiesen werden (11, 12). Auch in einer Studie, die den Zeitpunkt der Ovulation anhand von Hormonanalysen im Urin bestimmte, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beobachteter und erwarteter Häufigkeit von Migräneattacken zum Zeitpunkt der Ovulation festgestellt werden (23). Für die menstruelle Migräne konnte keine spezifische Chronobiologie nachgewiesen werden, wie sie manchmal bei Migränepatienten beobachtet werden kann. Weder ergab sich eine tageszeitliche noch eine jahreszeitliche spezifische Bevorzugung bei menstruellen Migräneattacken (34).

Komorbidität

Eine spezifische Komorbidität der menstruellen Migräne konnte nicht nachgewiesen werden. Für die Endometriose besteht eine signifikante Komorbidität mit der Migräne bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter, diese komorbide Migräne ist dann auch häufiger und beeinträchtigender, aber nicht spezifisch menstruell (35, 36). Eine signifikante Assoziation besteht zudem für die menstruelle Migräne (aber nicht für die nicht menstruelle Migräne) und das prämenstruelle Syndrom (37). Eine im Vergleich zu anderen Formen der Migräne erhöhte Komorbidität mit affektiven Störungen und Essstörungen ist zwar in einigen Arbeiten postuliert worden, konnte aber epidemiologisch nicht gezeigt werden (30). Die menstruelle Migräne scheint auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer chronischen Migräne einherzugehen. Zumindest konnte gezeigt werden, dass eine effektive Behandlung der menstruellen Migräne zu einer Konversion der chronischen in eine episodische Migräne und zu einer Verringerung des Medikamentenübergebrauchs beiträgt (38).

Andere Kopfschmerzen und Menstruation

Die Frage, ob auch andere idiopathische Kopfschmerzkrankungen eine perimenstruelle Häufung aufweisen, ist nur in wenigen Studien untersucht worden. Für den Clusterkopfschmerz konnte ein solcher Zusammenhang nicht gefunden werden (39–41). Für den Kopfschmerz vom Spannungstyp ist die Literatur differenzierter. So konnte bei allen Frauen mit perimenstruellen Kopfschmerzen ein Anteil von 3,6% mit reinem menstruellem Kopfschmerz vom Spannungstyp und ein Anteil von 9,1% mit menstruationsassoziiertem Kopfschmerz vom Spannungstyp nachgewiesen werden (42). In einer anderen Studie lag der Anteil der Frauen mit menstruationsassoziiertem Kopfschmerz vom Spannungstyp bei 39% (20). Interessanterweise fand eine türkische Studie den Anteil der ausschließlich menstruell auftretenden Kopfschmerzen beim Kopfschmerz vom Spannungstyp höher als bei der Migräne (43). Andere Studien zeigten dagegen kein

signifikant erhöhtes Risiko für einen Kopfschmerz vom Spannungstyp während der Menstruation (10, 11). Einzelne Fallberichte existieren für einen ausschließlich menstruellen Clusterkopfschmerz (44), eine ausschließlich menstruelle paroxysmale Hemikranie (45) und eine ausschließlich menstruelle Hemicrania continua (46).

Pathophysiologie

Trotz unterschiedlicher Definitionsansätze in den einzelnen Studien soll der Versuch unternommen werden, zusammenfassend die gegenwärtigen Vorstellungen zur Pathophysiologie der menstruellen Migräne darzustellen.

Hormonelle Zusammenhänge

Als erster hat sich Somerville Anfang der 1970er-Jahre in Australien experimentell mit der menstruellen Migräne beschäftigt (5, 6, 47, 48). Er hat sich auf die zyklischen Hormonschwankungen konzentriert und aus seinen Ergebnissen drei Hypothesen gefolgert:

1. Die vulnerable Phase, in der eine Migräneattacke entstehen kann, ist ein langsamer prämenstrueller Östrogenabfall.
2. Initial hohe Östrogenspiegel sind eine Voraussetzung zur Entstehung einer menstruellen Migräneattacke.
3. Bei einem kontinuierlichen Östrogenspiegel (z. B. durch Substitution) kann die Migräne sistieren.

Allerdings ist es ihm nicht gelungen, durch eine parenterale Östrogengabe Migräneattacken zuverlässig zu verhindern (48). Seine ersten beiden Hypothesen sind jedoch in modifizierter Form bestätigt worden (49, 50). Lichten et al. (50) haben gezeigt, dass Frauen mit menstrueller Migräne in der Anamnese postmenopausal durch die intramuskuläre Gabe von Östrogen eine Migräneattacke entwickeln können, Frauen ohne prämenopausale Migräne jedoch nicht. Der Zeitpunkt der Attacke korreliert eng mit dem Abfall des Östrogenspiegels auf seinen niedrigsten Wert nach ca. 18 Tagen. Als „kritische Östrogengrenze“, unter der die Wahrscheinlichkeit für eine Migräneattacke stark ansteigt, wird in mehreren

Arbeiten 50 ± 5 pg/ml angegeben (48, 50). Für die Hypothese eines dynamischen Östrogenabfalls als Auslöser von Migräneattacken sprechen Studien mit Substanzen, die den Östrogenspiegel gleichmäßig und nicht zyklisch reduzieren bzw. kontinuierlich antiöstrogen wirken und bei denen ein migräneprophylaktischer Effekt berichtet worden ist, z. B. Danazol (51) und Tamoxifen (52). Noch ungeklärt ist, ob zusätzlich zu den Östrogenschwankungen eine Dysbalance zwischen Gestagen- und Östrogenspiegeln für die Auslösung einer Migräneattacke mit verantwortlich sein kann (21, 53).

In einer Studie über den Zusammenhang von Migräneattacken und Hormonen im Urin während eines natürlichen Zyklus wurde eine signifikante Häufung von Migräneattacken während der späten Lutealphase und der frühen Follikelphase beobachtet, wenn Östrogen fällt; dagegen war das Auftreten von Migräneattacken erniedrigt, wenn Östrogen anstieg (23). Auch für diesen Zusammenhang zeigte sich kein Unterschied zwischen den Frauen mit einem natürlichen Zyklus und den Frauen mit einer hormonalen Kontrazeption mit einer Woche Einnahmepause (10, 24).

Obwohl das klinische Bild der menstruellen Migräne bei Frauen ohne und mit hormonaler Kontrazeption sich nicht unterscheidet, kann die Pathophysiologie dennoch unterschiedlich sein. Die Progesteronenzugsblutung während des hormonfreien Intervalls der hormonalen Kontrazeption oder der zyklischen Hormonersatztherapie ist nicht dieselbe Blutung, die aus dem Östrogenabfall während des natürlichen Zyklus resultiert, obwohl beide als menstruell bezeichnet werden. Der endogene menstruelle Zyklus ist das Ergebnis von komplexen hormonellen Veränderungen in der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Achse. Die Menstruation folgt einem Abfall der Hormone, insbesondere des Östrogens, am Ende des Zyklus. Dagegen wird die Ovulation bei kombinierter hormonaler Kontrazeption unterdrückt. Dies ist bedeutsam, wenn man die Assoziation der Migräne mit der Menstruation bewerten will. Selbst wenn der Zeitpunkt der Migräne gleich ist, muss dies nicht der Pathomechanismus sein. Exogene Östrogene haben sowohl pro- als auch antinozizeptive

Effekte. Die pronozizeptiven Effekte zeigen sich in verminderten thermalen Schmerzschwellen in experimentellen Bedingungen; teilweise im Gegensatz dazu zeigt Östradiol analgetische Effekte in Tiermodellen des anhaltenden und inflammatorischen Schmerzes (54).

Noch weitgehend ungeklärt ist die Frage, wie die Veränderungen des Östrogenspiegels bei bestimmten Frauen Migräneattacken perimenstruell auslösen können. Es gibt Hinweise auf eine Störung des zentralen Opioidtonus bei Frauen mit menstrueller Migräne durch Östrogenabfall (55) und für eine eingeschränkte Wirksamkeit von Opioiden in der Kontrolle der Geschlechtshormonachse bei Frauen mit menstrueller Migräne (56).

In Bezug auf die Schmerzphysiologie ist bekannt, dass eine externe Applikation von Östradiol die Zahl der μ -Bindungsstellen im Hippocampus und im Thalamus der weiblichen Ratte erhöht und eine μ -Opiat-rezeptorinternalisation im medialen präoptischen Nucleus und den Amygdala induziert. Die weiblichen Geschlechtshormone zeigen auch einen starken Einfluss auf die Expression von Enkephalin. Wahrscheinlich moduliert Östrogen seine antinozizeptiven Effekte durch eine Verminderung der Expression und/oder Funktion von α 2A-Adrenozeptoren, die als G-Protein gekoppelte Rezeptoren verantwortlich für die Antinozizeption sind (54).

Neurophysiologische Aspekte

Die Schmerzhemmung auf der Ebene des trigeminalen Systems ist durch Östrogenabfall beeinträchtigt (57). Dies konnte anhand der exterozeptiven Suppression (ES2) nachgewiesen werden. Diese perimenstruell ohnehin verkürzte ES2-Phase ist bei Frauen mit menstrueller Migräne nochmals signifikant verkürzt, sodass möglicherweise die besondere Vulnerabilität von bestimmten Frauen für eine menstruelle Migräne auf der Schmerzregulierungsebene im Hirnstamm zu suchen ist. Auch in einer Studie mit Laser-evozierten Potenzialen (58) und mit schmerzspezifischen Hirnstammreflexen (59) konnte nachgewiesen werden, dass in den Tagen vor der Menstruation eine verminderte Habitua-

tion von Schmerzreizen und verminderte Schmerzschwellen bestehen.

Inflammatorische Aspekte

Neben den Hypothesen über die perimenstruelle Induktion von Migräneattacken durch Hormonveränderungen gibt es Hinweise auf eine Reihe von anderen Entstehungsmechanismen der menstruellen Migräne. Beispielhaft sei die entzündliche Genese erwähnt. So konnten Fioroni et al. (60) eine erhöhte MAO-Aktivität in der Lutealphase vor der Menstruation nachweisen. Dadurch kommt es zu einem verstärkten Katabolismus von Serotonin, der ebenfalls Migräneattacken induzieren kann (61). In Zusammenhang mit dieser Hypothese, die in Einklang mit der Hypothese der neurogenen Entzündung als Auslöser einer Migräneattacke steht, müssen die Befunde von Nattero et al. (62) interpretiert werden, die eine signifikante Verminderung der Prostaglandine F1 und E2 bei Frauen mit menstrueller Migräne gefunden haben. Möglicherweise beruht die verstärkte Vulnerabilität für Migräne während der Menstruation auf einem verminderten Schutz vor der neurogenen Entzündung. Eine ausführlichere Übersicht über Veränderungen des Prostaglandin- und Serotoninstoffwechsels bei der menstruellen Migräne findet sich in (63).

Genetische Aspekte

Aufgrund des evidenten Zusammenhangs zwischen menstrueller Migräne und Östrogenen sind in den ersten molekulargenetischen Studien Assoziationen mit Genen gesucht worden, die an der Wirkung der Hormone beteiligt sind. Vor allem die Rezeptorgene für Hormone sind untersucht worden. Hier ergaben sich widersprüchliche Befunde, wie in einer jüngsten Übersicht dargestellt ist (64). Der überzeugendste Zusammenhang zeigte sich noch für das Östrogenrezeptorgen 1 (ESR1), das in drei Studien eine signifikante, aber auch in vier Studien eine nicht signifikante Assoziation mit Migräne gezeigt hat. Hinweise für einen Zusammenhang mit Migräne fanden sich in einzelnen Studien für das Progesteronrezeptorgen, das FSH-Rezeptorgen und das ESR2-Gen. Hierbei muss noch berück-

sichtigt werden, dass diese Studien nicht bei Frauen mit menstrueller Migräne, sondern mit allen Formen der Migräne durchgeführt worden sind.

Jüngst konnte gezeigt werden, dass die menstruelle Migräne ein anderes Genexpressionsmuster aufweist also die nicht menstruelle Migräne (65). So zeigten die menstruelle und die nicht menstruelle Migräne ungefähr gleichviel Gene, die spezifisch für die jeweilige Form exprimiert werden und ca. doppelt soviel Gene, die bei beiden Formen gleichermaßen exprimiert werden. Dies bestätigt epidemiologische Hinweise, dass die menstruelle Migräne eine spezifische Familiarität aufweist und dass Frauen mit menstrueller Migräne signifikant häufiger Blutsverwandte mit Migräne haben als Frauen mit nicht menstrueller Migräne (22).

Psychosomatische Aspekte

Schließlich muss berücksichtigt werden, dass das Phänomen der menstruellen Migräne auch Folge der vielfältigen psychosomatischen Wirkbeziehungen sein kann, die während der Menstruation auftreten. Insofern wäre die Migräneattacke dann nicht direkt durch z. B. spezifische perimenstruelle Hormonveränderungen ausgelöst, sondern quasi ein Epiphänomen der psychosomatischen Veränderungen perimenstruell. Analysen von Stressverhalten, Kopfschmerzfrequenz und Zyklus von Frauen mit menstrueller Migräne haben ergeben, dass die somatischen und psychischen Veränderungen prämenstruell direkt auf die Beziehung von Stress und Migräne Einfluss nehmen können und eine Migräneattacke durch eine größere Sensibilität für Stress triggern können (21, 66). Diese psychometrisch erhobenen Befunde werden gestützt durch Veränderungen von Hormonen im Liquor von Frauen mit Migräne, die direkt in Bezug gesetzt werden können zu Depression, Angst und Schlaf-wach-Störungen, die prämenstruell auftreten können. So sind die weiblichen Geschlechtshormone sowie LH und FSH in der Lutealphase bei Frauen mit Kopfschmerzen erhöht, insbesondere wenn begleitend eine Depression besteht (67).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass es keine einheitliche Theorie

gibt, die das perimenstruell gehäufte Auftreten von Migräneattacken erklären kann. Neben Hinweisen auf eine direkte Beeinflussung der neurogenen Entzündung durch direkt mit der Menstruation gekoppelte Hormon- oder Transmitterschwankungen, z. B. dem Östrogenabfall, kann der psychosomatische Zusammenhang von Kopfschmerzveranlagung und perimenstrueller Belastungssituation zur Attackenauslösung beitragen.

Therapie

Die Therapie menstrueller und menstruationsassoziiierter Migräneattacken unterscheidet sich nicht prinzipiell von der Akuttherapie und Prophylaxe anderer Migräneattacken. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass menstruelle Migräneattacken im Allgemeinen länger anhalten und häufig therapieresistenter sind als andere Attacken. In bestimmten Fällen kann eine Hormonbehandlung hilfreich sein. Im Folgenden soll auf die differenzierte medikamentöse Therapie der menstruellen Migräne (incl. menstruationsassoziiierter Attacken) eingegangen werden. Auf eine Darstellung der nicht medikamentösen Therapie wird verzichtet, sie ist bei der menstruellen Migräne prinzipiell ebenso wirksam wie bei anderen Migräneformen und folgt den allgemeinen Therapieempfehlungen für die Migränebehandlung (68). Jedoch sind der zusätzliche Bedarf an Analgetika und die Intensität des trotz Therapie noch vorhandenen Kopfschmerzes höher bei der menstruellen Migräne (69).

Akuttherapie der Attacke

Die medikamentöse Therapie der menstruellen Migräne sollte nach den Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) erfolgen (68). Bei starken und akut nur unzureichend zu beherrschenden Attacken sollte immer eine medikamentöse Prophylaxe angestrebt werden. Die Akutmedikamente müssen häufig stärker dosiert werden als bei anderen Migräneattacken, oft ist eine mehrfache Dosierung erforderlich. Vorsicht ist bei starken menstruellen Blutungen mit Acetylsalicylsäure geboten. Fast al-

le empfohlenen Akutmedikamente sind nicht exklusiv für die spezifische Situation der menstruellen Migräne untersucht worden, insbesondere gibt es keine exakten Daten über eine verminderte Wirksamkeit und einen erhöhten Substanzbedarf. Nur für die Kombination aus Paracetamol, ASS und Koffein ist eine spezifische Wirksamkeit bei der menstruellen Migräne gezeigt worden (70).

Für alle Triptane liegt jedoch wenigstens eine doppelblinde Studie vor, die eine Wirksamkeit bei der menstruellen Migräne in ähnlichem Ausmaß zu der von anderen Migräneformen belegt (71–80). Allerdings ist in einer Studie die Rate des Wiederauftretens der Migräne mit über 50% ausgeprägt hoch; in einer anderen Studie war die Wirksamkeit im Vergleich zur nicht menstruellen Migräne geringer (81–83). Auch müssen einige dieser Studien vom Evidenzgrad her zurückhaltend beurteilt werden, wenn es sich um Post-hoc-Analysen gehandelt hat. Die Kombination von Sumatriptan 85 mg und Naproxen 500 mg war den Einzelsubstanzen in der Behandlung der menstruellen Migräne überlegen (84); dies traf ebenfalls in einer kleineren Studie für die Kombination von Rizatriptan 10 mg und Dexamethason 4 mg zur Behandlung akuter perimenstrueller Migräneattacken zu (85).

Prophylaktische Therapie

Da die menstruelle Migräne häufig über mehrere Tage andauert, kann die Gabe von Serotoninagonisten mit langer Halbwertszeit (z. B. Frovatriptan und Naratriptan) sinnvoller sein, um die Anzahl der Einzeldosen für die gesamte Migräneattacke gering zu halten. Dies ist für Frovatriptan 2,5 mg, zumindest als Trend, im Vergleich zu Rizatriptan, Zolmitriptan und Almotriptan gezeigt worden (86). Häufig empfohlen wird speziell der Einsatz von Naproxen in Form einer Kurzzeitprophylaxe, indem 2 x 250 mg bis 2 x 500 mg pro Tag ab ca. 3 Tage vor dem erwarteten Menstruationsbeginn bis ca. 2 Tage nach Ende der Menstruation gegeben werden (87–89). Hier zeigte sich in den Studien zwar eine signifikante Verkürzung der Migräneattacken, der Effekt war aber schwach.

Empfehlungen der DMKG (68)

Medikamentöse Therapie der menstruellen Migräne ohne Hormone

Akute Attackenkupierung

- initial Metoclopramid 10 bis 20 mg oder Domperidon 20 bis 30 mg
- dann bei leichten bis mittelschweren Attacken:
 - Acetylsalicylsäure 1 000 mg oral (cave bei starken Blutungen)
 - Paracetamol 1 000 mg oral oder rektal
 - Metamizol 1 000 mg oral
 - Ibuprofen 800 mg oral
 - Naproxen 1 000 mg oral
- bei schweren Attacken (wiederholte Gabe nach Maßgabe des Herstellers möglich):
 - Lysin-Acetylsalicylsäure 1 000 mg intravenös (cave bei starken Blutungen)
 - Sumatriptan 100 mg oral, 6 mg subkutan, 25 mg rektal, 10 bis 20 mg nasal
 - Zolmitriptan 2,5 bis 5 mg oral, 5 mg nasal
 - Naratriptan 2,5 bis 5 mg oral
 - Rizatriptan 10 mg oral
 - Eletriptan 20 bis 80 mg oral
 - Frovatriptan 2,5 mg oral
 - Almotriptan 12,5 mg oral

Kurzzeitprophylaxe

- über ca. 6 Tage (Beginn ca. 3 Tage vor erwartetem Eintritt der Menstruation):
 - Naproxen 2 x 250 bis 2 x 500 mg
 - Naratriptan 2 x 1 mg oder 2 x 2,5 mg
 - Zolmitriptan 2 x 2,5 mg oder 3 x 2,5 mg
 - Sumatriptan 2 x 25 mg
 - Frovatriptan 1 x 2,5 mg oder 2 x 2,5 mg

Dauerprophylaxe (Auswahl)

- Metoprolol 50 bis 150 mg pro Tag
- Propranolol 80 bis 160 mg pro Tag
- Flunarizin 5 bis 10 mg pro Tag
- Topiramat 50 bis 100 mg pro Tag
- Valproat 500 bis 1 000 mg pro Tag

Zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen (68).

Eine andere Art der Kurzzeitprophylaxe bei menstrueller Migräne ist mit Triptanen möglich. In placebokontrollierten Studien ist dies für Naratriptan 2 x 1 mg oder 2 x 2,5 mg, Zolmitriptan 2 x 2,5 mg oder 3 x 2,5 mg, Sumatriptan 2 x 25 mg und Frovatriptan 1 x 2,5 mg oder 2 x 2,5 mg pro Tag über 5 bis 6 Tage gezeigt worden (90–95). Für Frovatriptan ist dies auch bei schwer behandelbaren Attacken belegt (96), für Eletriptan 3 x 20 mg nur in einer offenen Studie (97). Allerdings ist es z. B. bei Naratriptan zu einer Verschiebung des Zeitpunktes von Migräneattacken in einen Zeitraum außerhalb der Menstruation kommen (95). Im ►Kasten sind die wichtigsten medikamentösen Behandlungsverfahren zur Akutbehandlung der menstruellen Migräne in Anlehnung an die Therapieempfehlungen der DMKG aufgeführt (68). Die Besonderheiten der menstruellen Migräne sind berücksichtigt. Auf Grundlage der allgemeinen Therapieempfehlungen für die menstruelle Migräne und eines Kopfschmerzkalenders muss mit den Patientinnen ein individuelles Schema im Verlauf mehrerer Zyklen erarbeitet werden. Nicht aufgeführt ist die Gabe von Magnesium, da es nur eine placebokontrollierte Studie über den Einsatz bei menstrueller Migräne gibt, die eine leichtgradige, aber signifikante Wirksamkeit von täglich 360 mg Magnesium in der Prophylaxe der menstruellen Migräne wie auch des prämenstruellen Syndroms gezeigt hat (98). Letztlich können menstruelle Migräneattacken durch eine übliche Langzeitprophylaxe der Migräne reduziert werden. Hier liegen Evidenzen für Topiramat 100 mg pro Tag vor, das die Frequenz der menstruellen Migräneattacken in identischem Ausmaß reduzieren konnte wie die Frequenz der nicht menstruellen Attacken, und dies unabhängig davon, ob eine hormonale Kontrazeption betrieben wurde oder nicht (99).

Hormontherapie

Eine spezifische Therapie der menstruellen Migräne kann in manchen Fällen mit Hormontherapie erfolgen. Hierzu liegt eine Reihe von Studien vor, die jedoch keine einheitlichen Ergebnisse gezeigt haben und somit keine standardisierten Empfehlungen zulassen. Es gibt aber Hinweise, dass

Menstruelle Migräne

Möglichkeiten der Hormontherapie

Reihenfolge der Empfehlung:

1. Bei Einnahme einer hormonalen Kontrazeption mit einem Mischpräparat oder Mehrphasenpräparat: absetzen.
2. Ca. 5 Tage vor erwartetem Menstruationsbeginn Östradiolpflaster mit 50 µg pro Tag für wenigstens 7 Tage; bei Unwirksamkeit mit 100 µg pro Tag während des nächsten Zyklus wiederholen. Alternativ auch mit Östradiolgel möglich.
3. Durchgehende Einnahme der hormonalen Kontrazeption über mehrere Monate bis Jahre unter Beachtung gynäkologischer Kontraindikationen.
4. Kontinuierlich dosiertes Östrogen- oder Gestagenpräparat (ohne „Pillenpause“).

bei einer Untergruppe von Frauen mit menstrueller Migräne durch die richtige Hormontherapie eine Attackenprophylaxe erfolgen kann. In placebokontrollierten Studien mit östrogenhaltigem Pflaster (50 µg pro Tag) sind keine generellen Effekte des Hormons auf die menstruelle Migräne nachgewiesen worden (100, 101), jedoch konnten Smits et al. (101) einen Effekt in der Gruppe der Migräne-Patientinnen zeigen, die eine migränetypische Veränderung der ES2-Phase zeigten. Die Applikation eines Pflasters mit 100 µg pro Tag hat in einer weiteren Studie jedoch einen deutlichen Effekt gezeigt, in derselben Studie waren 25 g pro Tag unwirksam (102). Allerdings zeigte eine weitere Studie, dass durch Östrogensubstitution (1,5 mg Östradiolgel pro Tag über 7 Tage) zwar die menstruelle Attacke bei einigen Frauen ausbleibt, dann aber eine Attacke nach Beendigung der Menstruation auftreten kann (103).

Mit einem östradiolhaltigen Gel (ca. 100 µg pro Tag) ist in placebokontrollierten Studien ebenfalls eine signifikante Reduzierung der menstruellen Migräne von bis zu ca. 70% der Attacken erreicht worden (104, 105); allerdings liegt hierzu eine negative Studie vor (106). Weiterhin sind Erfolgsraten bei subkutaner Applikation von

Östradiol berichtet worden. So sind in einer Studie 46% bzw. 37% von Frauen mit menstrueller Migräne, deren Menstruation mit zyklischer Gabe von Progestagen induziert worden ist, durch die subkutane Östradiolgabe kopfschmerzfrei bzw. gebessert worden (107). Erfolge mit dieser Methode hatte ebenfalls Somerville (48) gesehen, jedoch nur bei Frauen mit einer rein menstruellen Migräne. Pragmatisch sollte initial der Versuch mit einem Hormonpflaster gemacht werden, das 50 µg Östradiol pro Tag abgibt, bei unzureichendem Effekt kann dann ein Versuch mit 100 µg gemacht werden. Eine Wirkung von Progesteronpräparaten ist nicht nachgewiesen worden, jedoch gibt es empirische Hinweise, dass eine gleich bleibende Gabe der hormonalen Kontrazeption über den gesamten Zyklus hinweg zu einer Migräneprophylaxe bei einem Teil der betroffenen Frauen beitragen kann (108). In besonderen Situationen, z. B. vor Prüfungen, ist es unter Berücksichtigung der gynäkologischen Situation möglich, die Kontrazeption für einige Wochen oder auch Monate zu verlängern, um den Abfall des Östrogen zu verzögern. In

einer jüngsten Pilotstudie hat die Gabe einer hormonalen Kontrazeption bestehend aus Estradiol Valerat und Dienogest (E2V/DNG) zu einer signifikanten Abnahme der menstruellen Migräneattacken geführt (109). Eine weitere Therapieoption ist es, Mehrphasenpräparate zur hormonalen Kontrazeption versuchsweise abzusetzen, wenn sie von Frauen mit menstrueller Migräne eingenommen werden.

An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass ein sehr hoher Östrogen Spiegel, z. B. durch eine Überdosierung, zu einer Induktion von Migräneattacken beitragen kann (110). Dies ist epidemiologisch gut nachgewiesen und kann zu einer starken Verunsicherung der Patientinnen führen, außerdem muss die prothrombotische Wirkung von Östrogen berücksichtigt werden. Daher sollte die niedrigst notwendige Dosierung in der Behandlung von menstrueller Migräne durch exogenes Östrogen identifiziert werden.

Empfehlungen für den Einsatz von hormonell wirksamen Substanzen, die über Mechanismen antiöstrogen wirken, können wegen der geringen Zahl an publizierten wissenschaftlichen Studien nicht gegeben werden, jedoch werden Erfolgsquoten von ca. 50% der Betroffenen beim Einsatz von Danazol (51) und Tamoxifen (52) berichtet, letztere Substanz sollte wegen der möglichen Induktion eines Endometriumkarzinoms nicht zur Behandlung der Migräne eingesetzt werden. Pragmatische Therapieempfehlungen für den Einsatz von Hormonen zur Behandlung der menstruellen Migräne sind im ►Kasten dargestellt, wobei ausdrücklich auf den probatorischen Charakter dieser Empfehlungen hingewiesen sei.

Literatur

- Hagner M. Das proteushafte Antlitz der Migräne – Überlegungen zur Kultur eines altbekannten Leidens. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). Migräne. Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens. Berlin: Springer 1994, 1–25.
- Karbowski K. Samuel Auguste Tissot (1728–1797). His research on migraine. *J Neurol* 1986; 233: 123–125.
- Romberg MH. Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen, Bd 1. Berlin: Duncker 1846.
- Living E. On megrim, sick-headache and some allied disorders. London: Churchill 1873.
- Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology* 1971; 21: 853–859.
- Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22: 355–365.
- Ad-hoc-committee on classification of headache. Classification of headache. *Arch Neurol* 1962; 6: 173–176.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 2004; 8 Suppl 7: 1–96.
- MacGregor EA, Chia H, Vorah RC, Wilkinson M. Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia* 1990; 10: 305–310.
- Johannes CB, Linet MS, Stewart WF, Celentano DD, Lipton RB, Szklo M. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology* 1995; 45: 1076–1082.
- Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000; 55: 1517–1523.
- MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004; 63: 351–353.
- Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, Wöber-Bingöl C. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia* 2007; 27: 304–314.
- MacGregor EA, Igarashi H, Wilkinson M. Headaches and hormones: subjective versus objective assessment. *Headache Quarterly* 1997; 8: 126–136.
- Dowson AJ, Massiou H, Aurora SK. Managing migraine headaches experienced by patients who self-report with menstrually related migraine: a prospective, placebo-controlled study with oral sumatriptan. *J Headache Pain* 2005; 6: 81–87.
- Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday IDR. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet* 1975; i: 543–548.
- Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993; 33: 385–389.
- Solbach MP, Sargent J, Coyne L. Menstrual migraine headache: results of a controlled, experimental, outcome study of non-drug treatments. *Headache* 1984; 24: 75–78.
- Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 140–144.
- Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993; 53: 65–72.
- MacGregor EA. Menstrual migraine: towards a definition. *Cephalalgia* 1996; 16: 11–21.
- Russell MB. Genetics of menstrual migraine: the epidemiological evidence. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 385–388.
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to men-

Fazit

Die menstruelle Migräne stellte eine besondere Form der Migräne ohne Aura dar, ohne dass es sich um eine klinisch und pathophysiologisch getrennte Entität handelt. Sie ist definiert durch das Auftreten von Migräneattacken um die Menstruation an mindestens 2 von 3 Zyklen. Wahrscheinlich tragen neben hormonellen Faktoren auch noch andere Mechanismen zur Attackenauslösung bei. Die Therapie gliedert sich in einer Akutbehandlung, die den Empfehlungen für Migräneattacken im Allgemeinen folgen sollte. Daneben gibt es die Möglichkeit einer Kurzzeitprophylaxe mit Naproxen oder mit einem Triptan. Im Rahmen der Hormontherapie erfolgt entweder eine Östrogensubstitution in den Tagen vor der Menstruation oder die kontinuierliche Gabe eines Hormonpräparats, wobei verschiedene Möglichkeiten in Betracht kommen. Insgesamt stellt die menstruelle Migräne immer noch eine schwerer als andere zu behandelnde Migräneform dar.

- strual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006; 67: 2154–2158.
24. Granella F, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, Brundu B, Facchinetti F, Nappi G. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia* 2004; 24: 707–716.
 25. MacGregor EA, Victor TW, Hu X, Xiang Q, Puentatom RA, Chen W, Campbell JC. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache* 2010; 50: 528–538.
 26. Pinkerman B, Holroyd K. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia* 2010; 30: 1187–1194.
 27. Lieba-Samal D, Wöber C, Frantal S, Brannath W, Schmidt K, Schrollnberger C, Wöber-Bingöl C. Headache, menstruation and combined oral contraceptives: a diary study in 184 women with migraine. *Eur J Pain* 2011; 15: 852–857.
 28. Melhado E, Maciel JA Jr, Guerreiro CA. Headaches during pregnancy in women with a prior history of menstrual headaches. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 934–940.
 29. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003; 23: 302–308.
 30. Nicodemo M, Vignatelli L, Grimaldi D, Sancisi E, Fares JE, Zanigni S, Pierangeli G, Cortelli P, Montagna P, Cevoli S. Quality of life, eating and mood disorders in menstrual migraine: a case-control study. *Neuro Sci* 2008; 29 Suppl 1: S155–157.
 31. Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. *Headache* 2005; 45: 274–282.
 32. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16: 239–245.
 33. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000; 20: 701–707.
 34. Cevoli S, Nicodemo M, Grimaldi D, Leonardi L, Montagna P, Cortelli P, Pierangeli G. Chronotypes in menstrual migraine: a case-control study. *Neuro Sci* 2010; 31 Suppl 1: S163–164.
 35. Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, Utley C, White L, Hafeez F. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache* 2007; 47: 1069–1078.
 36. Yang MH, Wang PH, Wang SJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL. Women with endometriosis are more likely to suffer from migraines: a population-based study. *PLoS One* 2012; 7: e33941.
 37. Facchinetti F, Neri I, Martignoni E, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR. The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrome. *Cephalalgia* 1993; 13: 422–425.
 38. Calhoun A, Ford S. Elimination of menstrual-related migraine beneficially impacts chronification and medication overuse. *Headache* 2008; 48: 1186–1193.
 39. Ekbom K, Waldenlind E. Cluster headache in women: evidence of hypofertility(?) Headaches in relation to menstruation and pregnancy. *Cephalalgia* 1981; 1: 167–174.
 40. van Vliet JA, Favier I, Helmerhorst FM, Haan J, Ferrari MD. Cluster headache in women: relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy, and menopause. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 690–692.
 41. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998; 18: 138–142.
 42. Arjona A, Rubi-Callejon J, Guardado-Santervas P, Serrano-Castro P, Olivares J. Menstrual tension-type headache: evidence for its existence. *Headache* 2007; 47: 100–103.
 43. Karlý N, Baykan B, Ertap M, Zarifođlu M, Siva A, Saip S, Ozkaya G; Turkish Headache Prevalence Study Group, Onal AE. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain* 2012; 13: 557–565.
 44. Maggioni F, Palmieri A, Viaro F, Mainardi F, Zanchin G. Menstrual paroxysmal hemicrania, a possible new entity? *Cephalalgia* 2007; 27: 1085–1087.
 45. Rozen TD. Pure menstrual cluster headache. *Headache* 2007; 47: 1093–1095.
 46. Prakash S, Shah ND. Pure menstrual hemicrania continua: does it exist? A case report. *Cephalalgia* 2010; 30: 631–633.
 47. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology* 1975; 25: 239–244.
 48. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology* 1975; 25: 245–250.
 49. Kaiser HJ, Meienberg O. Deterioration or onset of migraine under oestrogen replacement therapy in the menopause. *J Neurol* 1993; 240: 195–196.
 50. Lichten EM, Lichten JB, Whitty A, Pieper D. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: the depo-estradiol challenge test. *Headache* 1996; 36: 367–371.
 51. Lichten EM, Bennett RS, Whitty AJ, Daoud Y. Efficacy of Danazol in the control of hormonal migraine. *J Reprod Med* 1991; 36: 419–424.
 52. O'Dea JPK, Davis EH. Tamoxifen in the treatment of menstrual migraine. *Neurology* 1990; 40: 1470–1471.
 53. Welch KMA. Migraine and ovarian steroid hormones. *Cephalalgia* 1997; 17 Suppl 20: 12–16.
 54. Tassorelli C, Greco R, Allena M, Terreno E, Nappi RE. Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: why, when and how? *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 467–473.
 55. Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A, Facchinetti F. Oestrogen changes as a critical factor in modulation of central opioid tonus: possible correlation with post-menopausal migraine. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 2: 211–214.
 56. Facchinetti F, Martignoni E, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR. Opioid control of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis cyclically fails in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1990; 10: 51–60.
 57. Schoenen J. Clinical neurophysiology studies in headache: a review of data and pathophysiological hints. *Funct Neurol* 1992; 7: 191–204.
 58. de Tommaso M, Valeriani M, Sardaro M, Serpino C, Fruscolo OD, Vecchio E, Cerbo R, Livrea P. Pain perception and laser evoked potentials during menstrual cycle in migraine. *J Headache Pain* 2009; 10: 423–429.
 59. Varlibas A, Erdemoglu AK. Altered trigeminal system excitability in menstrual migraine patients. *J Headache Pain* 2009; 10: 277–282.
 60. Fioroni L, D'Andrea G, Alecci M, Cananzi A, Facchinetti F. Platelet serotonin pathways in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1996; 16: 427–430.
 61. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Kempen GMJ, Pennings EJM, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology* 1989; 39: 1239–1242.
 62. Nattero G, Allais G, De Lorenzo C, Torre E, Ancona M, Benedetto C, Massobrio M. Relevance of prostaglandins in true menstrual migraine. *Headache* 1989; 29: 233–238.
 63. Benedetto C, Allais G, Ciochetto D, De Lorenzo C. Pathophysiological aspects of menstrual migraine. *Cephalalgia* 1997; 17 Suppl 20: 32–34.
 64. Colson N, Fernandez F, Griffiths L. Genetics of menstrual migraine: the molecular evidence. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 389–395.
 65. Hershey A, Horn P, Kabbouche M, O'Brien H, Powers S. Genomic expression patterns in menstrual-related migraine in adolescents. *Headache* 2012; 52: 68–79.
 66. Holm JE, Bury L, Suda KT. The relationship between stress, headache, and the menstrual cycle in young female migraineurs. *Headache* 1996; 36: 531–537.
 67. Elwan O, Abdella M, Bayad AB, Hamdy S. Hormonal changes in headache patients. *J Neurol Sci* 1991; 106: 75–81.
 68. Evers S, May A, Fritsche G, Kropp P, Lampl C, Limmroth V, Malzacher V, Sandor P, Straube A, Diener HC. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 933–949.
 69. Kim M, Blanchard EB. Two studies of the non-pharmacological treatment of menstrually-related migraine headaches. *Headache* 1992; 32: 197–202.
 70. Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD, Battikha JB, Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 1999; 21: 475–491.
 71. Casolla B, Lionetto L, Candela S, D'Alonzo L, Negro A, Simmaco M, Martelletti P. Treatment of perimenstrual migraine with triptans: an update. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 445–451.
 72. Nett R, Landy S, Shackelford S et al. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 835–842.
 73. Nett R, Mannix LK, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Skobieranda F, Ramsey KE. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine. *Headache* 2008; 48: 1194–1201.

74. Diamond ML, Cady RK, Mao L, Biondi DM, Finlayson G, Greenberg SJ, Wright P. Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of menstrually related and nonmenstrually related migraines. *Headache* 2008; 48: 248–258.
75. Mannix LK, Loder E, Nett R, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia* 2007; 27: 414–421.
76. Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the acute treatment of menstrual migraine. *CNS Drugs* 2006; 20: 1019–1026.
77. Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C, French Naramig Collaborative Study Group. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol* 2005; 12: 774–781.
78. Landy S, Savani N, Shackelford S et al. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets administered during the mild-pain phase of menstrually associated migraine. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 913–919.
79. Newman LC, Harper S, Jones BA, Campbell J. Frovatriptan for acute treatment of migraine associated with menstruation: Results from an open-label postmarketing surveillance study. *J Women's health* 2009; 18: 1265–1273.
80. Allais G, Bussone G, D'Andrea G, Moschiano F, d'Onofrio F, Valguarnera F, Manzoni GC, Grazi L, Allais R, Benedetto C, Acuto G. Almotriptan 12.5 mg in menstrually related migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2011; 31: 144–151.
81. Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 911–916.
82. Gross M, Barrie M, Bates D, Dowson A, Elrington G. The efficacy of sumatriptan in menstrual migraine. *Eur J Neurol* 1995; 2: 144–145.
83. Solbach MP, Waymer RS. Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 769–772.
84. Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, Derosier FJ, McDonald SA. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen: two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 106–113.
85. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache* 2008; 48: 1286–1293.
86. Allais G, Tullo V, Omboni S, Pezzola D, Zava D, Benedetto C, Bussone G. Frovatriptan vs. other triptans for the acute treatment of oral contraceptive-induced menstrual migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, crossover, multicenter studies. *Neurol Sci* 2013; 34 Suppl 1: 83–86.
87. Mathew NT. Cyclic prophylactic treatment of menstrual migraine using naproxen and ergotamine. *Headache* 1986; 26: 314.
88. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990; 30: 705–709.
89. Allais G, Bussone G, de Lorenzo G, Castagnoli Gabellari I, Zonca M, Mana O, Borgogno P, Acuto G, Benedetto C. Naproxen sodium in short term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. *Neurol Sci* 2007; 28 Suppl 2: S225–228.
90. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, Solomon S. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology* 1998; 51: 307–309.
91. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Pait Putnam DG, Watson C, Jöbbs M, Batenhorst A, O'Quinn S. Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41: 248–256.
92. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004; 63: 261–269.
93. Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2013; 14: 7.
94. Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2008; 22: 877–886.
95. Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S, Ames MH, Jones MW. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2007; 47: 1037–1049.
96. Brandes JL, Poole AC, Kallela M, Schreiber CP, MacGregor EA, Silberstein SD, Tobin J, Shaw R. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 2009; 29: 1133–1148.
97. Marcus DA, Bernstein CD, Sullivan EA, Rudy TE. Perimenstrual eletriptan prevents menstrual migraine: an open-label study. *Headache* 2010; 50: 551–562.
98. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani R, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects in intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31: 298–301.
99. Allais G, Sanchez del Rio M, Diener HC, Benedetto C, Pfeil J, Schäuble B, van Oene J. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia* 2011; 31: 152–160.
100. Pfaffenrath V. Efficacy and safety of percutaneous estradiol vs placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1993; 13 Suppl 13: 244.
101. Smits MG, van der Meer YG, Pfeil JPJM, Rijnierse JJMM, Vos AJM. Perimenstrual migraine: effect of estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1993; 34: 103–106.
102. Pradalier A, Vincent D, Beaulieu P, Baudesson G, Launay JM. Correlation between oestradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine. In: Clifford Rose F (Ed). *New advances in headache research*. Vol 4. London: Smith-Gordon, 1999, 129–132.
103. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006; 67: 2159–2163.
104. De Lignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J* 1986; 293: 1540.
105. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol* 1988; 2: 113–120.
106. Almén-Christensson A, Hammar M, Lindh-Åstrand L, Landtblom AM, Brynhildsen J. Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17-alpha-estradiol: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Fertil Steril* 2011; 96: 498–500.
107. Magos AL, Zilkha KJ, Studd JWW. Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 1044–1046.
108. Pfaffenrath V, Goes A. Die medikamentöse Therapie der menstruellen Migräne. *Schmerz* 1996; 10: 146–148.
109. Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, Tassorelli C, Spinillo A. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception* 2013 (in press).
110. MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas* 2012; 71: 79–82.