

Cannabis in der akuten und prophylaktischen Behandlung der Migräne? Eine komplexe Herausforderung



Foto: z/vg

Reto Agosti



Foto: z/vg

Greta Lamers



Foto: z/vg

David Czell



Foto: z/vg

Jürg Gertsch



Foto: z/vg

Aleksandra Kupferberg

Migräne gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit und beeinträchtigt das tägliche Leben von Millionen Menschen. Migräneanfälle stellen für Betroffene eine enorme Belastung dar, sowohl physisch als auch psychisch. Jüngste Erkenntnisse legen nahe, dass das Endocannabinoidsystem (ECS) eine Rolle in der Migränepathophysiologie spielen könnte. Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), Hauptcannabinoiden in medizinischem Cannabis, beeinflussen das ECS und reduzieren Stress, entzündliche Prozesse und teilweise auch das Schmerzempfinden. Sie könnten daher eine alternative Therapieoption bei Migräne bieten. Dieser Artikel beleuchtet die potenzielle therapeutische Wirkung von Phytocannabinoiden bei Migräne, präsentiert bisherige Forschungsergebnisse und betont den Bedarf klinischer Studien in diesem vielversprechenden Bereich.

von Reto Agosti¹, Greta Lamers², David Czell^{3,4},
Jürg Gertsch⁵, Aleksandra Kupferberg²

Pathophysiologie der Migräne

Migräne ist eine weit verbreitete und komplexe neurologische Erkrankung, die sich in der Regel durch anfallsartige, starke Kopfschmerzen mit charakteristischen autonomen Begleiterscheinungen wie Photo- und Phonophobie sowie Übelkeit und Erbrechen auszeichnet. Zudem können im Kortex entstehende, mehrheitlich visuelle Auren auftreten. Migräne betrifft häufiger Frauen und ist weltweit die zweithäufigste Ursache für eine Beeinträchtigung im Alltag, vor allem auch in der Berufswelt, wobei die höchste Prävalenz bei Personen unter 50 Jahren zu verzeichnen ist (1, 2).

Die International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) charakterisiert Migräne als eine primäre Kopfschmerzkrankung, die rezidivierend oder chronisch sein kann. Sie ist definiert durch das Auftreten von mindestens 5 Kopfschmerzattacken mit einer Dauer von jeweils 4 bis 72 Stunden. Zudem müssen die Kopfschmerzen mindestens 2 der folgenden 4 Eigenschaften aufweisen: einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, Schmerzintensität von mässig bis stark und eine Verschlimmerung durch routinemässige körperliche Aktivität oder die Vermeidung solcher Aktivitäten (2).

Migräneanfälle werden durch eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems ausgelöst, was zu einer

schmerzhaften Stimulation der Hirnhäute und insbesondere der meningealen Blutgefässe führt (3). Diese Aktivierung wird im spinalen Trigeminuskern (SpV) und einem umfangreichen Netzwerk trigeminaler Projektionen zweiter Ordnung ausgelöst, die Schmerzsignale an Kerne in den Basalganglien, im Hirnstamm, im Hypothalamus und im Thalamus weiterleiten und für die komplexe Symptomatik von Migränepatienten verantwortlich sind (4).

Aktuelle Behandlungen der Migräne

In der derzeitigen klinischen Praxis ist die Wirksamkeit von Migränebehandlungen hoch, aber dennoch begrenzt. Betablocker, Antidepressiva, Kalziumantagonisten und Antiepileptika, die als prophylaktische Massnahmen eingesetzt werden, haben teilweise ausgeprägte und unerwünschte Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Depressionsneigung oder kognitive Beeinträchtigungen (5). Neben der Verwendung nicht steroidaler Antirheumatika (NSAR) und Antiemetika hat sich die Behandlung von Migräneanfällen mit Triptanen längst als Standardverfahren etabliert. Triptane wirken als Agonisten an den Serotonin-Rezeptoren des Typs 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} und gelten als äusserst effektiv und sicher (6). Bei etwa 20% der Patienten zeigt sich allerdings eine unzureichende Wirksamkeit oder eine Unverträglichkeit (7), sodass neue Behandlungsoptionen notwendig sind.

Neben der Akutbehandlung muss, ab einer Häufigkeit von mindestens vier Migränetag pro Monat, eine präventive Therapie in Erwägung gezogen werden. Die derzeit verwendeten Betablocker, Kalziumantagonisten, Antiepileptika und Antidepressiva, die aufgrund mangelnder Alternativen eingesetzt werden, haben lediglich eine moderate Wirksamkeit und verursachen

¹ Kopfwehrzentrum Hirslanden, Forchstrasse 424, 8702 Zollikon

² PhytoXtract AG, Chemin Des Aulx 14 · 1228 Plan-les-ouates

³ NeuroMedics Uster, Uster, Schweiz

⁴ Klinik für Neurologie, Unispital Zürich, Zürich, Schweiz

⁵ Institut für Biochemie und molekulare Medizin, Universität Bern, Schweiz

teilweise sehr einschneidende Nebenwirkungen (8). Seit 2018 sind Migräne-Antikörper verfügbar, die bei monatlicher Anwendung eine Gesamtwirksamkeit von 70% aufweisen und bei der Hälfte der Betroffenen eine Reduktion der Migränefrequenz um 50% erzielen können (9). Etwa 10% der Patienten erfahren nahezu eine vollständige Befreiung ihrer Migränesymptome, solange sie die Antikörper weiterhin verwenden. Diese Antikörper inhibieren Rezeptoren des Calcitonin Gene-Related Peptids (CGRP) im Trigeminusganglion und verhindern somit die Eskalation von einfachen Kopfschmerzen zu Migräneattacken. Obwohl die Verträglichkeit dieser Therapie ausserordentlich gut ist, zeigt sich bei etwa 30% der Betroffenen keine Wirkung.

Zwei neue Wirkstoffklassen, Gepante und Ditane, haben kürzlich das Spektrum der Migränetherapeutika erweitert (10). Rimegepant (Vydura®) erhielt die EU-Zulassung für die akute Migränebehandlung und die Vorbeugung episodischer Migräne bei Erwachsenen. Es wirkt über eine Blockade des trigeminalen Rezeptors für CGRP. Lasmiditan (Rayvow®) ist zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen zugelassen und unterscheidet sich von Triptanen in Bezug auf das Serotoninsystem (durch Aktivierung des 5-HT_{1F}-Rezeptors) und das Nebenwirkungsprofil. Ein weiterer Ansatz ist eine Modulation des Endocannabinoid-Systems (ECS), das an der Schmerzverarbeitung, der Entzündungshemmung und der Stimmungsregulation beteiligt ist. Die Inhaltsstoffe der Cannabispflanze, die Phytocannabinoide, können das ECS modulieren. Sie haben eine analgetische, antiemetische und entzündungshemmende Wirkung bei Migräne und sind Gegenstand dieses Artikels.

Veränderungen des Endocannabinoid-Systems bei Migränepatienten

Im Jahr 2006 diskutierte Ethan Russo die bereits damals verbreitete Hypothese eines «klinischen Endocannabinoid-Mangels» (CED) in Zusammenhang mit Migräne. Diese stützte sich auf Befunde, die niedrige Konzentrationen der Endocannabinoide Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) bei Schmerzkrankungen wie Fibromyalgie und Migräne zeigten (11). Es gibt Hinweise darauf, dass chronische Migränepatienten im Vergleich zu Kontrollpersonen, die keine Migräne haben, deutlich niedrigere AEA-Werte im Liquor aufweisen (12). Darüber hinaus weisen chronische Migränepatienten signifikant niedrigere Konzentrationen von AEA-Wiederaufnahme- und -Stoffwechsellenzymen in Thrombozyten auf (13). Obwohl zahlreiche Faktoren dazu beitragen, wie periphere AEA-Spiegel reguliert werden, könnten diese Daten auf eine tonische Zunahme der Wiederaufnahme und des Abbaus von AEA oder eine verminderte Produktion in Nervenfasern hinweisen. Da AEA ebenfalls bei physischer Aktivität gebildet wird (14), lässt sich nicht ausschliessen, dass die verminderte physische Aktivität bei Migräne die Ursache dieses Phänomens ist.

Ein klinischer Endocannabinoidmangel könnte auch eine Erklärung für die höhere Prävalenz von Migräne bei Frauen sein. Es konnte nachgewiesen werden, dass weibliche Patientinnen einen schnelleren Abbau von AEA durch das Enzym Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) aufweisen als männliche Patienten (15). Dies könnte zu einem niedrigeren Endocannabinoid-Spiegel und einer

erhöhten Empfindlichkeit für Migräne führen. So wurde gezeigt, dass die FAAH-Aktivität in den Blutplättchen von Migränepatientinnen erhöht ist, bei männlichen Patienten jedoch nicht, was zu einer Verringerung der AEA-Spiegel bei Frauen führt (15). Darüber hinaus waren die AEA- und 2-AG-Spiegel in den peripheren Blutplättchen von Personen mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich niedriger, insbesondere bei Frauen (16). Es wurde auch vorgeschlagen, dass eine erhöhte Aktivität des Enzyms FAAH und die daraus resultierende Verringerung des Endocannabinoid-Tonus ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus der Migräne sein könnte, insbesondere bei Patientinnen (15).

Obwohl in genomweiten Assoziationsstudien keine spezifischen genetischen Varianten innerhalb des ECS gefunden wurden, konnte eine mögliche Assoziation zwischen Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB1)-Genvarianten und Kopfschmerzen mit Übelkeit festgestellt werden. Dies deutet auf die mögliche Rolle des ECS bei Patienten hin, die unter Migräneattacken leiden. Ausgelöst werden diese Attacken häufig vor allem durch beruflichen oder privaten Stress (17). In einer Pilotstudie wurde beobachtet, dass Patienten mit episodischer Migräne und chronischem Migränekopfschmerz, die einen übermässigen Gebrauch von Medikamenten zur Schmerzlinderung praktizierten, erhöhte CB1- und CB2-Konzentrationen in ihren mononukleären Zellen aufwiesen (18). Dies könnte auf einen Kompensationsmechanismus hindeuten, der einen möglichen Endocannabinoid-Mangel ausgleicht. Interessanterweise konnten diese Veränderungen in der Genexpression mit der Anzahl der Migränetage korreliert werden, was darauf hindeutet, dass bei Migräne eine Dysregulation des ECS besteht, wobei hier auch die Stressbewältigung und das Schmerzgedächtnis eine Rolle spielen (19) und diese Dysregulation mit dem Schweregrad der Migräne zusammenhängt (18).

In einer kürzlich durchgeführten klinischen Studie wurden die Plasmaspiegel von AEA und Palmitoylethanolamid (PEA) nach der Verabreichung von sublingualer Nitroglycerin untersucht. Die AEA-Spiegel stiegen sowohl in der Migräne- als auch in der gesunden Kontrollgruppe an, während PEA nur bei Migränepatienten anstieg, was auf migränespezifische Mechanismen hinweist (20). Präklinische Studien deuten ausserdem darauf hin, dass eine Dysregulation des ECS mit verminderter Endocannabinoid-Aktivität an der Migräneentstehung beteiligt ist. Akerman et al. (2004) wiesen nach, dass AEA die Erregbarkeit im trigeminovaskulären-System, das in erster Linie an einem Migräneanfall beteiligt ist, verringert (21).

Die potenziellen Angriffspunkte für Phytocannabinoide (Cannabinoide aus Cannabis) und Endocannabinoide befinden sich im Trigeminusganglion und im Gehirn (22). Migräneschmerzen entstehen in den sensorischen Neuronen des Trigeminusganglions, die durch pro-nozizeptive TRPV1-Rezeptoren aktiviert werden. Dies führt zur Freisetzung des Migränemediators CGRP, der Mastzellen zur Degranulation und zur Freisetzung entzündungsfördernder Verbindungen veranlasst, was wiederum zu einer Neuroinflammation und Sensibilisierung der nozizeptiven Fasern führt. CGRP ist ein Peptid, das als einer der wichtigsten Migränemediatoren

gilt. Die sensibilisierten Nervenfasern erzeugen ein nozizeptives Feuern, das als Migräneschmerz wahrgenommen wird. Die Aktivierung der CB1-Rezeptoren in den peripheren Nervenenden kann zur Hemmung der Schmerzrezeptoren beitragen, indem sie die Wahrscheinlichkeit der Spike-Erzeugung verringern und die Freisetzung von CGRP reduzieren (23). Die Aktivierung der CB1-Rezeptoren im zentralen Nervensystem kann ausserdem zur Hemmung der Glutamatfreisetzung in Neuronen führen, im Sinn einer negativen Modulation der Neurotransmitterausschüttung in den synaptischen Spalt, was die klassische neurophysiologische Aktivität von CB1-Rezeptoren darstellt. Glutamat ist ein Neurotransmitter, der an der Übertragung von Schmerzsignalen beteiligt ist. Die Aktivierung der CB2-Rezeptoren in den Immunzellen und der Mikroglia kann zur Reduktion der Entzündungsreaktion beitragen, indem sie die Freisetzung von entzündungsfördernden Verbindungen hemmen. Die Aktivierung der CB2-Rezeptoren kann auch zur Modulation der Mikroglia-Aktivität beitragen, indem sie die Produktion von 2-AG erhöhen. 2-AG ist ein Endocannabinoid, das sowohl an CB1- als auch an CB2-Rezeptoren bindet und als Hauptendocannabinoid im Körper die meisten Wirkungen des ECS vermittelt und neuroprotektiv wirkt (23).

Die CB1R-Aktivität hat eine entscheidende Bedeutung für die Regulierung der Nozizeption, die von mehreren Ästen des Trigeminusganglions ausgeht. Dieses Ganglion setzt sich aus afferenten Schmerznervenfasern mittleren und grossen Durchmessers zusammen (24). Bei Aktivität von CB1R-Agonisten werden Schmerzsignale, die ihren Ursprung in der Peripherie haben, vom zentralen Nervensystem nicht verarbeitet (25). Eine Studie aus dem Jahr 2011 ergab zudem, dass ein partieller CB1R-Agonist das hyperalgetische Verhalten sowohl im spinalen Trigeminuskern (SpV) als auch Aktivierung der Area postrema reduziert (26). Letztere ist für die mit Migräne assoziierte Übelkeit und das Erbrechen verantwortlich. Im Jahr 2013 wurde festgestellt, dass die CB1R-Aktivität die trigeminovaskuläre Übertragung abschwächt und den Ruhetonus des trigeminovaskulären Systems über das ventrolaterale periaqueduktale Grau (vlPAG) verringert (27).

Insgesamt deuten diese Erkenntnisse darauf hin, dass das ECS eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielen könnte, was möglicherweise neue Ansatzpunkte für die Behandlung und Erforschung dieser Erkrankung eröffnet.

Wirkungsmechanismus von THC bei Migräneschmerzen

Insbesondere chronische Migräne führt zu Stress, der das ECS aktiviert. Es werden Endocannabinoide gebildet, die analgetische und immunmodulierende Effekte zeigen. Im Gehirn helfen die Endocannabinoide, die Erinnerung an den Schmerz besser zu verarbeiten. Dieser Prozess könnte durch die Verwendung von THC und eventuell CBD unterstützt werden, indem die Cannabinoid-Rezeptoren entsprechend moduliert werden. Insbesondere wirkt THC ähnlich auf die Cannabinoid-Rezeptoren wie ein Endocannabinoid.

Wie oben erwähnt, wirkt THC als partieller Agonist am gleichen G-protein-gekoppelten Zelloberflächenrezeptor, dem CB1, wie das Endocannabinoid AEA und das

2-AG (28). Die Interaktion der Endocannabinoide mit dem CB1-Rezeptor reguliert zahlreiche Prozesse, die an der Pathophysiologie der Migräne beteiligt sind, wie thalamische Schmerzrelais, Aktivität der Basalganglien und zerebelläre Regulation (29). Im Wesentlichen erleichtert THC die Korrektur der mit Migräne verbundenen Mechanismen über endogene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR). So konnte gezeigt werden, dass THC, das weiblichen Ratten in einer Dosierung von 0,32 mg/kg verabreicht wurde, eine antimigräneartige Wirkung aufweist (30).

Zudem wurde nachgewiesen, dass THC indirekt mit dem μ -Opioidrezeptor interagiert, der als Zielstruktur von Opioiden bei der Schmerzlinderung dient (31). Obwohl THC allein keine direkte Schmerzlinderung über Opioidrezeptoren bewirkt, verstärkt es die Signalwirkung von Opioidrezeptoren. THC potenziert somit die schmerzlindernden Wirkungen von μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten, was darauf hindeutet, dass die Kombination von Cannabinoiden mit Opioiden die Schmerzbehandlung verbessern könnte. Bemerkenswert ist, dass die verstärkte Opioidsignalisierung von THC ohne unerwünschte Nebenwirkungen wie Atemdepression und Missbrauch auftritt (31).

In klinischen Studien mit Patienten mit akuten Schmerzen fanden sich jedoch nur wenige Belege für einen signifikanten opioidsparenden Effekt von Cannabinoiden (32). Es gab ausserdem Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Verwendung von Cannabinoiden und Opioiden bei einigen Patienten zu einer erhöhten Neigung zum Opioidmissbrauch führen könnte. Zusammengefasst zeigen präklinische Studien sowie Observationsstudien vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der möglichen opioidsparenden Wirkung von Cannabinoiden bei der Schmerzlinderung. Allerdings konnten grössere klinische Studien bislang keine eindeutigen Belege für diesen Effekt liefern.

Wirkungsmechanismus von CBD bei Migräneschmerzen

Die physiologischen Wirkungsmechanismen von CBD sind schlecht verstanden, da die meisten postulierten Wirkungsmechanismen von in vitro Experimenten stammen und nie in vivo bestätigt wurden. Ferner wirkt CBD erst bei relativ hohen Dosen, da die Substanz relativ schlecht bioverfügbar ist und schnell metabolisiert wird. Die Wirkungen von THC werden hauptsächlich über den CB1-Rezeptor vermittelt, während CBD nur eine sehr geringe Affinität zu Cannabinoidrezeptoren an der aktiven Stelle aufweist (33), jedoch ein relativ potenter negativer allosterischer CB1-Rezeptor-Modulator ist (34). Wie andere Cannabinoide unterdrückt CBD die Aktivität von Mediatoren (Zytokine, Chemokine) und Zellen (Makrophagen und verwandte Zellen), die an neurogener Entzündung und somit an der Vermittlung von Migräneschmerzen beteiligt sind (35).

CBD wirkt auf verschiedene Weisen, sowohl durch die Beeinflussung von Stoffwechselprozessen als auch von Ionenkanälen (33). Es wurde postuliert, dass der G-Protein-gekoppelte Rezeptor 55 (GPR55) als potenzieller dritter Cannabinoidrezeptor (CB3R) fungiert, da viele lipophile Substanzen wie THC, CBD und AEA eine Bindungsaffinität zu diesem Rezeptor zeigen (36). Doch es zeigte sich später, dass GPR55 ein Lysophosphatidylino-

sitorezeptor ist (37). Untersuchungen haben ergeben, dass ein Teil der Wirkung von CBD durch die Hemmung dieses GPR55 erfolgt. Es wurde gezeigt, dass CBD als Antagonist an GPR55 bindet, was die pro-nozizeptiven Effekte, die durch Aktivierung dieses Rezeptors ausgelöst werden, abschwächen könnte (33). So könnte CBD die inhibitorische neuronale Übertragung verstärken, was sowohl bei Patienten mit Krampfanfällen als auch bei Migränepatienten zu einer sedierenden Wirkung führen kann (33). Es wird ausserdem spekuliert, dass die Interaktion von CBD mit GPR55 möglicherweise den zugrundeliegenden Mechanismus für seine antiepileptischen Effekte darstellt, insbesondere im Gyrus dentatus des Hippocampus bei Patienten mit Dravet-Syndrom (38). Dennoch können negative allosterische Effekte am CB1-Rezeptor nicht ausgeschlossen werden.

TRPV1, auch bekannt als Capsaicin-Rezeptor, fungiert als Ionenkanal, der schädliche Reize erkennt und Schmerzsignale auslöst. CBD wirkt zwar als schwacher Agonist auf TRPV1, löst aber keine schädlichen Schmerzsignale aus, sondern desensibilisiert den Ionenkanal, was den hemmenden Effekt von CBD auf die Nozizeption im Zusammenhang mit dem trigeminovaskulären System erklären könnte (33, 39–42).

Die Verstärkung der Aktivität des Serotonin-1A-Rezeptors (5-HT_{1A}) wird häufig in der Therapie von Kopfschmerzen sowie bei der Behandlung von Angstzuständen (durch Hemmung der 5-HT-Wiederaufnahme) eingesetzt. Angstzustände treten häufig als Begleiterkrankung bei Migränepatienten auf, insbesondere bei chronischen Phänotypen, die als Teil eines umfassenden Therapieansatzes behandelt werden. Es wurde gezeigt, dass CBD als Agonist auf 5-HT_{1A} wirkt (43). In einem Rattenmodell konnte nachgewiesen werden, dass eine wiederholte Exposition gegenüber CBD in niedriger Dosierung (0,1-1,0 mg/kg) die Freisetzung von Serotonin erhöht, anxiolytische Effekte induziert und die antinozizeptiven Effekte verstärkt (43). Eine wiederholte Exposition gegenüber niedrig dosiertem CBD könnte also die mit der Migräneerkrankung verbundenen Ängste lindern und so eine Schmerzbehandlung ergänzen.

Klinische Evidenz für die Behandlung von Migräne mit Phytocannabinoiden

Wie bereits beschrieben, deuten präklinische Studien darauf hin, dass eine Dysregulation des ECS eine mögliche Ursache der Migräne sein könnte und sich dadurch ein potenzieller therapeutischer Ansatz zur Behandlung ergibt (44, 45). Die meisten bisherigen Forschungsarbeiten zur Verwendung von Cannabis bei der Migränebehandlung sind retrospektiv oder basieren auf Beobachtungsstudien, die oft auf selbstberichteten Umfragedaten beruhen. Leider gibt es derzeit keine plazebo-kontrollierten, doppelt verblindeten, multizentrischen Untersuchungen zur Behandlung der Migräne mit Cannabis.

Mehrere umfragebasierte Studien haben die Verwendung von Cannabis zur Linderung von Migräne untersucht. Eine Studie von 2016 verzeichnete bei 48 von 121 Patienten (39,7% Rücklaufquote) eine Reduktion der Migräneattacken von durchschnittlich 10,4 auf 4,6 Ereignisse pro Monat (46). Aviram et al. (2020) dokumentierten bei 60% der 145 analysierten Patienten eine

verminderte Migränehäufigkeit sowie einen verringerten Konsum anderer Migränemedikamente (47). Cuttler et al. (2020) stellten fest, dass insgesamt 88,1% der Patienten nach 16 Monaten der Anwendung von inhaliertem Cannabis eine Verringerung der Migränestärke erlebten (48). Eine weitere Studie, die den Cannabiskonsum und die Migränelinderung bei 589 erwachsenen Cannabiskonsumern untersuchte, ergab, dass 76,4% der befragten Migränepatienten Cannabis therapeutisch nutzten und es bei der Linderung der Migräne für wirksamer als alternative Medikamente hielten (49). In einer weiteren Umfrage mit 9003 Teilnehmern wurde festgestellt, dass 591 Patienten Cannabis zur Migränetherapie einsetzten. Hierbei wurde Cannabis hauptsächlich inhaliert, und in vielen Fällen wurde der Hausarzt nicht informiert (50). Eine Online-Umfrage unter 1429 medizinischen Cannabiskonsumern zeigte ebenfalls, dass Phytocannabinoide zur Migränelinderung oft ohne ärztliche Aufsicht eingenommen wurden (51).

In mehreren Studien wurden verschiedene Methoden zur Verabreichung von Cannabis untersucht. Die therapeutische Wirkung von Cannabis auf Migräne hängt sowohl von seiner Zusammensetzung als auch von der Art der Verabreichung ab (52). Darüber hinaus können verschiedene Formulierungen von Cannabinoiden selbst dann eine unterschiedliche Pharmakokinetik aufweisen, wenn sie auf die gleiche Weise verabreicht werden (53). Die einzige Untersuchung, die sich ausschliesslich auf einen Verabreichungsweg sowie drei standardisierte/titrierte Cannabisformen fokussierte, wurde von Baraldi et al. (2022) durchgeführt (54). Leider beschränkte die geringe Stichprobengrösse die Aussagekraft der Ergebnisse. In dieser Studie wurde berichtet, dass sich die Schmerzintensität und der Verbrauch von Schmerzmitteln nach 3 und 6 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten verringerten. Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Anzahl der Kopfschmerztag festgelegt. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Phytocannabinoide aufgrund der tonischen regulatorischen Funktion des Endocannabinoidsystems wahrscheinlich eher die Schmerzintensität als die Häufigkeit der Schmerzepisoden beeinflussen. Passend dazu hatte Stith et al. (2020) gezeigt, dass 94% der Patienten berichteten, dass sie innerhalb von nur 2 Stunden nach dem Cannabiskonsum Linderung ihrer Migräne erfuhren (52).

Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung von Cannabis auf die Migräne bei 368 Patienten, die Cannabis auf verschiedene Weisen konsumierten (55). Die Ergebnisse zeigten, dass Cannabis die Migränehäufigkeit signifikant verringerte, unabhängig von der Darreichungsform. Eine weitere bedeutende Studie ergab, dass 88,3% der Patienten nach 22,4 Wochen Cannabiskonsum ein verbessertes Kopfschmerzprofil aufwiesen (56). Die Migränehäufigkeit sank um 42,1%, wobei eine 20:1-Dosierung von THC zu CBD im Vergleich zu einem 1:1-Verhältnis signifikant bessere Ergebnisse erzielte. Verbesserungen wurden auch beim Schlaf (38,3%), bei Angstzuständen (30,7%) und bei der Stimmung (24,7%) festgestellt. Zusätzlich zeigten 50% der Patienten, die zuvor Opioide einnahmen, eine Reduktion ihres Opioidverbrauchs (56).

Baron (2018) betonte die Bedeutung der individuellen medizinischen Eigenschaften von Cannabinoiden, Ter-

penen und Flavonoiden bei der Schaffung optimal standardisierter synergistischer Zusammensetzungen für die Migränebehandlung. Diese Betonung auf massgeschneiderte Ansätze könnte ein wichtiger Schritt in Richtung personalisierter Therapieoptionen darstellen. Des Weiteren ergab die Übersichtsarbeit von Poudel et al. im Jahr 2021, dass der medizinische Cannabiskonsum die Dauer und Häufigkeit von Migräne sowie Kopfschmerzen anderer Ursache verringern kann (58).

Darreichungsform und Pharmakokinetik

Ein fundiertes Verständnis der Pharmakokinetik der Cannabinoide THC und CBD ermöglicht es dem Arzt, die richtige Verabreichungsmethode und das passende Konzentrationsprofil auszuwählen, um den individuellen Bedürfnissen des Patienten gerecht zu werden. Wenn Cannabis zur Behandlung eines akuten Migräneanfalls verwendet wird, bieten sublinguale oder inhalative Verabreichungsmethoden dem Patienten einen schnellen Wirkungseintritt. Für die prophylaktische Behandlung der Migräne wird ein pharmakokinetisches Profil mit einer längeren Halbwertszeit benötigt, um eine entsprechende Kontinuität zu gewährleisten. Längere Halbwertszeiten können durch oral aufgenommene Formulierungen erreicht werden.

Es ist zu beachten, dass inhalierte und sublinguale Formulierungen den First-Pass-Effect umgehen, während oral aufgenommene Formulierungen dem Leberstoffwechsel unterliegen. Aus diesem Grund sind die Dosen für inhalierte und sublinguale Formulierungen niedriger als für oral aufgenommene Formulierungen. Wichtig bei der Auswahl der Formulierung sind vor allem auch Begleiterkrankungen der Patienten (vor allem pulmonale oder gastrointestinale/hepatische Erkrankungen). Die sublinguale Dosierung ist gegebenenfalls eine «Kompromisslösung», da sie eine mittlere Halbwertszeit aufweist. Sie kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die nicht in der Lage sind, inhalierte Zubereitungen zu verwenden. Hingegen hat die orale Verabreichung eine erheblich längere Halbwertszeit und sollte vor allem für die prophylaktische Behandlung und nicht für die akute Linderung von Migräneanfällen verwendet werden.

Schlussfolgerung

Die derzeitigen medikamentösen Therapieansätze zur Behandlung der Migräne adressieren sowohl die Akutbehandlung von Migräneattacken als auch die prophylaktische Intervention. Leider zeigt die prophylaktische Therapie nicht bei allen Patienten die gewünschte Effektivität oder ist mit nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verbunden. Auch die Akuttherapie führt nicht immer zum richtigen Erfolg. Medizinischer Cannabis zeigt vielversprechende Ansätze zur Behandlung der Migräne, obwohl der Placeboeffekt ein wichtiger Teil des derzeitigen Therapieerfolgs darstellen könnte (59). Wichtig ist allerdings eine sorgfältige Evaluation der Cannabinoide-Supplementierung innerhalb eines umfassenden Therapieplans. Das entsprechende therapeutische Potenzial von Cannabis in der Migränebehandlung besteht, aber es fehlen derzeit randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien, die die Wirksamkeit bestätigen und präzise Informationen zu Dosierung

Merkmale:

- **Das Endocannabinoidsystem könnte eine Rolle in der Migräne-Pathophysiologie spielen und somit neue Therapieansätze ermöglichen.**
- **Die Phytocannabinoide THC und CBD beeinflussen das Endocannabinoidsystem und könnten daher als alternative Therapieoptionen bei Migräne wirksam sein.**
- **Ärzte und Patienten sollten über die potenziellen Vorteile, Risiken und korrekte Anwendung von Phytocannabinoiden bei Migräne informiert werden.**
- **Die richtige Dosierung von Phytocannabinoiden bei Migräne erfordert Erfahrung.**
- **Es besteht ein dringender Bedarf an weiteren klinischen Studien, um das Wirksamkeitsprofil von Phytocannabinoiden bei Migräne zu evaluieren.**

und Formulierung bereitstellen. Dies könnte das bisherige Therapiespektrum für Migräne um eine weitere Option ergänzen. ●

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Reto Agosti
Gründer und Chefarzt
Facharzt für Neurologie, FMH
Kopfwehzentrum Hirslanden
Forchstrasse 424
8702 Zollikon
E-Mail: reto.agosti@kopfwww.ch

Referenzen:

1. Agosti R: Migraine burden of disease: from the patient's experience to a socio-economic view. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:17-32. doi:10.1111/head.13301.
2. Steiner TJ et al: Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17. doi:10.1186/s10194-018-0846-2.
3. Ashina M et al: Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795-804. doi:10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
4. Nosedà R et al: Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S44-53. doi:10.1016/j.pain.2013.07.021.
5. Taylor FR: Weight change associated with the use of migraine-preventive medications. *Clin Ther*. 2008;30(6):1069-1080. doi:10.1016/j.clinthera.2008.06.005.
6. Dodick D: Triptans and chest symptoms: the role of pulmonary vasoconstriction. *Cephalalgia*. 2004;24(4):298-304. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00675.x.
7. Leroux E et al: Evaluation of patients with insufficient efficacy and/or tolerability to triptans for the acute treatment of migraine: a systematic literature review. *Adv Ther*. 2020;37(12):4765-4796. doi:10.1007/s12325-020-01494-9.
8. Jackson JL et al: Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0212785. doi:10.1371/journal.pone.0212785.
9. Hofmann-Abmus M: Migräne: Antikörper-Therapie bewährt sich im Praxisalltag. *MMW - Fortschritte Med*. 2021;163(8):73-73. doi:10.1007/s15006-021-9859-x.
10. Moreno-Ajona D et al: New generation gepants: migraine acute and preventive medications. *J Clin Med*. 2022;11(6):1656. doi:10.3390/jcm11061656.
11. Russo E: Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1:154-165. doi:10.1089/can.2016.0009.
12. Sarchielli P et al: Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2007;32(6):1384-1390. doi:10.1038/sj.npp.1301246.
13. Cupini LM et al: Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache. *Neurobiol Dis*. 2008;30(2):186-189. doi:10.1016/j.nbd.2008.01.003.
14. Brellenthin AG et al: Endocannabinoid and mood responses to exercise in adults with varying activity levels. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(8):1688-1696. doi:10.1249/MSS.0000000000001276.
15. Cupini LM et al: Biochemical changes in endocannabinoid system are expressed in platelets of female but not male migraineurs. *Cephalalgia Int J Headache*. 2006;26(3):277-281. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01031.x.

16. Rossi C et al.: Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(1):1-8. doi:10.1007/s00228-007-0391-4.
17. Juhász G et al.: Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. *Genes Brain Behav.* 2017;16(3):384-393. doi:10.1111/gbb.12352.
18. Greco R et al.: Peripheral changes of endocannabinoid system components in episodic and chronic migraine patients: A pilot study. *Cephalalgia Int J Headache.* 2021;41(2):185-196. doi:10.1177/0333102420949201.
19. Mohammadkhani A et al.: Cellular and behavioral basis of cannabinoid and opioid interactions: Implications for opioid dependence and withdrawal. *J Neurosci Res.* 2022;100(1):278-296. doi:10.1002/jnr.24770.
20. De Icco R et al.: Spinal nociceptive sensitization and plasma palmitoylethanolamide levels during experimentally induced migraine attacks. *Pain.* 2021;162(9):2376-2385. doi:10.1097/j.pain.0000000000002223.
21. Akerman S et al.: Anandamide is able to inhibit trigeminal neurons using an in vivo model of trigeminovascular-mediated nociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309(1):56-63. doi:10.1124/jpet.103.059808.
22. Lo Castro F et al.: Clinical evidence of cannabinoids in migraine: a narrative review. *J Clin Med.* 2022;11(6):1479. doi:10.3390/jcm11061479.
23. Leimuranta P et al.: Emerging role of (endo)cannabinoids in migraine. *Front Pharmacol.* 2018;9. doi:10.3389/fphar.2018.00420.
24. Price TJ et al.: The neuronal distribution of cannabinoid receptor type 1 in the trigeminal ganglion of the rat. *Neuroscience.* 2003;120(1):155-162. doi:10.1016/s0306-4522(03)00333-6.
25. Clapper JR et al.: Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci.* 2010;13(10):1265-1270. doi:10.1038/nn.2632.
26. Greco R et al.: Effects of anandamide in migraine: data from an animal model. *J Headache Pain.* 2011;12(2):177-183. doi:10.1007/s10194-010-0274-4.
27. Akerman S et al.: Endocannabinoids in the brainstem modulate dural trigeminovascular nociceptive traffic via CB1 and «triptan» receptors: implications in migraine. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2013;33(37):14869-14877. doi:10.1523/JNEUROSCI.0943-13.2013.
28. Maccarrone M et al.: Goods and Bads of the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target: Lessons Learned after 30 Years. *Pharmacol Rev.* 2023;75(5):885-958. doi:10.1124/pharmrev.122.000600.
29. Zou S, et al.: Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):833. doi:10.3390/ijms19030833.
30. Kandasamy R et al.: Anti-migraine effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the female rat. *Eur J Pharmacol.* 2018;818:271-277. doi:10.1016/j.ejphar.2017.10.054.
31. Maguire DR et al.: Impact of efficacy at the μ -opioid receptor on antinociceptive effects of combinations of μ -opioid receptor agonists and cannabinoid receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(2):383-389. doi:10.1124/jpet.114.216648.
32. Nielsen S et al.: Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(7):1315-1330. doi:10.1038/s41386-022-01322-4.
33. Mechtler LL et al.: Cannabis and migraine: It's complicated. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(3):16. doi:10.1007/s11916-020-00931-2.
34. Straiker A et al.: Cannabidiol inhibits endocannabinoid signaling in autaptic hippocampal neurons. *Mol Pharmacol.* 2018;94(1):743-748. doi:10.1124/mol.118.111864.
35. Booz GW: Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):1054-1061. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007.
36. Yang H et al.: GPR55 - a putative «type 3» cannabinoid receptor in inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016;27(3):297-302. doi:10.1515/jbcpp-2015-0080.
37. Oka S et al.: Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362(4):928-934. doi:10.1016/j.bbrc.2007.08.078.
38. Kaplan JS et al.: Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(42):11229-11234. doi:10.1073/pnas.1711351114.
39. Anand U et al.: CBD effects on TRPV1 signaling pathways in cultured DRG neurons. *J Pain Res.* 2020;13:2269-2278. doi:10.2147/jpr.s258433.
40. Bisogno T et al.: Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* 2001;134(4):845-852. doi:10.1038/sj.bjp.0704327.
41. De Petrocellis L et al.: Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1479-1494. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x.
42. Iannotti FA et al.: Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci.* 2014;5(11):1131-1141. doi:10.1021/cn5000524.
43. De Gregorio D et al.: Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):136-150. doi:10.1097/j.pain.0000000000001386.
44. Della Pietra A et al.: Distinct activity of endocannabinoid-hydrolyzing enzymes MAGL and FAAH in key regions of peripheral and central nervous system implicated in migraine. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1204. doi:10.3390/ijms22031204.
45. Greco R et al.: Endocannabinoid system and migraine pain: an update. *Front Neurosci.* 2018;12:172. doi:10.3389/fnins.2018.00172.
46. Rhyne DN et al.: Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy.* 2016;36(5):505-510. doi:10.1002/phar.1673.
47. Aviram J et al.: Migraine frequency decrease following prolonged medical cannabis treatment: a cross-sectional study. *Brain Sci.* 2020;10(6):360. doi:10.3390/brainsci10060360.
48. Cuttler C, et al.: Short- and long-term effects of cannabis on headache and migraine. *J Pain.* 2020;21(5-6):722-730. doi:10.1016/j.jpain.2019.11.001.
49. Gibson LP et al.: Experience of migraine, its severity, and perceived efficacy of treatments among cannabis users. *Complement Ther Med.* 2021;56:102619. doi:10.1016/j.ctim.2020.102619.
50. Azcarate PM et al.: Medical reasons for marijuana use, forms of use, and patient perception of physician attitudes among the US population. *J Gen Intern Med.* 2020;35(7):1979-1986. doi:10.1007/s11606-020-05800-7.
51. Sexton M et al.: A cross-sectional survey of medical cannabis users: patterns of use and perceived efficacy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):131-138. doi:10.1089/can.2016.0007.
52. Stith SS et al.: Alleviative effects of cannabis flower on migraine and headache. *J Integr Med.* 2020;18(5):416-424. doi:10.1016/j.joim.2020.07.004.
53. Pellesi L et al.: Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)-a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(11):1427-1436. doi:10.1007/s00228-018-2516-3.
54. Baraldi C et al.: Oral cannabinoid preparations for the treatment of chronic migraine: a retrospective study. *Pain Med Malden Mass.* 2022;23(2):396-402. doi:10.1093/pm/pnab245.
55. Zhang N et al.: Medication overuse headache in patients with chronic migraine using cannabis: a case-referent study. *Headache.* 2021;61(8):1234-1244. doi:10.1111/head.14195.
56. Mechtler L et al.: Medical cannabis for chronic migraine: a retrospective review (P3.10-015). *Neurology.* 2019;92(15 Supplement). https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P3.10-015. Letzter Zugriff 28.9.23.
57. Baron EP: Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: an update on current evidence and cannabis science. *Headache J Head Face Pain.* 2018;58(7):1139-1186. doi:10.1111/head.13345.
58. Poudel S et al.: Medical cannabis, headaches, and migraines: a review of the current literature. *Cureus.* 2021;13(8):e17407. doi:10.7759/cureus.17407.
59. Gertsch J: The intricate influence of the placebo effect on medical cannabis and cannabinoids. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2018;1(1):60-64. doi:10.1159/000489291.