

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## Migräne in der Schwangerschaft

Sixt GJ

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2009; 10 (1), 18-24

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

# e-Abo kostenlos

## Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

## Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

## Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

## Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

[www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr](http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr)

# Migräne in der Schwangerschaft

G. J. Sixt

**Kurzfassung:** In vielerlei Hinsicht bestehen auf pathophysiologischer, epidemiologischer, klinischer und therapeutischer Ebene Zusammenhänge zwischen weiblichen Sexualhormonen und Migräne. So ist es auch nicht verwunderlich, dass die Migräne in ihrem Verlauf durch die Schwangerschaft beeinflusst wird. Über 2/3 der Migränepatientinnen erfahren meist ab dem 2. Trimenon eine Besserung oder gar ein Sistieren ihrer Migräne. Eher selten kommt es zur Verschlechterung oder zum Neuauftreten einer Migräne in der Schwangerschaft. Dann handelt es sich meist um eine Migräne mit Aura. In der Schwangerschaft sind die pharmakologischen Therapieoptionen stark eingeschränkt. Problem-

los und damit Mittel der ersten Wahl zur Attackentherapie ist die Verwendung von Paracetamol und Metoclopramid. Eine Prophylaxe ist nur in seltenen Fällen notwendig, dann sollten unbedingt nicht-medikamentöse Verfahren, wie z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson oder Biofeedback zum Einsatz kommen.

**Abstract: Migraine and Pregnancy.** Pathophysiological, epidemiological, clinical, and therapeutic evidences suggest a strong connection of migraine with female sex hormones. Therefore, it is obvious that the clinical course of migraine is influenced by pregnancy. More than

2/3 of migraine patients experience an improvement or complete relief during pregnancy – particularly during the second and third trimesters. A minority of patients suffer from a worsening or even experience a first attack of migraine during pregnancy. Those migraines are mainly with aura. During pregnancy pharmacological treatment is limited. For treatment of acute migraine attacks paracetamol or metoclopramid should be considered the first choice drug therapy. Prophylactic therapy is rarely indicated. In such cases, non-pharmacological therapies like progressive muscle relaxation of Jacobson and biofeedback should be preferred. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (1): 18–24.**

## ■ Migräne und weibliche Sexualhormone

Der Verlauf der Migräne wird von den physiologischen Schwankungen der Geschlechtshormone, wie sie im weiblichen Lebenszyklus (Menarche, Menstruation, Schwangerschaft und Menopause) vorkommen, beeinflusst. Bereits ab dem 3. Schwangerschaftsmonat bilden sich im Gehirn des Embryos (zerebraler Kortex, limbisches System, Hypothalamus, Hirnstamm) dichte Bereiche mit Östrogenrezeptoren. Das ist wichtig, da Östrogen die Bildung von BDNF („brain-derived neurotrophic factor“) stimuliert [1]. Ovarialhormone modulieren eine Reihe von Neurotransmittersystemen (serotonerges, glutamaterges, GABAerges und Opiatsystem), die auch in der Pathophysiologie der Migräne eine Rolle spielen [2]. Das Zusammenspiel all dieser Transmittersysteme und die Beeinflussung durch Ovarialhormone ist komplex. Wir wissen nicht, warum Hormonschwankungen nur bei einem Teil der Frauen Triggerfunktion für die Migräne haben. Unterschiedliche Serumspiegel von Sexualhormonen wurden bei Patientinnen mit menstrueller im Vergleich zu Kontrollpersonen nicht gefunden. Anzunehmen ist wohl eher eine genetisch definierte „abnorme Antwort“ des ZNS auf normale Hormonfluktuationen. Es wurden Polymorphismen in Hormonrezeptorgen identifiziert, die mit einem Risiko für Migräne assoziiert sind [3].

Die Prävalenz der Migräne vor der Pubertät ist bei Mädchen und Jungen in etwa gleich hoch. Ab dem Zeitpunkt der Menarche ist das weibliche Geschlecht 2–3× häufiger betroffen als das männliche Geschlecht. Die Lebenszeitprävalenz der Migräne wird bei Frauen mit bis zu 25 % angegeben, bei Männern mit um die 8 % [4]. Bei ca. 1/3 der Patientinnen beginnt die Migräne mit der Menarche, wobei die Migräne mit Aura häufig kurz vorher, im Alter von 12–13 Jahren beginnt, während sich die Migräne ohne Aura meist erst mit Beginn

einer regulären Ovulation nach 12–18 Monaten, im Alter von 14–17 Jahren, manifestiert [5].

Eine Reihe von epidemiologischen Studien zeigt, dass die Inzidenz von Migräneattacken zum Zeitpunkt der Menstruation besonders hoch ist [5–9]. Bei bis zu 50 % der Migränepatienten besteht eine Assoziation der Migräne zur Menstruation, bei 7–21 % treten die Attacken ausschließlich am Tag  $1 \pm 2$  der Menstruation (d. h. Tag  $-2$  bis  $+3$ ) auf, man spricht dann von einer rein menstruellen Migräne [8, 10–13]. Attacken, welche zum Zeitpunkt der Menstruation auftreten, dauern häufig länger, sind stärkerer Intensität und häufiger von Erbrechen begleitet. Bei den menstruationsassoziierten Attacken handelt es sich fast ausschließlich um Attacken ohne Aura.

Zum Verlauf der Migräne in der Peri- und Menopause liegen keine Daten aus longitudinalen Kohortenstudien vor. Sämtliche Angaben stammen aus retrospektiven Fragebogenstudien. In der Perimenopause, definiert als Zeitraum von 2–8 Jahren vor der Menopause bis zu einem Jahr nach der letzten Menstruation, ist der klinische Verlauf der Migräne sehr variabel. In dieser Zeit kommt es zu starken hormonellen Fluktuationen. Die Prävalenz der Migräne scheint höher zu sein als in der frühen Menopause [13, 14]. Die Menopause wird definiert als permanentes Sistieren der Menstruation (12 konsekutive Monate einer physiologischen Amenorrhö). Die Serumspiegel von Estradiol sind niedrig mit 10 und 20 pg/ml. Eine Besserung der Migräne wird bei 25–60 % beschrieben, unverändertes Auftreten der Migräne bei 25–50 % und eine Verschlechterung bei 9–42 %. Nach Stabilisierung der hormonellen Situation, meist ab 2 Jahren nach der Menopause, bessert sich bei fast allen Patientinnen die Migräne [10, 15–17].

## ■ Verlauf der Migräne in der Schwangerschaft

Die Migräne *per se* birgt weder ein erhöhtes Risiko für die Schwangere noch für den Fetus. Sie ist nicht assoziiert mit einer erhöhten Rate an Fehlgeburten, kongenitalen Fehlbildungen oder Totgeburten [18].

Aus der Abteilung für Neurologie, Regionalkrankenhaus Bozen  
**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Gabriele Johanna Sixt, Abteilung für Neurologie, Regionalkrankenhaus Bozen, I-39100 Bozen, Lorenz-Böhler-Straße 5;  
E-Mail: gabriele.sixt@asbz.it

Während der Schwangerschaft, insbesondere im 2. und 3. Trimenon, kommt es häufig zur Besserung einer vorbestehenden Migräne, wobei die Angaben in den unterschiedlichen retrospektiven und prospektiven Studien von 66–87 % reichen. Möglich ist sogar eine komplette Remission, welche sich bei 17–78 % der Patientinnen findet [10, 19–23]. Einen positiven Prädiktor für eine komplette Remission scheint die Erstmanifestation der Migräne zur Zeit der Menarche darzustellen [10]. Negativ auf den Verlauf wirken sich eine Hyperemesis, ein pathologischer Verlauf der Schwangerschaft und eine vorherige menstruelle Migräne aus [22]. In einer prospektiven Studie mit 49 Patientinnen (18 Migräne, 16 Kopfschmerz vom Spannungstyp, 15 kombinierter Kopfschmerz) war der Verlauf der Kopfschmerzen in der Schwangerschaft unbeeinflusst von einer vorbestehenden menstruationsgebundenen Migräne, der Parität oder einer Besserung bei vorhergegangenen Schwangerschaften [24]. Migränepatientinnen, welche ausschließlich Attacken mit Aura haben, scheinen eher keine Besserung der Migräne in der Schwangerschaft zu erfahren [11, 25]. Die Erstmanifestation der Migräne in der Schwangerschaft ist selten und wird in den unterschiedlichen Studien mit 1–18 % angegeben, meist handelt es sich dann um eine Migräne mit Aura [16]. Patientinnen, die vor der Schwangerschaft eine Migräne ohne Auren hatten, können während der Schwangerschaft erstmals eine Aurasymptomatik entwickeln [26, 27]. Man weiß, dass hohe Estrogenspiegel bei manchen Patientinnen Migräneauraen triggern, eine Migräne mit Aura kann sich unter hohen Estrogenspiegeln verschlechtern [28]. Die Diagnose Migräne mit Aura als Erstdiagnose in der Schwangerschaft muss immer mit Vorsicht gestellt werden. Kopfschmerzen in Verbindung mit einem neurologischen Defizit können auch Symptom einer gefährlichen sekundären Kopfschmerzkrankung wie z. B. Sinusvenenthrombose oder Präeklampsie/Eklampsie sein.

Postpartal treten Migräneattacken meist gehäuft auf (30–40 %) [29, 30]. Postpartale Kopfschmerzen können auch Folge einer Spinalanästhesie, einer akzidentiellen Durapenetrations bei Periduralanästhesie oder Symptom einer postpartalen Eklampsie sein.

Die Ergebnisse einer Auswahl von Studien, welche den Migräneverlauf in der Schwangerschaft untersuchten, sind in Tabelle 1 dargestellt.

### ■ Migräne und Stillperiode

Das Stillen führt abhängig von der Stillfrequenz und -intensität zur Amenorrhö, die im Mittel sechs Monate dauert [31].

Im Allgemeinen hält die Besserung der Migräne, wie sie im 2. und 3. Trimenon bestand, während der postpartalen Zeit bei stillenden Migränepatientinnen an. In einer prospektiven Studie mit 49 Patientinnen [22] kam es im ersten postpartalen Monat bei 100 % der Patientinnen, welche nicht stillten, zum Wiederauftreten der Migräne, hingegen nur bei 43,2 % der stillenden Patientinnen.

### ■ Pathophysiologische Überlegungen

Die Serumspiegel von Estradiol und Progesteron beginnen in der 6.–8. Schwangerschaftswoche anzusteigen und erreichen die höchsten Spiegel im 3. Trimenon. Sie sind dann 20–40× höher als die höchsten Spiegel während des Menstruationszyklus [32]. Die häufig zu beobachtende Besserung der Migräne in der Schwangerschaft führt man analog zu den Beobachtungen bei menstrueller Migräne auf den anhaltend hohen Estrogenspiegel und die Unterdrückung von Hormonfluktuationen zurück [33]. Andere Hypothesen schlagen einen veränderten Serotoninmetabolismus in der Schwangerschaft und erhöhte Endorphinspiegel in den letzten beiden Trimestern vor [34]. Es ist bekannt, dass in der Schwangerschaft eine verminderte Schmerzempfindung besteht [35, 36]. Durch chronische Verabreichung eines Opiatantagonisten bei schwangeren Ratten wurde diese Erhöhung der Schmerzschwelle blockiert. Daraus leitet sich ab, dass die Erhöhung der Schmerzschwelle durch ein endogenes Opioidsystem vermittelt wird [37]. Im Tierexperiment wurde nachgewiesen, dass auch hohe Serumspiegel von sowohl Estrogen als auch Progesteron eine wichtige Rolle zur Erzielung der erhöhten Resistenz gegen Schmerzen spielen [38]. Diese Konzepte versuchen, die Besserung der Migräne in der Schwangerschaft zu erklären. Eine Verschlechterung oder gar ein Neuaufreten kann dadurch nicht erklärt werden. Man sollte aber nicht vergessen, dass sowohl die Migräneerkrankung als auch eine einzelne Migräneattacke multifaktoriell bedingt sind. Eine Rolle spielen nicht nur endogene (genetische, hormonelle) Veränderungen, sondern auch exogene Faktoren wie physischer und psychischer Stress.

### ■ Therapie

Von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) werden alle in den USA zugelassenen Medikamente unter Berücksichtigung des potenziellen Risikos für den Fetus (Embryotoxizität, Fetotoxizität, Teratogenität) und des möglichen Nutzen eines Medikaments bei einer bestimmten Erkrankung in 5 Risikokategorien (A, B, C, D, X) eingeteilt (Tab. 2) [39]. Eine Einschätzung der Medikamente für das

**Tabelle 1:** Eine Auswahl von Studienergebnissen zum Migräneverlauf in der Schwangerschaft

	Chen [21]	Ertresvåg [23]	Granella [10]	Ratinahirana [20]	Sances [22]	Sommerville [19]
Anzahl der Migränepatientinnen	484	410	943	116	49	38
Erstmanifestation	unbekannt	2 %	1 %	11 %	0	18 %
Besserung oder Remission der Migräne	79 %	66 %	67 %	69 %*	87 %	77 %
Migräne unverändert oder verschlechtert	21 %	34 %	33 %	15 %*	13 %	23 %
Art der Studie	R	P	R	R	P	R

R = retrospektiv, P = prospektiv, \* variabler Verlauf 5 %



**Tabelle 2:** FDA-Einteilung der Medikamente nach Risikokategorien

Kategorie A	Kontrollierte humane Studien ergeben keinen Hinweis auf ein Risiko
Kategorie B	Kein Hinweis auf ein Risiko beim Menschen, aber Fehlen von kontrollierten humanen Studien
Kategorie C	Ein Risiko beim Menschen kann nicht ausgeschlossen werden
Kategorie D	Hinweise auf ein Risiko beim Menschen durch humane Studien oder Tierexperimente
Kategorie X	In der Schwangerschaft kontraindiziert, Risiko überwiegt in jedem Fall einen möglichen Benefit des Medikaments

**Tabelle 3:** Einschätzung der Medikamente für das Stillen

(E)	kontraindiziert
(F)	vorübergehendes Abstillen erforderlich
(G)	Effekt unklar, aber bedenklich
(H)	Vorsicht geboten
(I)	kompatibel

Stillen erfolgte durch die amerikanische Vereinigung der Pädiater (Tab. 3) [40]. Die Federal Drug Administration (FDA) stuft kein Medikament als absolut unbedenklich ein, da kontrollierte klinische Studien an Schwangeren aus nachvollziehbaren Gründen nie durchgeführt werden. In der Schwangerschaft sollten deswegen noch mehr als sonst sämtliche nicht-medikamentöse Therapieverfahren sowohl zur Prävention als auch zur Attackentherapie ausgeschöpft werden.

### ■ Akuttherapie

In der Schwangerschaft sind die pharmakologischen Therapieoptionen stark eingeschränkt. Nach ärztlicher Aufklärung darüber, dass nach dem ersten Trimenon häufig eine Besserung bzw. ein komplettes Sistieren der Migräneattacken zu erwarten ist, verzichten viele Patientinnen darauf, Migräneattacken leichter bis mittlerer Intensität medikamentös zu behandeln. Lokale Kälteapplikation, Rückzug in ein dunkles ruhiges Zimmer und Schlaf können die Symptome einer Attacke lindern. Falls dennoch eine pharmakologische Therapie notwendig sein sollte, kann die Attacke folgendermaßen behandelt werden:

- Metoclopramid 10–20 mg oder Domperidon 10 mg und
- 1. Wahl Paracetamol 500–1000 mg oder
- 2. Wahl nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) (Naproxen 500 mg, Ibuprofen 400–800 mg) im 2. Trimenon oder
- 3. Wahl Acetylsalicylsäure 1000 mg im 2. Trimenon

Metoclopramid kann als relativ sicher angesehen werden. Es ist nicht assoziiert mit Spontanaborten oder kongenitalen Malformationen.

Domperidon ist in den USA nicht zugelassen. In Tierexperimenten bis zu einer Dosis von 160 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag war es weder embryotoxisch noch teratogen. Auf-

grund der möglichen ZNS-Nebenwirkungen von Metoclopramid und Domperidon ist Vorsicht in der Stillzeit geboten.

Paracetamol kann in therapeutischen Dosen über kürzere Zeit in allen Stadien der Schwangerschaft relativ sicher verwendet werden.

Acetylsalicylsäure sollte in der für die Migränebehandlung notwendigen hohen Dosierung von 500–1500 mg vermieden werden, da es in dieser Dosierung mit erhöhter fetaler Mortalität, intrauteriner Wachstumsretardierung, kongenitaler Salicylatintoxikation und Hämorrhagien assoziiert ist.

NSAR sind im 1. und 2. Trimenon relativ sicher. Am Ende der Schwangerschaft reduzieren sie die Amnionflüssigkeit, peripartal können sie den Geburtsvorgang hemmen. Zusätzlich erhöhen sie das Blutungsrisiko. Durch Hemmung der Prostaglandinsynthese haben sie auch Einfluss auf Ovulation, Implantation und Plazentavaskularisation und können bei Langzeitanwendung zu reversibler Infertilität führen [41, 42].

Bei Einnahme von Acetylsalicylsäure oder NSAR (besondere Vorsicht ist bei Indomethacin und Diclofenac geboten) im 3. Trimenon besteht die Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli mit konsekutiver pulmonaler Hypertension beim Neugeborenen mit eventuell fatalem Ausgang [43].

### ■ Triptane in der Schwangerschaft

Mittlere bis schwere Migräneattacken werden normalerweise mit spezifischen Migränemitteln aus der Substanzgruppe der Triptane behandelt. Alle Triptane werden von der FDA in die Risikokategorie C eingestuft. Zum Sumatriptan liegen mehrere prospektive Studien vor, die sich mit dem Fehlbildungsrisiko nach Sumatriptan-Exposition (überwiegend erstes Trimenon) in der Schwangerschaft beschäftigen. Bei mehreren hundert schwangeren Patientinnen (z. T. überlappende Populationen) konnte im Vergleich zu Kontrollgruppen bzw. zur Normalbevölkerung weder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko noch eine erhöhte Spontanabortrate gefunden werden [44–50]. Die bisher erhobenen Daten zu Sumatriptan und Schwangerschaft sind also ermutigend. Allerdings ist die Zahl an Schwangerschaften unter Sumatriptan-Exposition noch zu gering, um definitiv ein vielleicht auch nur gering erhöhtes Risiko für Fehlbildungen auszuschließen. Hinzu kommt, dass die Kinder meist kurz nach der Geburt beurteilt wurden. Um eine Fehlbildung endgültig ausschließen zu können, müsste eine abschließende Beurteilung erneut im Alter von 4 Jahren erfolgen. Im Gegensatz zu den Mutterkornalkaloiden führt Sumatriptan nicht zu Uteruskontraktionen [51]. In zwei Studien wurde berichtet, dass nach Sumatriptan-Medikation ein leichter Anstieg von Frühgeburten (vor der 37. Schwangerschaftswoche) zu verzeichnen ist, wobei das Ergebnis lediglich im dänischen Geburtenregister signifikant war [47, 52].

Eine Veröffentlichung mit Daten aus dem Schwangerschaftsregister von Merck findet auch bei der Substanz Rizatriptan, einem Triptan der zweiten Generation, keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte oder kongenitale Fehl-

bildungen. Bei insgesamt 65 prospektiven Berichten wurden bei 2 lebend geborenen Kindern kongenitale Anomalien beobachtet. Dieser Prozentsatz von 3,1 liegt nicht höher als das in der Normalbevölkerung zu erwartende Fehlbildungsrisiko, das zwischen 3 und 5 % liegt [53].

Abschließend muss man sagen, dass bei derzeit noch zu geringer Datenlage schwangeren Frauen weiterhin keine Triptane verabreicht werden sollten. Bei versehentlicher Einnahme ist ein Schwangerschaftsabbruch allerdings nicht indiziert [54].

Niedrige Triptankonzentrationen werden in der Muttermilch nachgewiesen. Die in der Muttermilch gemessenen Werte von Sumatriptan und Eletriptan sind aber deutlich niedriger als die Serumspiegel im mütterlichen Blut, so dass eine ungünstige Wirkung auf das Kind eher unwahrscheinlich ist [55, 56].

Präparate mit den Inhaltsstoffen Ergotamin oder Dihydroergotamin, die ohnehin mittlerweile in der Migränetherapie aufgrund des deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofils der Triptane nicht mehr verwendet werden sollten, sind in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Im Tierexperiment (Ratten) sind hohe Dosen embryotoxisch, niedrige Dosen teratogen. Mutterkornalkaloide führen durch Vasokonstriktion und durch langanhaltende Uteruskontraktionen zur Verminderung der Plazentaperfusion. In großen Studien war die Fehlbildungsrate deutlich erhöht. Die intestinale Atresie ist eine charakteristische, durch Ergotamine verursachte Fehlbildung.

In Tabelle 4 sind sämtliche in der Akuttherapie der Migräne verwendeten Medikamente und deren Einschätzung in der Schwangerschaft und Stillzeit angeführt.

**Tabelle 4:** Einteilung der in der Akuttherapie verwendeten Medikamente

Medikamentenklasse	Substanz	Risiko für den Fetus (FDA)	Stillen
Einfache Analgetika	Paracetamol	B	I
	Koffein*	B	I
	Acetylsalicylsäure	C (D)	H
Nicht-steroidale Antirheumatika	Ibuprofen	B (D)	I
	Indomethacin	B (D)	I
	Naproxen	B (D)	I
	Diclofenac	B (D)	I
Spezifische Migränemittel (Mutterkornalkaloide, Triptane)	Ergotamin/Dihydroergotamin	X	E
	Sumatriptan	C	H
	Rizatriptan	C	H
	Zolmitriptan	C	H
	Eletriptan	C	H
Antiemetika	Metoclopramid	B	G
	Domperidon**		
Andere	Metamizol**		
	Prednison*	B (D***)	I
	Morphine*	B (D)	I

In der 3. Spalte ist die Einordnung in die FDA-Kategorien angeführt. Der Buchstabe in Klammer bezieht sich auf das 3. Trimenon bzw. die Zeit kurz vor der Geburt.

\* Von der österreichischen Kopfschmerzgesellschaft nicht zur Akuttherapie der Migräneattacke empfohlen

\*\* In den USA nicht zugelassen, deswegen keine Einteilung in die FDA-Kategorien

\*\*\* Im ersten Trimenon

## ■ Status migraenosus

Eine stark beeinträchtigende Migräneattacke, die länger als 72 Stunden andauert, wird als Status migraenosus bezeichnet. Diese Migränekomplikation ist selten, sie entwickelt sich fast ausschließlich durch missbräuchliche Einnahme (d. h. regelmäßig und häufig) von spezifischen Migränemitteln über längere Zeit. Bei trotz analgetischer Behandlung lang anhaltenden Kopfschmerzen eventuell mit vegetativen Begleitsymptomen, ist eine sorgfältige neurologische und allgemeinmedizinische Untersuchung unabdingbar, um sekundäre Kopfschmerzformen auszuschließen (Sinusvenenthrombose, Meningoenzephalitis, Blutung, Präeklampsie, metabolische Ursache).

Nach Ausschluss symptomatischer Kopfschmerzursachen kann eine durch orale Medikamente in der Schwangerschaft nicht beherrschbare Migräne durch intravenöse Verabreichung von Medikamenten behandelt werden (Tab. 5).

Paracetamol als intravenöse Therapie der Migräneattacke wurde in einer multizentrischen Studie getestet. Obwohl es der Therapie mit Placebo nicht überlegen war, sollte es dennoch in der Schwangerschaft bei Nicht-Ansprechen auf orale Medikation versucht werden [57].

Prednison wird nur beim Status migraenosus in Ausnahmefällen eingesetzt. Die unter Kortison beschriebenen orofazialen Spaltbildungen sind speziesspezifisch für Ratten. Es gibt Einzelfallberichte über das Auftreten einer kongenitalen Katarakte [58].

## ■ Prophylaxe

Die Migräneprophylaxe hat zum Ziel, sowohl die Attackenfrequenz als auch die Attackenintensität herabzusetzen. Eine Prophylaxe wird dann als erfolgreich angesehen, wenn es zu einer mindestens 50%igen Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrades der Migräneattacken kommt. Sinnvolle nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Vorbeugung von Attacken sind: Erkennen und Vermeiden von Triggern, regelmäßiger Lebensrhythmus mit geregelter Schlaf und geregelten Mahlzeiten, Stressabbau, Biofeedback, progressive Muskelrelaxation.

Während der Schwangerschaft ist eine pharmakologische prophylaktische Therapie nur ganz ausnahmsweise indiziert. Sie sollte auf Patientinnen mit lang anhaltenden und häufigen Attacken mit heftigem Erbrechen oder ausgeprägter und prolongierter fokaler neurologischer Symptomatik im Rahmen einer Aura beschränkt bleiben. In diesen Fällen kann die Migräneattacke eine Gefährdung für die Schwangere und damit für den Fetus darstellen (Dehydratation, eventuell

**Tabelle 5:** Behandlung des Status migraenosus

- Metoclopramid (10 mg) i. v. und
- Paracetamol 1000 mg i. v. und/oder
- Prednison 100–250 mg

migränöser Infarkt bei zusätzlich verändertem Gerinnungsstatus). Bei Beginn einer Prophylaxe ist zu bedenken, dass sich ein Behandlungserfolg frühestens nach 6–8 Wochen einstellt. Ist eine medikamentöse Prophylaxe unabdingbar, kann diese mit Beta-Rezeptorblockern durchgeführt werden. Beta-Rezeptorblocker sind nicht teratogen, weisen aber eine fetale und neonatale Toxizität auf. Beschrieben sind intrauterine Wachstumsretardierung sowie vermindertes Plazentagewicht. Neugeborene, deren Mütter peripartal Betablocker eingenommen haben, sollten in den ersten 24–48 Stunden bezüglich Bradykardie, Hypoglykämie und Atemdepression überwacht werden.

Die Anwendung von Magnesium in der Schwangerschaft ist unproblematisch und wird ohnehin von den meisten Gynäkologen wegen Verringerung des Präeklampsierisikos empfohlen. Lediglich sehr hohe Dosen können beim Fetus zu Hypokalzämie und Rachitis führen. Die Datenlage zur Wirksamkeit von Magnesium in der Migräneprophylaxe ist allerdings widersprüchlich. Eine Studie fand bei einer Dosis von 600 mg/Tag eine Reduktion der Migränezfrequenz um 40 % [59], eine andere multizentrische Studie fand keine verbesserte Wirkung im Vergleich zu Placebo [60].

Tabelle 6 zeigt die Einordnung der zur Prophylaxe verwendeten Medikamente in die FDA-Kategorien bzw. die Einschätzung für das Stillen. Flunarizin ist in Tierversuchen nicht teratogen. Dennoch sollte es in der Schwangerschaft nur mit Vorsicht angewendet werden. Flunarizin reichert sich in der Muttermilch an. Deshalb sollte bei Einnahme dieses Medikaments abgestillt werden.

Amitriptylin ist das klassische Medikament zur Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes. Zur Prophylaxe der reinen Migräne hat es einen eher begrenzten Stellenwert. In den letzten Jahren zeigten verschiedene Antiepileptika eine prophylaktische Wirkung bei der Migräne. Zugelassen zur Migräneprophylaxe sind mittlerweile Valproinsäure und Topiramate. Valproinsäure wird mit einer ganzen Reihe von Fehlbildungen (Neuralrohrdefekte, kardiale Fehlbildungen, Gesichtsdysmorphien, Skelettdeformationen) in Zusammenhang gebracht. In der Schwangerschaft sollte es zur Propy-

laxe der Migräne unbedingt vermieden werden. Auch das Antiepileptikum Topiramate war in Tierversuchen teratogen. Beim Menschen kann ein Risiko nicht ausgeschlossen werden. Topiramate wird in der Milch von stillenden Ratten gefunden. Ob es auch in die Milch stillender Patientinnen sezerniert wird, ist unbekannt.

Grundsätzlich sollten Patientinnen mit einer hohen Migränezfrequenz vor einer geplanten Schwangerschaft eine nicht-medikamentöse Prophylaxe wie z. B. Jacobson-Training erlernen. Eine bereits vor der Schwangerschaft begonnene medikamentöse Prophylaxe sollte abgesetzt werden. Zum einen ist in der Schwangerschaft eine Besserung der Migräne zu erwarten, zum anderen hält nach dem Absetzen der prophylaktische Effekt häufig noch einige Monate an.

■ Differenzialdiagnose zur Migräne

Natürlich können auch in der Schwangerschaft Kopfschmerzen, die sich wie eine Migräne äußern, Symptom einer anderen, unter Umständen lebensbedrohlichen Erkrankung sein. Einige sekundäre Kopfschmerzen haben in der Schwangerschaft eine erhöhte Inzidenz bzw. die Schwangerschaft selbst stellt einen Risikofaktor dar oder ist für deren Auftreten direkt verantwortlich zu machen. Hier sind die Subarachnoidalblutung (SAB), die Sinusvenenthrombose (SVT) und der Kopfschmerz im Rahmen einer Präeklampsie oder Eklampsie zu nennen.

Die Inzidenz der SAB in der Normalbevölkerung beträgt 6–12/100.000, das Risiko in der Schwangerschaft ist 5-fach erhöht. Das Auftreten von Aneurysmablutungen steigt mit Zunahme des kardialen Outputs und des maternalen Blutvolumens. Leitsymptom der SAB ist der plötzliche, außerordentlich starke Kopfschmerz, der in kürzester Zeit sein Schmerzmaximum erreicht, der so genannte Donnerschlag-Kopfschmerz. Bei 30 % der Patienten präsentiert sich die SAB ausschließlich durch Kopfschmerzen. Dies sind die Fälle, deren Diagnose eine Herausforderung für den Neurologen darstellen. Eine SAB ist eine lebensbedrohliche Erkrankung und weist vor allem in der Akutphase ein hohes Rezidivrisiko auf (am ersten Tag 5 %). Unabhängig von einer vorhandenen Schwangerschaft muss unverzüglich die notwendige Diagnostik (Computertomographie oder protonengewichtete Kernspintomographie), gegebenenfalls eine Lumbalpunktion erfolgen. Therapeutisch steht immer die Versorgung des Aneurysmas im Vordergrund. Bei suffizienter Versorgung ist eine normale Geburt möglich. Bei nicht versorgbarem Aneurysma ist eine selektive Sectio so rasch wie möglich indiziert. Falls die Wehen bereits eingetreten sind, wird eine Notfallsectio empfohlen. Auch bei optimaler Diagnostik und Therapie ist die Mortalität und Morbidität der SAB in der Schwangerschaft hoch: Die mütterliche Mortalität wird mit 13–35 % angegeben, die fetale Mortalität mit 7–25 %.

Die Schwangerschaft und insbesondere das Puerperium stellen eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sinusvenenthrombose dar. Die Inzidenzraten liegen bei 10–20/100.000 Schwangerschaften. 75 % der SVT treten in der 2. und 3. Woche postpartal auf, selten im 3. Trimenon und noch seltener im 1. oder 2. Trimenon. Kopfschmerz ist das

**Tabelle 6:** Einordnung der zur Prophylaxe verwendeten Migränemedikamente in die FDA-Kategorien bzw. deren Einschätzung für das Stillen

Medikamentenklasse	Substanz	Risiko für den Fetus (FDA)	Stillen
Betablocker	Metoprolol	C	I
	Propranolol	C	I
Kalziumantagonist	Flunarizin*		E
Antiepileptika	Valproinsäure	D	I
	Topiramate	C	G
Serotoninantagonisten	Pizotifen**	C	
	Methysergid**	D	H
Antidepressiva	Amitriptylin	C	G
Andere	Magnesium	B	I

\* In den USA nicht zugelassen, deswegen keine Einteilung in die FDA-Kategorien  
 \*\* In Österreich nicht mehr im Handel

häufigste Symptom der SVT und entwickelt sich meist vor anderen Symptomen. Da der Kopfschmerz keine spezifischen Charakteristika aufweist, ist die Diagnose anhand rein anamnestischer Angaben mitunter nicht leicht zu stellen. Auch bei diesem Krankheitsbild muss die Diagnose schnellstmöglich gestellt werden, am besten durch die Kernspintomographie mit MR-Venographie.

Die Diagnose Präeklampsie und Eklampsie wird vom Gynäkologen gestellt. Der Kopfschmerz ist ein starker („wie noch nie zuvor im Leben“), rasch an Intensität zunehmender Kopfschmerz, hinzu kommen Unruhe, Sehstörungen, Bewusstseinsstörung und bei der Eklampsie der epileptische Anfall.

### ■ Relevanz für die Praxis

Etwa 14 % der Frauen leiden an Migräne. Der Höhepunkt der Erkrankung bezüglich Häufigkeit und Intensität liegt im gebärfähigen Alter. Nur wenige Medikamente zur Behandlung der Migräne gelten bezüglich Teratogenität als sicher. Die pharmakologische Therapie der Migräne-attacke ist daher nicht unproblematisch. In der Schwangerschaft müssen ganz besonders nicht-pharmakologische Therapieverfahren ausgeschöpft werden. Als positiv hervorzuheben ist, dass Migränepatientinnen in der Schwangerschaft seltener Attacken erleiden. Bei bis zu 80 % der Patientinnen bessert sich oder sistiert die Migräne. Es ist wichtig, die Migränepatientinnen über diesen positiven Verlauf aufzuklären.

21. Chen TC, Leviton A. Headache recurrence in pregnant women with migraine. *Headache* 1994; 34: 107–10.
22. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197–205.
23. Ertresvåg JM, Zwart JA, Helde G, Johnsen HJ, Bovin G. Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 233–7.
24. Marcus DA, Scharff L, Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. *Headache* 1999; 39: 625–32.
25. Kelman L. Women's issues of migraine in tertiary care. *Headache* 2004; 44: 2–7.
26. Chancellor AM, Wroe SJ, Cull RE. Migraine occurring for the first time in pregnancy. *Headache* 1990; 30: 224–7.
27. Wright DS, Patel MK. Focal migraine and pregnancy. *Br Med J* 1986; 293: 1557–8.
28. MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache* 1999; 39: 674–8.
29. Aubé M. Migraine in pregnancy. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 1): 26–8.
30. Silberstein SD. Headache and female hormones: what you need to know. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 323–33.
31. Labbok MH, Hight-Laukaran V, Peterson AE, Fletcher V, von Hertzen H, van Look PF. Multicenter study of the lactational amenorrhea method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception* 1997; 55: 327–36.
32. Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 1095–100.
33. Edelson RN. Menstrual migraine and other hormonal aspects of migraine. *Headache* 1985; 25: 376–9.
34. Sicuteri F. Opioids, pregnancy and the disappearance of headache. *Headache* 1980; 20: 220–1.
35. Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science* 1980; 210: 193–5.
36. Cogan R, Spinnato JA. Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. *Pain* 1986; 27: 63–8.
37. Dawson-Basoa MB, Gintzler AR. 17-Beta-estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system. *Brain Res* 1993; 601: 241–5.
38. Medina VM, Dawson-Basoa ME, Gintzler AR. 17 beta-estradiol and progesterone positively modulate spinal cord dynorphin: Relevance to the analgesia of pregnancy. *Neuroendocrinology* 1993; 58: 310–5.
39. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds). *Drugs in pregnancy and lactation*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
40. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–89.
41. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000; 39: 880–2.

### Literatur:

1. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis. Pt 1. *Headache* 2006; 46: 3–23.
2. Herzog AG. Neuroactive properties of reproductive steroids. *Headache* 2007; 47: 68–78.
3. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics* 2004; 5: 129–33.
4. Rasmussen B, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147–57.
5. Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000; 55: 1517–23.
6. Waters W, O'Connor P. Epidemiology of headache and migraine in woman. *J Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 148–53.
7. Dalton K. Progesterone suppositories and pessaries in the treatment of menstrual migraine. *Headache* 1973; 13: 151–9.
8. MacGregor EA, Chia H, Vohrad RC, Wilkinson M. Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia* 1990; 10: 305–10.
9. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004; 63: 351–3.
10. 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: 385–9.
11. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Nappi G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000; 20: 701–7.
12. Džoljić E, Sipetić S, Vlainić H, Marinković J, Brzaković B, Pokrajac M, Kostić V. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache* 2002; 42: 185–93.
13. Mattson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache* 2003; 43: 27–35.
14. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003; 43: 470–8.
15. Neri I, Granella F, Nappi R, Manyoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993; 17: 31–7.
16. 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: 140–4.
17. Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *Climacteric* 2000; 3: 119–24.
18. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J* 1978; 54: 98–102.
19. Sommerville BW. A study of migraine in pregnancy. *Neurology* 1972; 22: 824–8.
20. Ratnahirana H, Darbois Y, Bousser MG. Migraine and pregnancy: a prospective study in 703 women after delivery. *Neurology* 1990; 40 (Suppl 1): 437.



42. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf* 2002; 25: 545–51.
43. Auer M, Brezinka C, Eller P, Luze K, Schweigmann U, Schwärzler P. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 513–6.
44. Shuhaiber S, Pastuszak A, Schick B, Matsui D, Spivey G, Brochu J, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. *Neurology* 1998; 51: 581–3.
45. O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 7–12.
46. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 40: 20–4.
47. Källén B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. *Headache* 2001; 41: 351–6.
48. Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, Spierings LH. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002; 42: 8–15.
49. Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM. Triptans in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 5–9.
50. Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1726–30.
51. Feniuk W, Humphrey PP, Perren MJ. GR43175 does not share the complex pharmacology of ergots. *Cephalalgia Suppl* 1989; 9: 35–9.
52. Olesen C, Steffensen FH, Sørensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 20–4.
53. Fiore M, Shields KE, Santanello N, Goldberg MR. Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004. *Cephalalgia* 2005; 25: 685–8.
54. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs* 2003; 17: 1–7.
55. Evans RW, Diamond ML. Is sumatriptan use safe during pregnancy? *Headache* 2000; 40: 856–7.
56. Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P, Dusci LJ, Paech M, Ilett KF. Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 217–21.
57. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Juregns T, Straube A, May A. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain* 2005; 117: 396–400.
58. Kraus AM. Congenital cataract and maternal steroid injection. *J Pediatr Ophthalmol* 1975; 12: 107–8.
59. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257–63.
60. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M. Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436–40.

### Dr. med. Gabriele Johanna Sixt

1987–1988 Studium der Chemie und Pharmazie in Regensburg; 1988–1994 Studium der Humanmedizin in München (LMU) und Berlin (FU). 1991–1992 Mitarbeit im neurovaskulären Forschungslabor, Neurologische Universitätsklinik, München, 1994 Approbation. 1995 Promotion zu: „Leukozyten-Endothelinteraktion in der Akutphase nach globaler zerebraler Ischämie: Eine in-vivo Studie an der Ratte“. 1994–1995 Assistenzärztin an der Neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Rudolf-Virchow in Berlin, 1995–2001 Assistenzärztin an der Neurologischen Abteilung der Universitätsklinik in Innsbruck. 2000 Fachärztin für Neurologie. 2001–2005 Funktionsoberärztin als Leiterin der Neurologischen Schmerzambulanz an der Universitätsklinik Innsbruck, seit 2003 Oberärztin der neurologischen Abteilung des Krankenhaus Bozen.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)