Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Kopfschmerz News

Clusterkopfschmerz und Ganglion sphenopalatinum

Stimulation des Ganglion sphenopalatinum kann Clusterkopfschmerzattacken unterdrücken aber nicht auslösen.

**** Guo S, Petersen AS, Schytz HW, Barløse M, Caparso A, Fahrenkrug J, Jensen RH, Ashina M. Cranial parasympathetic activation induces autonomic symptoms but no cluster headache attacks. Cephalalgia 2017; doi: 10.1177/0333102417738250.

Zusammenfassung

Die hochfrequente (120 Hz), einseitige Stimulation des parasympathischen Ganglion spheno-palatinum (SPG) durch einen implantierten Stimulator wird erfolgreich zur Unterbrechung von ipsilateralen Clusterkopfschmerzattacken eingesetzt. Die Gruppe aus Kopenhagen hatte in einer kleinen Vorläuferstudie bei 6 Patienten mit Clusterkopfschmerz bei einer 5-Hz-Stimulation des SPG eine Auslösung von Clusterattacken gesehen, wobei aber wegen der kleinen Fallzahl nicht sicher unterschieden werden konnte, ob es sich nicht auch spontane Attacken gehandelt hatte. In der jetzt vorgelegten Studie sollte daher der Einfluss einer niederfrequenten SPG-Stimulation auf die Funktion von sensorischen Nervenfasern, den Kreislauf, die peripheren parasympathischen Symptome, PACAP38 und VIP (Aktivitätsmarker des parasympathischen Systems und dem Auftreten von Clusterattacken untersucht werden. Insgesamt wurden 21 Patienten rekrutiert und davon letztlich 19 Patienten ausgewertet, die Mehrzahl mit einem chronischen Clusterkopfschmerz und einem dokumentierten Ansprechen auf die SPG-Stimulation. Alle Patienten wurden cross-over an 2 unterschiedlichen Tagen, an denen bisher keine Clusterattacke aufgetreten war, entweder mit 20 Hz für 30 min oder „sham“ stimuliert, die Patienten waren für die Modalität verblindet und es wurden dann die vegetativen Symptome, Herzfrequenz, Blutdruck, taktile Schwellen, mechanische Schmerzschwellen sowie die Serumspiegel von VIP und PACAP38 bestimmt. Unter der 20-Hz-Stimulation kam es signifikant häufiger zu einem Nasenlaufen bzw. nasalen Kongestion als unter der sham-Stimulation. Es traten aber nicht vermehrt Clusterkopfschmerzattacken auf. Auch waren die taktilen/mechanischen Schmerzschwellen unverändert, ebenso die Kreislaufparameter und die VIP/PACAP38 Serumlevel. Die Autoren sehen dieses als einen weiteren Hinweis, dass die Verbindungen des Hypothalamus zu den parasympathischen Hirnstammkerngebieten (Nucleus salvatorius superior) und von dort zu den trigeminalen Neurone primär für die Triggerung von Clusterattacken verantwortlich sind.

Kommentar

Die Studie ist in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studie Hamburger Kollegen (Möller et al. 2017), die bei vegetativer Stimulation durch einen oszillierenden Ballon im Nasenraum eine starke parasympathische Aktivierung, gemessen durch eine vermehrte Tränenproduktion, aber keine vermehrten Clusterattacken sahen. Zusammengefasst lassen die beiden Arbeiten den Schluss zu, dass eine alleinige periphere parasympathische Aktivierung nicht ausreicht, eine Clusterattacke zu triggern.

Bei der Arbeit von Guo et al. muss kritisch angemerkt werden, dass nur das Symptom Naselaufen/Nasenverstopfung signifikant häufiger unter der Stimulation zu sehen war, was möglicherweise eher für eine nur mäßige parasympathische Aktivierung spricht. Darüber hinaus ist es etwas unklar, warum die Autoren die Stimulationsfrequenz anders als in den Vorversuchen (20 Hz statt 5 Hz) gewählt haben. Ein weiterer Punkt ist, ob es nicht eine länger anhaltende periphere Aktivierung braucht, um dann doch über einen zentralen Feedback-Mechanismus zu einer Beeinflussung der Clusterattacken zu kommen.

Andreas Straube, München

Literatur

1. Möller M, Haji AA, Hoffmann J, May A. Peripheral provocation of cranial autonomic symptoms is not sufficient to trigger cluster headache attacks. Cephalalgia 2017; doi: 10.1177/0333102417738248.

Migräne und Serotoninrezeptoren

Bei interiktalen Migränepatienten findet sich eine reduzierte 5-HT1B Rezeptor Bindung im Gehirn.

*** Deen M, Hansen HD, Hougaard A, da Cunha-Bang S, Nørgaard M, Svarer C, Keller SH, Thomsen C, Ashina M, Knudsen GM. Low 5-HT1B receptor binding in the migraine brain: A PET study. Cephalalgia 2017, doi: 10.1177/0333102417698708.

Zusammenfassung

Seit langem wird postuliert, dass eine Störung des serotonergen Signalweges eine Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielt. Es wird angenommen, dass insbesondere der 5-HT1B-Rezeptor beteiligt ist, da die Tripane als 5-HT_{1B} (und 1D/1F) Agonisten in der Migräne wirksam sind. 5-HT_{1B}-Rezeptoren finden sich in dem gesamten trigeminalen Schmerzsignalweg. Die Autoren untersuchten in der Studie mittels PET die Bindung des zerebralen 5-HT_{1B}-Rezeptors nach Injektion eines 5-HT_{1B}-Rezeptor spezifischen Liganden in 18 interiktalen Migränepatienten ohne Aura im Vergleich zu 16 gesunden Kontrollen in einer „Region-of-interest“-Analyse (präfrontaler Kortex, sensomotorischer Kortex, anteriores Cingulum, Insel und Amygdala). Vier der 18 Migränepatienten wurden von der finalen Analyse aufgrund einer Migräne Attacke innerhalb von 48 h nach dem Scan bzw. ausgeprägter Kopfbewegungen während des Scans ausgeschlossen. Migränepatienten hatten eine geringere 5-HT_{1B}-Rezeptorbindung insbesondere im anterioren Cingulum und im sensomotorischen Kortex. Die Autoren postulierten, dass die geringe Bindung eine verminderte Rezeptorendichte in diesen Regionen darstellt. Diese könnte entweder ein primäres Kennzeichen des Migränegehirns oder sekundär durch die Migräneattacken bedingt

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Schattauer 2018

sein. Darüber hinaus zeigte sich in einer voxelbasierten Analyse des gesamten Gehirns, dass die Zeit seit der letzten Migräneattacke positiv mit der 5-HT_{1B}-Rezeptor Bindung im dorsalen Raphe-Kern und im Mittelhirn korreliert. Diese vorübergehende Herunterregulierung des 5-HT_{1B}-Rezeptors während der Migräneattacke schrieben die Autoren den vermutlich höheren Serotonin Spiegeln in der iktalen Phase zu.

Kommentar

Dieses ist die erste Studie, die die Bindung von 5-HT_{1B} im Gehirn von Patienten mit Migräne untersucht. Limitiert wird die Aussagekraft der Ergebnisse allerdings durch die geringe Patientenzahl (14 Migränepatienten in der Analyse). Die Daten erweitern die Erkenntnisse aus anderen bildgebenden Studien, dass sich bei Migränepatienten neurochemische, metabolische, funktionelle oder strukturelle Änderungen in schmerzverarbeitenden Regionen zeigen bzw. eine Adaptation auf repetitive Schmerzattacken stattfindet. Die Ergebnisse unterstützten die postulierte Rolle von Serotonin in der Migränepathophysiologie und zeigen eine mögliche Beteiligung des dorsalen Raphe-Kerns, allerdings geben sie keinen direkten Hinweis auf die den Beobachtungen zugrunde liegenden Mechanismen.

Lars Neeb, Berlin

Pathophysiologie der Migräne: Wirkung des monoklonalen anti-CGRP-Antikörpers Fremanezumab auf meningeale Nozizeptoren im Tiermodell

Seit der erfolgreichen klinischen Prüfung von CGRP-bindenden monoklonalen Antikörpern an Patienten mit chronischer Migräne rätselt man über den Wirkungsmechanismus. Die Arbeitsgruppe von R. Burstein in Boston stellt nun aufgrund tierexperimenteller Befunde die Hypothese auf, dass die Wirkung der Antikörper außerhalb der Blut-Hirnschranke auf einer selektiven Hemmung mechanisch hochschwelliger meningealer Nozizeptoren mit Aδ-Fasern beruht, welche durch eine „cortical spreading depression" aktiviert werden können. Im Umkehrschluss wird gefolgert, dass die Kopfschmerzphase bei manchen Migränepatienten durch die Aktivierung solcher Aδ-Fasern bei „cortical spreading depression" ausgelöst wird, die man als pathophysiologisches Korrelat der Migräneaura ansieht.

**** Melo-Carrillo A, Noseda R, Nir RR, Schain AJ, Stratton J, Strassman AM, Burstein R. Selective Inhibition of Trigeminovascular Neurons by Fremanezumab: A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody. J Neurosci 2017; 37: 7149–7163.

**** Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, Schain AJ, Noseda R, Stratton J, Burstein R. Fremanezumab – A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody – Inhibits Thinly Myelinated (Aδ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. J Neurosci 2017; 37: 10587–10596.

Zusammenfassung

Das Neuropeptid Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt in der Pathophysiologie der Migräne eine wichtige Rolle, obwohl man bis heute nicht sicher weiß, ob und wo CGRP in der trigeminalen Schmerzbahn aktivierend wirkt. Jedenfalls wirkt bei Migräne die Hemmung des CGRP-Rezeptorsystems therapeutisch, was neuerdings durch die humanisierten CGRP-bindenden monoklonalen Antikörper wie das hier untersuchte Fremanezumab (TEV-48125) bestätigt wird, durch das die Frequenz von Migräneanfällen reduziert werden kann. Die Antikörper sind so groß, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass sie die Blut-Hirnschranke überwinden und im ZNS wirken können.

Die beiden Arbeiten derselben Arbeitsgruppe gehören thematisch zusammen und bauen aufeinander auf. In der ersten Arbeit wurde extrazellulär von sekundären Neuronen im spinalen Trigeminuskern mit afferentem Einstrom aus dem freigelegten Gebiet des Sinus transversus abgeleitet. Es werden dort zwei Klassen von Neuronen gefunden, nämlich hochschwellige (high-threshold, HT), die nur auf noxische (schmerzhafte) mechanische Reize reagieren und andere (wide-dynamic range, WDR), die nicht-noxische und noxische Stimuli in einem weiten Intensitätsbereich kodieren. Die Aktivierung solcher trigemino-spinaler Neurone ist beim Menschen höchstwahrscheinlich mit der Entstehung von Kopfschmerzen verbunden. Außerdem benutzt die Arbeitsgruppe ein Verfahren, bei dem experimentell (durch Nadelstichverletzung des zerebralen Kortex) eine „cortical spreading depression" (CSD) ausgelöst wird, wobei es nach kurzer Zeit zu einer Zunahme der neuronalen Aktivität primärer meningealer Afferenzen und sekundärer Neurone im spinalen Trigeminuskern kommt (Zhang et al. J Neurosci 2010; 30: 8807–14; Zhang et al. Ann Neurol 2011; 69: 855–65). Die CSD wird (nicht unumstritten) als pathophysiologisches Korrelat der Migräneaura angesehen.

Bei der ersten Arbeit wurden 30 mg/kg Fremanezumab (TEV-48125) bzw. ein isotypischer nicht CGRP-bindender Antikörper injiziert und die spontane und die durch mechanische Reizung der Dura mater ausgelöste Aktivität der spinalen trigeminalen Neurone bei unbehandelten Tieren und bei Tieren nach Auslösung einer CSD gemessen. Im Ergebnis fand man, dass selektiv nach Gabe des wirksamen Antikörpers die spontane und mechanisch evozierte Aktivität von HT-Neuronen reduziert waren, allerdings nur bei männlichen Tieren. Die Aktivität von WDR-Neuronen war unbeeinflusst, ebenso die Aktivität aufgrund einer Reizung der Gesichtshaut oder der Cornea. Nach Induktion einer CSD kam es nicht nur zur Aktivierung von HT-Neuronen sondern auch zu ihrer Sensibilisierung gegenüber mechanischer Reizung der Dura mater, der Cornea und der Gesichtshaut, letztere Veränderung war aber nur bei weiblichen Tieren signifikant. Wenn man nach Gabe des Antikörpers lange genug wartete, wurden selektiv auch diese Aktivierung und Sensibilisierung von HT-Neuronen nach CSD verhindert. Die Autoren schlossen daraus, dass HT-Neurone die entscheidende Rolle bei der zentralen Sensibilisierung spielen, die beim Menschen zur Entstehung von Kopfschmerz und fazialer Allodynie führt, und dass CGRP-bindende Antikörper diese Entwicklung verhindern können.

Die Ergebnisse der ersten Arbeit wurden in der zweiten Arbeit durch extrazellu-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

läre Ableitung von primären meningealen Afferenzen im Ganglion trigeminale mit rezeptiven Feldern in der Dura mater ergänzt. Diese Neurone besitzen entweder dünn myelinisierte periphere Aδ-Fasern oder sehr langsam leitende unmyelinisierte C-Fasern, was man durch die Latenz der ausgelösten Aktionspotentiale nach elektrischer Stimulation des rezeptiven Felds ermitteln kann. Zur Aktivierung der Afferenzen wurde wieder CSD ausgelöst. Die Vorbehandlung mit dem CGRP-bindenden Antikörper in der gleichen Dosierung hemmte die Aktivierung von Neuronen mit Aδ-Fasern, aber nicht von C-Faser-Neuronen. Die Autoren schlossen daraus, dass der CGRP-bindende Antikörper selektiv die Aktivierung von Aδ-Fasern und dadurch beim Menschen die Entstehung von Kopfschmerz hemmt, was rückgreifend auf die vorherige Arbeit zur selektiven Hemmung der Aktivität von HT-Neuronen passt, die vorwiegend von Aδ-Fasern innerviert werden. Auch die Tatsache, dass CGRP-bindende Antikörper wie Fremanezumab nicht bei allen Patienten wirksam sind, wird durch diese Selektivität interpretiert.

Kommentar

Vordergründig erscheinen die Ergebnisse der beiden vorgestellten Arbeiten und ihre Interpretation schlüssig, wenn man sie aber genauer betrachtet, kommt man an einer fundamentalen Kritik nicht vorbei. Zunächst muss man ja davon ausgehen, dass die CGRP-bindenden Antikörper irgendwie mit dem trigeminalen System interagieren. Die Feststellung, dass durch CGRP-bindende Antikörper selektiv Aδ-Fasern der Dura mater gehemmt werden, passt zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Edvinsson, die CGRP-Rezeptoren nur in Aδ-Fasern und nicht in C-Fasern exprimiert fand (Eftekhari et al. J Pain 2013; 14: 1289–1303). Dieser immunhistochemisch erhobene Befund ist allerdings umstritten, denn nach anderen Untersuchungen sind CGRP-Rezeptoren in peripheren meningealen Afferenzen nur in Schwann-Zellen, aber nicht in den Axonen nachzuweisen (Lennerz et al. J Comp Neurol 2008; 507: 1277–1299). CGRP wird auch nicht ausschließlich von C-Afferenzen gebildet. Es ist aber richtig, dass es kaum Neurone gibt, die sowohl CGRP als auch CGRP-Rezeptoren exprimieren. Aδ-Fasern aktivieren bei Primaten vor allem HT-Neurone, wie in der Arbeit diskutiert wird, allerdings gibt es dazu keine zuverlässigen Daten bei der Ratte. Tatsächlich findet man dort auch viele WDR-Neurone, die durch mechanische Stimulation der Dura mater aktiviert werden. Die in der Diskussion geäußerte Annahme, dass die (mechanisch hochschwelligen!) Aδ-Fasern durch Vasodilatation der meningealen Arterien bei der CSD aktiviert werden könnten, erscheint äußerst fragwürdig, denn es gibt genügend experimentelle Befunde, die dagegen sprechen, wie auch Vasodilatation alleine keinen Migräneschmerz auslöst (Charles. Lancet Neurol 2013; 12: 419–20). Wie es dann zu dem im Diagramm umgekehrt dargestellten Szenario kommen kann, nämlich dass durch CSD die C-Fasern aktiviert werden, die dann durch freigesetztes CGRP wiederum Aδ-Fasern aktivieren, bleibt des Lesers Phantasie überlassen.

Abgesehen davon, dass für die besprochenen Publikationen eine immense Arbeit investiert wurde, sind die Ergebnisse nicht sehr schlüssig, werden aber in einem weiten Ausmaß überinterpretiert. So stieg unter Vorbehandlung mit dem inaktiven Antikörper die Aktivität von 6 Neuronen mit Aδ-Fasern nach CSD an, bei 3 Neuronen blieb sie gleich oder nahm ab (Verhältnis 6:3). Nach Behandlung mit dem CGRP-bindenden Antikörper war dieses Verhältnis umgekehrt (2:8). Bei den C-Faser-Neuronen war das Verhältnis nach Gabe des inaktiven Antikörpers 7:9 und nach Gabe des aktiven Antikörper 8:6. Ein (nur bei den Aδ-Faser-Neuronen festgestellter) statistischer Unterschied zwischen Baseline-Aktivität und Aktivität nach CSD konnte nur gewonnen werden, indem die aktivierten und die inaktivierten Neurone in unterschiedliche Gruppen gestellt wurden, ohne dass ein sonstiges Kriterium sie unterschieden hätte. Ähnlich kritisch muss man die Ergebnisse der ersten Arbeit sehen. Es erscheint zum Beispiel sonderbar, dass eine Abnahme der Spontanaktivität von HT-Neuronen nach Gabe des CGRP-bindenden Antikörpers nur bei männlichen Ratten zu sehen war, oder dass eine Sensibilisierung für Reizung der Cornea nach CSD nur bei weiblichen Tieren auftrat. Betrachtet man die Baseline-Aktivität der HT-Neurone, so war diese bei der mit CGRP-bindendem Antikörper behandelten Gruppe weniger als halb so groß wie bei der Kontrollgruppe. Wir wissen dabei nicht, ob eine von vornherein niedrigere Aktivität nach 4 Stunden Ableitdauer nicht auch spontan zu mehr Aktivitätsverlust führt. Dass dieser Effekt bei weiblichen Tieren nicht zu sehen war, könnte z.B. auch daran liegen, dass im Gegensatz zu den männlichen Tieren alle abgeleiteten HT-Neurone in der tiefen Lamina V lagen. Wenn man die Geschlechter nicht getrennt hätte, hätte man hier überhaupt keine signifikanten Effekte bekommen.

Die Arbeiten tragen schließlich auch wenig dazu bei, den Mechanismus der CGRP-Wirkung bei Migräne bzw. die Wirkung der CGRP-bindenden Antikörper zu verstehen. Das große Rätsel, wie es beim Migräneanfall zur Aktivierung primärer meningealer Afferenzen und der CGRP-Freisetzung kommt, ist genauso unklar wie vorher. Dass die besprochenen Arbeiten im Journal of Neuroscience, einem der Spitzenjournale der Neurowissenschaften, veröffentlicht werden konnten, ist eigentlich nur mit dem hohen Bekanntheitsgrad der Arbeitsgruppe und den Hype um die neuen monoklonalen Antikörper zu erklären.

Karl Messlinger, Erlangen

Prädiktoren der Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne

Erhöhte CGRP- und PTX3-Serumlevel können den Behandlungserfolg von Onabotulinumtoxin A in Patienten und Patientinnen mit chronischer Migräne vorhersagen.

*** Dominguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, Campos F, Martínez F, Castillo J, Leira R. CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine: an observational study. Headache 2018; 58: 78–87.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Schattauer 2018

Zusammenfassung

In der Therapie der chronischen Migräne stellt Onabotulinumtoxin A eine effektive Behandlung dar, allerdings gibt es bislang keine etablierten klinischen oder molekularen Prädiktoren für die Wirksamkeit der Behandlung. In der vorliegenden Studie wurden verschiedene molekulare Marker im peripheren Blut untersucht, die den Behandlungserfolg von Onabotulinumtoxin A auf der pathophysiologischen Grundlage der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems (TGV) stratifizieren sollen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer Migräne mit oder ohne Einnahme einer medikamentösen Migräneprophylaxe, die eine zweimalige Behandlung mit Onabotulinumtoxin A nach PREEMPT-Schema erhielten. Vor erstmaliger Injektion erfolgte eine periphere Blutentnahme um folgende molekulare Marker für Inflammation (hs-CRP, TNF-a, IL-6, IL-10), endotheliale Dysfunktion (PTX3, sTWEAK), Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke (cFn), neuronale Schädigung (NSE, S100) und Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems (CGRP) mittels ELISA zu bestimmen. Die Effektivität der Onabotulinumtoxin A-Behandlung wurde anhand der Kopfschmerzhäufigkeit innerhalb von 3 Monaten nach zweiter Injektion erhoben. Unterschieden wurden Responder (> 50% Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit) von non-Respondern (< 50% Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit).

62 Patienten (w = 60) wurden in die Studie eingeschlossen, davon waren 47 Patienten responder und 15 Patienten non-Responder bezüglich der Onabotulinumtoxin A-Behandlung. Zusätzlich wurden 24 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) und Pentraxin 3 (PTX3) zeigten in Respondern signifikant erhöhte Serumlevel im Vergleich zu der Gruppe der non-Responder, ansonsten zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede in den anderen untersuchten Markern.

Die Autoren schlussfolgerten, dass PTX3-Serumlevel > 1000pg/ml und CGRP-Serumlevel > 50ng/ml im peripheren Blut mit einem guten Ansprechen auf die Onabotulinumtoxin A-Behandlung in Patienten mit chronischer Migräne assoziiert sind.

Kommentar

Der Nachweis von Prädiktoren wäre ein wichtiger Schritt in der Behandlungsstratifizierung der chronischen Migräne, insofern ist die vorliegende Studie mit den untersuchten molekularen Markern ein weiterer wichtiger Schritt, um diese zu identifizieren. Die Rolle von CGRP in der Pathophysiologie der Migräne ist zwar nicht vollständig verstanden, aber durch die Wirksamkeit von CGRP-Rezeptor-Antagonisten und CGRP-(Rezeptor)-Antikörpern gut belegt. PTX3 (Pentraxin 3) ist ein löslicher Rezeptor des humoralen Immunsystems aus der Familie der pattern recognition molecules (PRM), das inflammatorische Prozesse, Angiogenese und Gefäßtonus regulieren soll. Es wird als Marker für die endotheliale Dysfunktion angesehen (Daigo et al. 2016).

Bezüglich der Ergebnisse ist kritisch anzumerken, dass die Gruppe der untersuchten Patienten klein ist und durch die Einnahme von zusätzlich präventiver Medikation verzerrt sein könnte, sowohl in Bezug auf die Serumlevel der einzelnen molekularen Marker als auch in Bezug auf die Effektivität der Onabotulinumtoxin A-Behandlung, die im Vergleich zu früheren Wirksamkeitsstudien von Onabotulinumtoxin A eher hoch erscheint. Weiterhin sollte bedacht werden, dass 60 der 62 Studienteilnehmer weiblich waren, was zusätzlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnte. Im Paper ist ebenfalls nicht erwähnt, ob eine Korrektur für die multiple Testung (der insgesamt 10 molekularen Marker) erfolgt ist, was eine Erhöhung der alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit bedeuten würde und somit die Wahrscheinlichkeit für eine „zufällige" Signifikanz vergrößern könnte.

Der Nachweis von CGRP im peripheren Blut ist in der aktuellen Forschung umstritten; allerdings konnte bereits in einer früheren Studie eine Prädiktion des Ansprechens auf Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne durch erhöhte CGRP-Level im peripheren Blut gezeigt werden (Cernuda-Morollón et al. 2014). In der vorliegenden Studie fallen insbesondere die hohen Serumlevel im ng-Bereich auf, da in den bisherigen Studien v.a. Serumlevel im pg-Bereich beschrieben wurden. Dies macht aber auch deutlich, wie schwierig der Nachweis der o.g. Neuropeptide mit den aktuell zur Verfügung stehenden Methoden ist und dass es weitere Studien benötigt, um in der Zukunft CGRP-Level reliabel nachweisen zu können.

Katharina Kamm, München

Literatur

1. Daigo K, Inforzato A, Barajon I, Garlanda C, Bottazzi B, Meri S, Mantovani A. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. Immunological Reviews 2016; 274: 202–217.
2. Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. Headache 2014; 54: 987–995.

Migräne und kardiovaskuläres Risiko

Die vorliegende Studie bestätigt und erweitert frühere Ergebnisse: Migräne ist ein Risikofaktor für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen.

**** Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson VW, To Sørensen H. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. BMJ 2018; 360: k96.

Zusammenfassung

Eine Fülle von robusten Daten belegen einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen Migräne und ischämischem Schlaganfall bzw. Herzinfarkt. Die aktuelle dänische Studie nimmt nun vor diesem Hintergrund auch andere kardiovaskuläre Erkrankungen in den Fokus, nämlich periphere arterielle Verschlußkrankheit (pAVK), venöse Thromboembolien, Vorhofflimmern/-flattern sowie Herzinsuffizienz.

Eingeschlossen wurden alle im Zeitraum zwischen 1995–2013 im Nationalen Dänischen Patientenregister mit der Erstdiagnose Migräne erfassten Patienten; für jeden neu identifizierten Patienten wurden n = 10 Alters- und Geschlechts-gematchte Migräne-freie Kontrollprobanden aus der

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Gesamtbevölkerung ausgewählt (gesamter Datensatz: 51 032 Migränepatienten, 510 320 Kontrollen; insgesamt 71% Frauen; medianes Alter zum Zeitpunkt der Migräne-Diagnose: 35 Jahre; Informationen zum Aurastatus lagen für 59% der Migränegruppe vor). Erfasst wurden in beiden Gruppen über den gesamten Studienzeitraum (19 Jahre) die kumulativen Inzidenzen (pro 1 000 Probanden) für die o.g. vaskulären Phänotypen, wobei zudem klassische vaskuläre Risikofaktoren berücksichtigt wurden.

In der Gruppe der Migränepatienten trat bei 2 451 Patienten ein einmaliges kardiovaskuläres Ereignis auf, 575 Patienten hatten mehr als ein Ereignis. Absolut betrachtet fanden sich für alle untersuchten Endpunkte in der Migränegruppe höhere Inzidenzen. Wenn für die Kovariablen adjustiert wurde, ergaben sich signifikante Befunde für Myokardinfarkt (Hazard ratio (HR) 1,49; 95% Konfidenzintervall (KI) 1,36–1,64), ischämischen Schlaganfall (HR 2,26; KI 2,11–2,41), hämorrhagischen Schlaganfall (HR 1,94; KI 1,68 2,23), aber auch für venöse Thromboembolien (HR 1,59; KI 1,45–1,74) sowie Vorhofflimmern/-flattern (HR 1,25; KI 1,16–1,36). Die Risikoerhöhung war dabei jeweils besonders ausgeprägt im ersten Jahr nach der Erstdiagnose der Migräne, wobei der Effekt auch über die Dauer der Zeit persistierte. Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich für pAVK und Herzinsuffizienz. In einer Subgruppenanalyse zeigten sich für Migräne mit Aura generell höhere adjustierte HRs (außer für venöse Thromboembolien und Herzinsuffizienz). Die gefundenen Assoziationen waren für Frauen ausgeprägter, aber auch bei Männern signifikant.

Kommentar

Diese groß angelegte dänische Studie reiht sich ein in eine Vielzahl von Arbeiten zum Zusammenhang von Migräne mit dem kardiovaskulären Risiko. Neben dem populationsbasierten Ansatz, den sehr großen Fallzahlen und dem langen Beobachtungszeitraum (19 Jahre) ist eine Stärke, dass hier nicht nur einzelne Phänotypen isoliert berücksichtigt werden, sondern ein umfassenderer Blickwinkel gewählt wird, was bekannte Befunde bestätigt und auch neue Assoziationen, z. B. mit Vorhofflimmern oder venösen Thromboembolien, zu Tage fördert. Interessant: im Gegensatz zu früheren Daten war der Zusammenhang mit ischämischem Schlaganfall hier nicht nur bei Migräne mit Aura signifikant. Zur Einnahme oraler Kontrazeptiva – ein wichtiger Faktor in früheren Arbeiten – lagen hier keine Daten vor. Eine zwar interessante, aber pathophysiologisch noch unverstandene Beobachtung ist, dass – besonders beim Schlaganfall – die Risikoerhöhung gerade im ersten Jahr nach der Migräne-Diagnose sehr ausgeprägt war. Eine kleine Einschränkung, die auch die Autoren selbst einräumen: wie valide ist eigentlich die Diagnose Migräne im nationalen Register?

Am Ende bleibt – wie bei den früheren Arbeiten – festzuhalten: die absoluten Risiken in diesem (jungen!) Kollektiv sind niedrig, wie ein Blick auf z. B. die Schlaganfallzahlen belegt (kumulative Inzidenz über 19 Jahre: 45 vs. 25 Ereignisse pro 1 000 Menschen). Daher gilt: Patienten nicht unnötig verunsichern, aber gleichzeitig bestmögliche internistische Betreuung und optimales Management aller modifizierbaren vaskulären Risikofaktoren bei Migränepatienten.

Tobias Freilinger, Tübingen

***** Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet
**** Gute experimentelle oder klinische Studie
*** Gute Studie mit allerdings etwas geringerem Innovationscharakter
** Studie von geringerem klinischen oder experimentellen Interesse und leichteren methodischen Mängeln
* Studie oder Übersicht mit deutlichen methodischen oder inhaltlichen Mängeln

Die Kopfschmerz-News werden betreut von:
Priv.-Doz. Dr. Ruth Ruscheweyh
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Klinikum der Universität München
Marchioninistr. 15, 81377 München
Tel. 089/440073907
ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Schattauer 2018