

MIGRÄNE – LEIDER KEINE EINBILDUNG

Als Ursache dieser besonderen, rasenden Kopfschmerzen und der typischen Begleitsymptome vermuten Forscher jetzt Erregungsdefekte im Hirnstamm.

Von David W. Dodick und J. Jay Gargus

In Kürze

- Migräne ist **mehr als nur Kopfschmerz**. Sie verläuft in unterscheidbaren Phasen, und die Patienten erleiden massive, meist einseitige, pulsierende Kopfschmerzen, die stunden- oder tagelang andauern.
- Bisher suchten Forscher die Ursache bei Fehlfunktionen von Blutgefäßen. Neuere Studien zeigen aber, dass es sich um eine **neurologische Störung** handelt. Auffallend ist eine großflächige Erregungswelle, die weite Gebiete des Gehirns überflutet und oft mit einer Aura einhergeht.
- Die Wurzel des Übels könnte eine **Fehlfunktion im Stammhirn** sein.
- Anhand der neuen Erkenntnisse entwickeln die Forscher **effektivere Migränetherapien**.

Wer Migräne aus eigenem Erleben kennt, dem muss niemand erzählen, wie quälend und zermürend die Attacken sind. Schätzungsweise über 300 Millionen Menschen weltweit setzt der heftige, pulsierende Kopfschmerz mit seinen Begleitscheinungen immer wieder für Stunden oder sogar Tage praktisch außer Gefecht. Wer von diesem Leiden verschont ist, mag das Befinden während eines Migräneanfalls am ehesten nachvollziehen können, falls er einmal eine schwere Höhenkrankheit durchgemacht hat: mit rasenden Schmerzen, begleitet von Übelkeit und starker Licht-, oft auch Geräuschempfindlichkeit.

»Dass noch niemand an Migräne gestorben ist, erscheint jedem, der sich mitten in einem Anfall befindet, als ein schwacher Trost«, schreibt die US-amerikanische Schriftstellerin Joan Didion in dem Essay »Im Bett«. Er ist enthalten in ihrem 1979 erschienenen Band »Das weiße Album. Eine kalifornische Geisterbeschwörung«.

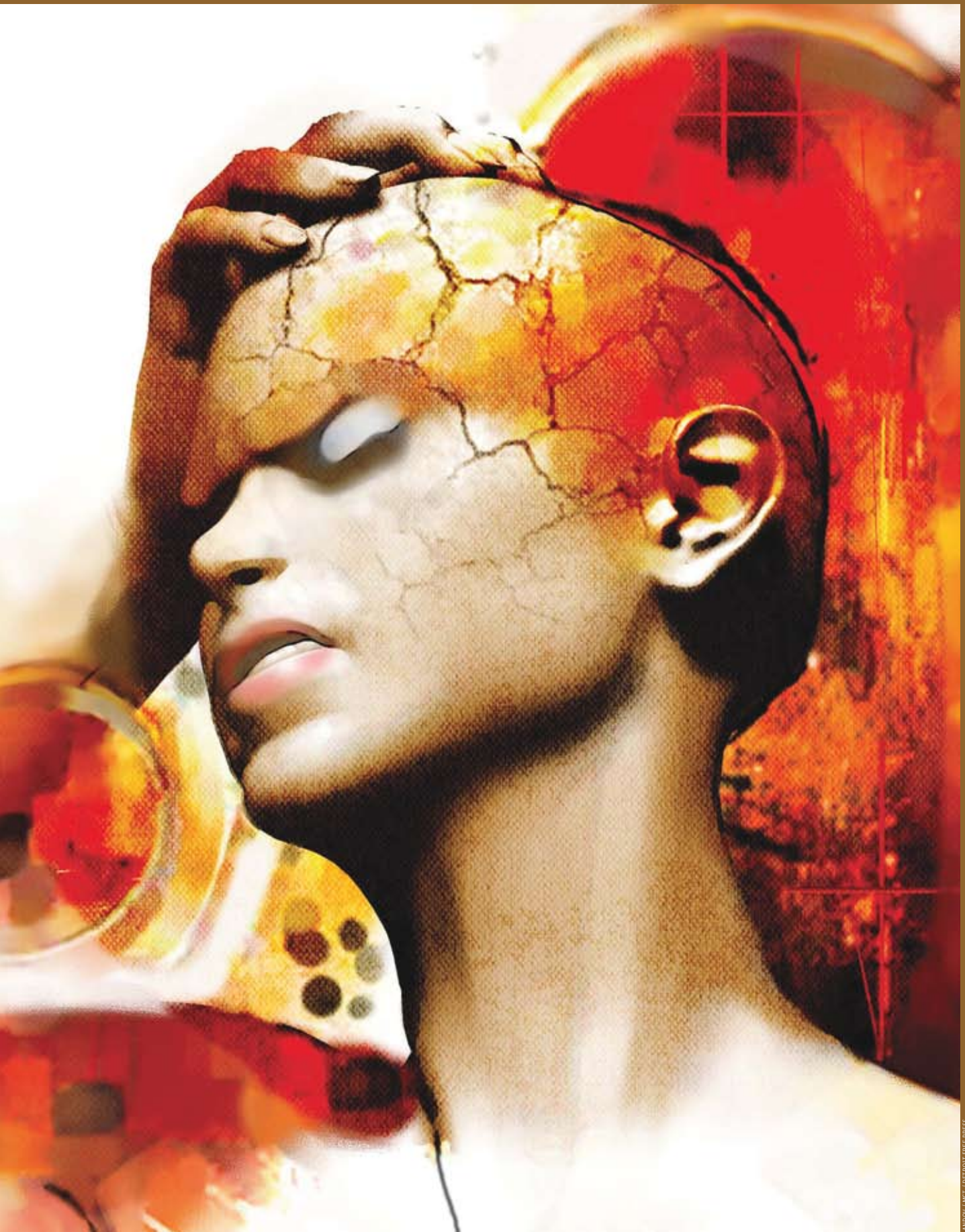
Offenbar litten Menschen bereits vor Jahrtausenden an dieser besonderen Krankheit. Trotzdem fühlen sich Migränepatienten selbst noch heute viel zu häufig auch vom Arzt nicht ernst genommen und nur unzureichend behandelt. Ihr Leiden wird wie kaum ein anderes allzu oft bagatellisiert, ja nicht einmal richtig erkannt. Andererseits suchen viele Betroffene erst gar keine fachliche Behandlung, weil sie glauben, die Medizin könne ihnen doch nicht wirklich helfen. Tatsächlich kommt es immer noch vor,

dass Ärzte eine Migräne geringschätzig abtun, wie es Didion vor 30 Jahren beschrieb: »Denn ich hatte keinen Gehirntumor, keine Überanstrengung der Augen, keinen hohen Blutdruck, mir fehlte überhaupt nichts: Ich hatte bloß Migränekopfschmerzen, und Migränekopfschmerzen waren, wie jeder, der sie nie hatte, wusste, nur Einbildung.«

Das ändert sich nun endlich. Laut einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation zählt unter den chronischen Krankheiten, die das Leben stark beeinträchtigen, Migräne zu den ersten vier. Die Volkswirtschaft kostet das Leiden Unsummen – von den Arbeitsausfällen bis hin zur Frühinvalidität. Allein die Behandlung verschlingt in Deutschland jährlich 500 Millionen Euro, die Folgekosten schätzungsweise das Zehnfache. Nach einer anderen Berechnung kostet Migräne in der EU im Jahr mindestens 27 Milliarden Euro und gilt als die teuerste neurologische Störung.

Dass das zermürende Leiden allmählich die ihm gebührende Aufmerksamkeit erhält, verdanken wir vor allem neuen Erkenntnissen durch Hirnaufnahmen, aus Genetik und Molekularbiologie. Deren Befunde weisen offenbar zum selben medizinischen Kern. Dies lässt uns hoffen, die Ursachen der Migräne bald wirklich in den Griff zu bekommen. Dann endlich sollten auch Therapien möglich werden, die besser helfen als bisherige Angebote. Das Ziel wäre, die grausamen Attacken gleich zu Beginn abzuwehren oder besser noch im Vorhinein zu verhindern.

Das wohl schlimmste Symptom von Migräne: der quälende Kopfschmerz, der stunden- oder tagelang anhält



LANDOV / MCT / DETROIT FREE PRESS

Mitunter sehen die Patienten bei der Aura verzerrte Bilder oder illusionäre Strukturen. Hier hat ein Patient versucht, solch eine Wahrnehmung zu malen. Typisch sind die gezackten Formen und die sehr hellen Flächen.



MIGRAINE ACTION ASSOCIATION UND BOEHINGER INGELHEIM

Eine tragfähige Theorie der Migräne hat ihren sämtlichen Begleitsymptomen Rechnung zu tragen. Zugleich muss sie einbeziehen, dass nicht jeder Betroffene an allen Erscheinungen leidet. Auch sollte hineinpassen, dass die auslösenden Faktoren sowie die Häufigkeit, Qualität und Dauer der einzelnen Episoden von Patient zu Patient stark variieren. Im statistischen Durchschnitt werden die Patienten ein- bis zweimal im Monat heimgesucht, und im Mittel dauern die Kopfschmerzen dann einen

Tag lang. Doch jeder zehnte Betroffene erfährt wöchentlich eine Attacke, bei jedem fünften hält sie zwei oder drei Tage lang an, und bei nahezu jedem siebten setzt seine Migräne mindestens die Hälfte des Monats zu. Oft, aber nicht immer, tritt der Schmerz halbseitig auf. Die auslösenden Faktoren sind so vielfältig, dass anfällige Personen sie kaum völlig meiden können: Schuld ist bald Alkohol, bald Flüssigkeitsmangel oder körperliche Anstrengung, die Menstruation, psychischer Stress, ein Wetterumschwung oder der Wechsel der Jahreszeit, eine Allergie, Schlafmangel, Hunger, eine Höhenveränderung oder Neonlicht. Migräne kann in jedem Alter auftreten. Auch sucht sie beide Geschlechter heim. Allerdings sind zwei Drittel der Patienten Frauen zwischen 15 und 55 Jahren.

Steigen Lebersäfte zu Kopf?

Schon früh bemühten sich Ärzte, das Leiden zu erklären. Der Grieche Galen (Claudius Galenus, um 129–199) glaubte, dass Lebersäfte in den Kopf steigen. Seine Beschreibung einer Hemikranie (halbseitiger Kopfschmerz) passt zum heutigen Bild von Migräne. So leitet sich auch unser Wort dafür von dem griechischen Begriff *hemikranion* her.

Gelehrte des 17. Jahrhunderts fanden einen neuen Schuldigen: einen gestörten Blutfluss im Gehirn. In präziser Form galt diese Ansicht weitgehend bis in die 1980er Jahre. Maßgeblich formulierte sie der New Yorker Arzt Harold G. Wolff (1898–1962). Der Neurologe glaubte zu erkennen, dass sich vor einer Attacke Hirngefäße zuerst ungebührlich verengen. Den Schmerz würde daraufhin eine zu starke Dehnung von Gefäßen auslösen.

Neuere Hirnaufnahmen während Migräneanfällen zeigen etwas anderes. Ein Abfall der Blutversorgung geht den Kopfschmerzen offenbar meist nicht voraus, im Gegenteil: Der Blutdurchfluss steigt vorher – um das Dreifache. Sind die Kopfschmerzen aber erst da, herrscht anscheinend wieder ein normaler, teils sogar ein verminderter Durchfluss.

Auch die Ursachen von Migräne sieht die Mehrheit der Mediziner heute woanders. Nach ihren Erkenntnissen scheint eine neurologische Störung, eine Fehlfunktion im Nervensystem, vorzuliegen. Viele Forscher meinen, dass im so genannten Hirnstamm (Stammhirn) etwas nicht stimmt, also in den älteren, tief liegenden Hirnteilen etwa vom Mittelhirn abwärts. Die neueren Auffassungen resultieren hauptsächlich aus Forschungen über zwei Erscheinungen der Krankheit: Zum einen betreffen die Studien die so genannte Aura, die einer Attacke oft – längst nicht immer – vorausgeht, zum anderen den Kopfschmerz selbst.

TYPISCHE PHASEN EINES MIGRÄNEANFALLS

Migräne kündigt sich oft, doch längst nicht immer durch andere Symptome an. Auch nachdem der Kopfschmerz abgeklungen ist, fühlen sich viele Patienten noch eine Zeit lang krank.

Anteil Betroffener

60 Prozent

Vorbotenphase:

MERKMALE: Konzentrationsschwierigkeiten, Gähnen, Erschöpfung, hohe Licht- und Geräuschempfindlichkeit

DAUER: einige Stunden bis einige Tage

30 Prozent

Auraphase:

MERKMALE: visuelle Illusionen wie Lichtpunkte und Blitze, und an denselben Stellen bald darauf blinde oder dunkle Flecken

DAUER: 20 bis 60 Minuten

100 Prozent

Kopfschmerzphase:

MERKMALE: quälender Kopfschmerz, manchmal über eine ganze Kopfseite; dabei Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen.

DAUER: vier Stunden bis zu drei Tage

70 Prozent

Rückbildungsphase:

MERKMALE: anhaltende Empfindlichkeit für Licht und Bewegung; Lethargie, Erschöpfung, unscharfes Sehen; manche Patienten nennen das »Zombie-Phase«

DAUER: einige Stunden bis mehrere Tage

Als Aura bezeichnen Ärzte seit ungefähr 100 Jahren die Sinnesillusionen, die den Schmerz bei etwa einem Drittel der Patienten ankündigen. Das Wort war seit der Spätantike für die sensorischen Halluzinationen gebräuchlich, die manchmal direkt vor einem epileptischen Anfall auftreten. (Tatsächlich dürfte zwischen beiden Krankheiten eine Beziehung bestehen, denn bei Migränapatienten kommen gelegentlich Krampfanfälle vor – wie auch umgekehrt Epileptiker nicht selten unter Migräneattacken leiden.) Hauptsächlich handelt es sich bei der Aura der Migräne um imaginierte visuelle Erscheinungen, etwa vorgetauschte Lichtwahrnehmungen oder verzerrte Linien und Bilder. Der Betroffene sieht dann zum Beispiel sehr helle Punkte oder Lichtblitze, leuchtende Spuren oder nicht existente geometrische Muster (Bild links). Bald danach erscheinen an derselben Stelle oft blinde oder dunkle Flecken. Manchmal sind die Trugbilder von einem Kribbeln oder Schwächegefühl auf einer Körperseite begleitet. Auch Sprachstörungen können dabei auftreten. Nicht immer geht dem Kopfschmerz eine Aura nur voraus. In einzelnen Fällen erscheinen die Sinnesstörungen sogar erst kurz nach dem Schmerzbeginn, und teils bleiben sie die ganze Zeit über bestehen.

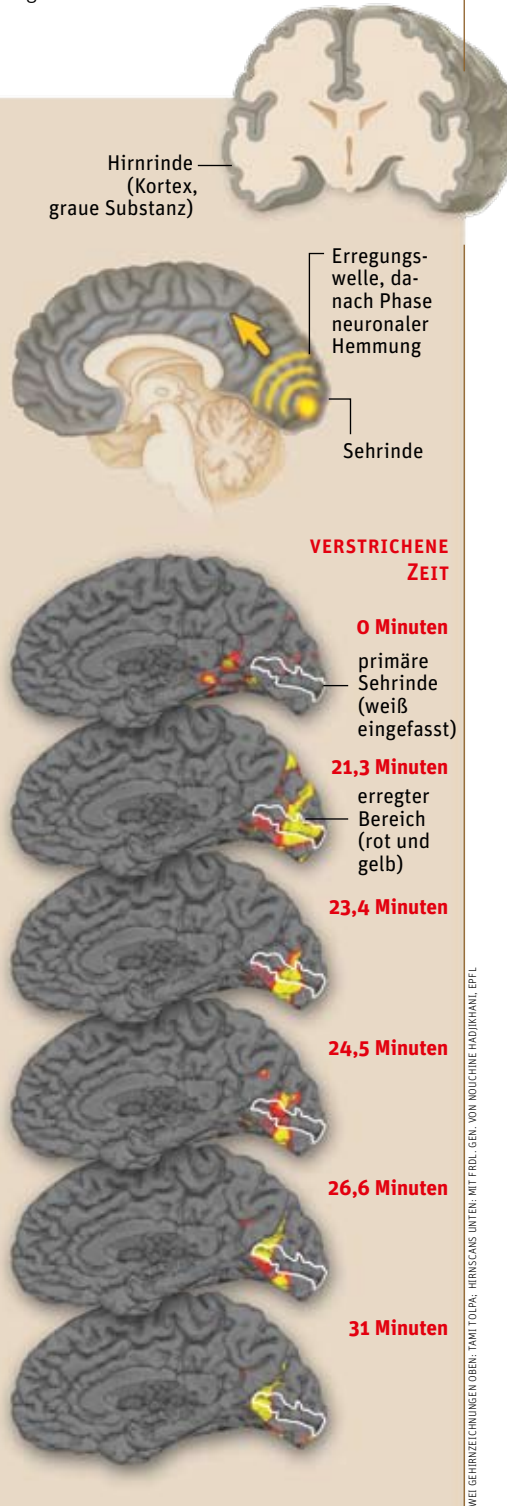
Die Funkstille danach

Nach heutiger Ansicht ist die Aura eine Begleiterscheinung quasi eines großflächigen neuronalen Erregungssturms – fachlich kortikale Streudepolarisation genannt –, der Teile der Hirnrinde überzieht. Manche Forscher sprechen auch von einer kortikalen Erregungswelle. Auf die übermäßige Aktivierung der Neurone in der Hirnrinde folgt aus physiologischen Gründen eine besonders intensive, längere Phase der Hemmung, in der dieselben Nervenzellen keine Signale erzeugen können. (Im Englischen heißt die Erscheinung nach dieser Hemmphase *cortical spreading depression*.) Dass solche großen Erregungsstürme und die Funkstille danach möglich sind, wies der brasilianische Neurobiologe Aristides Leão zum ersten Mal 1944 bei Tieren nach. Der Arzt Edward Liewing hatte allerdings schon im 19. Jahrhundert Ähnliches als Ursache von Migräne vermutet. Erst vor Kurzem gelang es schließlich, einen Zusammenhang von Streudepolarisation und Migräne experimentell aufzuzeigen.

Normalerweise kehren sich, wenn sich elektrische Signale über Nervenzellausläufer ausbreiten, die Ladungsverhältnisse (also die elektrische Spannung) an deren Membranen vorübergehend um – indem verschiedene Ionen rasch die Seite wechseln. Der neue Zu-

STURM IM GEHIRN

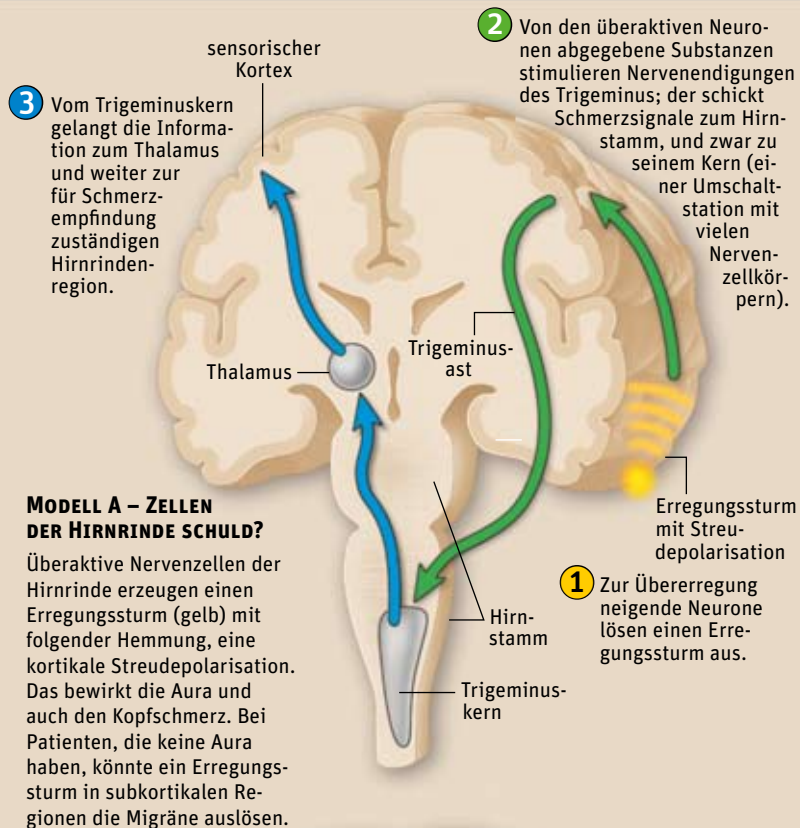
Offenbar kommt die Migräneaura durch eine so genannte Streudepolarisation zu Stande: eine große Erregungswelle, gefolgt von einer Phase der Erregungsstille. Die Erscheinung wandert mit zwei bis drei Millimetern in der Minute durch die Hirnrinde. Die Bilder unten sind nach Hirnaufnahmen gezeichnet.



Nach den Lichterscheinungen sehen die Patienten an derselben Stelle blinde oder dunkle Flecken

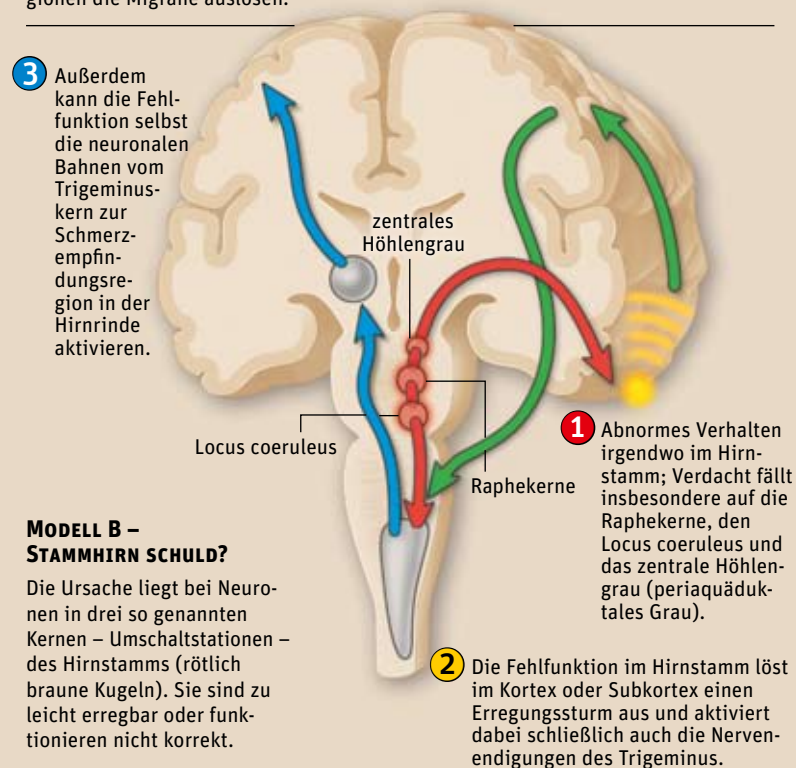
WURZELN DES MIGRÄNESCHMERZES

Noch diskutieren Forscher mehrere Modelle, was einen Migränekopfschmerz ursächlich auslöst. Der lange grüne, nach unten führende Pfeil bezeichnet den Signalweg von Schmerzreizen außerhalb des Gehirns über einen Ast des Trigemini, eines Gesichtsnervs.



MODELL A – ZELLEN DER HIRNRINDE SCHULD?

Überaktive Nervenzellen der Hirnrinde erzeugen einen Erregungsturm (gelb) mit folgender Hemmung, eine kortikale Streudepolarisation. Das bewirkt die Aura und auch den Kopfschmerz. Bei Patienten, die keine Aura haben, könnte ein Erregungsturm in subkortikalen Regionen die Migräne auslösen.



MODELL B – STAMMHIRN SCHULD?

Die Ursache liegt bei Neuro-
nen in drei so genannten
Kernen – Umschaltstationen –
des Hirnstamms (rötlich
braune Kugeln). Sie sind zu
leicht erregbar oder funk-
tionieren nicht korrekt.

stand heißt Depolarisation. Die Zellen kontrollieren diese Strömungen sowie die sofortige Rückführung der Ionen genauestens mit Hilfe von verschiedenen speziellen Ionenkanälen und -pumpen in den Membranen. Die Gegenreaktion schießt allerdings etwas über. Dadurch herrscht nach einem durchgeflossenen Signal kurzfristig ein Hyperpolarisation genannter Zustand, in dem die Membranen nicht nochmals erregbar sind.

All diese Vorgänge fallen bei einer Streudepolarisation besonders stark aus. Nicht nur die Erregungswelle, sondern auch die anschließende erzwungene Funkstille ist großflächig und intensiv. Außerdem besteht die Hemmung länger als normal. Das alles passt zu den vorn beschriebenen Unterschieden im Blutfluss im Vorfeld von und bei einer Migräne. Denn wenn viele aktivierte Neurone Signale weiterleiten, benötigen sie dafür viel Energie, sprich eine hohe Blutzufuhr. In der Phase der Funkstille verbrauchen sie nur wenig. Auch die Symptome einer Aura lassen sich hiermit gut erklären.

Noch manch anderes spricht dafür, dass hinter der Aura eine Streudepolarisation steht. So deckt sich der zeitliche und räumliche Verlauf gut mit dem Erleben der Patienten. Das zeigen Hirnaufnahmen mit modernen bildgebenden Verfahren. Solch eine Erregungswelle pflegt mit zwei bis drei Millimetern pro Minute von hinten her über die Hirnrinde zu wandern, wobei sie auch über den hinten gelegenen primären visuellen Kortex hinwegzieht, wo normalerweise die Sinneseindrücke vom Auge eintreffen (Kasten S. 53). Die Reihenfolge der anderen Missempfindungen und Sinnesstörungen passt genau zum Verlauf der Welle, wie sie nacheinander andere Rindenbereiche quert. Dass manche Patienten nach den überhellen Flecken oder Mustern anschließend an genau denselben Stellen dunkle Flecken sehen, erklärt sich überdies mit der besonders heftigen Hemmung der zuvor unmäßig erregten Hirnareale. Anscheinend fallen diese Gebiete einfach vorübergehend aus.

Womöglich kann es auch genetische Ursachen haben, dass eine kortikale Streudepolarisation zumindest bei einigen Migränepatienten auftritt. Schon an sich dürften die meisten Formen des Leidens unter anderem auf Erbanlagen beruhen. In manchen Familien tritt Migräne gehäuft auf. Außerdem erkranken bei eineiigen Zwillingen sehr viel eher beide daran als bei zweieiigen. Beides spricht für eine starke genetische Beteiligung. Eine einzige Mutation allein ist aber ganz sicher nicht schuld. Vielmehr müssen offenbar eine Anzahl ungünstiger Gene zusammenkommen, wobei jede dieser Erbanlagen einen geringen Anteil zur

Krankheit beisteuert. Es scheint sich demnach um eine der verbreiteten so genannten komplexen polygenetischen Krankheiten zu handeln, zu denen etwa Diabetes, Krebs, Autismus und Bluthochdruck zählen. Daneben existieren sicherlich auch nichtgenetische Einflüsse, denn selbst von eineiigen Zwillingen leidet manchmal nur einer an Migräne.

Noch wissen die Mediziner nicht, welche Gene generell die Anfälligkeit für Migräne oder eine Aura mitverschulden. Es gibt aber eine eher seltene schwere, deutlich erbliche Form, die familiäre hemiplegische Migräne. Bei diesen Patienten scheinen falsch funktionierende Ionenkanäle und -pumpen an Nervenzellen die Aura und den Kopfschmerz zu verursachen. Forscher fanden schon an mehreren Genen Mutationen für deren Moleküle. Jede jener Veränderungen könnte die Symptome allein erzeugen. Denn die betreffenden Nervenzellen sind nun ungewöhnlich stark erregbar. Dies alles bestärkt zudem den Verdacht, dass bei anderen Migräneformen etwas mit dem Ionentransport durch die Nervenzellmembranen nicht stimmt. Somit könnte es sich letztlich um eine Ionenkanalkrankheit handeln.

Das Gehirn selbst spürt keinen Schmerz

Auch ist noch nicht klar, ob eine Aura immer, oder allein, auf Fehler beim Ionentransport zurückgeht. Genauso wenig steht fest, ob obige Gene bei der Mehrheit der Migräneformen überhaupt mitwirken. Immerhin haben die genetischen Befunde aber den Verdacht aufgebracht, dass die kortikale Streudepolarisation mit Ionenkanalfehlern zusammenhängen könnte. Sollte sich dies bewahrheiten, wäre das ein guter Ansatzpunkt für zielgenaue Migränemedikamente.

Doch wie erklärt sich der Kopfschmerz? Er quält ebenso jene Patienten, die keine Aura erleben. Bisher ist nur klar, wo er unmittelbar entsteht, nämlich bei den Hirnhäuten und den sie versorgenden Blutgefäßen. Das Gehirn selbst ist schmerzunempfindlich. Für Schmerzreize sensible Nervenverzweigungen erreichen die Hirnhäute von außen her. Sie gehören zu Verästelungen des so genannten Trigeminusnervs, der auch Abzweigungen ins Gesicht und in die Kiefer schickt. Der Trigeminus leitet die Schmerzsignale zum so genannten Trigeminuskern, einer Schaltstelle im Hirnstamm, wo dieser große Nerv entspringt. Von dort gelangt die Information über den Thalamus zu Gebieten der Hirnrinde, die für Schmerzwahrnehmung zuständig sind (Kasten links).

Was die Schmerzattacken letztlich auslöst, ist noch strittig. Vor allem über zwei Stand-



punkte wird diskutiert. Nach der einen Vorstellung liegt die Ursache für die Migräne unmittelbar bei der Streudepolarisation – somit also bei überempfindlichen Nervenzellen, die zu leicht erregt werden (Kasten links, oben). Der Schmerz kommt demnach zu Stande, weil der kortikale Erregungsturm die Nervenendigungen des Trigeminus über dabei freigesetzte Stoffe sozusagen direkt stimuliert. Denn wenn er über die Hirnrinde zieht, werden Ionen und neuronale Botenstoffe (Neurotransmitter) wie Glutamat und Stickstoffmonoxid ausgeschüttet. Dass dieser Weg im Prinzip möglich ist, haben Tierstudien erwiesen.

Mit dem Modell ließe sich sogar erklären, wieso ein größerer Teil der Migränepatienten keine Aura erlebt. In ihrem Fall würde die Erregungswelle nur in Bereichen der Hirnrinde auftreten, deren Aktivierung in der Phase vor dem Kopfschmerz keine deutlichen äußer-



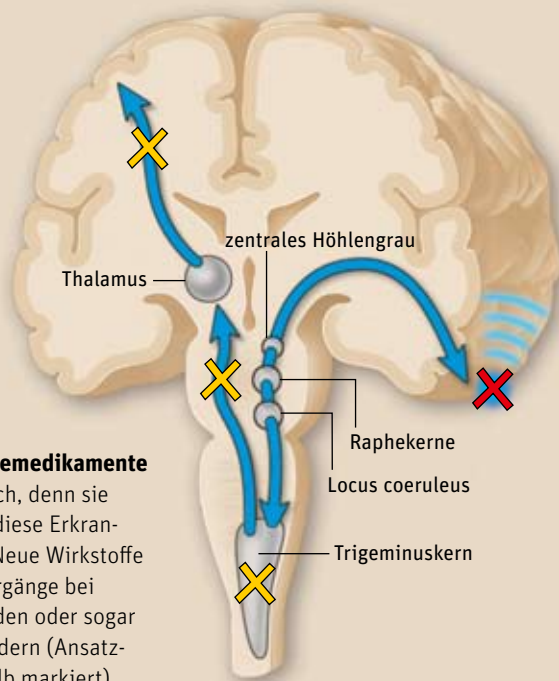
Hildegard von Bingen (1098–1179) illustrierte ihr theologisches Hauptwerk, die Glaubenskunde »Liber Scivias Domini« (»Wisse die Wege des Herrn«), mit kunstvollen, farbenfrohen Miniaturen. Dieses Bild stellt das Weltall dar. Schon zu Lebzeiten wurde die Mystikerin wegen ihrer geistigen Visionen als Heilige verehrt. Mediziner glauben, dass sie auch Auraerlebnisse verarbeitet.

ERICH LESSING, ART RESOURCE NY

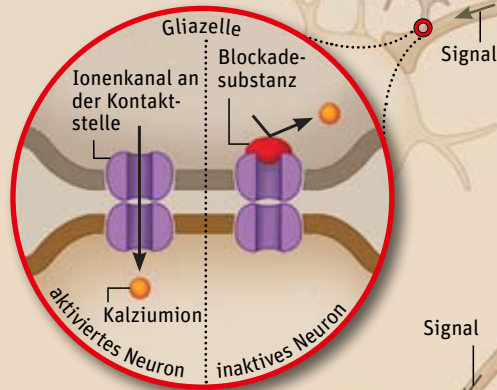
ANSATZPUNKTE FÜR ZIELGENAUE THERAPIEN

Bisherige Migränemedikamente

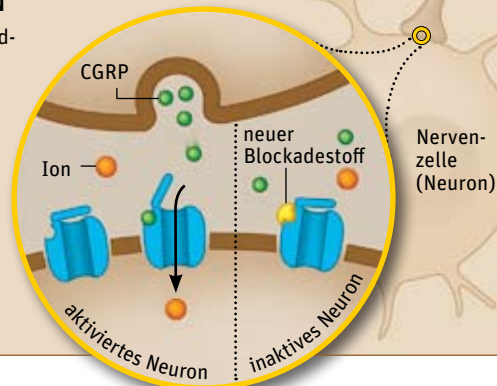
wirken unspezifisch, denn sie wurden nicht für diese Erkrankung entwickelt. Neue Wirkstoffe sollen speziell Vorgänge bei Migräne unterbinden oder sogar die Anfälle verhindern (Ansatzpunkte rot und gelb markiert).

**X KORTIKALE STREUDEPOLARISATION UNTERBINDEN**

Bei einer Streudepolarisation strömen Kalziumionen über enge Kontakte (so genannte *gap junctions*) von Glia- in Nervenzellen, was letztere aktiviert. Neue Wirkstoffe versperren die betreffenden Ionenkanäle.

**X SCHMERZSIGNALE VOM TRIGEMINUS AUF DEM WEG STOPPEN**

Besser als die bisher oft verwendeten Triptane mit ihren unerwünschten Nebenwirkungen helfen offenbar neue Substanzen, die das Neuropeptid CGRP blockieren. Es hilft bei der Übermittlung von Schmerzsignalen.



lichen Symptome, vor allem keine Illusionen hervorruft. Oder vielleicht ereignet sich die Streudepolarisation manchmal gar nicht in der Hirnrinde, sondern in tiefer liegenden Zonen, und reizt den Trigeminus trotzdem. In Tierversuchen zumindest ließen sich subkortikale Erregungswellen auslösen. Falls das Szenario zutrifft, wären Migräneanfälle mit und ohne Aura physiologisch im Grunde etwas Ähnliches.

These: Fehler im Hirnstamm

Die Verfechter dieses Modells führen an, dass die Hirndurchblutung bei beiden Patientengruppen dem gleichen Muster folgt. Denn in beiden Fällen steigt der Blutfluss, wie beschrieben, erst stark an und normalisiert sich dann wieder oder sinkt sogar etwas unter das Normalmaß. Das könnte bedeuten, dass eine Streudepolarisation mitsamt der anschließenden unmäßigen Hemmung derselben Gebiete in jedem Fall für Migräne grundlegend ist, dass sich das Phänomen aber nur fallweise durch eine deutliche Sinnesillusion bemerkbar macht. Andere Patienten sind stattdessen vielleicht nur besonders matt, oder ihr Konzentrationsvermögen leidet. Immerhin böte dieses Modell eine Erklärung, wieso eine Aura gelegentlich selbst jenen Patienten nicht erscheint, die sie normalerweise erleben.

Die Verfechter des zweiten Standpunkts halten den Erregungssturm dagegen erst für die Folge anderer Fehlfunktionen – die nach ihrer Ansicht im Hirnstamm zu suchen sind. In diesen alten Hirnabschnitten liegen viele zentrale Umschaltgebiete, über die Informationen aus dem Körper einlaufen und Hirnbefehle verschickt werden. Hier sitzen die Kontrollzentren für Wachheit, die Wahrnehmung von Licht und Geräuschen, die Hirndurchblutung, Atmung, die Schlaf-wach-Rhythmen, die Regulation des Herz-Kreislauf-Systems – und die Schmerzempfindlichkeit. Tomografische (PET-)Aufnahmen zeigten, dass während eines Migräneanfalls sowie noch direkt danach drei neuronale Kerngebiete oder Nuklei des Hirnstamms aktiv sind: der Locus coeruleus, die Raphekerne und das zentrale Höhlengrau (periaquäduktales Grau).

Eben jene Kerne hemmen normalerweise Neurone im Trigeminskern für Schmerzsignale. Gewissermaßen befahlen sie ihm fortwährend: »Nicht feuern!« Sollten sie diese Aufgabe aber nicht ordnungsgemäß erfüllen, würde die Hirnrinde vermeintliche Kopfschmerzsignale erhalten, obwohl die Hirnhäute und deren Blutgefäße den Trigeminalsnerven gar keinen Alarmanlass liefern. Des Weiteren erscheint es durchaus möglich, dass die drei verdächtigen Kerne des Hirnstamms

auch Streudepolarisationen auslösen (beides im Kasten S. 54).

Nach Meinung von Hirnforschern würde man gerade an jenen Kerngebieten ansetzen, wenn man künstlich durch Manipulation des Hirnstamms typische Begleitsymptome von Migräne initiieren wollte. Denn zu den Hauptaufgaben jener Nuklei gehört, zur Hirnrinde fließende Sinnesinformationen über Licht, Geräusche, Düfte – und wie gesagt Schmerzereignisse – zu kontrollieren. Mit gelegentlichen Funktionsstörungen an diesen Orten mag sich somit auch erklären, wieso Menschen bei Migräne oft helles Licht, laute Geräusche oder Gerüche nicht vertragen.

Zu einer Fehlfunktion im Hirnstamm würde außerdem passen, dass manchmal Stress, psychischer Druck oder Aufregung einen Migräneanfall auslösen. Denn die Verhaltenssituation und die Gefühlslage wirken sich auf die Aktivität der genannten Kerngebiete aus. Diese Kerne beziehen nur von zwei Hirnrindengebieten neuronale Signale: vom limbischen und vom paralimbischen Kortex. Die beiden Regionen regulieren Stimmung, Aufmerksamkeit und Erregungsniveau. Auf dem Weg über den Hirnstamm beeinflusst der limbische Kortex zudem die anderen Hirnrindengebiete. Migräneanfälle gehen tatsächlich oft mit Stimmungsschwankungen einher. Auch leiden die Patienten öfter als der Durchschnitt an Depressionen und Angststörungen.

Uralter Mechanismus gestört?

Noch etwas fällt auf: Bei der Regulierung der Schmerzsignalwege sowie der Schlaf-wach-Zyklen und der übrigen inneren Tagesrhythmen kommt es entscheidend auf die so genannte Schrittmacherfunktion der Raphekerne an, also auf deren spontan in ihnen selbst erzeugte Signalgebung. Sie müssen sich dabei hochpräzise verhalten. Dazu ist es erforderlich, dass die Ionenkanäle der Rapheneurone vollkommen genau arbeiten, denn deren Ausläufer sollen die Botenstoffe Noradrenalin und Serotonin in anderen Hirngebieten exakt abgestimmt ausschütten. Übrigens mag es sich hierbei um einen uralten Mechanismus handeln. Denn zwei Gene des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans*, die bei ihm für die Freisetzung von Serotonin wichtig sind, gleichen stark zwei der Erbanlagen, die bei der erwähnten familiären hemiplegischen Migräne mutiert sind. Somit könnte es durchaus möglich sein, dass allgemein bei Migräne mutationsbedingte Ionenkanalfehler vorliegen. Infolgedessen würden wichtige Kerngebiete im Hirnstamm falsch funktionieren und so manchmal in der Hirnrinde übermäßige Erregung verschulden.

Bisher gibt es nur wenige vorbeugende Medikamente gegen Migräneattacken. Alle entstanden außerdem zu anderen Zwecken, etwa zur Behandlung von Bluthochdruck, Depressionen oder Epilepsie. Da wundert es kaum, dass diese Mittel nur einem von zwei Patienten helfen und selbst denen nur ungefähr in der Hälfte der Fälle. Außerdem haben sie eine Menge, teils sogar potenziell gefährliche Nebenwirkungen.

Nach neueren Erkenntnissen unterdrücken jene vorbeugenden Wirkstoffe den weiter vorn beschriebenen Erregungssturm in der Hirnrinde, die kortikale Streudepolarisation. Dass die Medikamente gegen Migräne mit wie auch ohne Aura helfen, spricht dafür, dass der Erregungssturm bei beiden Typen eine Bedeutung hat.

Die Medikamentensituation war bisher sogar für akute Anfälle nicht befriedigend. Recht gut direkt wirken an sich so genannte Triptane. Dadurch verengen sich die Blutgefäße – leider aber auch an unerwünschter Stelle einschließlich der Herzkranzgefäße. Die Behandlung damit basierte überdies auf der irrigen Annahme, dass übermäßig erweiterte Gefäße den Kopfschmerz auslösen. Vielmehr scheinen Triptane die Schmerzweiterleitung vom Trigeminusnerv oder vielleicht an anschließenden Schaltstationen zu beeinträchtigen, und zwar indem sie Botenmoleküle stören, wie vor allem das Peptid CGRP.

Solche Erkenntnisse verhelfen inzwischen zu speziellen Migränemedikamenten (Kasten links). Derzeit laufen schon Studien mit Wirkstoffen, die CGRP blockieren oder andere Botenstoffe des Trigeminus, etwa Glutamat oder Stickoxid, außer Gefecht setzen. Die Blutgefäße sollen sie nicht verengen.

Daneben verfolgt die Forschung nicht-pharmazeutische Behandlungsansätze. So prüfen Mediziner jetzt die so genannte transkranielle Magnetstimulation (TMS), die eine sich anbahnende Migräne in manchen Fällen aufhalten kann. Sie testen außerdem, inwieweit tragbare TMS-Geräte gegen Attacken mit und ohne eine Aura Nutzen bringen.

Für Millionen Menschen mit Migräne bedeuten diese Entwicklungen einen Durchbruch. Aber die neuen Forschungsbefunde werden hoffentlich nicht nur viele Patienten vor ihren peinigenden Anfällen schützen. Sie zeigen zugleich, dass die Mediziner und Neurologen das Leiden endlich ernst nehmen und wissenschaftlichen Studien dazu einen hohen Stellenwert einräumen. Bei Migräne handelt es sich um einen hochkomplexen, biologisch faszinierenden Vorgang, der die Lebensqualität massiv einschränkt. Von wegen Einbildung! <

Auch Charles Lutwidge Dodgson (1832–1898), bekannt unter dem Künstlernamen Lewis Carroll, litt an Migräne. Zu seinem Kinderbuch »Alice im Wunderland«, das physikalische Gesetze verdreht, könnten den Künstler und Logiker selbst erlebte verzerrte Wahrnehmungen angeregt haben.



CORBIS / CHRISTIE'S IMAGES



David W. Dodick (links) ist Professor für Neurologie an der Mayo-Klinik in Arizona bei Phoenix. Er hat Medizin studiert und erforscht pathologische Prozesse des Zentralnervensystems, die Migräne und andere Kopfschmerzarten bedingen.

J. Jay Gargus ist ebenfalls Mediziner. Er hat eine Professur für Physiologie, Biophysik und Humangenetik an der University of California in Irvine inne. Er befasst sich mit Krankheiten durch Ionenkanaldefekte wie Migräne.

Goadsby, P. J.: Recent Advances in Understanding Migraine Mechanisms, Molecules, and Therapeutics. In: Trends in Molecular Medicine 13(1), S. 39–44, Januar 2007.

Schwedt, T. J., Dodick, W. D.: Advanced Neuroimaging of Migraine. Review in: Lancet Neurology 8(6), S. 560–568, Juni 2009.

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/1005451.