

H. Göbel · Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzlinik, Kiel

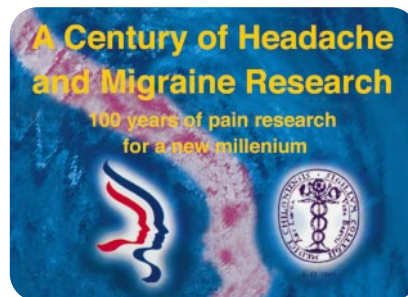
# Bericht zum Symposium aus Anlass des 70. Geburtstages von Prof. Soyka

## 12. November 1999 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Zu Ehren von Prof. Soyka fand aus Anlass seines 70. Geburtstages am 12. November 1999 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel ein internationales Symposium mit dem Titel „A Century of Headache and Migraine Research – 100 Years of Pain Research for a new Millenium“ statt. Weggefährten von Prof. Soyka und herausragende internationale Vertreter der Kopfschmerzforschung beleuchteten die verschiedenen Höhepunkte der Kopfschmerz- und Migräneforschung des 20. Jahrhunderts und übermittelten Prof. Soyka ihre persönlichen Glückwünsche zu seinem 70. Geburtstag.

Das Symposium unter der Schirmherrschaft von Ministerpräsidentin Heide Simonis wurde von Prof. Deutschl, Klinik für Neurologie, und Prof. Göbel, Schmerzlinik Kiel, organisiert und fand unter deren Vorsitz statt (Abb. 1). Die Veranstaltung wurde durch eine Laudatio von Prof. Dr. Göbel, Kiel, und durch Grußadressen der Ministerpräsidentin von Schleswig-Holstein, Heide Simonis, des Rektors der Universität Kiel und des Dekans der Medizinischen Fakultät der Universität Kiel eingeleitet. Es schlossen sich folgende Grußadressen an:

- des Vorsitzenden der AOK-Schleswig-Holstein, P. Buschmann,



- der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, vertreten durch Prof. Dr. H.C. Diener (Essen),
- der International Headache Society, vertreten durch deren Präsidenten Prof. Dr. J. Schoenen (Liegé, Belgien),
- der European Headache Federation, vertreten durch deren Präsidenten Prof. Dr. W.D. Gerber (Kiel),
- der Deutschen interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie, vertreten durch deren Präsidenten Prof. Dr. J. Wawersik (Kiel),
- der Sertürner Gesellschaft, vertreten durch deren Präsidenten Prof. Dr. M. Zenz (Bochum),
- der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, vertreten durch deren langjährigen früheren Präsidenten Prof. Dr. M. Zimmermann (Heidelberg),
- des Schmerztherapeutischen Kolloquiums, vertreten durch dessen langjähriges Vorstandsmitglied Dr. D. Jungck (Hamburg)
- und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, vertreten durch deren Präsidenten Dr. V. Pfaffenrath (München).

### Epidemiologie und sozio-ökonomische Konsequenzen von Kopfschmerzen

Die Leiterin der International Headache Society, A. MacGregor, London, leitete durch einen Überblick zur Epidemiologie und den sozioökonomischen Konsequenzen von Kopfschmerzen den wissenschaftlichen Teil des Symposiums ein. In ihrem Vortrag skizzierte sie zunächst die traditionelle Versorgung von Kopfschmerzpatienten. Sie zeigte, dass in den verschiedenen Ländern der Erde eine nahezu gleiche Kopfschmerzhäufigkeit besteht. Rund 70–80% der Bevölkerung ist von Kopfschmerzen betroffen. Die Migräne tritt bei den Betroffenen an 34 Tagen pro Jahr auf, der Kopfschmerz vom Spannungstyp an rund 35 Tagen pro Jahr. Rund 3% der Bevölkerung leidet täglich unter Kopfschmerzen. 38% der Kopfschmerzpatienten haben trotz erheblicher Beeinträchtigung durch ihre Kopfschmerzen bisher noch keinen Arzt aufgesucht. Insbesondere jugendliche Patienten konsultieren einen Arzt nur sehr selten. Erst nach vielen langen Jahren des Leidens wird professionelle Hilfe in Anspruch genommen. Hauptproblem für dieses zögerliche Gesundheitsverhalten ist, dass die professionelle Medizin von großen Teilen der Bevölkerung nicht als Ansprechpartner für die Kopfschmerztherapie angesehen wird.

#### Prof. Dr. H. Göbel

Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzlinik Kiel, in Kooperation mit der Universität Kiel, Heikendorfer Weg 9–27, 24149 Kiel  
e-mail: Kiel@Schmerzlinik.de



Abb. 1 ▲ Die Referenten des internationalen akademischen Galasymposiums. Von rechts nach links: Prof. Dr. Jean Schoenen (Universität Liegé, Belgien), Prof. Dr. Hans-Rüdi Isler (Universität Zürich, Schweiz), Prof. Patrick P.A. Humphrey (Universität Cambridge, U.K.), Prof. Peer Telft-Hansen (Universität Kopenhagen, Dänemark), Prof. Dr. Hans-Christoph Diener (Universität Essen, Deutschland), Prof. Dr. Pramond Saxena (Universität Rotterdam, Niederlande), Prof. Dr. Dieter Soyka (Universität Kiel, Deutschland), Dr. Anne MacGregor (City of London Migraine Clinic, London, U.K.), Dr. Frank Clifford-Rose (London Neurological Centre, London, U.K.), Prof. Dr. Hartmut Göbel (Universität Kiel, Deutschland).

**„Die sozio-ökonomischen Konsequenzen der mangelhaften Versorgung von Kopfschmerzpatienten sind enorm.“**

Die sozio-ökonomischen Konsequenzen der mangelhaften Versorgung von Kopfschmerzpatienten sind enorm. So gehen allein 270 Tage aufgrund der Migräne pro 1000 Arbeitnehmer pro Jahr verloren. Der Kopfschmerz vom Spannungstyp ist für 920 Arbeitsunfähigkeitstage unter 1000 Arbeitnehmern pro Jahr verantwortlich. Aufgrund von Berechnungen der europäischen Gemeinschaft sind Kopfschmerzerkrankungen nach der senilen Demenz und dem Schlaganfall die teuersten neurologischen Erkrankungen. MacGregor folgerte aufgrund dieser Zahlen, dass eine organisierte und strukturierte Kopfschmerzbehandlung in Europa dringlich etabliert werden muss. Eine speziell organisierte Kopfschmerztherapie ist insbesondere dann notwendig, wenn die Diagnose zweifelhaft ist oder bisherige Behandlungsversuche kein befriedigendes Therapieergebnis erbracht haben. Auch ein Medikamentenübergebrauch erfordert eine spezielle organisierte Schmerztherapie. Ebenfalls trifft dies für zusätzliche Komorbi-

ditätsfaktoren, wie zum Beispiel Depression oder Bluthochdruck zu.

MacGregor führte verschiedene Beispiele auf, wie durch eine speziell organisierte Kopfschmerzbehandlung sowohl der Leidensdruck für die Betroffenen als auch die Kosten für das Gesundheitswesen reduziert werden können. So berichtete sie, dass durch die gemeinschaftliche Aktion der Universität Kiel, der AOK Schleswig-Holstein und der Howaldtswerke Deutsche Werft AG sich eine deutliche Verbesserung der Befindlichkeit der betroffenen Werftarbeiter und deren Familienangehörigen erzielen ließ. Durch spezifische Information der Betroffenen, durch Weiterbildungsmaßnahmen für Ärzte und Apotheker, sowie durch eine spezielle Behandlung der betroffenen Kopfschmerzpatienten konnte eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten, eine deutliche Reduktion der Kopfschmerzintensität und der Häufigkeit der Kopfschmerzattacken sowie der Arztbesuche erzielt werden. Es stellte sich eine Reduktion der Arbeitsunfähigkeitstage um 20% ein.

**„Das moderne Wissen zur Kopfschmerztherapie muss für die Bevölkerung verfügbar gemacht werden.“**

Nach den Ausführungen der Referentin ist das moderne Wissen zur Schmerzbehandlung insbesondere auf dem Gebiet der Kopfschmerztherapie außerordentlich groß und effektiv. Erforderlich ist jedoch, dass es für die Bevölkerung verfügbar gemacht wird und damit zu einer deutlichen Reduktion des Leidensdruckes der betroffenen Patienten und der Kosten für die Gesellschaft beitragen kann.

**Historische Entwicklung der modernen Migräne- und Kopfschmerzforschung**

H.-R. Isler berichtete über die historische Entwicklung der modernen Migränetherapie und der Kopfschmerzforschung. Die Migräne ist keine moderne Erkrankung, sondern sie quält seit frühester Zeit. Entsprechend haben sich die Menschen schon immer Gedanken gemacht, wie dieser Kopfschmerz entstehen könnte und wie aufgrund der pathophysiologischen Konzepte eine bestmögliche Therapie zu gestalten sei.

**Böswillige Geister.** Zu Zeiten der Sumerer, der Babylonier und der Assyrer wurde der Kopfschmerz als Werk böswilliger Geister angesehen. Innerhalb dieser spirituellen Konzepte finden sich Hinweise zu einseitig auftretenden Kopfschmerzen vorwiegend von Priestern auf Papyrusrollen niedergeschrieben, meist in Form von Gebeten und Sprüchen. Kopfschmerzleidende waren gehalten, zu Gott Horus zu beten, von dem man ebenfalls annahm, dass er an einem einseitigen Kopfschmerz litt. Man erbat sich von Horus, mit einem neuen Kopf versehen zu werden. In diesen alten Vorstellungen zeigt sich, dass die Menschen damals offensichtlich mit großem Leidensdruck diese Kopfschmerzerkrankungen ertragen mussten und selbst solche „Ersatzteil-Therapien“ als adäquates Konzept in Betracht zogen.

**Heterocrania.** Die erste Beschreibung einer Migräneattacke wird Aretaios von Kappadokien zugesprochen. In seinen Schriften benutzte er erstmals das Wort Heterocrania. Bereits im 1. Jh. v. Chr. beschrieb er unter diesem Titel einseitigen Kopfschmerz, lokalisiert im Bereich der Schläfen, der Augen oder in

einer Nasenhälfte. Als Begleitsymptome führte er Schwitzen, Übelkeit und galliges Erbrechen an. Aretaios war auch der Arzt, dem zugesprochen wird, sich erstmalig zur Einteilung und Klassifikation von Kopfschmerzen Gedanken gemacht zu haben. Aretaios machte sich auch Gedanken zur Entstehung von Kopfschmerzen. Er nahm an, dass Erkältung und Austrocknen des Körpers wichtige Faktoren zur Genese der Beschwerden seien. Galen von Pergamon führte die Bezeichnung *Hemicrania* als Synonym für das Wort *Heterocrania* im 2. Jh.v. Chr. ein.

**Hildegard von Bingen.** In Europa breitete sich mittlerweile das Christentum aus, und pathogenetische Konzepte zu Kopfschmerzen berücksichtigten entsprechend Gedanken aus der priesterlichen und klösterlichen Welt. Die Texte der Hildegard von Bingen sind dafür ein Beispiel. Hildegard von Bingen soll an einer Migräne gelitten haben, und die Verzerrungen in ihren Schriften werden als Beschreibungen einer visuellen Aura gedeutet. Hildegard von Bingen machte sich auch Gedanken, warum der Kopfschmerz bei der Migräne einseitig auftritt. Sie fand die plausible Erklärung darin, dass bei der Migräne der Kopfschmerz deshalb nur auf der einen Seite auftreten könne, weil es für den Leidenden völlig unmöglich wäre, die Schwere des Kopfschmerzes auf beiden Seiten zu ertragen.

**Säftelehre von Galen.** Eine weitere Quelle von Gedanken zur Migräne entsprang im Mittelalter der Krankheitslehre von Galen. Auf der Basis der Galen'schen Krankheitslehre war es zu einer effektiven Therapie erforderlich, regelmäßig Gallenflüssigkeit zu säubern bzw. abzuleiten. Man ging davon aus, dass Magen und Darm von Gallenflüssigkeit überschwemmt seien. Die entsprechende therapeutische Konsequenz waren Einläufe oder Brechmittel zum Ausleiten der übermäßigen Gallensäfte. Die Einführung der ernährungsbedingten Ursache von Migräne liegt ebenfalls in der Säftelehre. Man nahm an, dass durch das Essen Galle in den Magen ziehe. Entsprechend musste fettreiches Essen vermieden werden. Im Mittelalter wurde die Krankheitslehre von Galen zu einem komplexen pathogenetischen System der verschiedenen

Krankheiten aufgebaut. Galen ging davon aus, dass die Körpervorgänge durch vier Körpersäfte gesteuert seien, das Blut, die gelbe und die schwarze Galle, sowie die Lymphe (Schleim). Diese vier Säfte würden auch die vier Temperamente bedingen, welche er in Sanguiniker, Choliker, Melancholiker und Phlegmatiker einteilte. Somit war ein Konzept gegeben, das sowohl körperliche als auch psychische Mechanismen aufeinander bezog. Die Entstehung der Migräne erklärte Galen als Folge einer übermäßigen, aggressiven gelben Galle.

**Hemicrania Insultus.** Die erste Beschreibung einer Migräne mit Aura wurde durch Charles Le Pois zu Beginn des 17. Jahrhunderts gegeben. Dieser Autor klagte selbst über Migräne und beschrieb seine eigenen Symptome. Er litt an einer Migräne mit Aura mit mehreren konsekutiven, neurologischen fokalen Ausfällen, zunächst Schwindel, dann Parästhesien der linken Hand, die sich allmählich vom Kleinfinger zu den anderen Fingern ausbreiteten und dann den Unterarm hinaufzogen. Anschließend stellten sich linksseitiger Kopfschmerz und Erbrechen ein. Entsprechend nannte er diese Kopfschmerzattacke „*Hemicrania Insultus*.“ Weitere Autoren seiner Zeit fügten exakte phänomenologische Beschreibungen der verschiedenen Migränesubformen hinzu.

**Vasokonstriktion.** In der Dissertation von Vater aus dem Jahre 1723 wurde erstmalig eine exakte Beschreibung einer visuellen Migräneaura angegeben. Eine exakte Beschreibung der verschiedenen Verläufe verschiedener Kopfschmerzformen findet sich erstmalig bei Thomas Willis im Jahre 1672. In diesem ersten Lehrbuch der Neurologie wurden die verschiedenen Phasen der Migräneattacke bereits beschrieben, Hunger als Vorwarnsymptom der Migräneattacke wurde angegeben, und auch die verschiedenen Bedingungen der Migräneaura wurden titulierte. Auch pathogenetische Konzepte mit Vasokonstriktion und Vasodilatation als Mechanismen der verschiedenen Migräneattacken wurden bereits in ihren Grundzügen beschrieben. Entsprechend wurde bereits Koffein als eine Therapiemöglichkeit bei Migräne genannt. Damit war

erstmalig eine direkte vasokonstriktorische Einflussnahme in die Migränetherapie eingeführt.

**Weißer vs. rote Migräne.** Emil Du Bois-Reymond formulierte im Jahre 1860 die Hypothese, dass die Migräne durch eine Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems bedingt sei. Der Hintergrund für diese Hypothese war, dass er selbst an Migräne litt und während der Attacke ein ausgesprochen fahles, weißes Gesicht hatte. Sein Zeitgenosse W. Möllendorf dagegen beschrieb eine rote Migräne im Jahre 1867 und formulierte eine gefäßparalytische Ursache. Bereits zu dieser Zeit wurden Ergotalkaloide zur Therapie dieser roten Migräne mit Erfolg eingesetzt, entsprechend ergab sich ex juvantibus ein Argument für die Ätiologie der angioparalytischen Genese. Mit diesen Hypothesen war die Ideengeschichte für die Genese der Migräne bis in unsere Zeit gebahnt.

**Nerventurm.** Die zweite wichtige Hypothese wurde von Edward Liveing im Jahre 1873 formuliert. In seinem Buch über Migräne gab er als Ätiologie der Erkrankung einen Nerventurm an. Damit wurde eine Verursachung der Migräne ganz analog zur Genese der Epilepsie gesehen. Neben den präzisen Beschreibungen im 19. Jahrhundert wurde auch eine Großzahl unterschiedlicher pathogenetischer Konzepte propagiert. Häufig basierten diese Konzepte auf vordergründigen, monokausalen, biologischen Mechanismen, oft waren sie jedoch auch mit emotionalen und moralischen Bedingungen vermischt. So machte man Masturbation oder schlechten erblichen Einfluss, eine Selbstvergiftung oder Infektionsherde für die Migräne verantwortlich. Darüber hinaus wurden ein übermäßiger Blutandrang im Gehirn, eine Entzündung der Augen oder eine Vergrößerung der Hypophysen als Migräneursachen beschrieben. Liveing 1873 beschreibt zu seiner Zeit vier Haupttheorien der Migräneentstehung:

- die Lehre vom galligen Ursprung.
- sympathische und exzentrische Theorien,
- Theorien eines vaskulären Ursprungs, zerebrale arterielle Hyperämie, passive venöse Hirnstauung, Hypothesen zu vasomotorischen Prozessen und
- die Theorie der Nervengewitter.

**Chaos im Gehirn.** In diesen Theorien von Liveing sind praktisch alle Meilensteine der Ideengeschichte zur Genese der Migräne subsumiert. Auch die heutigen Konzepte zur Pathophysiologie der Migräne sind in ihr enthalten. Liveing selbst favorisierte eine neurogene Migränetheorie. Er führt aus, dass nicht eine Störung oder Irregularität der Blutzirkulation die grundlegende Bedingung für Migränekopfschmerz sei, sondern eine Erkrankung des Nervensystems selbst. Aufgrund dieser Erkrankung käme es zu einer kontinuierlichen Akkumulation von Reizen und schließlich zu einer Entladung von Nervenkraft, ähnlich einem Gewitter. In seiner Theorie nimmt er dabei Konzepte der Chaosforschung unseres Jahrhunderts vorweg und beschreibt das Nervensystem als ein komplexes System, in dem durch mannigfaltige Einflüsse eine Instabilität in einem gewissen funktionellen Bereich entsteht, die zu einem Zusammenbruch des Gleichgewichts der Kräfte führt und entsprechend paroxysmale Erkrankungsausbrüche bedingt. Aufgrund der mannigfaltigen Einwirkungsmöglichkeiten im Kosmos des Gehirns kann jeglicher Einfluss zum Chaos einer Migräneattacke führen. Jegliche erregende Wirkung kann in ihrer Summation zur Migräneattacke hinleiten. Die Migräne selbst ist dann die Reaktion des Gehirns als Destabilisierung bzw. Restabilisierung des neuronalen Kosmos. Die Migräne besitzt damit die Funktion einer Entladung, ähnlich wie Blitz, Donner und Regen bei einem Gewitter. Die physiologische Reaktion der Migräne ist damit vergleichbar einer Niesreaktion bei übermäßiger Reizung der Nasenschleimhaut oder einer orgasmischen Entladung bei sexueller Reizung. Als anatomisches Substrat dieser Entladung sieht Liveing das Mittelhirn und den Hirnstamm an. Hier werden insbesondere die sensorischen Ganglien, vom Sehhügel bis zum Magnuskern, als Substrate der Migräneattacke vermutet.

**Status migraenosus.** Der deutsche Neurologe P.J. Moebius nahm eine degenerative Störung als Ursache der Migräne an. Entsprechend sah er auch wenig Ansätze für eine effektive Therapie. Auch Moebius vermutete eine Verwandtschaft zwischen der Migräne und der Epilepsie, und entsprechend prägte er den Be-

griff „Status migraenosus“ in Analogie zum Begriff Status epilepticus.

### Entwicklung der modernen Migränerforschung

Clifford-Rose, London, stellte die Entwicklung der modernen Migränerforschung und Migränetherapie im 20. Jahrhundert dar. Eine erste systematische Beobachtung zur Wirksamkeit von Ergotalkaloiden bei Migräne wurde durch Meyer im Jahre 1926 in Zürich durchgeführt. Ergotalkaloide wurden sporadisch schon bereits seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts bei Migräneattacken eingesetzt. Die Einführung von Ergotamin in die klinische Praxis war nach Entwicklung der chemischen Synthese durch Arthur Stoll möglich und eine systematische klinische Erprobung könnte somit erfolgen. Eine erste quasi plazebokontrollierte Studie wurde durch Trautmann in Deutschland im Jahre 1928 durchgeführt. Die erste richtige, klinische, experimentelle Migränestudie war die der Schmerzforscher John Graham und Harald G. Wolff. Im Jahre 1937 zeigten sie, dass es bei Gabe von Ergotamin parallel zur vasokonstriktorischen Wirksamkeit mit Anstieg des systemischen Blutdrucks zu einer Reduktion der Migränekopfschmerzen kommt. In diesem Experiment war es erstmals gelungen, Kopfschmerzen systematisch im Labor zu untersuchen und exakte Daten zur Pathophysiologie von Kopfschmerzen zu erheben.

**Erste Klassifikation für Kopfschmerzen.** Gleichzeitig konnten die Autoren erstmalig zeigen, wie man entsprechende Daten komplett fehlinterpretieren kann, eine Situation, die auch in heutiger Zeit bei Kopfschmerzstudien nach wie vor zum Alltag gehört. Die beobachteten erhöhten Pulsationsamplituden wurden als Vasodilatation interpretiert, die für den Migränekopfschmerz verantwortlich gemacht wurde. Neben den klinischen Untersuchungen konstruierten Wolff und seine Mitarbeiter auch Geräte zur experimentellen Schmerzinduktion und ermöglichten damit auch eine systematische Analyse von Schmerzmechanismen im psychophysischen Experiment. Auf Initiative von Wolff wurde zudem das „Ad hoc-Committee on Classification of Headache“ gegründet,

das im Jahre 1962 erstmalig ein Klassifikationssystem für Kopfschmerzen publizierte. Wolff war ein ausgesprochen engagierter Schmerzforscher. Entsprechend verteidigte er sehr wortstark seine Ansichten. In der Literatur finden sich Kontroversen mit anderen Schmerzforschern seiner Zeit. So lehnte z.B. Beecher von der Harvard-University die Methoden von Wolff im Bereich der experimentellen Schmerzforschung vehement ab. Die Schüler von Wolff und von Beecher führten in den weiteren Jahren diese Kontroversen fort. Es zeigte sich exemplarisch, dass manchmal nicht gute Experimente und wissenschaftlich schlüssige Beweise für die pathophysiologischen und therapeutischen Konzepte entscheidend sind, sondern vielmehr die Position der jeweiligen Autoren. Auch heute noch ist Realität, dass Therapieschemata bei Kopfschmerzen in den verschiedenen Ländern zum Teil komplett kontrovers sind. Schon zu Zeiten von Graham zeigte sich, dass der häufige Einsatz von Ergotalkaloiden einen täglichen Kopfschmerz bedingt, der sich gegenüber jeglicher therapeutischer Maßnahme resistent zeigt. Entsprechend wurden im angloamerikanischen Bereich die Ergotalkaloide als Kopfschmerzmedikamente eliminiert und verschiedene Kombinationsanalgetika kreiert. Umgekehrt wurde im deutschsprachigen Raum im Einsatz von Ergotalkaloiden eine gute Substitution für Kombinationsanalgetika gesehen, von denen man erkannt hatte, dass sie bei täglichem Einsatz ebenfalls zu chronischen Kopfschmerzproblemen führen können.

### Neuronale Kopfschmerzmechanismen

Der Präsident der International Headache Society, J. Schoenen, Liege (Belgien), berichtete über die Entdeckung der neuronalen Kopfschmerzmechanismen. Aufgrund des anfallsweisen Auftretens und der fokalen neurologischen Störungen bei der Migräne wurden immer enge pathophysiologische Verbindungen zu den Epilepsien vermutet. Deshalb wurden intensive elektroenzephalographische Untersuchungen bei Migränepatienten durchgeführt. Im Standard-EEG wurden eine Reihe von EEG-Anomalitäten im Zusammenhang mit Migräne beschrieben, darunter slow-

wave-Dysrhythmien, fokale Anomalien und Krampfmuster. In den zahlreichen Berichten gibt es unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit und zur Verteilung sowie zur Bedeutung dieser Befunde. Fazit aus all diesen Untersuchungen ist jedoch, dass keine der Standard-EEG-Ableitungen in der Lage ist, irgendeine spezifische EEG-Anomalie für die Migräne darzulegen.

**„Standard-EEG-Ableitungen sind nicht in der Lage, spezifische EEG-Veränderungen bei Migräne darzulegen.“**

**EEG-Mapping.** Bedeutsame Befunde lassen sich erwartungsgemäß während einer akuten Migräneaura beobachten. Am häufigsten treten dabei fokale EEG-Aktivitätsverlangsamungen auf. Diese Befunde sind mit der Annahme kongruent, dass eine fokale zerebrale Funktionsstörung besteht. Allerdings finden sich solche Auffälligkeiten nur bei ca. 20% der Patienten, also bei 80% sind keine Auffälligkeiten aufzudecken. Durch die Einführung von Computertechnik in die EEG-Ableitung ist es möglich, über das Standard-EEG hinaus eine Spektralanalyse der EEG-Ableitungen und zudem auch eine topographische EEG-Kartographierung (Mapping) vorzunehmen. Diese Methoden erlauben kontinuierliche Vergleiche der EEG-Aktivität in den unterschiedlichen Regionen des Gehirns. Einige Befunde sprechen dafür, dass bei Migränepatienten während des migränefreien Intervalls eine erhöhte Asymmetrie der Alpha-Aktivität besteht. Diese Asymmetrie soll bei der Migräne mit Aura besonders ausgeprägt sein. Interessanterweise gibt es auch Hinweise dafür, dass bei Gesunden die Alpha-Aktivität in der rechten Hemisphäre überwiegt, während bei der Migräne mit Aura die linke Hemisphäre überwiegende Alpha-Aktivität generiert. Darüber hinaus soll drei Tage vor Beginn der Migräneattacke die Asymmetrie besonders stark ausgeprägt sein. Innerhalb der Migräneattacke soll bei einer Migräne mit Aura eine bedeutsame Reduktion der Alpha-Aktivität bis zu 50% beobachtbar sein. Die Reduktion der Aktivität soll dabei auf der Seite eintreten, auf der die Kopfschmerzen lokalisiert sind. Im Migräneintervall soll bei

Migränepatienten desweiteren eine erhöhte Aktivität langsamer Wellen, insbesondere der Theta-Wellen, bestehen. All diese EEG-Befunde belegen Veränderungen der zerebralen kortikalen Aktivität. Die Veränderungen der elektrischen kortikalen Aktivität basieren am wahrscheinlichsten auf veränderten metabolischen Bedingungen während der Migräneattacke. Möglicherweise spielt auch hier die Erregung des NMDA-Rezeptors durch exzitatorische Aminosäuren eine wesentliche Rolle.

**Photic driving-Effekt.** Bei Ableitung des EEGs während Flackerlichtstimulation mit einer Flackerfrequenz von mehr als 20 Hertz kann die sogenannte H-Antwort als photic driving-Effekt beobachtet werden. Da dieser Effekt bei über 90% der Migränepatienten auftreten kann, wurde eine große Spezifität dieses Effektes für die Migräne angenommen. Allerdings zeigt sich auch bei Gesunden bei einem hohen Prozentsatz der photic driving-Effekt. Diagnostisch-praktische Bedeutung hat diese Untersuchung deshalb nicht. Der Effekt weist darauf hin, dass bei Migränepatienten ein verändertes Habitationsverhalten bei wiederholter Reizapplikation vorliegt.

**Evozierte Potentiale.** In zahlreichen Studien wurde nach Veränderungen der visuell evozierten Potentiale (VEP) bei Migränepatienten gefahndet. Dabei wurden extrem widersprüchliche Ergebnisse gefunden. Ein Teil der Untersuchungen findet bedeutsame Hinweise auf Veränderungen der VEP, insbesondere bei Blitzlichtstimulation, wie z.B. Amplitudenerhöhungen sowie Verlängerung der Latenzen der P<sub>3</sub> und der N<sub>3</sub>. Bei Schachbrettmusterstimulation zeigen sich weniger deutliche Veränderungen. Auch sollen sich die Veränderungen bei Therapie mit Betablockern normalisieren. Auch bei Untersuchung der akustisch evozierten Potentiale gibt es sehr unterschiedliche Befunde. Einige Gruppen berichten, dass es im Zusammenhang mit Migräne Auffälligkeiten geben soll, andere bestätigen diese Befunde nicht. Die Untersuchung von akustisch evozierten Potentialen kann im Einzelfall keinerlei Hinweise für die Diagnose einer Migräne ergeben.

**Überregbarkeit des ZNS.** Besonders wirkungsvolle Auslöser von Migräne-

attacken sind plötzliche Veränderungen des normalen Lebensrhythmus. Es scheint so, als ob diese Veränderungen eine kurzzeitige Störung des normalen Informationsflusses bewirken. Schoenen konnte diese besondere Bereitschaft zu einer veränderten Reizverarbeitung durch Labormessungen im Jahre 1984 sichtbar machen. Es handelt sich dabei um eine spezielle Ableitung der Hirnströme, eine Elektro-Enzephalographie (EEG), während der die Patienten auf bestimmte Reize achten und reagieren müssen. Die Veränderungen im EEG während dieser Aufgabenstellung werden Contingente Negative Variation (CNV) genannt. Mit dieser Methode konnte Schoenen erstmals zeigen, dass das Gehirn von Migränepatienten anders auf Reiz-Reaktions-Aufgaben reagiert als das Gehirn von Gesunden oder von Menschen mit anderen Kopfschmerztypen. Interessanterweise finden sich diese Unterschiede im kopfschmerzfreen Intervall zwischen den Attacken. Es bestehen zwei Auffälligkeiten:

- Die Spannungsverschiebung ist deutlich größer als bei anderen Menschen.
- Während bei Gesunden die Spannungsverschiebung nach mehreren Messungen zunehmend kleiner wird (=habituiert), bleibt sie bei Migränepatienten hoch.

Andere Autoren konnten diese Ergebnisse bestätigen. Diese Messungen sind ein wichtiger Beleg dafür, dass das Gehirn von Migränepatienten offensichtlich besonders aktiv auf Reize reagiert und dadurch Änderungen der Lebenssituation mit unvorhergesehenen Reizen Migräneattacken auslösen könnten. Während bei gesunden Menschen die Aufmerksamkeit bei mehrmaliger Reizwiederholung mehr und mehr nachlässt, bleibt das Gehirn des Migränepatienten in maximaler Bereitschaft.

Die neurophysiologischen Untersuchungen belegen übereinstimmend, dass bei Migränepatienten eine Übererregbarkeit des zentralen Nervensystems besteht. Diese Übererregbarkeit äußert sich sowohl bei Applikation von einfachen Reizen als auch bei komplexen Aufgaben wie z.B. bei der Erfassung der ereigniskorrelierten Potentiale. Letztlich müssen jedoch auch diese Daten

offenlassen, ob die erhöhte zerebrale Erregbarkeit dafür Anlaß gibt, erregende Aminosäuren freizusetzen, die die NMDA-Rezeptoren stimulieren, wodurch eine kortikale „spreading depression“ mit der Folge induziert wird, dass eine Hypoperfusion im Kortex generiert wird. Oder aber, ob alles genau umgekehrt ist, dass nämlich aufgrund einer vaskulären Hypoperfusion eine zerebrale Störung generiert wird, die sich durch eine neuronale Übererregbarkeit äußert.

### Vaskuläre Kopfschmerzmechanismen

P. Saxena, Rotterdam (Niederlande), gab in seinem Referat eine Skizze der Entdeckung vaskulärer Kopfschmerzmechanismen. Eine erste bedeutsame Methode zur Bestimmung hämodynamischer Parameter im Zusammenhang mit Kopfschmerz war die Bestimmung der Pulsationsamplitude der A. temporalis superficialis. Diese primitive Methode konnte lediglich die Pulsationsbewegungen des Gefäßes bestimmen, jedoch nicht die Blutflussgeschwindigkeit oder gar den Blutfluss im Gefäß.

**Messung des Blutflusses mit radioaktivem Xenon.** Durch Injektion von radioaktivem Edelgas ( $^{133}\text{Xenon}$ ) in die A. carotis war es erstmalig möglich, zuverlässige Messergebnisse zur Durchblutung von verschiedenen Hirnregionen zu erhalten. Darüber hinaus konnte mit dieser Methode erstmalig die intrazerebrale von der extrazerebralen Durchblutung getrennt untersucht werden. Diese Technik ermöglicht mehrmalige Messwiederholungen, und die Messvorgänge benötigen nur kurze Zeit. Durch zahlreiche Detektoren können bis zu 254 verschiedene Regionen des Gehirns hinsichtlich ihres Blutflusses unterschieden werden. Ein Nachteil ist, dass die A. carotis direkt punktiert werden muss und damit die Methode einen invasiven Eingriff erfordert. Dieser Nachteil kann durch eine weitere Methode, die Inhalation von radioaktivem Xenon, vermieden werden. Dieses Verfahren kennzeichnet sich durch eine besonders einfache Durchführung. Allerdings ist durch die Inhalation des Edelgases eine Differenzierung von intrazerebralem und extrazerebralem Blutfluss nur sehr schwer möglich. Darüber

hinaus ist die räumliche Auflösung durch eine geringe Edelgaskonzentration weniger gut als bei der direkten Punktion der A. carotis.

**SPECT.** Die Single-Photon-Emission-Computerized-Tomographie (SPECT) ermöglicht die Darstellung des regionalen zerebralen Blutflusses durch Inhalation von  $^{133}\text{Xenon}$ . Das Verfahren basiert auf der Erfassung von Gammastrahlen radioaktiver Isotope. Mit dieser Methode ist auch eine dreidimensionale Darstellung des regionalen zerebralen Blutflusses möglich. Das Verfahren erlaubt auch eine wiederholte Durchführung der Messungen. Allerdings ist ebenfalls nachteilig, dass durch die Inhalation die Konzentration von radioaktivem Material im Blut weniger hoch und damit die räumliche Auflösung geringer ist. Durch Gabe von  $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$  kann eine genauere Bestimmung des radioaktiven Blutflusses im Gehirn vollzogen werden. Aus diesem Grunde wird dieses Isotop heute in SPECT-Untersuchungen bevorzugt.

**PET.** Die genaueste Untersuchungsmöglichkeit des regionalen zerebralen Blutflusses und der regionalen zerebralen Stoffwechselforgänge ist derzeit durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) möglich. Diese Methode gilt derzeit als die zuverlässigste und aussagekräftigste Methode zur Bestimmung hämodynamischer Reaktionen im Zentralnervensystem.

**Transkranielle Doppler-Sonographie.** Die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in den basalen Hirngefäßen ist mit der transkraniellen Doppler-Sonographie möglich. Da diese Methode jedoch nur über die Flussgeschwindigkeiten Aussagen treffen kann, nicht jedoch über die absoluten Flussmengen, ist der Einsatz immer an die zusätzliche Bestimmung des regionalen zerebralen Blutflusses gebunden. Andernfalls sind keine sinnvollen Aussagen mit diesem Verfahren möglich.

**MR-Angiographie.** Die Magnet-Resonanz-Angiographie erlaubt es, nicht-invasiv eine Aussage über die Gefäßdurchmesser zu erhalten. Mit der MR-Angiographie können somit in Zukunft weitere Aussagen über vaskuläre Reaktionen bei Migräne erhalten werden. Zur Analyse

von hämodynamischen Veränderungen bei Migräne müssen die verschiedenen Subtypen der Migräne streng unterschieden werden. Dies gilt zunächst für die Migräne mit Aura und für die Migräne ohne Aura. Darüber hinaus müssen die verschiedenen Phasen der jeweiligen Migräneattacken genau betrachtet werden, die kopfschmerzfremde Phase, die Aura-Phase und die Kopfschmerzphase.

### Vaskuläre Störungen – Henne oder Ei?

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die Annahme vertreten, dass eine zerebrale Hypoxie durch die Öffnung arteriovenöser Shunts resultiert. Dabei soll mit Sauerstoff angereichertes Blut aus den Arterien unter Umgehung des Hirngewebes durch diese Kurzschlüsse zwischen den Arterien und Venen direkt in die Vene abfließen. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass verschiedene Medikamente, die in der Lage sind, die Migräneattacke erfolgreich zu kupieren, bedeutsame Effekte auf kraniale arteriovenöse Anastomosen haben. Durch Messung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz ist es möglich, den Einfluss von Substanzen auf diese arteriovenösen Kurzschlüsse zu bestimmen. Durch diese Untersuchung ist es auch möglich, die Wirksamkeit von Medikamenten zur Migränetherapie zu bestimmen. Allerdings gelingt dies nur im Bereich des Karotisstromgebietes, nicht jedoch im Bereich der Arterien der Dura, welche jedoch ebenfalls zahlreiche arteriovenöse Anastomosen aufweisen.

Aufgrund dieser Annahmen basierten die ersten experimentellen Untersuchungen zur Pathophysiologie der Migräne auf einem vaskulären Konzept. Allerdings war es völlig unklar, was eigentlich die vaskulären Veränderungen bedingt oder auslöst, wenn sie denn nun die Ursache der Kopfschmerzen und der neurologischen fokalen Symptome seien. Die Ursache der vaskulären Veränderungen sah man in neuronalen Bedingungen. Für diese Annahme waren ebenfalls mehrere Gedankenschritte erforderlich:

- Die Migräne zeigt ein anfallsweises Auftreten, ähnlich wie bestimmte andere durch neuronale Veränderungen bedingte Krankheiten, insbesondere die Epilepsien.

- Die charakteristische kontinuierliche Ausbreitung, die Migration der fokalen neurologischen Störungen bei der Migräne mit Aura tritt bei keiner anderen zerebralen Gefäßstörung auf.
- Die Geschwindigkeit, mit der diese Störungen sich ausbreiten und wieder zurückbilden, lässt annehmen, dass sich korrespondierend eine kortikale neuronale Störung allmählich ausbreitet, bedingt durch eine Störung der kortikalen Nervenzellfunktion.

Es besteht also die Annahme einer Kausalkette, nach der sich zuerst eine neuronale Störung ausbreitet. Daraus resultiert eine vaskuläre Störung, die ihrerseits eine weitere neuronale Störung und Kopfschmerz hervorruft.

**„Die Trennung in eine neuronale und vaskuläre Pathogenese konnte keine neuen Erkenntnisse bringen.“**

Die Dichotomisierung in ein rein vaskuläres und ein rein neuronales pathogenetisches Konzept hat bisher nicht zu größeren Erkenntnissen geführt. Es erscheint naheliegend, dass vaskuläre Störungen unmittelbar zu neuronalen Funktionsstörungen führen. Umgekehrt ist es ebenso naheliegend, dass die gestörte Nervenzellfunktion zu einer Regulationsstörung im Zentralnervensystem führt und damit reaktiv vaskuläre Besonderheiten bedingt. Von besonderer Bedeutung ist jedoch, dass bei der Migräne ohne Aura bisher keine bedeutsamen Auffälligkeiten des regionalen zerebralen Blutflusses aufgedeckt wurden. Allein diese Tatsache weist darauf hin, dass die hämodynamischen Veränderungen im Zusammenhang mit Kopfschmerz eher ein Epiphänomen darstellen. Anders scheint es jedoch bei der Generierung der Migräneaura zu sein.

**Moderne bildgebende Befunde bei Migräne**

H.-C. Diener, Essen, berichtete über die Ergebnisse moderner bildgebender Befunde bei der Untersuchung von Migränemechanismen. Zur Erfassung von Blutflussveränderungen während der Kopfschmerzphase einer Migräne ohne Aura untersuchte der Kopenhagener Neurologe J. Olesen Patienten, bei de-

nen er eine Migräneattacke durch Rotwein oder durch Nahrungsmittel trig- gerte. So war es ihm möglich, unter kontrollierten Bedingungen zu ver- schiedenen Phasen vor, zu Beginn und während der Migräneattacke den regio- nalen zerebralen Blutfluss zu bestim- men. In keinem der Zeitabschnitte zeig- ten sich Veränderungen im regionalen zerebralen Blutfluss. Dies belegt die ge- ringe Bedeutung von Blutflussverände- rungen für die Genese des Migräne- kopfschmerzes. Selbst bei maximaler Attackenintensität auf der Höhe der At- tacke zeigten sich keine Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses.

In weiteren Untersuchungen wur- den Patienten mit einer Migräne ohne Aura auch mit der <sup>133</sup>Xenon Inhalati- onsmethode und SPECT während der Attacke untersucht. Auch hier zeigte sich keine Hypo- oder Hyperperfusion während der Kopfschmerzphase im Vergleich zum Intervall, und es konnten auch keine Veränderungen des zerebra- len Blutflusses in Abhängigkeit von der Kopfschmerzlokalisierung aufgedeckt werden, weder im Bereich der kortika- len Strukturen noch in tieferen Hirn- strukturen. Nur tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant, zeigte sich eine globale Erhöhung des zerebralen Blutflusses. Bei der Untersuchung mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigten sich ebenfalls keine Ver- änderungen bei der Migräne ohne Aura hinsichtlich des regionalen zerebralen Blutflusses.

Bei neueren Untersuchungen der Arbeitsgruppe von H.C. Diener, die ebenso mit der Positronen-Emissions- Tomographie durchgeführt wurden, zeigten sich bei Migräne ohne Aura kei- ne Änderungen des regionalen zerebra- len Blutflusses während der Attacke im Vergleich zum Migräneintervall. Auch nach Gabe von Sumatriptan war kein Unterschied im regionalen zerebralen Blutfluss festzustellen. Bei Subtraktion der gemittelten Daten während der Mi- gräneattacke von denen im Migränein- tervall zeigt sich ein signifikanter Akti- vitätsanstieg bei der Migräne ohne Aura im Cingulum und im visuellen As- soziationskortex. Darüber hinaus fin- det sich auch ein weiterer Aktivitäts- herd im Bereich des periaquaduktalen Graus und den Nucleii raphe im Hirn- stamm. Mit diesen weltweit aufsehens- erregenden Befunden konnte die Ar-

beitsgruppe von H.C. Diener erstmals die Aktivierung von verschiedenen Hirnarealen in der Generierung der Migräneattacke bildlich darstellen.

**Aspirin in der Kopfschmerztherapie**

P. Telft-Hansen, Kopenhagen (Däne- mark), referierte über die Entwicklung von Aspirin und anderer Salicylate in der Kopfschmerztherapie. Die Acetylsali- cylsäure ist weltweit das am häufigsten bei Migräne und anderen Kopfschmer- zen eingesetzte Medikament. Es ist Ärz- ten und Patienten gleichermaßen ver- traut und geradezu im letzten Jahrhun- dert ein Synonym für einen Wirkstoff gegen Kopfschmerzen und Migräne ge- worden. Es ist der mit Abstand am be- sten untersuchte, am meisten verwandte und auch der kostengünstige Wirkstoff in der Kopfschmerztherapie. Die Ent- wicklung durch den deutschen Forscher Felix Hofmann in den Entwicklungsla- bors von Bayer liegt nun mittlerweile schon mehr als 100 Jahre zurück. Durch Aspirin wurde erstmals eine Substanz verfügbare, die gezielt gegen Kopf- schmerzen und Migräne eingesetzt wer- den konnte. Folgende Erklärungen zum analgetischen Wirkmechanismus von Acetylsalicylsäure liegen vor:

- Hemmung der Freisetzung von Serotin und Histamin aus den Mastzellen,
- antagonistische Verdrängung von Ki- ninen,
- Blockierung von peripheren Nozi- zeptoren,
- Verhinderung der Sensitivierung von Nozizeptoren,
- Hemmung der Prostaglandinsynthe- se und
- Reduktion der Zellmembranpermea- bilität.

**„Im letzten Jahrhundert ist Aspirin zu einem Synonym für Kopfschmerztherapie geworden.“**

Alle diese Wirkmechanismen beziehen sich auf periphere Vorgänge, weshalb Acetylsalicylsäure in der Vergangenheit als peripheres Analgetikum bezeichnet wurde. Aus neueren Tierversuchen er- geben sich jedoch eindeutige Hinweise auf zentrale antinozizeptive Mechanis- men von Acetylsalicylsäure. Mittlerwei-

le konnte auch am Menschen der Nachweis erbracht werden, dass Acetylsalicylsäure über serotoninerge Mechanismen antinozizeptive Hirnstammreflex-tätigkeiten aktiviert. Die Acetylsalicylsäure lässt sich oral, rektal oder auch intravenös applizieren. Bei oraler Applikationsweise sollte bevorzugt die Brauselösung eingesetzt werden, da nur durch diese eine sichere und schnelle Resorption gewährleistet ist. Die Einzeldosis beträgt 500 mg bis 1500 mg. Telft-Hansen stellt umfangreiche klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz vor.

### Nichtsteroidale Antirheumatika bei Migräne

Zum Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika bei Migräne liegen vergleichsweise nur wenige kontrollierte Studien vor. Als analgetisches Wirkungsprinzip wird für alle nichtsteroidalen Antirheumatika die Hemmung der Prostaglandinsynthese auf Grund reversibler Bindung an die Cyclooxygenase diskutiert. Die Nebenwirkungen entsprechen im wesentlichen denen, die für die Acetylsalicylsäure beschrieben wurden. Naproxen und Naproxen-Natrium können oral und rektal appliziert werden. Therapeutische Serumspiegel werden nach ca. 30 Minuten, der maximale Serumspiegel nach 2 Stunden erreicht. Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 15 Stunden. Zur Migränekupierung haben sich Dosen zwischen 750 mg und 1100 mg als wirksam erwiesen. Auch Dolfenaminsäure scheint in einer Dosierung von 200 mg per os für die Attakenkupierung geeignet zu sein. Ibuprofen ist im wesentlichen der Acetylsalicylsäure vergleichbar, zeigt allerdings weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. Diese Substanz zeigt eine schnelle Anflutung im Plasma und ist nach neueren Studien in Form eines Saftes insbesondere für Kinder eine mögliche Alternative in der Kopfschmerz- und Migränetherapie.

### Triptane

P. Humphrey, Cambridge, stellte die Entwicklung der Triptane durch sein Forscherteam dar. Humphrey entwickelte in den Labors von Glaxo das

erste spezifische Migränemedikament für die Behandlung schwerer Migräneattacken, das Sumatriptan. Er schuf damit auch die Voraussetzungen für die Schaffung einer völlig neuen Substanzfamilie, die Triptane. Er hat durch seine Arbeiten die Behandlung schwerer Migräneattacken im 20. Jahrhundert wie kein anderer Migräneforscher beeinflusst.

Sumatriptan wird als selektiver 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoragonist klassifiziert. Der 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor ist der am weitesten verbreitete Serotoninsubrezeptor im menschlichen Gehirn. Funktionell ist der 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor als Autorezeptor anzusehen, der die Freisetzung von Neurotransmittern wie z.B. Acetylcholin und Serotonin hemmt. Der 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor ist wahrscheinlich auch bei der Freisetzung von vasoaktiven Substanzen involviert und hemmt bei Stimulierung deren Freisetzung im Gefäßsystem. In kranialen Gefäßen befindet sich ein weiterer spezieller Serotoninrezeptor, der sogenannte 5-HT<sub>1like</sub>-Rezeptor, dessen pharmakodynamische Eigenschaften sehr denen des 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor ähneln. Die Stimulierung dieses Rezeptors führt zu einer Kontraktion von Hirnarterien und arterio-venösen Shunts.

Zur Differenzierung von spezifischen 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoragonisten wird Sumatriptan als 5-HT<sub>1like</sub>-Rezeptoragonist klassifiziert. Diese besonderen pharmakodynamischen Eigenschaften sind u.a. dadurch charakterisiert, dass die durch Sumatriptan vermittelte Vasokonstriktion im Bereich der V. saphena des Hundes nicht durch den 5-T<sub>1D</sub>-Rezeptorantagonisten Metergolin blockiert werden kann. Der nicht-selektive Serotoninrezeptorantagonist Metitepine ist andererseits jedoch in der Lage, die Sumatriptanwirkung aufzuheben. In einer weiteren Subdifferenzierung der Serotoninrezeptoren wurde gezeigt, dass sowohl Sumatriptan als auch Metergolin am 5-HT<sub>1Dβ</sub>-Rezeptor als Agonisten wirksam sind und dieser Subrezeptortyp möglicherweise für die Wirksamkeit von Sumatriptan verantwortlich ist. Der 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor kann mittlerweile in weitere Subrezeptoren differenziert werden. Sumatriptan agiert agonistisch an mindestens zwei dieser Subrezeptoren des 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptors, nämlich dem 5-HT<sub>1Dα</sub>- und dem 5-HT<sub>1Dβ</sub>-Rezeptor. Die weitere

Subdifferenzierung der einzelnen Rezeptorsubtypen durch Serotoninrezeptor-Klonierung wird in der Zukunft die genaue Angriffsweise von Sumatriptan näher aufschlüsseln.

### „Sumatriptan blockiert die Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden und Neurotransmittern.“

Nach heutiger Vorstellung blockiert Sumatriptan durch einen präsynaptischen 5-HT<sub>1D</sub>-rezeptoragonistischen Wirkungsangriff die Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden im Bereich der perivaskulären trigeminalen Axone der Dura mater. Die Entzündungsmediatoren CGRP, Substanz P, Neurokinin A und VIP werden freigesetzt, wenn die trigeminovaskuläre Aktivität während der Initialphase der Migräneattacke pathologisch erhöht ist.

Die Folge der Freisetzung dieser Neuropeptide ist die Induktion einer neurogenen Entzündung, die sich durch Gefäßwandquellung, Plasmaextravasation, Vasodilatation und durch eine Störung der Bluthirnschranke im Bereich des entzündeten Gefäßes charakterisiert.

Sowohl bei tierexperimenteller Auslösung einer neurogenen Entzündung als auch während des klinischen Migräneattackenverlaufes lässt sich eine erhöhte Konzentration von CGRP im kranialen Gefäßsystem beobachten. Die erfolgreiche Behandlung von Migräneattacken geht mit einer signifikanten Reduktion des CGRP-Spiegels einher. Eine entscheidende Wirkung von Sumatriptan ist somit die Blockierung der Freisetzung von Neuropeptiden und Neurotransmittern, die in der Lage sind, eine lokale neurogene Entzündung an kranialen Gefäßen auszulösen.

Durch die Ausführungen wurden von den Referenten die herausragenden Leistungen und der internationale Stellenwert der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und der mit ihr kooperierenden Einrichtungen auf dem Gebiete der Schmerzforschung und Schmerztherapie von den internationalen Gästen unterstrichen. Besonders wurden die Pionierleistungen von Prof. Soyka auf diesem wichtigen medizinischen Wissenschaftsgebiet gewürdigt.