

Befunde funktionell bildgebender Studien bei Migräne

Bildgebende Studien haben unser Verständnis von Hirnfunktionsstörungen bei Migränapatienten erweitert und Erklärungsmodelle für die Entstehung von Migränesymptomen wie Kopfschmerz und Photophobie geliefert. Im Beitrag sind die Ergebnisse wichtig erscheinender Studien zusammengefasst, die das heutige Verständnis der Migränepathophysiologie stark beeinflusst haben.



Till Sprenger



Michaela Andelova

von Till Sprenger, Michaela Andelova

Die Migräne ist eine neurologische Erkrankung mit wiederholten Attacken von mittelstarken bis starken, typischerweise pulsierenden Kopfschmerzen, Licht-, Lärm- und Geruchsempfindlichkeit sowie Übelkeit (1). Die Prävalenz ist hoch, und die Erkrankung hat eine starke genetische Komponente. Initial ist der Verlauf der Migräne meist episodisch, das heisst, Kopfschmerzen treten an weniger als 15 Tagen im Monat auf. Im Verlauf kann jedoch eine Transformation mit einer Kopfwehhäufung im Sinne einer chronischen Migräne entstehen (d. h. 15 oder mehr Tage mit Kopfweh pro Monat). In den letzten zwei Dekaden wurde eine Vielzahl von Studien mit Positronenemissionstomografie (PET) und Magnetresonanztomografie (MRI) bei Migränapatienten durchgeführt. Diese Methoden erlauben Aussagen sowohl über die Hirnstruktur als auch die Funktion. In der Folge möchten wir einige uns wichtig erscheinende Studien zusammenfassen, welche unser heutiges Verständnis der Migränepathophysiologie beeinflusst haben.

Hirnstamm- und Mittelhirnaktivierung bei Migräne

Bereits in den Neunzigerjahren des letzten Jahrhunderts konnte eine wichtige PET-Studie einen erhöhten Blutfluss als Hinweis für eine neuronale Aktivierung im Hirnstamm und in weiteren supratentoriellen Hirnregionen während spontaner Migräneattacken nachweisen (2). Nach Therapie mit Sumatriptan war die Hirnstammaktivierung weiterhin nachweisbar, während die Aktivierungen in den Hemisphären nicht mehr vorhanden waren. Das wurde als Beleg für die kausale Bedeutung der Hirnstammaktivierung gewertet. Weitere PET-Studien sowohl bei spontanen als auch bei experimentell herbeigeführten Migräneattacken führten bezüglich der genannten Hirnstammaktivierung zu ähnlichen Ergebnissen (*Abbildung*), (3,4). Die Aktivierungen im Hirnstamm waren dabei überwiegend ipsilateral zur Kopfschmerzseite (4), was auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Lateralisation der Schmerzen und lateralisierter Hirnstammdysfunktion hinwei-

sen könnte. Welche Hirnstammkerngebiete genau aktiviert werden, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die räumliche Auflösung der bisher in den Studien überwiegend verwendeten PET-Methodik lässt keine definitiven Aussagen zu (5). Verschiedene Autoren haben vermutet, dass die Aktivierungen unter anderem das periaquäduktale Höhlengrau (PAG), die Raphekerne und den Locus coeruleus betreffen (6). Diese Areale sind an der Schmerzverarbeitung sowie an der Modulation der kortikalen Exzitabilität beteiligt, und eine attackenartige Dysfunktion dieser Areale könnte möglicherweise eine episodenhafte Fehlverarbeitung sensorischer Reize erklären. Darüber hinaus wurden bei Migränapatienten in Hirnstammarealen auch strukturelle Veränderungen der grauen Substanz gezeigt (7). Auf der anderen Seite konnten neuere Studien mit funktioneller Magnetresonanztomografie zeigen, dass die genannten Hirnstammregionen während Migräneattacken sowohl durch nozizeptive als auch durch nicht nozizeptive Reize, zum Beispiel olfaktorische Stimuli, aktiviert werden. Die Hirnstammaktivierung scheint somit nicht spezifisch mit der Migräneschmerzverarbeitung zusammenzuhängen.

In einer neueren PET-Aktivierungsstudie wurden sieben Migränapatienten im Gegensatz zu den oben genannten Untersuchungen bereits frühzeitig, das heisst innerhalb von vier Stunden nach Beginn spontaner Migräneattacken, untersucht. Die Autoren konnten eine Aktivierung nicht nur in der Brücke, sondern auch im Hypothalamus zeigen. Die Aktivierung des Hypothalamus persistierte ähnlich wie bei der ersten oben genannten Studie nach Kopfschmerzlinderung mit Sumatriptan (8). Eine ähnliche hypothalamische Aktivierung konnte kürzlich zudem noch früher, das heisst bereits während der Prodromalphase von Migräneattacken gezeigt werden (9). Eine hypothalamische Fehlfunktion könnte somit frühe Attackensymptome beziehungsweise Prodromalsymptome wie Heisshungergefühle, repetitives Gähnen, Müdigkeit und so weiter erklären.

Die rasche Entwicklung von bildgebenden Verfahren, insbesondere im Rahmen der funktionellen Magnetresonanztomografie, ermöglicht es, neuerdings Aktivie-

rungen auch in kleinen Hirnstrukturen wie dem trigeminalen Nucleus caudalis (TNC), dem Sitz des zweiten Neurons trigeminal-nozizeptiver Afferenzen, zu untersuchen. Dabei konnte bei Migränepatienten beim Wechsel von der interiktalen zur iktalen Phase eine zyklische Änderung des Aktivierungsverhaltens im TNC bei nozizeptiver, trigeminaler Stimulation gezeigt werden (10). Interiktal waren die TNC-Aktivierungen bei Migränepatienten schwächer als bei gesunden Kontrollen (10). Je kürzer der Abstand zur nächsten Attacke wurde, desto mehr normalisierten sich die Aktivierungen im TNC der Migräniker. Die Amplitude der interiktalen TNC-Aktivierung korrelierte dabei mit der Zeitdauer bis zur nächsten Attacke. Der TNC scheint somit von zentraler Bedeutung bei der Generierung von Migräneattacken zu sein – mit zunehmender Exzitabilität im Laufe des kopfschmerzfreien Intervalls.

Migräne und Thalamus/Basalganglien

Im Thalamus sind Neurone der dritten Ordnung des trigeminothalamischen Trakts lokalisiert, und daher ist es naheliegend, dass es während Migräneattacken zu einer thalamischen Aktivierung kommt. Entsprechend zeigte eine PET-Studie während spontaner Migräneattacken eine thalamische Aktivierung (3). Eine andere fMRI-Studie befasste sich spezifisch mit dem thalamischen Aktivierungsmuster bei nicht trigeminaler thermischer und mechanischer Stimulation bei Migränepatienten mit extrazephaler Allodynie (11). Die Autoren berichteten über eine verstärkte thalamische Aktivierung während Migräneattacken im Vergleich zur attackenfreien Phase, was auf eine Beteiligung des Thalamus bei der Generierung einer extratrigeminalen Allodynie hinweisen könnte.

Neuere Befunde zeigen zudem, dass die Basalganglien in der Migränepathophysiologie eine wichtigere Rolle als zuvor angedacht spielen könnten. Maleki et al. verglichen Migränepatienten mit hoher Migräneattackenfrequenz mit Patienten mit niedriger Attackenfrequenz und zeigten, dass bei Patienten mit hoher Attackenfrequenz schmerzhaft thermische Reize zu einer geringeren Aktivierung der Basalganglien führten, während die Aktivierung im Nucleus accumbens, einer Schlüsselstruktur des körpereigenen Belohnungssystems, verstärkt war (12). Die pathophysiologische Bedeutung solcher Beobachtungen muss allerdings noch geklärt werden, und eine Reproduktion der Ergebnisse steht noch aus.

Migräne und der Kortex

Eine ganze Reihe von PET- und fMRI-Studien konnten kortikale Aktivierungen während Migräneattacken zeigen. Im Vergleich zu der oben genannten Aktivierung des Hirnstamms sind die beobachteten Aktivierungsmuster im Kortex über verschiedene Studien hinweg jedoch weniger konsistent (5). Die meisten Studien berichten über frontale, temporale, insuläre und cinguläre Aktivierungen, welche jedoch mit Ausnahme des Temporalpols in den verschiedenen Studien nicht räumlich konvergierend waren. Die erwähnten kortikalen Regionen spielen bekanntermaßen eine Rolle im Rahmen der zerebralen Schmerzverarbeitung und sind generell für die Wahrnehmung und die emotionale Färbung von Ereignissen bedeutsam. Somit ist die Aktivierung

dieser Hirnareale vermutlich nicht spezifisch für Migräneattacken. Interessanterweise konnte eine aktuelle Studie zeigen, dass weibliche und männliche Migränepatienten sich sowohl bezüglich der kortikalen Dicke verschiedener Hirnareale (Insula und Präkuneus bei Frauen dicker) als auch bezüglich der Hirnaktivierung bei extratrigeminaler experimenteller Schmerzreizung unterscheiden (13). Dabei zeigten Migränepatientinnen höhere Ratings hinsichtlich der emotionalen Schmerzscores und gleichzeitig eine vermehrte Aktivierung von Hirnarealen, die an der Verarbeitung emotionaler Reize beteiligt sind (zum Beispiel cingulärer Kortex), als männliche Patienten (13). Dennoch erscheint es unwahrscheinlich, dass sich die grundlegenden Mechanismen der Migräneattackengenerierung zwischen Männern und Frauen unterscheiden.

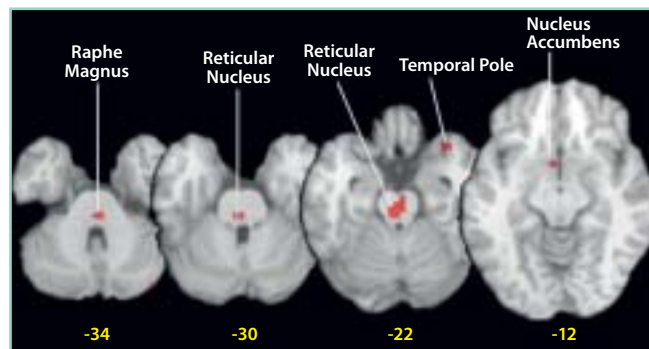


Abbildung: Bildgebende Metaanalyse von $H_2^{15}O$ -PET-Hirnaktivierungsstudien bei Migräneattacken mit der sogenannten Activation Likelihood Estimation Method (21); Abbildung aus (5).

Der Mechanismus der Migränetransformation, das heisst der Zunahme der Attackenfrequenz im Laufe der Zeit bei Subgruppen von Patienten ist nach wie vor nicht ausreichend verstanden. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass die durch Schmerzreize hervorgerufenen Antworten in antinozizeptiven Hirnregionen wie zum Beispiel dem rostralen Gyrus cinguli bei Migränepatienten nach wiederholter Stimulation erniedrigt waren, während bei gesunden Kontrollen die Aktivierung in denselben Regionen innert einer Woche zunahm (14). Eine mangelnde, vom Kortex absteigende Schmerzhemmung könnte somit einen Mechanismus darstellen, der zur Migränetransformation beiträgt.

Mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM), einer Technik, die auf hochauflösende T1-gewichtete MRI-Bilder angewendet werden kann, um lokale Alterationen der grauen Substanz zu identifizieren, wurden bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen wiederholt lokale Volumen-/Dichtereduktionen in kortikalen Strukturen gezeigt, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, wie zum Beispiel dem anterior cingulären Kortex (ACC) und der Insel. Einige der erwähnten Studien zeigten dabei, dass diese Veränderungen mit der Krankheitsdauer und/oder der Attackenfrequenz korrelierten. Die genannten, mittels VBM festgestellten Veränderungen sind somit mindestens zum Teil Folge von wiederholten Attacken und könnten prinzipiell nach einer geeigneten Therapie reversibel sein. In der letzten Zeit zeigten kleinere Studien zu-

dem Veränderungen der kortikalen Dicke (Cortical Thickness) bei Migränepatienten. Konkret wurden eine Zunahme der kortikalen Dicke im primären somatosensorischen Kortex (15) sowie Veränderungen im visuellen Assoziationskortex (16) beobachtet. Demgegenüber konnte eine grössere Studie zur kortikalen Dicke diese Befunde nicht reproduzieren (17). Diese kontroversen Ergebnisse könnten auf Unterschiede der Studienpopulationen zurückzuführen sein, da insbesondere die Attackenfrequenz eine Rolle zu spielen scheint (18), welche sich zwischen den Studien deutlich unterschied.

Migräneaura und die Rolle des Kortex

Bezüglich der Migräneaura ist die pathophysiologische Rolle des Kortex besser belegt als beim Migränepkopfschmerz. Etwa ein Viertel der Migränepatienten berichten über gelegentliche visuelle, somatosensorische, aphasische oder motorische Auren, die typischerweise dem Kopfschmerz vorausgehen. Bereits in den 1940er Jahren hatten tierexperimentelle Beobachtungen von Leao nahegelegt, dass die sogenannte Cortical Spreading Depression (CSD) (Reduktion der kortikalen Aktivität, die sich mit langsamer Geschwindigkeit von zirka 3 mm/min über den Kortex ausbreitet) das elektrophysiologische Korrelat der visuellen Aura beim Menschen darstellt. Es dauerte mehr als 50 Jahre bis CSD-ähnliche Ereignisse mithilfe von elektrophysiologischen und bildgebenden Methoden beim Menschen nachgewiesen werden konnten. Am überzeugendsten wurde dabei von Hadjikhani et al. mittels fMRI bei einem Patienten mit provozierbarer Aura gezeigt, dass visuell induzierte Signalfluktuierungen mit langsamer Frequenz über den okzipitalen Kortex wandern, während sich gleichzeitig eine visuelle Aura in der kontralateralen Gesichtsfeldhälfte ausbildete (19). Der Ursprung dieser Welle von aura-assoziierten Signalalterationen war im visuellen Assoziationskortex. Interessanterweise zeigte dieselbe Arbeitsgruppe später wie oben genannt eine Zunahme der kortikalen Dicke bei Migränepatienten im entsprechenden visuellen Assoziationsareal (16). Aufgrund des Querschnitts-Studiendesigns war es dabei allerdings nicht möglich zu beurteilen, ob diese Veränderungen eher Ursachen oder Folgen der Migräneaura sind. Eine Reproduktion des genannten Befundes steht bis anhin aus. Neben der genannten Abschwächung stimulusinduzierter Aktivierungen während der Aura wurde zudem mittels perfusionsgewichteter MRI eine zerebrale Hypoperfusion während Migräneauraen im okzipitalen Kortex kontralateral zu der betroffenen Seite gezeigt (20). Alles in allem kann es als gesichert angesehen werden, dass CSD-ähnliche Ereignisse die pathophysiologische Grundlage von Migräneauraen darstellen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Till Sprenger

Universitätsspital Basel

Neurologische Klinik und Poliklinik

Petersgraben 4

4031 Basel

Tel. 061-328 63 86

Fax 061-265 41 62

E-Mail: till.sprenger@usb.ch

Merksätze:

- Während Migräneattacken konnte konsistent eine Aktivierung von Hirnstammzentren gezeigt werden. Betroffen sind vermutlich antinozepthive Kerngebiete wie das periaquäduktale Grau.
- Die bei Migräne gelegentlich beobachtete extratrigeminale Allodynie entsteht vermutlich durch thalamische Sensitivierung.
- Auch kortikale Areale werden während Migräneattacken aktiviert, allerdings ist das beobachtete Aktivierungsmuster über verschiedene Studien hinweg bis anhin nicht konsistent.
- Bildgebend konnte analog zur elektrophysiologisch im Tiermodell nachweisbaren Cortical Spreading Depression belegt werden, dass es während der Migräneaura zu einer sich langsam über den Okzipitalkortex ausbreitenden Welle mit Depression der kortikalen Erregbarkeit kommt.

Referenzen:

1. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24 Suppl 1: 9–160.
2. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al.: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995; 1(7): 658–60.
3. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, et al.: A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. Arch Neurol. 2005; 62(8): 1270–5.
4. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, et al.: A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. Brain. 2005; 128(Pt 4): 932–9.
5. Sprenger T, Borspook D: Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. Curr Opin Neurol. 2012; 25(3): 252–62.
6. Sprenger T, Goadsby PJ: Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. BMC Med. 2009; 7: 71.
7. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al.: Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. Stroke. 2006; 37(7): 1765–70.
8. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G: Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. Headache. 2007; 47(10): 1418–26.
9. Sprenger T, Maniyan F, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ: Midbrain Activation in the Premonitory Phase of Migraine: A H₂¹⁵O-PET study. Headache. 2012; 52: 863.
10. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A: Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. The Journal of neuroscience. 2011; 31(6): 1937–43.
11. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, et al.: Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. Annals of neurology. 2010; 68(1): 81–91.
12. Maleki N, Becerra L, Nutile L, Pendse G, Brawn J, Bigal M, et al.: Migraine attacks the Basal Ganglia. Mol Pain. 2011; 7: 71.
13. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borspook D: Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. Brain. 2012; 135(Pt 8): 2546–59.
14. Aderjan D, Stankewitz A, May A: Neuronal mechanisms during repetitive trigemino-nociceptive stimulation in migraine patients. Pain. 2010; 151(1): 97–103.
15. DaSilva AF, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N: Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. Neurology. 2007; 69(21): 1990–5.
16. Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N: Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. PLoS Med. 2006; 3(10): e402.
17. Datta R, Detre JA, Aguirre GK, Cucchiaro B: Absence of changes in cortical thickness in patients with migraine. Cephalalgia. 2011; 31(14): 1452–8.
18. Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borspook D: Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. Cephalalgia. 2012; 32(8): 607–20.
19. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al.: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98(8): 4687–92.
20. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, et al.: Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. Cephalalgia. 1999; 19(8): 701–7.
21. Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K, Fox PT: Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. Hum Brain Mapp. 2009; 30(9): 2907–26.