

Energiemangel im Gehirn – ein Schlüssel zur Migräne?

Nach einer neuen Hypothese lässt sich Migräne als ein biologischer Schutzmechanismus deuten

Trotz neuer Erkenntnisse zur zerebralen Schmerzvermittlung und -ausbreitung liegt bei der Frage nach den Ursachen des Migräneschmerzes noch vieles im Dunkeln. Es gibt Hinweise, dass bei Migränepatienten mehr ATP verbraucht als angeboten wird. Eine Hypothese lautet daher: Die Migräneattacke ist ein Schutzmechanismus, durch den der Patient gezwungen wird, sich zurückzuziehen. Der Neurologe Holger Kaube versucht mit neuester Messtechnik, den energetischen Verhältnissen im Gehirn von Migränepatienten auf die Spur zu kommen.

KLAUS DUFFNER

«Jeder Migränepatient hat ein biologisch programmiertes Kontingent an Attacken», sagt der Neurologe Prof. Dr. med. Holger Kaube von der Universitätsklinik Freiburg. Zwar lässt sich durch eine entsprechende gesunde und stressfreie Lebensführung die Anzahl der Migräneattacken etwas reduzieren, und umgekehrt kann durch Triggerfaktoren wie zum Beispiel hohen Alkoholkonsum die Attackenzahl erhöht werden, trotzdem bleibt es dabei: Auch die Vermeidung aller Triggerfaktoren wird niemanden migränefrei machen. Das bedeutet, so Kaube, dass das Gehirn seine Attacken «verlangt». Warum ist das so? Der Neurologe glaubt, dass möglicherweise ein Energiedefizit im Gehirn für die starken Kopfschmerzen verantwortlich ist (siehe nebenstehendes Interview). Die Migräne-

attacke ist demnach ein Schutzmechanismus, der dafür sorgt, dass dem Gehirn Zeit und Ruhe zur Erholung gegeben wird.

Phosphatkarte des Gesamthirns

Die Freiburger Wissenschaftler wollen in Kürze mithilfe modernster Kernspintomografen ihre Hypothese überprüfen. Mit diesen Geräten können sie nicht nur die «normale» Konzentration bestimmter wasserstoffhaltiger Moleküle messen, sondern auch speziell nach energiereichen Phosphaten (z.B. ATP) sowie deren Konzentrationsunterschieden im Gehirn suchen. Da aufgrund von Laboruntersuchungen bekannt ist, welches Signal welcher Phosphorverbindung entspricht, kann durch solche Phosphatmessungen über spezielle Software eine «Energiekarte» des gesamten Gehirns gezeichnet werden. Dabei entspricht der Farbwert jedes einzelnen Punktes der Konzentra-

tion einer bestimmten energiereichen Phosphatverbindung. Allerdings liegt die räumliche Auflösung dieser Methode momentan noch im Zentimeterbereich, das heisst eine Untersuchung sehr kleiner Objekte, beispielsweise der Mitochondrien als zentrale «Energiekraftwerke», ist bis heute nicht möglich. Trotzdem erwarten Kaube und seine Mitarbeiter mit grosser Spannung die ersten Ergebnisse. Während in wichtigen italienischen und amerikanischen Untersuchungen Anfang der Neunzigerjahre nur kleine Hirnareale von Migränepatienten untersucht werden konnten, ist es heute möglich, in kurzer Zeit eine Phosphatkarte des gesamten Gehirns aufzuzeichnen. Demnach waren bisher die energetischen Verhältnisse spezieller Hirnbereiche von Migränepatienten bekannt – wie es sich in allen anderen Arealen zur gleichen Zeit verhält, wusste man nicht. «Wir können nun alle 20 Minuten eine neue Karte erstellen», freut sich Kaube. Dies eröffnet ganz neue Möglichkeiten, da die Patienten jetzt vor, während der und nach den Attacken sehr zeitnah untersucht werden können. So kann der Phosphathaushalt des Patienten in Ruhe, in der Prodromalphase, nach dem Auslösen einer Attacke und direkt danach gemessen werden. Beim künstlichen Erzeugen einer solchen Attacke hilft im Übrigen Nitroglycerin, einer der stärksten Migränetrigger. Zusätzlich hat man die Möglichkeit, die Patienten während der Aufzeichnung mit bestimmten Mustern auf einem Monitor zu reizen. «Möglicherweise zeichnet sich ein Energiedefizit erst dann ab, wenn das Gehirn in einen Aktivzustand gehoben und etwas strapaziert wird», vermutet Kaube.

Nachgefragt bei Professor Dr. Holger Kaube

«Das Gehirn wird zur Erholung gezwungen»

ARS MEDICI: Herr Prof. Kaube, warum soll es nach Ihrer Hypothese gerade im Kopf und nicht in einem anderen Körperteil zu Energiedefiziten kommen, die dann eine Migräneattacke auslösen?

Kaube: Unser Gehirn ist unser «teuerstes» Organ. Nicht einmal ein Marathonläufer schafft es, in seinem Wadenmuskel pro Minute so viel Energie pro cm³ umzusetzen wie das Gehirn – sogar dann, wenn es nur eine leichte Mathematikaufgabe löst. Wir wissen nicht, ob mit der Energiebereitstellung bei Migränepatienten etwas nicht in Ordnung ist. Am Blutfluss liegt es jedenfalls nicht, der ist völlig normal. Das Blut bringt in ausreichendem Masse Zucker und Sauerstoff zu den Zellen. Möglicherweise handelt es sich jedoch innerhalb der Zellen um ein Transportproblem. Es könnte aber auch sein, dass Migränepatienten aus der vorhandenen Energie einfach mehr ausschöpfen als sonst üblich. Beides ist vorstellbar. Die Hypothese lautet: Weil das Gehirn im Zusammenhang mit der Attacke nur auf halben Touren arbeitet, kann es sich energetisch wieder erholen. Und zu dieser Erholung wird es gezwungen.

ARS MEDICI: Welche Belege haben Sie für diese Theorie?

Kaube: Es gibt Untersuchungen mit bis anhin nicht zugelassenen Testsubstanzen, die das Energieangebot im Körper verbessern. Tatsächlich konnte bei solchen Patienten eine migränepreventive Wirkung nachgewiesen werden. Es ist auch bekannt, dass Menschen mit mitochondrialer Krankheit vermehrt unter Migräne leiden. Überhaupt bekommt man eher Migräne, wenn der Energiestoffwechsel gestört ist. So konnte man mittels herkömmlicher Kernspinspektroskopie bereits einen Mangel an energiereichen Phosphaten in der Sehrinde nachweisen. Zudem haben Migränepatienten eine andere Form der kortikalen Arbeit unter Reizsituation. Wenn man einen Migränepatienten und einen Nicht-Migräniker im Labor einem monotonen Reiz aussetzt – zum Beispiel ihn hundertmal das gleiche Schachbrettmuster am Monitor betrachten lässt – und die Hirnströme misst, dann stellt man fest, dass der Gesunde innerhalb von zehn Sekunden gelangweilt ist. Sein Gehirn beginnt sofort, Energie zu sparen. Wenn hinge-



Prof. Dr. med. Holger Kaube ist ärztlicher Leiter der interdisziplinären Schmerzforschung im Neurozentrum des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau.

gen der Migränepatient – und zwar ausserhalb der Attacke – davorsitzt, ist er drei Minuten lang zur Gänze mit diesem Bild beschäftigt. Das heisst, die elektrische Aktivität ist bei ihm zu Beginn genauso

Vergebliches Warten auf das Migräne-Gen

Solche Forschungen sind sehr aufwendig. Von besonderem Vorteil ist es dabei, dass an der Universität Freiburg sowohl für die Phosphatmessungen als auch für biologische und elektrophysiologische Messungen gut ausgerüstete Labors zur Verfügung stehen. Wichtig sei zudem der wissenschaftliche Austausch zwischen den verschiedenen Migräne-Arbeitsgruppen, betont der Neurologe. Die Entwicklung eigener Ideen sei nämlich nur auf einem Fundament aus den Erkenntnissen anderer Forscher

möglich. Auch die Zusammenarbeit mit den Zürcher oder Basler Kollegen funktioniert sehr gut. Die Schweizer, so Kaube, sind sowohl in der Kopfschmerz-Forschung als auch in der Therapie des Migräneschmerzes «sehr interessiert und sehr weit». Dagegen habe die Fokussierung der Migränerforschung auf genetische Probleme in der Vergangenheit viel Energie und Forscherenthusiasmus geraubt. Denn nachdem die Gene für sehr seltene und schwere Migräneformen (mit zeitweilig schlaganfallartigen Lähmungen) entdeckt worden waren, glaubte man, dass es nur noch

eine Frage der Zeit sei, bis das Gen für die herkömmliche Migräne gefunden würde. Das war jedoch ein Trugschluss, denn am Entstehen der Migräne sind höchstwahrscheinlich Kombinationen vieler verschiedener Gene beteiligt. ■

Klaus Duffner

Interessenkonflikte: keine

hoch wie am Ende. Durch dieses «mangelnde Gewöhnungsvermögen» könnte es sein, dass Migränepatienten über den ganzen Zeitraum ihre Ressourcen benutzen, ohne sie wieder aufzufüllen. Vielleicht ist das ein Hinweis darauf, dass zwar der Energietransport ganz gut ist, dass es jedoch bei der Energieausschöpfung zu Überlastungen kommt. Bemerkenswerterweise zeigt der Patient während der Attacke nicht mehr dieses Muster erhöhter Aktivierung. Da ist das Gehirn bereits im «Sparmodus».

ARS MEDICI: Aber irgendwann müssen diese Ressourcen ja wieder aufgefüllt werden ...

Kaube: Die natürlichste Möglichkeit, sich zu regenerieren, ist der Schlaf. Jeder Mensch versucht, nach einer Belastungssituation zu schlafen. Möglicherweise «versteht» das Gehirn von Migränepatienten das erste Signal, nämlich dasjenige für Schlaf, nicht. Die Migräneattacke wäre dann die zweite und sozusagen die «böse» Botschaft des Körpers: Wenn der Schlaf nicht funktioniert, dann musst du eben Migräne bekommen, dann zwingt dich zwölf Stunden lang zur Erholung.

ARS MEDICI: Das ist doch eine sehr merkwürdige Art, sich zu erholen ...

Kaube: Der Patient leidet zwar, aber der gesamte Organismus tut nicht viel. Er liegt nur da, isst nichts und zieht sich zu-

rück. Genau das machen Tiere übrigens auch, wenn sie verletzt sind. Bevor sich ein Hirsch auf Rivalenkämpfe einlässt, wird er zuerst versuchen, wieder gesund zu werden. Natürlich scheint der Kopfschmerz den Patienten zu stressen, der Körper wird jedoch durch die Attacke zur Ruhe gezwungen. Das steht nicht im Widerspruch zu den bestehenden Daten. Was ich versuche, ist nach einem bestimmten biologischen Sinn solcher Attacken zu suchen.

ARS MEDICI: Ist die Migräne ein Phänomen unserer Zeit?

Kaube: Nein, ich glaube, dass die Migräne eher ein Phänomen des hoch entwickelten Gehirns des Menschen ist. Ich glaube nicht, dass die Migräne ein Phänomen der vergangenen 30, 50 oder 100 Jahre ist. Migräne existiert vielleicht schon seit einer halben Million Jahre, so lange, wie es Menschen gibt. Man darf nicht vergessen: Wir setzen uns heute im täglichen Leben ständig mit visuell anspruchsvolleren Aufgaben auseinander. Natürlich gab es auch früher viele unterschiedliche Eindrücke und schwierige Aufgaben, aber die Reize, mit denen wir täglich konfrontiert werden, existieren entwicklungsbiologisch erst seit ganz kurzer Zeit. Es ist kein Zufall, dass Bildschirmarbeit oder auch Kleingedrucktes von den Migränepatienten als Trigger für eine Attacke genannt werden.

ARS MEDICI: Welche Konsequenzen hätte es, wenn Sie mit Ihrer Energie-Hypothese recht hätten?

Kaube: Wenn diese Hypothese nicht widerlegt wird, trifft sie sicherlich nicht auf alle Patienten zu. Ich bin mir ziemlich sicher, dass es nicht nur eine Form der Migräne gibt und ganz unterschiedliche Krankheitsmechanismen bei verschiedenen Patienten zu gleichartigen Migräneattacken führen können. Deshalb wird es in Zukunft auch nicht nur eine einzige Therapiestrategie geben. Wenn man davon ausgeht, dass bei vielen Patienten der Energiestoffwechsel eine wesentliche Rolle spielt, gibt es sicherlich Möglichkeiten, neuere Substanzen zu finden, die eine bessere Steigerung des Energietransfers bewerkstelligen. Zudem könnte man sich vorstellen, dass man eines Tages im peripheren Blut Surogatmarker findet, die einem zeigen, ob man ein «Phosphat-typ» ist oder nicht. Danach könnte man dann die Therapie richten. ■

Die Fragen stellte Klaus Duffner