

# Migräne und vaskuläres Risiko

Patienten nicht verunsichern, aber Risikofaktoren beachten

Franz Riederer und Peter S. Sándor

**Migräne wird zumeist als episodische Erkrankung ohne schwerwiegende Langzeitfolgen verstanden. Ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen unterstreicht die vaskuläre Komponente in der Pathophysiologie, ist angesichts der hohen Migräneprävalenz von potenziell gesundheitspolitischer Relevanz und hat Folgen für das präventivmedizinische Vorgehen in der Grundversorgung und beim Facharzt.**

Die Migräne ist eine häufige Erkrankung und betrifft etwa 10 bis 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung. Etwa ein Viertel der Betroffenen leidet unter Migräne mit Aura, bei der es vor den Kopfschmerzen zu neurologischen Ausfällen, meist im visuellen Bereich, kommt. Diese sind jedoch nach spätestens 60 Minuten voll reversibel und gehen nach klassischer Betrachtungsweise mit keiner bleibenden Schädigung einher. Ein ischämischer Hirninfarkt während einer Migräneaura – ein sogenannter «migränöser Infarkt» – gilt als Ausnahmeerscheinung. In letzter Zeit mehren sich die Hinweise, dass Migräne mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sein könnte. Befunde aus der Magnetresonanztomografie (MRI) deuten auf eine mögliche zerebrale Schädigung bei Migräne hin. Diese Aspekte sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

## Migräne und ischämischer Schlaganfall

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse (1) wurde bei Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall gefunden. Dieses war bei Frauen im Vergleich zur Normalbevölkerung doppelt so hoch, bei Männern jedoch nicht signifikant erhöht. Das Risiko war bei Migränepatienten unter 45 Jahren besonders ausgeprägt (relatives Risiko 2,65), insbesondere bei Frauen (relatives Risiko 3,65) sowie bei Rauchern (relatives Risiko 9,03) und bei Migränepatientinnen unter oraler Kontrazeption (relatives Risiko 7,02).

Wenn Migräne mit und ohne Aura separat untersucht wurden, fand sich bei Migräne mit Aura im Vergleich zur Normalbevölkerung ein etwa doppelt so hohes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko bei Migräne ohne Aura war nicht erhöht. Die Absolutzahlen für solche Ereignisse sind aber gering: Laut einer Studie (2) hätten pro Jahr von 10 000 Frauen mit Migräne mit Aura 13 einen Schlaganfall, von 10 000

Frauen mit Migräne ohne Aura würden 9 und von 10 000 Frauen ohne Migräne würden 11 einen Schlaganfall erleiden.

## Migräne und Myokardischämie

In den meisten Studien, die in der oben genannten Metaanalyse berücksichtigt wurden, war das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Migränepatienten nicht erhöht, wobei hier allerdings Migräne mit und ohne Aura gemeinsam analysiert wurden. In einer Studie, in die nur Frauen eingeschlossen wurden (2), fand sich bei Migräne mit Aura ein doppelt so hohes Risiko für Myokardinfarkt und Angina pectoris, bei Migräne ohne Aura bestand, wie auch beim Schlaganfall, kein erhöhtes Risiko. Die Inzidenz der Myokardinfarkte lag bei 9 pro 10 000 pro Jahr bei den Kontrollen und bei 17 pro 10 000 pro Jahr bei Patientinnen mit Migräne mit Aura, war also fast verdoppelt. Es wurde eine Assoziation des Myokardinfarkttrisikos mit einer niedrigen Attackenfrequenz (niedriger als einmal pro Monat) beschrieben. Ein Zusammenhang mit Rauchen, hormonellen Kon-



Migräne, aus dem «Album comique de pathologie pittoresque», Paris 1823. Der Volksglaube hielt früher die Migräne für eine «weibliche» Krankheit, und sie wurde als solche oft verlacht und karikiert (aus: «Illustrierte Geschichte der Medizin»).

trazeptiva, Hormonersatztherapie oder Bluthochdruck wurde in dieser Studie nicht gefunden. Bei Frauen mit Migräne mit Aura ist das Risiko eines kardiovaskulären Todes laut dieser Studie etwa doppelt so hoch.

Es soll jedoch betont werden, dass der wichtigste Risikofaktor für einen Myokardinfarkt das Zigarettenrauchen ist, das das Risiko etwa um das Dreifache erhöht (3).

### Das Migränegehirn im MRI

Es gibt Hinweise, dass Migräne mit klinisch stummen Läsionen im Gehirn assoziiert sein könnte, welche mit einem erhöhten vaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht werden. In einer Metaanalyse wurde bei Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für klinisch stumme Veränderungen der weissen Substanz (white matter abnormalities) beschrieben, unabhängig von anderen vaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und so weiter (4). In der CAMERA-Studie (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis), auf die im Folgenden noch eingegangen werden soll, wurde diese Assoziation zwischen Veränderungen der weissen Substanz und Migräne nur bei Frauen gefunden. Zwei Kohortenstudien untersuchten die Häufigkeit infarktartiger Läsionen im MRI bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Zusammenfassend fanden sich bei Patienten mit Migräne mit Aura häufiger klinisch stumme, ischämische Läsionen im Zerebellum als bei gesunden Kontrollen. In der CAMERA-Studie (5) wurden MRI von 140 Kontrollen, 134 Patienten mit Migräne ohne Aura und 161 Patienten mit Migräne mit Aura miteinander verglichen. Die häufigsten Läsionen waren zerebelläre Grenzoneninfarkte, die bei Migräne mit Aura (7,5%) und ohne Aura (2,2%) häufiger waren als bei den Kontrollen (0,7%). Die zweite Kohorte (6) ist ein Teil der Reykjavik-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie zur Erforschung vaskulärer Risiken in Island. Ein zerebrales MRI wurde bei 4689 Personen durchgeführt. Bei Frauen, die im mittleren Lebensalter unter Migräne mit Aura gelitten hatten, fanden sich im Alter häufiger infarktähnliche zerebelläre Läsionen. Die klinische Bedeutung dieser Läsionen muss noch offenbleiben. In Einzelfällen wurden auch reversible klinisch stumme Läsionen im MRI bei Migränepatienten beobachtet. Es muss kritisch angemerkt werden, dass in der CAMERA-Studie insgesamt nur 13 Patienten mit Migräne mit Aura Läsionen zeigten, im Vergleich zu 4 Kontrollpersonen. Mögliche Auswirkungen auf kognitive und

zerebelläre Funktionen werden derzeit in der CAMERA-II-Studie untersucht. Bisherige neuropsychologische Studien geben keine eindeutigen Hinweise auf Defizite bei Migränepatienten.

### Mögliche Ursachen

Eine Reihe kardialer Abnormitäten wie Shunts, Atriumseptumaneurysma oder Mitralklappenprolaps wurden mit Migräne in Zusammenhang gebracht. Kardiale Shunts, insbesondere bei einem persistierenden Foramen ovale (PFO), wurden bei Migräne mit Aura häufiger gefunden als bei gesunden Kontrollen. Kardiale Embolien werden in diesem Kontext als mögliche Migränetrigger diskutiert. Tierexperimentell konnte eine «cortical spreading depression», welche nach gängigem Verständnis der Migräneaura zugrunde liegt, durch Emboli ausgelöst werden. Wiederholte Embolien, die Migräneattacken triggern, wären eine plausible Erklärung für stumme zerebrale Läsionen im MRI und klinisch manifeste Hirninfarkte. Retrospektive Studien, die nach Verschluss eines PFO nach zerebraler Ischämie eine signifikante Verbesserung oder gar ein Verschwinden einer komorbiden Migräne beschrieben, weckten gewisse Hoffnungen. Der günstige Effekt eines PFO-Verschlusses auf die Migräne konnte aber in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie nicht bestätigt werden (7). Weitere Studien sind noch im Gange.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für das erhöhte vaskuläre Risiko bei Migräne mit Aura wäre das Vorliegen einer generalisierten Vasculopathie. Bei Patienten mit Raynaud-Syndrom wurde eine erhöhte Prävalenz von Migräne und Brustschmerzen gefunden. Möglicherweise könnte bei Migräne eine Abnormität der Endothelfunktion vorliegen. Kürzlich wurde gezeigt, dass bei Migräne mit Aura Endothelvorläuferzellen, die eine Reparaturfunktion haben, im peripheren Blut weniger als bei Kontrollen mit Spannungskopfschmerzen vorkamen und in ihrer Migrationsfunktion eingeschränkt waren (8).

Schliesslich soll noch eine mögliche Rolle der Triptane, welche als Standardtherapie bei Migräneattacken eingesetzt werden, diskutiert werden. Diese Substanzklasse hat vasokonstriktive Eigenschaften. Triptane gelten bei Migräne als sichere Therapie, sofern Kontraindikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen beachtet werden. Vaskuläre Ereignisse nach Triptaneinnahme sind sehr selten und traten bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen oder multiplen kardio-

vaskulären Risikofaktoren auf (9). In Einzelfällen wurden aber im Zusammenhang mit einer Triptaneinnahme auch vaskuläre Ereignisse bei Patienten ohne Hinweise auf Gefässerkrankung beschrieben (10). Der nach einer Triptaneinnahme berichtete Brustschmerz ist nach derzeitigem Verständnis nicht auf eine Myokardischämie zurückzuführen (9).

In der oben genannten Metaanalyse wurde die Einnahme von Akutmedikamenten nicht berücksichtigt; es ist unwahrscheinlich, dass ein erhöhtes vaskuläres Risiko bei Migräne mit Aura, nicht aber bei Migräne ohne Aura auf Unterschiede in der Akutmedikation zurückzuführen ist. Zu bedenken ist ausserdem, dass auch Analgetika mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht wurden.

### Konklusion und Fazit für die Praxis

Bei Migräne mit Aura besteht ein etwa doppelt so hohes Risiko für vaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Das Risiko bei Frauen ist höher als bei Männern. Ausserdem ist das Risiko bei Patienten unter 45 Jahren, bei Rauchern und bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, erhöht. Es empfiehlt sich, die modifizierbaren vaskulären Risikofaktoren zu beeinflussen – insbesondere Patienten mit Migräne mit Aura vom Rauchen abzuraten. Der Einsatz östrogenhaltiger Kontrazeptiva bei Frauen mit Migräne mit Aura muss in jedem Einzelfall kritisch überdacht werden. Ausdauersport, der auch prophylaktisch gegen Migräne wirken kann, ist empfehlenswert. Der Einsatz von Triptanen sollte auf Patienten ohne Hinweise auf Gefässerkrankungen und ohne mehr als einen vaskulären Risikofaktor beschränkt bleiben. In Anbetracht des doch geringen absoluten Risikos für vaskuläre Ereignisse bei jüngeren Menschen sollten Patienten nicht verunsichert werden. Aufgrund der hohen Prävalenz der Migräne in der Allgemeinbevölkerung ist jedoch von einer gesundheitspolitischen Relevanz auszugehen. ◆

#### Literatur:

1. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b3914.
2. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283–291.
3. Teo KK, Dunpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368: 647–658.

4. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366–1368.

5. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068–2077.

6. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 301: 2563–2570.

7. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397–1404.

8. Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008; 70: 1510–1517.

9. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 2004; 44 Suppl 1: 20–30.

10. Chalaupka FD. Acute myocardial infarction with sumatriptan: a case report and review of the literature. *Headache* 2009; 49: 762–764.



Dr. med. Franz Riederer, MD  
Neurologe & Research Fellow  
UniversitätsSpital Zürich  
Frauenklinikstrasse 26  
8091 Zürich



PD Dr. med. Peter S. Sándor  
Oberarzt  
Neurologische Klinik  
UniversitätsSpital Zürich  
Frauenklinikstrasse 26  
8091 Zürich

Interessenkonflikte: keine



## Aktuelle Studien – kurz gefasst

### Abrupter Opioidentzug steigert Schmerzempfindlichkeit

Das abrupte Absetzen von Opioiden (z.B. am Ende von chirurgischen Eingriffen) führt zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit. Jetzt wurde am Zentrum für Hirnforschung der Medizinischen Universität Wien experimentell nachgewiesen, dass dieser Effekt durch eine Langzeitpotenzierung (LTP) der Erregungsausbreitung im Rückenmark entsteht und damit ganz ähnlich funktioniert wie die Gedächtnisbildung im Gehirn.

Im Rückenmark können Schmerzreize eine LTP auslösen und zum sogenannten «Schmerzgedächtnis» führen. Eine neue Erkenntnis ist, dass auch Opioide bei abruptem Entzug eine «Gedächtnisspur» im Schmerzsystem hinterlassen. Kalziumionen sind wichtige zelluläre Botenstoffe, die zahlreiche Enzyme aktivieren und in weiterer Folge zur LTP führen. Bei der LTP zur Gedächtnisbildung strömen Kalziumionen über NMDA-Rezeptor-Kanäle in die Nervenzellen des Gehirns. Das Forscherteam vermutete daher, dass eine Blockade dieser Kalziumkanäle auch die LTP im Rückenmark verhindern könnte. Tatsächlich zeigte sich, dass selektive NMDA-Rezeptoren-Blocker dies tun, wenn der Blocker rechtzeitig vor Beginn des Entzugs verabreicht wurde. Darüber hinaus gelangte das Team zu einer weiteren für die Schmerztherapie wichtige Erkenntnis: Wenn das Opioid nicht abrupt, sondern langsam und kontrolliert abgesetzt wird, kann man auf ganz einfache Weise die durch Opioidentzug verursachte LTP verhindern und somit die Entstehung von Entzugsschmerzen vermeiden.

Quelle: Drdla R et al.: Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science* 325 (2009), July 10th

### Kombinationstherapie bei Depression

In einer doppelblinden Studie wurde die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Mirtazapin oder Paroxetin mit einer Kombinationsbehandlung beider Substanzen verglichen. Insgesamt 61 Patienten mit einer diagnostizierten unipolaren Depression wurden randomisiert und erhielten entweder täglich 30 mg Mirtazapin, 20 mg Paroxetin oder beides zusammen für insgesamt 6 Wochen. Remission wurde definiert als ein Rückgang auf der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) auf 10 Punkte oder weniger. In der

Kombinationsgruppe war der Rückgang des MADRS-Scores gegenüber den Einzelsubstanzen signifikant erhöht. Die Remissionsraten betragen am Tag 42 bei Mirtazapin 19 Prozent, bei Paroxetin 26 Prozent und bei der Kombination – die zudem gut vertragen wurde – 43 Prozent.

Quelle: Blier P et al.: Mirtazapine and paroxetine in major depression: A comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Apr 1.

### Deep Brain Stimulation bei Tourette-Syndrom

Bei 18 therapierefraktären Patienten mit Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (GTS), die auf keine Medikation und auf keine verhaltenstherapeutischen Techniken angesprochen hatten, wurde von italienischen Ärzten eine Deep Brain Stimulation (DBS) bilateral im Thalamus durchgeführt. Das Ergebnis war Erfolg versprechend: signifikante Verbesserungen bei allen Patienten. Diese umfassten neben dem Gesamtscore, den motorischen und vokalen Tics auch die soziale Beeinträchtigung, Komorbide Zwangssymptome und Selbstverletzungen sowie Angst nahmen ebenfalls ab.

Quelle: Servello D et al.: Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 79: 136–142.

### Bipolarpatienten und Cannabis

Während eines Zeitraums von zwölf Monaten wurden bei knapp 3500 Bipolarpatienten im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie EMBLEM an vier Terminen der derzeitige Cannabiskonsum abgefragt und zusätzlich der Alkohol- und Drogenkonsum dokumentiert. Die 463 Patienten, die Cannabis konsumierten, zeigten im Vergleich zu den Abstinente eine geringere Compliance, eine höhere Erkrankungsschwere sowie schlechtere Skalenwerte für Manie und psychotische Zeichen. Auch konsumierten sie mehr Alkohol und Drogen, waren weniger zufrieden mit ihrem Leben und hatten grössere Probleme bei der Partnersuche. Lediglich die sozialen Aktivitäten waren bei den Cannabis-Usern signifikant höher.

Quelle: Van Rossum I et al.: Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? *J Nerv Ment Dis* (2009) 197: 35–40.