

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

**Neurophysiologische Untersuchungen der
neuromuskulären Transmission bei idiopathischen
Kopfschmerzerkrankungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Jan-Marco Meyer aus Petershagen/Weser

2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. S. Evers
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.September 2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. S. Evers
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Zusammenfassung

Neurophysiologische Untersuchungen der neuromuskulären Transmission bei idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen

vorgelegt von Jan-Marco Meyer

Die vorliegende Arbeit untersucht die Frage, ob mit Hilfe eines einfachen neurophysiologischen Messverfahrens die Folgen von präsynaptischen Calciumkanaldefekten im Bereich der motorischen Endplatte bei verschiedenen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen nachgewiesen werden können.

Hintergrund ist die Tatsache, dass bei Patienten mit familiärer hemiplegischer Migräne, einer seltenen vererblichen Unterform der Migräne mit Aura, Mutationen des CACNA1A-Gens auf Chromosom 19p13 nachgewiesen werden konnten. Diese Gensequenz kodiert einen neuronalen P/Q-Calciumkanal, der im ZNS, aber auch in den präsynaptischen Terminalen der motorischen Endplatten lokalisiert ist, wo er die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin initiiert.

In der vorliegenden Studie wurden 72 Personen mit Migräne, Spannungs- oder Clusterkopfschmerzen sowie 31 alters- und geschlechtskorrelierte gesunde Kontrollpersonen untersucht. Die Diagnose der Kopfschmerzerkrankungen erfolgte nach den Kriterien der International Headache Society (IHS). Als Ausschlusskriterien galten sekundäre Kopfschmerzen, neurologische Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der neuromuskulären Übertragung sowie die Einnahme von Medikamenten, die nachweislich die Funktion der motorischen Endplatte beeinflussen.

Als Hauptergebnis zeigte sich bei der Gruppe der Migränepatienten mit Aura eine signifikante Inkrementerhöhung der Amplituden im Vergleich zu der Gruppe der Migränepatienten ohne Aura ($p = 0,021$) sowie eine Inkrementerhöhung der Integrale im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,041$). Die weiteren Fallgruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied untereinander und zur Kontrollgruppe auf. Es fand sich kein Hinweis auf eine postsynaptische Störung anhand der ermittelten Dekrementwerte.

Bei der Korrelationsanalyse zwischen den demographischen Daten der Gruppe „Migräne mit Aura“ und den ermittelten Inkrementwerten traten zwei nicht-signifikante Trends auf: Mit zunehmender Attackenlänge nimmt das Integral ab ($p = -0,43$); mit zunehmender Attackenfrequenz nimmt der Amplitudenwert zu ($p = 0,47$).

Diese Resultate bestätigen die Ergebnisse genetischer Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen CACNA1A-Mutationen und der Migräne mit typischer Aura belegen. Anhand weiterer Untersuchungen sollte geklärt werden, inwiefern die verwendete Untersuchungsmethode zu diagnostischen Zwecken genutzt werden kann.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. September 2004

INHALTSVERZEICHNIS

Einseitige Zusammenfassung

<u>1. Einleitung</u>	<u>1</u>
1.1 Allgemeines	1
1.2 Fragestellung	3
<u>2. Grundlagen</u>	<u>4</u>
2.1 Definition idiopathischer Kopfschmerzerkrankungen	4
2.1.1 Migräne	
2.1.1.1 Definition und Klinik	4
2.1.1.2 Epidemiologie	5
2.1.1.3 Diagnostik	7
2.1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie	10
2.1.1.5 Therapie	16
2.1.2 Spannungskopfschmerz	
2.2.1.1 Definition und Klinik	21
2.2.1.2 Epidemiologie	21
2.2.1.3 Diagnostik	23
2.2.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie	25
2.2.1.5 Therapie	27
2.1.3 Clusterkopfschmerz	
2.2.1.1 Definition und Klinik	29
2.2.1.2 Epidemiologie	30
2.2.1.3 Diagnostik	31
2.2.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie	32
2.2.1.5 Therapie	36
2.2 Die neuromuskuläre Übertragung	39
2.2.1 Physiologie der motorischen Endplatte	39
2.2.2 Messung der neuromuskulären Übertragung	45
2.2.3 Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung	50
2.3 Motorische Funktionen bei idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen	55
2.3.1 Klinische Befunde	55
2.3.2 Neurophysiologische Befunde	56
2.3.3 Migräne als Calciumkanalerkrankung	61

<u>3 Methodik</u>	<u>67</u>
3.1 Datenerhebung	
3.1.1 Die Fälle	67
3.1.2 Die Kontrollen	68
3.2 Untersuchungsablauf	
3.2.1 Überblick	69
3.2.2 Messung des Dekrement	70
3.2.3 Messung des Inkrement	72
3.3 Statistische Methoden	74
<u>4 Ergebnisse</u>	<u>75</u>
4.1 Demographische und klinische Daten	75
4.2 Ergebnisse der neurophysiologischen Untersuchungen	79
4.3 Korrelationen zwischen neurophysiologischen und klinischen Befunden	83
<u>5 Diskussion</u>	<u>84</u>
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	84
5.2 Vergleich mit bisherigen Untersuchungen	85
5.3 Interpretation in Hinblick auf die Pathophysiologie von Kopfschmerzen	88
5.4 Ausblick	99
<u>6. Zusammenfassung</u>	<u>101</u>
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	<u>104</u>
<u>8. Lebenslauf</u>	<u>122</u>
<u>9. Danksagung</u>	<u>123</u>

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Idiopathische Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Menschheit. Epidemiologische Untersuchungen in verschiedenen Nationen zeigen, dass große Teile der Bevölkerung häufig oder regelmäßig darunter leiden, wobei vor allen Dingen Migräne und Spannungskopfschmerzen sehr weit verbreitet sind.

Die Auswirkungen dieser Erkrankungen werden häufig unterschätzt. Nach einer Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden die Alltagstätigkeiten eines Menschen durch eine schwere Migräneattacke ebenso stark eingeschränkt wie durch die Folgen einer Tetraplegie (Menken et al. 2000). Die Beeinträchtigungen betreffen sowohl den Beruf als auch Familie, Freizeit und soziale Aktivitäten der Betroffenen. Etwa 60% aller Patienten mit Spannungskopfschmerzen und nahezu alle Migränepatienten geben an, dass ihre Lebensqualität während einer Kopfschmerzattacke drastisch eingeschränkt ist (Rasmussen et al. 1991a). Häufig manifestieren sich die Erkrankungen bereits in frühen Lebensabschnitten und begleiten die Betroffenen durch ihr weiteres Leben.

Dennoch begibt sich ein Großteil der Erkrankten nicht in ärztliche Behandlung und entzieht sich so einer effektiven Diagnostik und Therapie. Viele setzen keine schmerztherapeutischen Medikamente ein, und diejenigen, die es tun, greifen am häufigsten auf nicht-rezeptpflichtige Präparate zurück (Rasmussen et al. 1992, Lipton et al. 1998, Lipton et al. 2001).

Auch die sozioökonomischen Konsequenzen von Kopfschmerzerkrankungen sind immens. Neben den Behandlungskosten stellen die indirekten Kosten aufgrund eingeschränkter oder fehlender Arbeitsfähigkeit den entscheidenden Kostenfaktor dar. Nach einer Studie von Rasmussen et al. (1992) fehlten 14% aller Berufstätigen innerhalb eines Jahres für einen oder mehr Tage aufgrund von Migräne oder

Spannungskopfschmerzen, wodurch insgesamt 1090 Fehltage pro 1000 Personen und Jahr entstanden. Bei durchschnittlich sechs Fehltagen pro Jahr und Arbeitnehmer ließen sich daher ca. 20% aller durch Krankheit entstandenen Fehltage auf idiopathische Kopfschmerzen zurückführen.

Die Auswirkungen sind also sowohl für das erkrankte Individuum als auch für die Gesellschaft beachtlich. Deshalb gilt es, möglichst effektive Behandlungsstrategien zu entwickeln und diese den Betroffenen zugänglich zu machen.

In den vergangenen Jahren sind Diagnostik und Therapie der idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen entscheidend erweitert und überarbeitet worden. So führte die International Headache Society (IHS) im Jahr 1988 eine einheitliche Kopfschmerzklassifikation mit standardisierten diagnostischen Kriterien ein, deren überarbeitete zweite Version 2003 veröffentlicht worden ist. Weiterhin wurden von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) Empfehlungen für die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie von Kopfschmerzerkrankungen entwickelt, die auf den Grundlagen evidenzbasierter Studienergebnisse beruhen. Überdies wurden mit den Triptanen, einer Gruppe selektiver Serotonin-Rezeptoragonisten, die ersten Präparate in die Migränetherapie eingeführt, die spezifisch in die Pathomechanismen der Erkrankung eingreifen.

Um weitere Therapieansätze entwickeln zu können, ist es nötig, einen detaillierten Einblick in die Entstehung idiopathischer Kopfschmerzen zu erhalten. Bislang konnten weder die Vererbungsmodi noch die Pathophysiologie der einzelnen Erkrankungsgruppen und ihre Einflüsse auf andere Erkrankungen zufriedenstellend und umfassend aufgeklärt werden. Die im folgenden vorgestellte Arbeit soll zu diesen Überlegungen und Bemühungen ihren Beitrag leisten.

1.2 Fragestellung

Mutationen des CACNA1A-Gens auf Chromosom 19p13 sind sowohl bei Patienten mit familiärer hemiplegischer Migräne sowie auch zum Teil bei Migränepatienten mit typischer Aura nachgewiesen worden. Die durch die CACNA1A-Sequenz kodierten spannungsabhängigen P/Q-Calciumkanäle konnten nicht nur im ZNS, sondern auch in den präsynaptischen Abschnitten motorischer Endplatten nachgewiesen werden, wo sie für die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin verantwortlich sind. Daher könnte das Vorliegen einer CACNA1A-Mutation zu einer Störung der neuromuskulären Übertragung bei den entsprechenden Erkrankungen führen.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen untersucht die hier vorliegende Studie die neuromuskuläre Übertragung bei Patienten mit verschiedenen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen, die auf Grundlage der IHS-Klassifikation (Kopfschmerz-klassifikationskomitee 2003) diagnostiziert worden sind. Hierzu wurde die Funktion der motorischen Endplatte mit Hilfe von zwei elektromyographischen Untersuchungsmethoden analysiert. Ziel dieser Arbeit ist es, die Fragestellung zu klären, ob genetisch determinierte Calciumkanaldefekte bei verschiedenen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen anhand einer neurophysiologischen Untersuchung der neuromuskulären Übertragung nachgewiesen werden können.

2. Grundlagen

2.1 Definition idiopathischer Kopfschmerzerkrankungen

Idiopathische Kopfschmerzerkrankungen zeichnen sich durch das Fehlen von strukturellen Läsionen bei vorhandener Schmerzsymptomatik aus. Sie werden nach den diagnostischen Kriterien der International Headache Society (IHS) in folgende Gruppen eingeteilt (Kopfschmerzklassifikationskomitee der IHS 2003):

1. Migräne
2. Kopfschmerz vom Spannungstyp
3. Clusterkopfschmerz und andere trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen
4. Andere primäre Kopfschmerzen

In dieser Arbeit werden Migräne, Spannungskopfschmerzen und Clusterkopfschmerzen untersucht. Entsprechend sollen nun ihre Grundlagen vorgestellt werden.

2.1.1 Migräne

2.1.1.1 Definition und Klinik

Die Migräne bezeichnet eine idiopathische, chronische neurovaskuläre Erkrankung, bei der es zu semiologisch eindeutigen, attackenartigen, rezidivierenden Kopfschmerzen verbunden mit einer Fehlfunktion des vegetativen Nervensystems kommt. Der typische Migränekopfschmerz wird durch den pulsierenden, pochenden Charakter und das einseitige Auftreten mit betont umschriebener Lokalisation charakterisiert. Dabei erreicht der Schmerz eine starke Intensität und kann durch körperliche Aktivität noch weiter gesteigert werden. Weiterhin treten häufig die charakteristischen Begleitsymptome Übelkeit und Erbrechen sowie Licht- und Lärmscheu auf.

Bei einem Teil der Patienten geht dem eigentlichen Migräneanfall eine fokale zerebrale Funktionsstörung, die sogenannte Aura, voraus. Migräneauraen sind voll reversibel und betreffen am häufigsten das visuelle System. Die Störungen können dabei ganz unterschiedliche Ausprägungen aufweisen. Typischerweise treten Lichtblitze oder ein Fortifikationsspektrum auf. Dies ist eine sternförmige Figur in der Nähe des Fixationspunktes, die sich allmählich ausdehnt und eine lateralkonvexe Form mit gezackter, flimmernder Randzone annimmt. Daneben können sich auch Flimmer-skotome bis hin zur homonymen Hemianopsie ausbilden.

Neben Sehstörungen kann auch eine sensorische Aura auftreten, bei der sich klassischerweise Par- oder Hypästhesien von den Fingerspitzen über den Arm und den Unterkiefer bis zur Zunge ausbreiten. Außerdem werden motorische Störungen bis hin zur kompletten Lähmung einer Extremität und Sprachstörungen in Form von Dysarthrien oder Aphasien als typische Aura beschrieben.

Bei vielen Betroffenen geht der Aura- und Kopfschmerzphase ein Prodromalstadium voraus. Als Vorboten einer Migräne treten dabei Veränderungen der allgemeinen Befindlichkeit auf, die nicht zu verwechseln sind mit den fokalen neurologischen Störungen der Auraphase. Erregende Vorbotensymptome sind unter anderem Hochgestimmtheit, Heißhunger, Hyperaktivität oder erhöhte Erregbarkeit der Sinnesorgane; als hemmende Prodomi werden Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Konzentrationsverlust beschrieben (nach Göbel 1996).

2.1.1.2 Epidemiologie

Zusammen mit dem Spannungskopfschmerz gehört die Migräne zu den häufigsten idiopathischen Kopfschmerzen. Legt man alle von der IHS geforderten diagnostischen Kriterien (Kopfschmerzklassifikationskomitee der IHS 2003) zugrunde, ergibt sich bei dem Vergleich epidemiologischer Studien verschiedener Nationen eine 1-Jahresprävalenz von ca. 10-12%, wobei ca. 6% aller Männer und 15-18% aller Frauen betroffen sind. Die geschlechtsspezifische Verteilung von Frau und Mann wird mit ca. 2-3:1 angegeben (Rasmussen 2001).

Bei der Altersverteilung zeigt sich unabhängig vom Geschlecht ein Anstieg der Prävalenz von der Kindheit bis ins mittlere Lebensalter; im höheren Alter ist sie dann rückläufig. So fanden Lipton et al. (2001) die meisten Betroffenen in der Altersgruppe von 30-39 und 40-49 Jahren; hier litten 9,7% bzw. 8,1% aller Männer und 27,3% bzw. 26,0% aller Frauen unter Migräne. Eine weitere Studie gibt als Altersgipfel die Gruppe der 35-39-Jährigen bei den Frauen und die 50-54-Jährigen bei den Männern an (Launer et al. 1999).

Migränekopfschmerzen können sich bereits im Kindesalter manifestieren; sie werden aber häufig nicht erkannt, da Kinder oft ihre Beschwerden nicht genau artikulieren können oder unspezifische Symptome wie Schwindel, Bauchschmerzen oder Übelkeit angeben. Jungen und Mädchen weisen in früherer Kindheit eine ungefähr gleich hohe Inzidenz auf; der Peak wird hier bei einem Alter von vier bis fünf Jahren für Migräne mit Aura und 10 bis 11 Jahren für Migräne ohne Aura angegeben. Bei den jungen Frauen finden sich die höchsten Inzidenzraten jeweils ca. vier Jahre später (Stewart et al. 1991).

Zur Ausbildung einer Aura kommt es nach Göbel et al. (1999) bei ca. 10% aller Migräneerkrankten. Launer et al. (1999) fanden dagegen in einer großen Kohortenstudie bei 36% aller Betroffenen eine Aurasymptomatik, wobei 18% immer und 13% nur bei manchen Attacken eine Aura aufwiesen. Die restlichen 5% entwickelten eine Aura ohne Kopfschmerzen. Insgesamt liegt die Lebenszeitprävalenz der Migräne mit Aura bei 5,5% und der Migräne ohne Aura bei 11,8% (Russell et al. 1995b) Die häufigsten Symptome einer Aura sind Sehstörungen in Form von Lichtblitzen und Flimmerskotomen, gefolgt von Schwindel und Sprachstörungen (Rasmussen et al. 1992).

Migränekopfschmerzen treten durchschnittlich 1,5 mal pro Monat mit einer mittleren Dauer von ca. 24 Stunden auf. Allerdings erleiden 10% der Betroffenen wöchentlich eine Attacke, und bei 20% dauert die Attacke länger als 2 Tage (Stewart et al. 1992). Nach Göbel weisen Erkrankte an durchschnittlich 2,84 Tagen pro Monat bzw. 34 Tage pro Jahr Migränekopfschmerzen auf (Göbel et al. 1994).

Die Stärke der Beschwerden wird nach Rasmussen et al. (1991b) von 85% der Betroffenen als stark, von 14% als mäßig und von 1% als mild angegeben. Göbel et al. (1994) ermittelten für 60% eine starke, für 36% eine mäßige Intensität und für 4% eine schwache Intensität.

2.1.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik der Migräne richtet sich aktuell nach den Kriterien des Kopfschmerz-klassifikationskomitees der IHS aus dem Jahr 2003. In dieser Klassifikation wird die Migräne in siebzehn Unterpunkte (vgl. Tabelle 1) eingeteilt und ihre typische Symptomatik und diagnostischen Kriterien vorgestellt.

Tabelle 1:	Die Einteilung der Migräne nach den Vorgaben der International Headache Society (IHS 2003)
1.1	Migräne ohne Aura
1.2	Migräne mit Aura
1.2.1	Typische Aura mit Migränekopfschmerz
1.2.2	Typische Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen
1.2.3	Typische Aura ohne Kopfschmerzen
1.2.4	Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)
1.2.5	Sporadische hemiplegische Migräne
1.2.6	Migräne vom Basilaristyp
1.3	Periodische Syndrome in der Kindheit, die im Allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind
1.3.1	Zyklisches Erbrechen
1.3.2	Abdominelle Migräne
1.3.3	Gutartiger paroxysmaler Schwindel
1.4	Retinale Migräne
1.5	Migränekomplikationen
1.5.1	Chronische Migräne
1.5.2	Status migränosus
1.5.3	Persistierende Aura ohne Hirninfarkt
1.5.4	Migränöser Infarkt
1.5.5	Zerebrale Krampfanfälle, durch Migräne getriggert
1.6	Wahrscheinliche Migräne
1.6.1	Wahrscheinliche Migräne ohne Aura
1.6.2	Wahrscheinliche Migräne mit Aura
1.6.3	Wahrscheinliche chronische Migräne

Die Diagnose wird rein klinisch aufgrund der anamnestischen Angaben des Patienten gestellt. Bestehen Zweifel an der Diagnose, sollten symptomatische Ursachen für Kopfschmerzen wie Blutungen, Tumore o.ä. durch eine Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ausgeschlossen werden. Anhand eines Elektroenzephalogramms (EEG) lassen sich bei vielen Migränepatienten paroxysmale oder generalisierte Dysrhythmien nachweisen; diese sind aber nicht spezifisch und beweisend.

In der hier vorliegenden Untersuchung werden die Migräne mit Aura und die Migräne ohne Aura erfasst; ihre diagnostischen Kriterien sollen nun nach den Vorgaben der IHS vorgestellt werden.

Eine Migräne ohne Aura (Diagnose 1.1 der IHS) liegt vor, wenn es zu mindestens fünf Attacken gekommen ist, die unbehandelt vier bis 72 Stunden gedauert haben und mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- einseitiger Kopfschmerz, wobei die Seite wechseln kann
- pulsierender Schmerzcharakter
- mittlere oder starke Schmerzintensität
- Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen)

Daneben muss mindestens eine der folgenden vegetativen Begleiterscheinungen während der Schmerzphase vorliegen:

- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Photophobie und Phonophobie

Es dürfen keine Hinweise auf symptomatische Kopfschmerzen als Ursache der Beschwerden vorliegen.

Bei einer Migräne mit Aura (Diagnose 1.2 der IHS) treten neben den Kopfschmerzattacken zusätzlich neurologische Ausfallerscheinungen auf. Für die Diagnose einer typischen Aura mit Migränekopfschmerz (Diagnose 1.2.1 der IHS) müssen diese mindestens zweimal aufgetreten sein und mindestens eines der nachfolgend aufgeführten, jeweils voll reversiblen Symptome aufweisen:

- visuelle Symptome mit positiven (z.B. flackernde Lichter, Punkte oder Linien) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Sehverlust)
- sensible Symptome mit positiven (z.B. Kribbelmissempfindungen) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Taubheitsgefühl)
- dysphasische Sprachstörung

Außerdem müssen wenigstens zwei der folgenden Punkte erfüllt werden:

- homonyme visuelle Symptome und/oder einseitige sensible Symptome
- wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über mindestens 5 Minuten hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome treten im Abstand von mindestens 5 Minuten auf
- jedes Symptom hält mindestens 5 Minuten und höchstens 60 Minuten an

Die dazugehörigen Kopfschmerzen treten noch während der Aura auf oder folgen dieser innerhalb von 60 Minuten.

Eine Migräneaura kann neben dieser typischen Ausprägung auch in selteneren Formen auftreten. Dabei kommt es zu Abweichungen von den oben aufgeführten Aura-Kriterien. Falls eine Aura eine motorische Schwäche beinhaltet, wird diese als familiäre hemiplegische Migräne (FHM; Diagnose 1.2.4 der IHS) oder sporadische hemiplegische Migräne (Diagnose 1.2.5 der IHS) klassifiziert. Um den Diagnosekriterien einer FHM zu entsprechen, muss wenigstens ein weiterer Verwandter ersten oder zweiten Grades ebenfalls Migräneauraen mit einer motorischen Schwäche aufweisen. Für die FHM konnte als einzige Migräneform ein Vererbungsmodus konkret nachgewiesen werden; sie wird autosomal-dominant mit fast vollständiger Penetranz

vererbt. Als Ursache wurden Mutationen eines Calciumkanal-kodierenden Gens entdeckt und die FHM damit als Ionenkanalerkrankung identifiziert (siehe Kapitel 2.3.3: Migräne als Calciumkanalerkrankung).

2.1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursachen für die Entstehung der Migräne sind bis heute nicht endgültig aufgeklärt. Wahrscheinlich liegt auf dem Boden einer genetischen Disposition eine erhöhte innere Reaktionsbereitschaft vor, auf externe Triggerfaktoren mit einer Migräneattacke zu reagieren. Typische Auslöser für eine Attacke sind Hormonschwankungen bei Frauen, was das gehäufte prämenstruelle Auftreten erklärt. Außerdem können auch Änderungen des Schlaf-Wachrhythmus, Lärm, Stress, aber ebenso Entlastungssituationen nach Stress, Alkohol oder Nahrungsmittel wie Rotwein und bestimmte Käsesorten Migränekopfschmerzen verursachen.

Die Bedeutung genetischer Faktoren bei der Migräne ist schon lange bekannt. Schon in mittelalterlichen Quellen finden sich Beschreibungen über das familiäre Auftreten der Migräne, und Tissot definierte 1780 die regelmäßige Heredität als klinisches Kriterium der Erkrankung (Karbowski 1986). In der aktuellen Kopfschmerzklassifikation der IHS (Kopfschmerzklassifikationskomitee 2003) wird darauf jedoch mit Ausnahme der FHM (siehe oben) verzichtet, da für die anderen Formen bis zum jetzigen Zeitpunkt keine einheitliche genetische Ätiologie gefunden werden konnte.

Die familiäre Häufung der Erkrankung lässt sich anhand von Familien- und Zwillingsstudien belegen. So zeigten Russell et al. (1996), dass bei Verwandten ersten Grades von Migränepatienten ein 1,9fach erhöhtes Risiko für eine Migräne mit Aura und ein 3,8fach erhöhtes Risiko für Migräne mit Aura vorliegt. Außerdem wurde auch für die genetisch nicht verwandten Lebenspartner von Migränepatienten ohne Aura ein 1,5fach erhöhtes Risiko nachgewiesen, ebenfalls daran zu erkranken, für Partner von Patienten mit Aura allerdings nicht.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die beiden Hauptformen der Migräne wohl unterschiedliche genetische Ätiologien haben. Bei der Migräne mit Aura scheint der genetische Einfluss erheblich größer zu sein im Vergleich zur Migräne ohne Aura; bei dieser Form haben dagegen exogene Faktoren eine größere Bedeutung für die Verbreitung.

Insgesamt lässt sich im Vergleich verschiedener Familienstudien kein Erbgang eindeutig identifizieren. In Zwillingsstudien findet sich bei monozygoten Zwillingen doppelt so hohe Konkordanzraten wie bei dizygoten Zwillingen (ca. 0,31 versus ca. 0,16). Der Anteil genetische Faktoren an der Ätiologie der Migräne liegt aber absolut nur bei ca. 40% bis 50% (Evers et al. 1996). Daher kann es sich nicht um einen einfachen Mendelschen Erbgang mit vollständiger Penetranz handeln, da die Konkordanz in diesem Fall 100% bei den monozygoten Zwillingen betragen müsste. Vielmehr scheint für die Entstehung der häufigen Migräneformen eine Anzahl verschiedener Gene verantwortlich zu sein, die durch Interaktion untereinander und mit Umweltfaktoren zur Manifestation der Erkrankung führen. Bislang eindeutig geklärt ist aber nur der Vererbungsmodus der FHM (Diagnose 1.2.4 der IHS), der ein autosomal-dominanter Erbgang zugrunde liegt.

Die Identifikation der verantwortlichen Genloci steht momentan im Mittelpunkt der Forschung. Dabei werden mögliche Kandidatengene durch Genomanalysen in großen informativen Familien gesucht. Bei der FHM konnte erstmals ein verantwortlicher Genort auf dem Chromosom 19p13 kartiert (Joutel et al. 1993) und das entsprechende Gen CACNL1A4, später umbenannt in CACNA1A, identifiziert werden (Ophoff et al. 1996). Mutationen dieses Gens bewirken Veränderungen eines neuronalen spannungs-abhängigen Calciumkanals. Die Gendefekte der CACNA1A-Sequenz können sich klinisch nicht nur als FHM, sondern auch als spinocerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA-6) oder episodische Ataxie Typ 2 (EA-2) manifestieren (Tournier-Lasserre et al. 1999).

Interessanterweise liegt selbst bei der FHM, die eine sehr seltene Unterart der Migräne ist, genetische Heterogenität vor. So zeigte sich, dass ca. die Hälfte aller untersuchten „FHM-Familien“ keine Veränderungen des Chromosoms 19p13 aufweist (Ophoff et al.

1994). Stattdessen wiesen Kopplungsanalysen weitere Genloci auf Chromosom 1q21-23 (Ducros et al. 1997) und 1q31 (Gardner et al. 1997, Marconi et al. 2003) nach, wobei es sich bei letzterem um Mutationen des ATP1A2-Gens handelt, das eine Na^+K^+ ATPase vom P-Typ kodiert (De Fusco et al. 2003). Aus diesem Grund kann die FHM nach der zugrundeliegenden Genmutation weiter unterteilt werden. So werden FHM-Patienten mit einem Defekt der CACNA1A-Sequenz als FHM-1 klassifiziert, und Mutationen des ATP1A2-Gens führen zu einer Einstufung als FHM-2.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt darin, dass sich neue Erklärungsansätze für die der Pathophysiologie bieten. So scheinen FHM-1, EA2 und SCA6 zu einer Gruppe allelischer Ionenkanalerkrankungen zu gehören, und es gibt Hinweise, dass dies auch für die Hauptformen der Migräne gelten könnte. Weitere Ausführungen dazu im Kapitel 2.3.3: „Migräne als Calciumkanalerkrankung“.

Für die Pathophysiologie der Migräne liegen verschiedene Modellvorstellungen vor; bislang gibt es aber keinen endgültig gesicherten Erklärungsansatz. Die folgende Darstellung orientiert sich an den Erläuterungen von Goadsby et al. (2002).

Grundsätzlich liegt einer Migräneattacke folgender Pathomechanismus zugrunde: Primär kommt es zu einer neuronalen Fehlfunktion in bestimmten Hirnarealen; diese bewirkt eine Dilatation kranialer Blutgefäße sowie die Entstehung einer sterilen, neurogenen Entzündung, was dann zu den typischen Kopfschmerzen führt.

Eine Migräneattacke zeichnet sich durch zwei Ereignisse aus: eine Aura- und eine Kopfschmerzphase. Bei der Auraphase kommt es, wie bereits oben erwähnt, vor allem zu visuellen Störungen wie Flimmerskotomen und Fortifikationen, aber auch Dysästhesien, Hypästhesien oder Sprachstörungen. Im Verlauf der transienten fokalneurologischen Störungen entsteht eine Minderperfusion in den betroffenen Hirnarealen, was zuerst von Olesen et al. (1981) beobachtet und durch aktuelle bildgebende Verfahren bestätigt wurde (Sanchez del Rio et al. 1999). Der Oligämie geht initial eine kurze Phase der Hyperämie voraus (Hadjikhani et al. 2001); danach breitet

sich die Minderperfusion mit einer Geschwindigkeit von 2-6 mm pro Minute über den Kortex aus und zieht sich bis in die Kopfschmerzphase hinein (Lauritzen 1994).

Das Ausbreitungsmuster der kortikalen Minderperfusion zeigt große Ähnlichkeit mit dem der „cortical spreading depression“ (CSD), einem elektrophysiologischen Phänomen, das zuerst von Leão im Tierexperiment beschrieben wurde (Leão 1944). Bei der CSD handelt es sich um eine transiente Depolarisation von Neuronen im Bereich des Kortex, die sich von einem Fokus ausgehend langsam über eine Hemisphäre des Gehirns ausbreitet. Ihr folgt eine länger anhaltende Hemmung der kortikalen Aktivität. Parallel zur Ausbreitung der CSD ändert sich bei den Versuchstieren auch die Perfusion der betroffenen Areale (Bolay et al. 2002).

Das Modell der CSD bietet also eine Erklärung für die Entstehung einer Aura. Bislang ist es aber nicht gelungen, eine CSD experimentell bei Primaten oder iatrogen bei Menschen während epilepsiechirurgischer Eingriffe zu erzeugen (Piper et al. 1991). Anhand moderner bildgebender Verfahren mehren sich aber die Hinweise für die Existenz eines derartigen Mechanismus. So überwachten Hadjikhani et al. (2001) bei mehreren Probanden kontinuierlich den Blutsauerstoffgehalt im Bereich des okzipitalen Kortex während der Auraphase; dieser veränderte sich analog zur visuellen Aurasymptomatik in den entsprechenden retinotropen Kortexarealen.

Die Entstehung des Migränekopfschmerzes geht von den sensibel innervierten Strukturen des ZNS aus. Die Hirnsubstanz an sich ist nicht schmerzempfindlich, wohl aber die Meningen und größeren intrakraniellen Gefäße. So werden zerebrale Arterien und Blutgefäße im Bereich der Dura mater durch sensorische Fasern des ophthalmischen Anteils des Nervus trigeminus innerviert (Feindel et al. 1960). Eine Reizung dieser afferenten Fasern aktiviert den trigeminalen Nucleus caudalis im Bereich des zervikomedullären Übergangs. Dieser bewirkt dann die Induktion einer sterilen, neurogenen Entzündungsreaktion. Dabei kommt es zur Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide, die im Ganglion trigeminale gasseri erzeugt und axonal über die sensorischen Fasern in die Adventitia der Gefäße transportiert werden. Es handelt sich dabei insbesondere um die Substanz P, das Neurokinin A und das „calcitonine gene-

related peptide“ (CGRP). Sie bewirken eine vermehrte Prostaglandinfreisetzung und Degranulation von Mastzellen und erzeugen damit die aseptische Entzündung der Duraarterien mit Vasodilatation und Plasmaextravasation (Uddman et al. 1985).

Diese im Tierversuch entwickelte Modellvorstellung konnte bislang nicht direkt beim Menschen nachgewiesen werden (May et al. 1998a); allerdings konnte bei Blutproben, die während der Kopfschmerzphase einer Migräneattacke aus der Vena jugularis externa entnommen wurden, eine deutliche Erhöhung des Plasma-CGRP-Spiegels gezeigt (Edvinsson und Goadsby 1994) und damit ein Nachweis für die trigeminale Aktivierung erbracht werden.

Die Aktivierung des trigeminozervikalen Komplexes bewirkt neben der sterilen neurogenen Entzündung auch eine erhöhte Sensibilität der sensorischen perivaskulären Fasern. Dadurch werden Reize, die normalerweise keine Schmerzen erzeugen, dennoch als schmerzhaft wahrgenommen (Burstein et al. 2000). So erzeugen die Pulsationen der meningealen Arterien während der Migräneattacke den typischen pochenden Kopfschmerz. Eine Steigerung der Hirndurchblutung bei körperlicher Aktivität bewirkt entsprechend eine Zunahme der Schmerzintensität, wie dies auch von den Betroffenen berichtet wird.

Die hier aufgeführten Erläuterungen stellen nur einen vorläufigen Erklärungsversuch der Pathophysiologie der Migräne dar; zum vollständigen Nachweis bedarf es noch weiterer Studien und Ergebnisse. Insbesondere der Zusammenhang zwischen der Aura und der Kopfschmerzphase konnte bislang nicht ausreichend erklärt werden. Zwar tritt die Aura meist vor dem Beginn der Schmerzen auf, doch sprechen mehrere Hinweise dafür, dass sie nicht obligat die Schmerzphase triggert (Goadsby 2001):

- Die Aura tritt zum Teil auch ohne Kopfschmerzen auf (Diagnose 1.2.3 der IHS) oder setzt erst nach Beginn der Schmerzphase ein.
- Wenn die Aura den Schmerz triggert, sollten ihre Symptome kontralateral zur Schmerzseite auftreten; es gibt aber auch Fälle, wo dies homolateral geschieht.

- Genanalysen zeigen eine Verbindung der Mutation des Calciumkanalgens auf Chromosom 19p13 zur Migräne mit Aura, nicht aber zur Migräne ohne Aura (May et al. 1995, Terwindt et al. 2001), was für die Existenz eines eigenen „Auragens“ spricht.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, inwiefern die CSD als Modellvorstellung für den neuronalen Mechanismus der Aura die nozizeptive Aktivität trigeminaler Hirnnervenkerne bedingt und somit einen plausiblen Mechanismus für die Entstehung Aura-getriggelter Kopfschmerzen darstellt. Ebersberger et al. (2001) zeigten, dass die wiederholt induzierte cortical spreading depressions (CSD) im Tiermodell keine Aktivierung des trigeminalen Nucleus caudalis hervorriefen; außerdem kam es weder zu einer Plasmaextravasation noch zu einer erhöhten Ausschüttung von CGRP und Prostaglandin PGE₂. Diese Ergebnisse korrelieren mit der Beobachtung, dass der CGRP-Spiegel im venösen Blut während der Auraphase unverändert bleibt (Friberg et al. 1994).

Dem gegenüber steht eine frühere Studie, in der wiederholt induzierte CSDs zu einem erhöhten Ausstoß von Fos-like Immunprotein (FLP) im Nucleus caudalis führten (Moskowitz et al. 1993). Nach Ingvarlsen et al. (1997) ist dieser Effekt aber auf die direkte Irritation duraler Afferenzen durch die Injektionsnadel und das Kaliumchlorid zurückzuführen. Somit konnte bis jetzt keine überzeugende Verbindung zwischen den Modellvorstellungen und Beobachtungen der Auraphase und der Entstehung der neurogenen Entzündung als Ursache der Migränekopfschmerzen hergestellt werden. Inwiefern die Aura in Beziehung zum Kopfschmerz steht, muss noch endgültig geklärt werden.

2.1.1.5 Therapie

Grundlage für die folgende Beschreibung sind die Richtlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG; Diener et al. 2000). Davon ausgehend sollen nun die Maßnahmen zur Akuttherapie des Anfalls und zur Prophylaxe vorgestellt werden.

Während der akuten Kopfschmerzattacke sollte der Patient grundsätzlich reizabschirmende Maßnahmen ergreifen, wozu z.B. der Aufenthalt in einem abgedunkelten und ruhigen Raum zählt. Dieser Schutz vor einer intensiveren Stimulation sollte in seiner Wichtigkeit nicht unterschätzt werden und lässt sich auch nicht durch die Einnahme von Medikamenten ersetzen. Aufgrund eigener Erfahrungen in Bezug auf ihr Verhalten während der Attacke ergreifen die meisten Patienten diese Maßnahmen von sich aus.

Bei der medikamentösen Therapie der Migräne sollte zunächst die Übelkeit bzw. das Erbrechen behandelt werden. Dadurch bessern sich nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern es wird auch die zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommene Peristaltik angeregt. Dadurch wird eine bessere Resorption und Wirkung der nachfolgenden analgetischen Medikation ermöglicht. Gegen die Übelkeit bieten sich Dopaminagonisten wie Metoclopramid oder Domperidon an. Diese Substanzen weisen neben ihrer antiemetisch-prokinetischen Komponente auch eine antiphlogistische Wirkung auf, die den Kopfschmerz selbst beeinflusst (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Antiemetika in der Migränetherapie

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoclopramid (z.B. Paspertin®)	10-20 mg p.o. 20 mg rectal 10 mg i.m., i.v.	Extrapyramidal-dyskinetisches Syndrom, Unruhezustände, Hyperprolaktinämie	Kinder unter 14 Jahre, Schwangerschaft, Hyperkinesien, prolaktinabhängige Karzinome, Epilepsie
Domperidon (Motilium®)	20-30 mg p.o.	s.o., zentral bedingte Nebenwirkungen geringgradiger als bei Metoclopramid	Kinder unter 10 Jahren, sonst siehe Metoclopramid

Die antiemetische Therapie bereitet den Weg für eine effektive Schmerzbekämpfung. Bei leichten bis mittelgradigen Migräneattacken werden dabei Substanzen wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder Ibuprofen verwendet; alternativ bieten sich auch Metamizol, Naproxen oder Diclofenac an (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Analgetika zur Behandlung leichter und mittelgradiger Migräneattacken

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®)	500-1000 mg p.o.	Magenschmerzen, Erbrechen, Tinnitus, Gerinnungsstörungen, gastrointestinale Blutungen, Analgetika-Intoleranz	Ulkus, Blutungsneigung, Blutbildungsstörungen, Asthma, Schwangerschaft im 1.-3. sowie 7.-9. Monat
Paracetamol (z.B. ben-u-ron®)	500-1000 mg rektal	Leberschäden, Leberzellnekrose (bei Dosen >10 g)	Leberschäden, Niereninsuffizienz
Ibuprofen (z.B. Brufen®)	400-600 mg p.o.	wie ASS	wie ASS (Blutungsneigung geringer)
Metamizol (z.B. Novalgin®)	1000 mg p.o.	Agranulozytose, Haut-, Schleimhautveränderungen	Überempfindlichkeit, Schwangerschaft
Naproxen (z.B. Proxen®)	500-1000 mg p.o.	wie ASS	wie ASS (Blutungsneigung geringer)
Diclofenac (z.B. Voltaren®)	75-100 mg p.o.	wie ASS	wie ASS (Blutungsneigung geringer)

Sollten sich diese Substanzen als nicht ausreichend wirksam erweisen, besteht die Möglichkeit, die migränespezifische Substanzgruppe der Triptane einzusetzen. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als zwei Gaben dieses spezifischen Migränepräparates erfolgen dürfen (Dosierungen und Eigenschaften siehe Tabelle 4)

In der Schwangerschaft beschränkt sich die akute Behandlung der Migräne auf Paracetamol oder mit strenger Indikationsstellung Acetylsalicylsäure, die allerdings im ersten und dritten Trimenon kontraindiziert ist.

Bei der Therapie der kindlichen Migräneattacke wird ebenfalls zunächst die Gabe von Domperidon empfohlen. Nach 15 Minuten sollte dann Ibuprofen (Dosis: 10 mg/kg Körpergewicht) oder Paracetamol (Dosis 15 mg/kg Körpergewicht) verabreicht werden. Aus der Gruppe der Triptane ist das Sumatriptan als Nasenspray bei Kindern über 12 Jahren zugelassen.

Tabelle 4: Migränespezifische Substanzen zur Akuttherapie

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan (Imigran®)	50-100 mg p.o. 25 mg rektal 6 mg s.c. 10-20 mg nasal	Enge-, Druck-, Wärme- oder Kältegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Brustschmerzen, Atemnot, Lokalreaktion an der Injektionsstelle	Hypertonie, Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder, Patienten > 65 Jahre, Prophylaxe mit Ergotaminpräparaten
Zolmitriptan (AscoTop®)	2,5 mg p.o. oder als Schmelztablette	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Naratriptan (Naramig®)	2,5 mg p.o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Rizatriptan (Maxalt®)	10 mg p.o. oder als Schmelztablette	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan, Dosisreduktion auf 5 mg bei Einnahme von Propanolol
Eletriptan (Relpax®)	20-80 mg p.o.	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan

Bei schweren oder langanhaltenden Migräneattacken wie z.B. während eines Status migränosus reicht die orale Medikation unter Umständen nicht aus, um eine zufriedenstellende Kupierung der Attacken zu erzielen. In diesen Fällen hat sich die parenterale Applikation von Wirksubstanzen bewährt. Intravenös können lysierte Acetylsalicylsäure oder Metamizol verabreicht werden. Für die subkutane Injektion steht das Sumatriptan aus der Substanzgruppe der Triptane zur Verfügung. Auch in diesem Fall sollte sowohl eine zu häufige Gabe sowie die Kombination verschiedener Wirkstoffe innerhalb von 24 Stunden vermieden werden.

Die Indikation zu einer prophylaktischen Therapie besteht unter den folgenden Bedingungen:

- mindestens drei Migräneattacken pro Monat, die auf die oben aufgeführten Therapieempfehlungen nicht ansprechen und/oder deren Nebenwirkungen nicht tolerieren
- Migräneattacken, die trotz Akuttherapie als unerträglich empfunden werden
- Migräneattacken, die länger als 48 Stunden anhalten
- komplizierte Migräneattacken (manifeste neurologische Ausfälle, die länger als 7 Tage anhalten)

Tabelle 5: Substanzen zur Migräneprophylaxe

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Propranolol (Dociton®)	40-240 mg p.o.	Müdigkeit, Hypotonie, Schwindel, Schlafstörungen, Hypoglykämie, Bradykardie, Bronchospasmus, Impotenz	Absolut: Herzinsuffizienz, AV-Block, Bradykardie, Asthma bronchiale Relativ: Diabetes mellitus, Hypotonie, Depression
Metoprolol (Beloc-Zok®)	50-200 mg p.o.	wie Propranolol	wie Propranolol
Flunarizin (Sibelium®)	5-10 mg p.o.	Müdigkeit, Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden, Depression, Tremor, Hyperkinesien, Parkinsonoid	Absolut: Depression, fokale Dystonie, Stillzeit Relativ: Übergewicht, M. Parkinson in der Familie
Valproinsäure (Ergenyl®)	500-600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Tremor, Exanthem, Haarausfall, Gewichtszunahme, Leberfunktionsstörungen	Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft, Alkoholabusus
Naproxen (Proxen®)	2x250-500 mg	siehe Tabelle 3	siehe Tabelle 3
Pizotifen (Sandomigran®)	1-3 mg	Hunger, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Obstipation	Glaukom, Prostatahypertrophie
Lisurid (Cuvalit®)	3x0,025 mg	Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Muskelschwäche	Schwangerschaft, koronare Herzkrankheit, art. Verschlusskrankheit
Magnesium	2x300 mg	Durchfall bei zu rascher Aufdosierung	Keine

Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken sowie des Analgetikabedarfs, um das Auftreten medikamenten-induzierter Dauerkopfschmerzen zu verhindern. Eine optimale prophylaktische Therapie sollte die Häufigkeit und Schwere um mindestens 50% reduzieren. Der Behandlungserfolg kann nach frühestens 2-3 Monaten beurteilt werden. Deshalb sollte eine Prophylaxe über mindestens 6 Monate durchgeführt werden und nach 12 Monaten ein Auslassversuch zur Überprüfung der Indikation stattfinden.

Sicher wirksam für die Prophylaxe der Migräne sind die Betablocker Propranolol und Metoprolol und der Calciumantagonist Flunarizin. Als Substanzen der zweiten Wahl stehen das Antikonvulsivum Valproinsäure, nichtsteroidale Antirheumatika wie Naproxen, der Serotoninantagonist Pizotifen, Lisurid und Magnesium zur Verfügung. (Eigenschaften und Einsatzbereichen siehe Tabelle 5)

Sollte in der Schwangerschaft trotz der günstigen Hormonkonstellation eine Prophylaxe nötig sein, bietet sich die tägliche Gabe von Magnesium in einer Dosierung von 2 x 300mg an. Bei Kindern ist Flunarizin in einer täglichen Dosis von 5-10 mg das Mittel der Wahl.

Idealerweise sollte die medikamentöse Migränetherapie mit weiteren, nichtmedikamentösen Prophylaxemaßnahmen kombiniert werden. Generell empfiehlt sich dabei eine regelmäßige Lebensführung, zu der sportliche Betätigung wie Schwimmen, Radfahren, Joggen und ein gleichmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus gehören. Weiterhin sinnvoll und in ihrer positiven Wirkung auch wissenschaftlich erwiesen sind das Stressbewältigungstraining, die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, kognitive Therapieansätze sowie Muskel- und Gefäßfeedback. Mitunter ist auch eine verhaltenstherapeutische Intervention in Erwägung zu ziehen, um intrapsychische Stress- und Belastungsempfindungen und entsprechende Verhaltensmuster bearbeiten zu können. Insbesondere bei Kindern haben nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen große Erfolge gezeigt und sollten vor Beginn einer medikamentösen Therapie ausgeschöpft werden.

2.1.2 Kopfschmerzen vom Spannungstyp

2.1.2.1 Definition und Klinik

Der Kopfschmerz vom Spannungstyp fällt wie auch die Migräne und der Clusterkopfschmerz in die Gruppe der idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen. Typischerweise bestehen dumpf-drückende, beidseitige und holozepale Kopfschmerzen von niedriger bis mittlerer Intensität, die nicht durch körperliche Aktivität verstärkt werden. Die Zeitdauer liegt zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen. Vegetative Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Licht- und Lärmempfindlichkeit fehlen oder sind nur gering ausgeprägt; ebenso kommt es nicht zum Auftreten einer Aura oder eines Prodromalstadiums. Im Gegensatz zur Migräne ist eine genaue Lokalisation des Schmerzreizes kaum möglich; oft geben die Betroffenen an, sie hätten das Gefühl, einen engen Helm oder Ring zu tragen. Charakteristischerweise entwickeln sich die Beschwerden im Laufe des Tages und erreichen am Nachmittag oder Abend ihren Höhepunkt.

Anhand ihrer Frequenz werden Spannungskopfschmerzen in eine sporadisch auftretende episodische Form und eine häufig auftretende episodische Form sowie eine chronische Form unterteilt. Kommt es an weniger als einem Tag pro Monat zu Kopfschmerzen vom Spannungstyp, liegt nach der IHS-Klassifikation der sporadische Typ (Diagnose 2.1 der IHS) vor; treten die oben beschriebenen Beschwerden häufiger, aber an weniger als 15 Tagen pro Monat auf, handelt es sich um den häufig auftretenden Typ (Diagnose 2.2 der IHS). Bei der chronischen Form schließlich bestehen die Beschwerden an mehr als jedem zweiten Tag bzw. 180 Tagen pro Jahr (Diagnose 2.3 der IHS; Kopfschmerz-klassifikationskomitee 2003).

2.1.2.2 Epidemiologie

In der Gruppe der idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen weisen Kopfschmerzen vom Spannungstyp die mit Abstand höchste Prävalenz auf. Dauer, Frequenz und

Schweregrad dieser Schmerzform variieren beträchtlich und reichen von seltenen und kurzen Attacken bis hin zu täglichen Dauerkopfschmerzen. Aus diesem Grund kommt es zu größeren Schwankungen bei den ermittelten Werten.

Basierend auf den diagnostischen Kriterien der IHS-Klassifikation fand Rasmussen beim Vergleich verschiedener epidemiologischer Studien für die episodische Form eine 1-Jahresprävalenz von 20-30% der Gesamtbevölkerung, wobei diese Gruppe nur Personen einschloss, die an mindestens einem Tag pro Monat unter den Beschwerden litten. Chronische Spannungskopfschmerzen wiesen eine 1-Jahresprävalenz von ca. 3% auf (Rasmussen 2001).

Frauen sind häufiger als Männer von Spannungskopfschmerzen betroffen. So fanden Schwartz et al. (1998) ein Verteilungsverhältnis von 1,16:1 für den episodischen Typ, während sich für die chronische Form eine Ratio von 2:1 ergab. Die Prävalenz steigt mit zunehmenden Lebensalter an und erreicht bei beiden Geschlechtern einen Gipfel in der Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren, um danach wieder abzunehmen. Die Erstmanifestation der Erkrankung erfolgt am häufigsten im zweiten Lebensjahrzehnt, wobei aber auch schon Kinder von der Erkrankung betroffen sein können (Rasmussen et al. 1994).

67% aller betroffenen Patienten geben an, an 1-2 Tagen pro Monat unter Spannungskopfschmerzen zu leiden; 3% sind allerdings an mehr als 15 Tagen von dieser Schmerzform betroffen und erfüllen damit die Kriterien des chronischen Typs. Im Mittel besteht die Erkrankung an 2,89 Tagen pro Monat bzw. an 35 Tagen pro Jahr. Während Patienten mit dem chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp oft nahezu durchgängig von den Schmerzen betroffen sind, dauert die episodische Form im Mittel 14,3 Stunden an. (Göbel et al. 1994).

Bei der Schmerzintensität zeigten Schwartz et al. (1998), dass 24,9% der Betroffenen ihre Beschwerden als mild, 62,2% als moderat und nur 12,8% als stark empfinden. Dagegen litten nach Goebel et al. (1994) 16% der Patienten mit dem episodischen sowie 42% der Betroffenen mit dem chronischen Typ unter starken Schmerzen.

2.1.2.3 Diagnostik

Die Diagnostik des Kopfschmerzes vom Spannungstyp erfolgt nach den Kriterien der IHS aus dem Jahr 2003. Dabei lässt sich der Spannungskopfschmerz wie oben erwähnt anhand der Frequenz in einen episodischen und einen chronischen Typ unterteilen, wobei die episodischen Spannungskopfschmerzen weiter in eine sporadisch und eine häufig auftretende Form differenziert werden. Außerdem werden in einer weiteren Gruppe Spannungskopfschmerzen zusammengefasst, die nicht vollständig den unten aufgeführten diagnostischen Kriterien entsprechen.

Bei den einzelnen Fallgruppen können noch Formen mit und ohne erhöhte Schmerzempfindlichkeit der perikraniellen Muskulatur unterschieden werden. Dieser muskuläre Faktor spielt für die klinische Symptomatik und Therapie keine Rolle und wird daher in der hier durchgeführten Untersuchung nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 6: Die Einteilung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp nach den Vorgaben der International Headache Society (IHS 2003)

2.1	Sporadisch auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
2.1.1	Sporadisch auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp assoziiert mit perikranialer Schmerzempfindlichkeit
2.1.2	Sporadisch auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp nicht assoziiert mit perikranialer Schmerzempfindlichkeit
2.2	Häufig auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
2.2.1	Häufig auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp assoziiert mit perikranialer Schmerzempfindlichkeit
2.2.2	Häufig auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp nicht assoziiert mit perikranialer Schmerzempfindlichkeit
2.3	Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
2.3.1	Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp assoziiert mit perikranialer Schmerzempfindlichkeit
2.3.2	Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp nicht assoziiert mit perikranialer Schmerzempfindlichkeit
2.4	Wahrscheinlicher Kopfschmerz vom Spannungstyp
2.4.1	Wahrscheinlicher sporadisch auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
2.4.2	Wahrscheinlicher häufig auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
2.4.3	Wahrscheinlicher chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp

Wie bei allen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen erfolgt die Diagnose durch Anamnese und klinischen Befund. Dabei sollte insbesondere eine genaue Medikamentenanamnese erhoben werden, da die regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln oder spezifischen Migränemedikamenten zu einem meist beidseitigen, dumpf-drückenden Dauerkopfschmerz führen kann. Dieser lässt sich in seiner Charakteristik kaum vom chronischen Spannungskopfschmerz unterscheiden.

Organische Ursachen sollten im Zweifelsfall anhand bildgebender Verfahren (CT, MRT) ausgeschlossen werden.

Die hier erläuterte Studie beinhaltet Patienten mit episodischen und chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp, welche die nachfolgend aufgeführten diagnostischen Kriterien komplett erfüllen.

Ein sporadisch auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp (Diagnose 2.1 der IHS) gilt als gesichert, wenn es zu mindestens 10 Kopfschmerzepisoden mit einer Schmerzdauer von 30 Minuten bis zu 7 Tagen gekommen ist. Diese sollten an weniger als einem Tag pro Monat bzw. 12 Tagen pro Jahr auftreten und wenigstens zwei der nachfolgenden Kriterien für die Schmerzcharakteristik erfüllen:

- Beidseitige Lokalisation
- Schmerzqualität drückend bis ziehend, nicht pulsierend
- Leichte bis mittlere Schmerzintensität, die übliche körperliche Aktivitäten allenfalls behindert, aber nicht unmöglich macht
- Keine Verstärkung durch Treppensteigen oder vergleichbare Aktivitäten

Weiterhin müssen die beiden folgenden Bedingungen erfüllt werden:

- Keine Übelkeit oder Erbrechen (Appetitlosigkeit kann vorkommen)
- Photophobie und Phonophobie fehlen bzw. nur eine von beiden kann vorliegen

Außerdem sollte ein organisches Leiden als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.

Als häufig auftretender Kopfschmerz vom Spannungstyp (Diagnose 2.2 der IHS) werden Spannungskopfschmerzen bezeichnet, die durchschnittlich an mehr als einem, aber weniger als 15 Tagen pro Monat über mindestens drei Monate auftreten. Kommt es noch häufiger, also an mehr als 15 Tagen pro Monat bzw. 180 Tagen pro Jahr, zu Kopfschmerzen, wird dies als chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp (Diagnose 2.3 der IHS) klassifiziert. Diese beiden Untergruppen müssen ebenfalls die weiteren oben aufgeführten Kriterien erfüllen.

2.1.2.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Entstehung von Spannungskopfschmerzen kann bislang nur unzureichend erklärt werden. Die große Variabilität von Frequenz, Dauer und Intensität zwischen den Betroffenen, aber auch bei dem einzelnen erkrankten Individuum deutet darauf hin, dass dieser Kopfschmerzform ein multifaktorieller und hochdynamischer Pathomechanismus zugrunde liegt. Prinzipiell scheinen die Kopfschmerzen durch eine Störung der peripheren Nozirezeption und deren zentraler Kontrollmechanismen verursacht zu werden. Es bleibt aber im Augenblick noch unklar, ob der Schmerz primär durch peripher-myofasziale oder zentrale Mechanismen verursacht wird. Die folgenden Erläuterungen basieren auf den Ausführungen von Jensen (1999, 2003).

Bei der Untersuchung von Patienten mit Spannungskopfschmerzen lassen sich verschiedene klinische und neurophysiologische Phänomene beobachten. So weisen viele der Betroffenen beider Untertypen eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit der perikraniellen Muskulatur auf (Langemark und Olesen 1987). Diese Beobachtung beruht wahrscheinlich auf der vermehrten Aktivierung peripherer Nozizeptoren (Jensen et al. 1993). Allerdings konnte bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen auch nachgewiesen werden, dass die Schwelle der Schmerzwahrnehmung deutlich erniedrigt ist (Bendtsen et al. 1996), was auf eine qualitativ veränderte zentrale Verarbeitung der sensiblen Stimuli hinweist. In dieser Untergruppe konnte ebenfalls eine erhöhte Anspannung der Kopf- und Schultermuskulatur nachgewiesen werden (Sakai et al. 1995). Da die Schmerzempfindlichkeit mit dem Muskeltonus korreliert und dieser zentral reguliert wird, deutet die Fehlfunktion der betroffenen Muskelgruppen auf

eine gestörte zentrale Ansteuerung hin. Dies könnte in Form einer zunehmenden Sensibilisierung des schmerzverarbeitenden supraspinalen Systems geschehen.

Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung chronischer Spannungskopfschmerzen scheint der Transmitter Nitrooxid (NO) zu spielen. So verringert die Gabe von NO-Synthasehemmern den erhöhten Muskeltonus und damit auch die Kopfschmerzen bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen (Ashina et al. 1999a), während die Applikation des NO-Donors Glyzerylnitrat Kopfschmerzen induziert, und zwar in einem höheren Maß bei Probanden mit chronischen Spannungskopfschmerzen als bei der Kontrollgruppe (Ashina et al. 2000). Damit könnte NO eine wesentliche Substanz bei dem Prozess der zentralen Sensibilisierung darstellen.

Die Entstehung von Spannungskopfschmerzen kann durch verschiedene Auslöser verursacht werden. Dies gilt vor allem für psychosozialen Stress und mentale Anspannung, aber auch für körperliche Anstrengung und lokale irritative Faktoren. Interessanterweise kommt es bei Betroffenen, die zugleich unter Migräne leiden, häufiger zu Spannungskopfschmerzen, die außerdem eine höhere Frequenz und Intensität aufweisen. Migräne ist also ebenfalls ein prädisponierender Faktor; allerdings scheint sie eine andere Entität zu besitzen. Dafür sprechen epidemiologische Studien, die zeigen, dass der Anteil von Personen, die unter Migräne leiden, in der Gruppe der Spannungskopfschmerzpatienten nicht höher als in der Gesamtbevölkerung ist (Rasmussen 1996). Außerdem weist die Gabe der migränetherapeutischen Substanzgruppe der Triptane bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen keine oder nur eine geringe Wirkung auf.

Eine genetische Disposition konnte anhand von Populationsstudien für den chronischen Spannungskopfschmerz nachgewiesen werden. So besteht nach Østergaard et al. (1997) für Verwandte ersten Grades ein 3,1-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, ebenfalls an chronischen Spannungskopfschmerzen zu erkranken. Bei der episodischen Form können aufgrund der hohen Prävalenz kaum Angaben gemacht werden. Möglicherweise handelt es sich aber um eine heterogene Erkrankung, die zusammen mit Umweltfaktoren die Kopfschmerzen auslöst (Russell 2001).

Zusammengefasst scheint folgender Mechanismus zugrunde zu liegen:

Verschiedene Faktoren wie psychosozialer und körperlicher Stress führen zu einer erhöhten Aktivität peripherer myofaszialer Nozizeptoren. Aufgrund des erhöhten afferenten Input kommt es zur Aktivierung supraspinaler schmerzverarbeitender Strukturen, die bei den meisten Betroffenen aufgrund der zentralen Modulation selbst-limitierend wirken und zur Beendigung der Schmerzattacke führen.

Bei einigen der Betroffenen bleibt die nozizeptiven Aktivität - zum Teil aufgrund einer genetischen Disposition - dauerhaft erhöht, wodurch es zu einer zentralen Sensibilisierung im schmerzverarbeitenden System kommt. Dies führt zu einer dauerhaft erhöhten Schmerzempfindlichkeit der Betroffenen.

2.1.2.5 Therapie

Die folgende Beschreibung der Therapiemaßnahmen beruht auf den Richtlinien der DMKG aus dem Jahr 1997 (Pfaffenrath et al. 1997).

Die Behandlung episodischer Spannungskopfschmerzen erfolgt medikamentös mit vorwiegend peripher wirkenden Analgetika. Mittel der ersten Wahl sind Acetylsalicylsäure und Paracetamol, bei denen eine Gesamtdosis von 1500 mg pro Tag nicht überschritten werden sollte. Alternativ können auch nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen oder Naproxen verwendet werden. Insgesamt sollte die Einnahmefrequenz auf maximal 10 Tage pro Monat limitiert werden (Dosierungen und Eigenschaften siehe Tabelle 3 im Kapitel 2.1.1.5).

Chronische Spannungskopfschmerzen sollten wegen der Gefahr eines Schmerzmittelmissbrauchs grundsätzlich nicht mit Analgetika behandelt werden. Treten Kopfschmerzen vom Spannungstyp länger als 3 Monate oder an mindestens jedem zweiten Tag auf, besteht die Indikation zu einer Langzeitprophylaxe. Dabei werden vor allem trizyklische Antidepressiva verwendet, die die zentrale Schmerzmodulation beeinflussen. Als Standardmedikation gelten Amitriptylin bzw. Amitriptylinoxid; alternativ können auch Doxepin oder Clomipramin verwendet werden. In Einzelfällen

können auch tetrazyklische Antidepressiva wie Mianserin oder Maprotilin wirksam sein (Dosierungen und Eigenschaften siehe Tabelle 6). Zu Beginn der Therapie werden niedrige abendliche Dosen verwendet, die dann in Abhängigkeit von Effekt und Verträglichkeit über ca. 4 Wochen gesteigert werden. Die Wirkung setzt üblicherweise ca. 14 Tage nach Beginn der Behandlung ein und sollte bei Beschwerdefreiheit für ca. 6 Monate durchgeführt und dann über 4-8 Wochen ausgeschlichen werden.

Tabelle 7: Substanzen zur Therapie des chronischen Spannungskopfschmerzes

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Amitriptylin (z.B. Saroten®)	25-150 mg	Mundtrockenheit, Müdigkeit, Gewichtszunahme, Verstopfung, Schweißausbruch, Verschwommensehen,	Prostatahypertrophie, Blasenentleerungsstörungen, Glaukom, Hyperthyreose, Epilepsie, Alkoholabusus, manifeste Psychose, Schwangerschaft
Amitriptylinoxid (Equibrilin®)	30-120 mg	wie Amitriptylin	wie Amitriptylin
Doxepin (Aponal®)	25-150 mg	wie Amitriptylin	wie Amitriptylin
Clomipramin (z.B. Anafranil®)	75-150 mg	Tremor, Schwitzen, sonst wie Amitriptylin	wie Amitriptylin
Mianserin (z.B. Tolvin®)	30-60 mg	Müdigkeit, vegetative Symptome und kardiale Nebenwirkungen selten	Absolut: Leber-, Blutbild- und Nierenschäden Relativ: Glaukom, Prostatahyperplasie
Maprotilin (z.B. Ludiomil®)	75 mg	wie Amitriptylin, aber weniger ausgeprägt	wie Amitriptylin

Neben der medikamentösen Prophylaxe sollte eine verhaltenstherapeutische Behandlung angestrebt werden, da Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen oft eine ungünstige Lebensführung mit Neigung zur Selbstüberforderung und mangelnder Bewältigung von Alltagsbelastungen aufweisen. Als therapeutische Verfahren bieten sich vor allem Stressbewältigungstraining, progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, EMG-Biofeedbacktraining und kognitive Verhaltenstherapie

an. Daneben sollte generell auf eine ausgewogene Ernährung, sportliche Betätigung sowie einen geregelten Schlafrhythmus geachtet werden.

2.1.3 Clusterkopfschmerz

2.1.3.1 Definition und Klinik

Der Clusterkopfschmerz gehört wie die Migräne zur Gruppe der idiopathischen neurovaskulären Kopfschmerzerkrankungen. Aus dem Wohlbefinden heraus kommt es innerhalb weniger Minuten zu extrem schweren, streng einseitig lokalisierten, stechenden oder bohrenden Schmerzen, die vor allem orbital, frontal und/oder temporal lokalisiert sind und insgesamt ca. 15-180 Minuten andauern. Die Attackenfrequenz variiert zwischen einer und bis zu acht Attacken pro Tag, wobei im Mittel zwei Schmerzattacken pro Tag auftreten. Bei der Mehrzahl der Patienten zeigt sich eine typische tageszeitliche Bindung der Clusterkopfschmerzen mit einem Maximum in der Nacht zwischen 01.00 Uhr und 03.00 Uhr.

Auf der vom Schmerz betroffenen Seite kommt es zu typischen vegetativen Begleiterscheinungen wie Lakrimation, Rhinorrhoe, Ptosis, Miosis oder konjunktivaler Injektion. Im Gegensatz zur Migräne vermindert körperliche Aktivität den Schmerz, weshalb die betroffenen Patienten einen ausgeprägten Bewegungsdrang während der Attacke verspüren.

Namensgebendes Charakteristikum des Clusterkopfschmerzes ist das periodisch dicht gehäufte Auftreten der Schmerzattacken. Diese Perioden werden von Phasen kompletter Schmerzfreiheit unterbrochen. Beim episodischen Clusterkopfschmerz treten in der Regel pro 24 Monate ein bis zwei Clusterphasen auf, die im Mittel zwischen einem und zwei Monate andauern. Die schmerzfreien Remissionsphasen betragen durchschnittlich zwischen sechs Monate und zwei Jahren, wobei sie bei einigen Patienten ein konstantes Muster, bei anderen wiederum ganz unterschiedliche Phasenlängen aufweisen. Halten die Clusterperioden über ein Jahr an, ohne dass es zu einer Remissionsphase von

mindestens einem Monat gekommen ist, spricht man von einem chronischen Clusterkopfschmerz. Dieser kann sich aus der episodischen Form heraus entwickeln oder von Beginn an ohne Remissionsphasen, also primär chronisch auftreten.

Eine Reihe verschiedener Faktoren kann innerhalb einer Clusterperiode die Auslösung einer Schmerzattacke bewirken, während sich Patienten in der Remissionsphase den gleichen Bedingungen ohne Konsequenzen aussetzen können. Der bekannteste Triggerfaktor ist Alkohol; weiterhin können Substanzen wie Histamin oder Nitroglyzerin, aber auch Blendlicht Clusterkopfschmerzen induzieren. Dagegen spielen Stress, Emotionen oder hormonelle Schwankungen im Gegensatz zu anderen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen keine große Rolle (nach Göbel 1996).

2.1.3.2 Epidemiologie

Im Gegensatz zu Migräne oder Spannungskopfschmerzen stellt der Clusterkopfschmerz eine seltene Form der idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen dar. Die Angaben zur Prävalenz der Gesamtbevölkerung schwanken zwischen 0,07% (D'Alessandro et al. 1986) und 0,14% (Swanson et al. 1994), wobei etwa 80% der Betroffenen unter der episodischen Form und etwa 20% unter der chronischen Form leiden. Clusterkopfschmerzen weisen als einzige Form der primären Kopfschmerzerkrankungen einen deutlich höheren Anteil an Männern auf. Interessanterweise geben ältere Studien aus den sechziger und siebziger Jahren die Geschlechtsverteilung zwischen Mann und Frau mit ca. 6-7:1 an, während neuere Untersuchungen aus den neunziger Jahren eine Ratio von lediglich ca. 2:1 ermitteln. Möglicherweise beruht diese Beobachtung auf der Änderung des weiblichen Rollenverhaltens während der vergangenen Jahrzehnte, was sich auch mit einem erhöhten Nikotin- und Alkoholkonsum sowie erhöhten sozialen und beruflichen Stress verbindet (Dodick et al. 2000).

Der Vergleich verschiedener epidemiologischer Studien zeigt, dass die Erstmanifestation der Erkrankung vornehmlich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erfolgt; allerdings kann dies ebenfalls sowohl bei Kindern als auch im Senium geschehen (Evers et al. 2002). Bahra et al. (2002) ermittelten für den Erstauftritt ein Durchschnittsalter

von 28,4 Jahren bei der episodischen Form sowie von 37,0 Jahren bei der chronischen Form. Hierbei sollte beachtet werden, dass sich chronische Clusterkopfschmerzen oft sekundär aus dem episodischen Typ entwickeln.

Clusterkopfschmerzphasen treten durchschnittlich 1,0 mal pro Jahr mit einer mittleren Dauer von 8,6 Wochen auf. Knapp die Hälfte aller Betroffenen weist eine saisonale Bindung an bestimmte Jahreszeiten auf. Während der Clusterepisode erleiden die erkrankten Personen durchschnittlich 4,6 Attacken pro Tag, die im Mittel 72-159 Minuten andauern (Bahra et al. 2002). Vegetative Symptome lassen sich bei nahezu allen Betroffenen nachweisen. Als häufigste Begleiterscheinungen wurden Tränenfluss (91%), konjunktivale Injektion (77%) und Kongestion der Nase (75%) von den Erkrankten angegeben (Bahra et al. 2002).

2.1.3.3 Diagnostik

Clusterkopfschmerzen werden anhand der diagnostischen Kriterien der IHS eingeteilt (Kopfschmerzklassifikationskomitee 2003). Die Diagnose wird wie auch bei den anderen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen rein klinisch aufgrund des allgemeinen und neurologischen Untersuchungsbefundes gestellt. Bei Zweifeln an der Diagnose eines primären Kopfschmerzleidens sollten organische Ursachen wie z.B. ein Hypophysentumor oder eine Karotidisdissektion anhand bildgebender Verfahren ausgeschlossen werden.

Die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes liegt vor, wenn wenigstens fünf Schmerzattacken aufgetreten sind, die die nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- Sehr starker einseitiger Schmerz orbital, supraorbital und/oder temporal mit einem unbehandelten Verlauf von 15-180 Minuten.
- Attackenfrequenz zwischen einer Attacke jeden zweiten Tag und acht Attacken pro Tag.
- Begleitendes Auftreten von mindestens einem der nachfolgenden Symptome:

1. ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
 2. ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
 3. ipsilaterales Lidödem
 4. ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes
 5. ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis
 6. körperliche Unruhe oder Agitiertheit
- Kein Hinweis auf symptomatische Kopfschmerzen als Ursache der Beschwerden.

Die Klassifikation der Clusterkopfschmerzen in ihre Untergruppen hängt von dem Verlauf der einzelnen Clusterperioden ab. Anhand der IHS-Kriterien ergibt sich folgende Unterteilung:

- Episodischer Clusterkopfschmerz (Diagnose 3.1.1 der IHS):
Wenigstens zwei Clusterepisoden mit einer Dauer von 7 Tagen bis zu einem Jahr bei unbehandeltem Patienten. Remissionen von mindestens 14 Tagen sind zwischengeschaltet.
- Chronischer Clusterkopfschmerz (Diagnose 3.1.2 der IHS):
Remissionsphasen fehlen für die Dauer eines Jahres oder länger bzw. dauern weniger als einen Monat lang.

2.1.3.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Auch die Zusammenhänge, die zur Entstehung des Clusterkopfschmerzes führen, sind bislang nicht geklärt worden. Anhand der charakteristischen Symptome lassen sich aber einige Rückschlüsse ziehen:

- Der Schmerz wird von den Betroffenen vor allem retro- bzw. periorbital, im Bereich der Stirn oder der Schläfen lokalisiert. Dies deutet auf eine Beteiligung nozizeptiver Strukturen hin, die zum ophthalmischen Anteils des N. trigeminus gehören.

- Die ipsilateralen vegetativen Symptome wie Tränenfluss und Nasenlaufen weisen auf eine Aktivierung des kranialen parasympathischen Systems hin. Außerdem scheint aufgrund der Ptosis und Miosis auch eine Fehlfunktion ipsilateraler sympathischer Strukturen vorzuliegen.
- Das periodische Auftreten der Clusterschübe sowie der zirkadiane Rhythmus der Attacken legen die Beteiligung eines zentralen Schrittmachers nahe.

Ausgehend von diesen Beobachtungen sind verschiedene Modelle entwickelt worden; allerdings konnte der zugrundeliegende Mechanismus bislang nicht endgültig geklärt werden. Die folgenden Ausführungen basieren auf den Erläuterungen von Edvinsson (2001) sowie Dodick et al. (2000):

Die Entstehung der Clusterkopfschmerzen geht - wie auch bei der Migräne - von den schmerzempfindlichen intrakraniellen Gefäßen aus. Wie bereits im Kapitel 2.1.1.4 vorgestellt erfolgt die sensorische Versorgung durch Fasern aus dem ophthalmischen Anteil des Nervus trigeminus, die als Afferenz des trigeminalen Nucleus caudalis dienen. Neben ihrer sensorischen Funktion besitzen die trigeminalen Neurone auch die Möglichkeit, den Tonus der von ihnen innervierten Gefäße zu regulieren. Dabei werden durch antidrome Reizübertragung verschiedene Neurotransmitter wie Substanz P und CGRP in den innervierten Gefäßen freigesetzt, die zu einer sterilen Entzündungsreaktion mit Vasodilatation und Plasmaextravasation führen. Dieser Vorgang wird als trigeminovaskulärer Reflex bezeichnet (Goadsby et Edvinsson 1994).

Verschiedene Beobachtungen belegen die Existenz dieses Mechanismus. So bewirkt die experimentelle Simulation des Ganglion trigeminale beim Menschen eine Steigerung des kortikalen Blutflusses (Tran-Dinh et al. 1992) sowie eine vermehrte Ausschüttung des CGRP (Goadsby et al. 1988). Der Anstieg dieser vasoaktiven Substanz lässt sich auch bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen oder Migräne nachweisen (Goadsby et Edvinsson 1994, Goadsby et al. 1990). Interessanterweise führt die Gabe der bei beiden Erkrankungen wirksamen Substanzgruppe der Triptane zu einer Normalisierung des CGRP-Spiegels. Dabei scheint die Stimulation zentraler 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren zu einer Reduktion der gesteigerten CGRP-Ausschüttung zu führen. Longmore belegte dies,

indem er die Präsenz der 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren anhand von radioaktiv markierten Triptanen sowohl im trigeminalen Nucleus caudalis als auch im Ganglion trigeminale nachwies (Longmore et al. 1997). Daher scheint der trigeminovaskuläre Reflex sowohl beim Clusterkopfschmerz als auch bei der Migräne als schmerzauslösender Mechanismus zugrundezuliegen.

Clusterkopfschmerzen beinhalten neben den trigeminalen auch vegetative Symptome. Grundlage hierfür ist die vegetative Innervation der intrakraniellen Gefäße. Die parasympathische Versorgung geschieht durch Fasern des Nucleus salivatorius superior. Die Efferenzen dieses Hirnnervenkernes verlaufen primär zum Ganglion pterygopalatinum, wo sie zu den zerebralen Gefäßen, aber auch als efferente sekretomotorische Fasern zur Tränendrüse und den mukösen Drüsen der Nasenschleimhaut abzweigen. Aufgrund dieser anatomischen Voraussetzungen verursacht eine kraniale parasympathische Aktivierung, wie sie bei Clusterkopfschmerzen und anderen Kopfschmerzen mit vegetativer Komponente auftritt, die bekannten vegetativen Symptome wie Tränenfluss, Nasenlaufen, Verstopfung usw. (Goadsby et al. 1997).

Wie die sensorischen Fasern enthalten auch die zerebrovaskulären parasympathischen Fasern Neuropeptide, in diesem Fall vor allem das vasoactive intestinal polypeptide (VIP). Sowohl während einer Clusterkopfschmerzattacke als auch einer experimentellen Stimulation des Ganglion trigeminale steigt die Konzentration des VIP massiv an (Goadsby et Edvinsson 1994), wie dies zeitgleich ebenfalls bei der CGRP-Konzentration geschieht (siehe oben). Diese Beobachtung sowie das synchrone Auftreten von Schmerz und vegetativer Reaktion zeigen, dass eine funktionelle Verknüpfung zwischen der trigeminovaskulären und der parasympathischen Reaktion besteht. Möglicherweise sind der trigeminale Nucleus caudalis und der Nucleus salivatorius superior in Form eines Hirnstammreflexes verbunden, dessen Afferenz die ophthalmischen Anteile des N. trigeminus bilden, während die kranialen parasympathischen Nervenfasern als Efferenz dienen. Der genaue Mechanismus der Verknüpfung bleibt aber bislang unklar.

Als weiteres klinisches Charakteristikum weisen die Clusterkopfschmerzattacken bei vielen Patienten eine typische tageszeitliche Bindung mit einem nächtlichen Maximum auf. Diese Bindung an einen zirkadianen Rhythmus legt nahe, dass das Auftreten der Schmerzattacken durch einen zentralen Schrittmacher gesteuert wird. Beim Menschen übernehmen diencephale Strukturen die Aufgabe des endogenen Zeitgebers. So steuert der hypothalamische Nucleus suprachiasmaticus die periodische und tageszeitgebundene Rhythmik der Ausschüttung von hypophysialen Hormonen. Ebenso gilt dies für die Freisetzung des biogenen Amins Melatonin aus dem Corpus pineale, das in Abhängigkeit von der Lichteinstrahlung eine ausgeprägte Bindung an den Hell-Dunkel-Rhythmus aufweist (Brzezinski 1997).

Bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen weicht die zirkadiane Rhythmik verschiedener hypophysialer Hormone, deren Ausschüttung einer hypothalamischen Kontrolle unterliegen, von der physiologischen Norm ab (Leone et al. 1993). Auch die Melatoninausschüttung ist gestört; neben insgesamt reduzierten Plasmaspiegeln kommt es zu einer Reduktion und Verschiebung des nächtlichen Peaks (Leone et al. 1995). Diese Veränderungen sind möglicherweise auf eine Störung des serotonergen Systems bei Clusterkopfschmerzpatienten zurückzuführen. Dabei bewirken erniedrigte Serotoninspiegel eine reduzierte Melatoninsynthese (D'Andrea et al. 1998).

Einen wichtigen Hinweis auf die Rolle des Hypothalamus bei Clusterkopfschmerzen liefern schließlich moderne bildgebende Verfahren, die sowohl anatomische als auch funktionelle Veränderungen dokumentieren. So belegen MRI-Aufnahmen strukturelle Veränderungen sowie einen Volumenzuwachs im Bereich des inferioren posterioren Hypothalamus auf der betroffenen Seite. Genau dieser Bereich wird während einer Clusterkopfschmerzattacke verstärkt aktiviert, wie funktionelle Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) belegen (May et al. 1998b). Unklar bleibt aber weiterhin, warum die beschriebenen Veränderungen des Hypothalamus auftreten.

Genetische Faktoren scheinen bei der Entstehung des Clusterkopfschmerzes ebenfalls eine Rolle zu spielen, wie sich anhand von Familien- und Zwillingsstudien belegen lässt. So besteht für Verwandte ersten Grades ein 14,1-fach sowie für Verwandte

zweiten Grades ein 2,1-fach erhöhtes Risiko, an Clusterkopfschmerzen zu erkranken (Russell 1997). Weiterhin wiesen mehrere monozygote Zwillingspaare eine vollständige Konkordanz der Clusterkopfschmerzen auf (Dodick et al. 2000). Anhand von Segregationsanalysen zeigt sich schließlich, dass ein autosomal-dominanter Erbgang bei ca. 3-4% der männlichen und ca. 7-10% der weiblichen Betroffenen eine Rolle spielt (Russell et al. 1995a). Clusterkopfschmerzen scheinen aber bei einem Großteil der Erkrankten sporadisch aufzutreten.

Die Suche nach den verantwortlichen Genloci blieb bislang erfolglos. Eine Assoziation des Calciumkanal-kodierenden Gens CACNA1A, das für die Entstehung von FHM-1, SCA-6 und EA-2 verantwortlich zu sein scheint, konnte bei der Genomanalyse informativer Familien nicht nachgewiesen werden (Sjöstrand et al. 2001; Haan et al. 2001).

2.1.3.5 Therapie

Die nachfolgend vorgestellten Maßnahmen beruhen auf den Therapieempfehlungen der DMKG aus dem Jahr 1997 (Göbel et al. 1997).

Im Gegensatz zu anderen primären Kopfschmerzerkrankungen wird der Clusterkopfschmerz nur minimal durch psychische Mechanismen beeinflusst. Entspannungsverfahren und ähnliche Maßnahmen, die eine wichtige Rolle in der Therapie von Migräne und Spannungskopfschmerzen spielen, können den Verlauf dieser Erkrankung nicht entscheidend verändern.

In Hinblick auf die mögliche Provokation von Attacken durch vasodilatatorische Substanzen wie Nitrate oder Histamin und Alkohol sollte der Patient angehalten werden, solche Stoffe zu vermeiden. Bei einigen Betroffenen kann auch Nikotin das Auslösen einer Schmerzattacke provozieren. Aus diesem Grunde sollten rauchende Patienten veranlasst werden, das Rauchen zu beenden.

Bei der Behandlung der akuten Clusterkopfschmerzattacke stehen zwei Therapieoptionen im Vordergrund:

Einerseits hat sich die Inhalation von 100%igem Sauerstoff als zuverlässige Methode zur Attackenkupierung bewährt. Dabei sollte die Applikation in einer Dosierung von 7l/min für 15 Minuten erfolgen, wobei der Patient den Sauerstoff im Sitzen bei leicht vorgebeugten Oberkörper über eine Atemmaske inhaliert. Ein großer Vorteil dieser Methode liegt in der großen Verträglichkeit und den fehlenden Interferenzen mit anderen Substanzen; weiterhin bestehen keine Kontraindikationen hinsichtlich kardiovaskulärer Vorerkrankungen. Der einzige Nachteil besteht darin, dass nicht immer die Verfügbarkeit eines Sauerstoffgerätes gewährleistet werden kann.

Die effektivste pharmakologische Maßnahme zur Behandlung der akuten Attacke ist die subkutane Applikation von Sumatriptan (maximal 2x6 mg/Tag) über einen Autoinjektor, wodurch die Patienten unabhängig von einem unhandlichen Sauerstoffgerät sind. Allerdings muss das vasoaktive Nebenwirkungspotential mit den daraus resultierenden Kontraindikationen (siehe Kapitel 2.1.1.4) beachtet werden.

Eine prophylaktische Therapie ist aufgrund der hohen Attackenhäufigkeit während einer aktiven Clusterperiode generell angezeigt. Die Wahl des Prophylaktikums richtet sich danach, ob die episodische oder chronische Form des Clusterkopfschmerzes vorliegt. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Handhabbarkeit ergibt sich bei der Auswahl der Wirksubstanz für die beiden Untertypen das folgende Auswahlschema, wobei die maximal zulässigen Behandlungszeiträume bei einigen Substanzen zu beachten sind (Dosierungen und Nebenwirkungen siehe Tabelle 8):

- Prophylaxe des episodischen Clusterkopfschmerzes:
 1. Verapamil oder Ergotamin
 2. Lithium oder Kortikosteroide
 3. Valproinat

- Prophylaxe des chronischen Clusterkopfschmerzes:
 1. Verapamil oder Lithium
 2. Kortikosteroide (nur vorübergehend)
 3. Valproinat

Tabelle 8: Substanzen zur Clusterkopfschmerzprophylaxe

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Verapamil (z.B. Isoptin®)	40-360 mg p.o.	Müdigkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Hypotonie, Obstipation, Bradykardie, AV-Blockierung	Herzinsuffizienz, AV-Block, Bradykardie, Relativ: Hypotonie
Valproinsäure (z.B. Ergenyl®)	400-1200 mg p.o.	Müdigkeit, Schwindel, Tremor, Exanthem, Haarausfall, Gewichtszunahme, Leberfunktionsstörungen	Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft, Alkoholabusus
Kortikosteroide, z.B. Prednison (z.B. Decortin®)	Initial 100 mg p.o, ab jeden 4. Tag Dosisreduktion um 10 mg	Ulkusneigung, Hyperlipidämie, erhöhte Infektneigung, Muskelatrophie, Osteoporose, Blutzuckererhöhung, Volumenretention, Hypertonie, Wundheilungsstörungen	Ulcus duodeni/ventrikuli, Osteoporose, Infektionskrankheiten, Glaukom, erhöhte Thromboseneigung, Schwangerschaft <i>Cave: Maximale Behandlungsdauer 6-8 Wochen!</i>
Lithium (z.B. Quilonum®)	Therapeutischer Serumspiegel: 0,4-1,2 mmol/l	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, feinschlägiger Tremor, Muskelschwäche, Müdigkeit; Gewichtszunahme, Leukozytose, Hautausschlag (psoriasiform)	Nierenfunktionsstörung, Alkoholismus, schwere Herz-Kreislaufkrankung, Schwangerschaft (1. Trimenon) <i>Cave: Wöchentliche Serumkontrollen während der Therapie</i>

Sistieren die Attacken unter der prophylaktischen Therapiemaßnahme, sollte die Therapie 14 Tage über die letzte Attacke hinaus fortgeführt werden.

Bei Beschwerdepersistenz können operative Maßnahmen wie die Kry- oder Thermo-koagulation des Ganglion trigeminale zu einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit und Schwere der Clusterattacken führen. Kommt es aber zu einem Wiederauftreten der Attacken, sprechen diese dann häufig nur unzureichend auf Ergotamin oder Sumatriptan an.

2.2 Die neuromuskuläre Übertragung

2.2.1 Physiologie der motorischen Endplatte

Informationen werden in Nervenzellen durch Aktionspotentiale fortgeleitet. Die Weiterleitung des Signals zur nächsten Zelle erfolgt über speziell ausgestaltete Kontaktstellen, den Synapsen. Hier wird ein gesonderter Übertragungsmechanismus zwischengeschaltet, der entweder elektrisch über eine besondere Ladungsverteilung oder chemisch mittels bestimmter Überträgerstoffe abläuft.

Die motorische Endplatte fällt in die Gruppe der chemischen Synapsen. Sie stellt die Verbindungsstelle zwischen dem Axon eines Motoneurons und der innervierten Muskelzelle dar. Jede Muskelfaser ist über eine neuromuskuläre Endplatte mit genau einem Motoneuron verbunden, während umgekehrt eine motorische Nervenfasern über Kollaterale zahlreiche Muskelfasern versorgen kann. Zusammen bilden diese Strukturen eine motorische Einheit, das Grundelement des motorischen Systems. Die Ausdehnung der motorischen Einheiten variiert stark bei den verschiedenen Muskeln des Organismus; je weniger Fasern zu einer Einheit gehören, umso genauer kann die Bewegung des gesamten Muskels abgestimmt werden. So sind in der Augenmuskulatur ca. 10-20 Fasern zu einer motorischen Einheit zusammengefasst, während ein Motoneuron in der Arm- und Beinmuskulatur 500-2000 Muskelfasern innerviert (Schneider et al. 2000).

Die neuromuskuläre Endplatte setzt sich aus der Präsynapse und der Postsynapse zusammen, die durch den synaptischen Spalt mit einem Durchmesser von ca. 50-100 nm getrennt werden (Desaki et al. 1981). Dadurch entsteht eine physikalische Barriere in der Fortleitung von Nervenimpulsen, die durch Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh) überbrückt wird. Dieser befindet sich in den präsynaptischen Terminalen motorischer Axone, wo er in Form von Vesikeln gespeichert wird. Jeder der Vesikel weist einen Durchmesser von ca. 5-7 μm auf und enthält ca. 8000-10000 ACh-Molekülen (van der Kloot et al. 2002).

Die Synthese des Botenstoffes erfolgt aus Acetylcoenzym A und Cholin im neuronalen Zytoplasma der Axonenden (Weiler et al. 1982). Dabei wird die Synthesegeschwindigkeit vor allem durch die Aufnahme des Cholins aus dem Extrazellulärraum bestimmt (Barker et al. 1975). Die Befüllung der Vesikel übernimmt ein ACh-Transporter (Usdin et al. 1995). Bei diesem Prozess bringt zunächst eine membranständige Protonenpumpe Wasserstoffionen in den Vesikel ein, die dann das Transportprotein gegen das ACh austauscht (Parsons et al. 1993).

Funktionell werden die Vesikel in unterschiedliche Transmitterpools zusammengefasst. Ein kleinerer Teil bildet einen sofort verfügbaren Primärpool, während der weitaus größere Teil der Vesikel im Reservepool nur mit Verzögerung freigesetzt wird (Südhof 2000). Erreicht ein Aktionspotential die Terminalen eines motorischen Axons, kommt es zur Depolarisation der präsynaptischen Membran. Dies bewirkt die Aktivierung spannungsabhängiger Calciumkanäle und damit eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration.

Neuronale Calciumkanäle werden nach elektrophysiologischen und pharmakologischen Gesichtspunkten in zwei Hauptgruppen eingeteilt: Der T-Typ wird durch eine niedrige Spannung aktiviert, während die L-, N-, P-, Q-, R-Typen erst auf hohe Spannungen reagieren. Morphologisch besteht die gesamte Gruppe der Calciumkanäle aus fünf Untereinheiten (α_1 , α_2 , β , γ , δ), die durch den unterschiedlichen Aufbau der α_1 -Untereinheiten differenziert werden (Catterall 2000). Im präsynaptischen Bereich der motorischen Endplatte scheinen vor allem Kanäle vom P/Q-Typ für die Ausschüttung von Neurotransmittern verantwortlich zu sein (Sugiura et al. 1995). Durch pharmakologische Blockade dieser Kanäle kann der Calciumeinstrom der terminalen Motoraxone im Bereich der motorischen Endplatte unterdrückt und damit die Ausschüttung der Acetylcholinquanten drastisch reduziert werden (Katz et al. 1997). Daneben wurde aber auch tierexperimentell der Einfluss von N-Typ-Calciumkanälen nachgewiesen (Westenbroek et al. 1998). Sie sind an der Ausschüttung von Neurotransmittern in den motorischen Endplatten neugeborener Mäuse beteiligt und verlieren während der postnatalen Entwicklung ihre Bedeutung (Rosato-Siri et al. 1999). Allerdings steuern sie die Transmitterfreisetzung bei Mäusen mit defekten P/Q-Calciumkanälen (Urbano et al. 2001, Leenders et al. 2002). Die Aktivität der N-Typ-Kanäle scheint daher zwar

vorhanden zu sein, aber durch die P/Q-Kanäle überlagert zu werden. Dies könnte auf eine unterschiedlichen Interaktion mit dem Vesikel-freisetzenden System zurückgeführt werden. Möglicherweise spielt dabei die Distanz zu den Calciumsensoren des exozytotischen Systems eine Rolle. Strömt Calcium durch die näher gelegenen P/Q-Kanäle ein, würde dies eher von den Sensoren registriert werden als bei den entfernteren N-Kanälen (Rosato-Siri et al. 2002).

Auf welche Weise bewirkt nun der Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration die Exozytose der Neurotransmitter?

Ausgangspunkt sind die aktiven Zonen der präsynaptischen Terminalen (Burns et al. 1995). In diesem morphologisch spezialisierten Teil finden sich Gruppierungen der bereits erwähnten Calciumkanäle vom P/Q- und N-Typ und eine Anzahl verschiedener membranständiger Funktionsproteine, die als SNAREs („soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors“) bezeichnet werden (Söllner et al. 1993). Zur Funktion dieser Proteine werden zur Zeit verschiedene Modellvorstellungen diskutiert (Atlas 2001). Dabei scheint den Proteinen Syntaxin, SNAP-25 und Synaptotagmin die Schlüsselrolle in der Exozytose der Vesikel zuzukommen (Catterall 1999).

Die Transmitterfreisetzung scheint über zwei Mechanismen aktiviert zu werden. Einerseits erzeugen die Calciumkanäle einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration in ihrer lokalen Umgebung. Nur innerhalb dieser so genannten Mikrodomänen, die eine Fläche von etwa $0,3 \mu\text{m}^2$ besitzen, wird die Schwellenkonzentration zur Aktivierung der Exozytose überschritten (Llinas et al. 1992) und eine Freisetzung von Vesikeln beobachtet (Bennett et al. 2000). Dafür ist eine Konzentration von mindestens $10 \mu\text{M Ca}^{2+}$ erforderlich, um den Schwellenwert zur Exozytose zu erreichen (Schneggenburger et al. 2000). Für eine Depolarisation der postsynaptischen Membran, die zu einer ähnlichen Transmitterausschüttung wie durch ein Aktionspotential führt, liegen die Werte über $100 \mu\text{M}$ (Heidelberger et al. 1994). Insgesamt vier Calciumionen müssen dabei mit dem transmitterfreisetzenden System interagieren, um ein Quantum ACh freizusetzen (Dodge et al. 1967). Mit zunehmender Distanz zu den Calciumporen fällt die Konzentration rasch unterhalb der Schwelle ab. Daher können

die Calciumsensoren des transmitterfreisetzenden Systems nur in direkter Nähe zu den Calciumkanälen durch entsprechende Calciumkonzentrationen aktiviert werden (Kasai 1993).

Neben dem Einstrom von Calcium durch die spannungsabhängigen Membranporen scheint auch die direkte Interaktion zwischen SNARE-Proteinen und Calciumkanälen eine wichtige Rolle zu spielen. Sowohl Syntaxin und SNAP-25 als auch Synaptotagmin interagieren in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration mit speziellen Bindungsstellen der P/Q- und N-Typ-Calciumkanäle und beeinflussen deren Kinetik (Rettig et al. 1996, Charvin et al. 1997). Die Affinität der jeweiligen Bindung hängt von der Calciumkonzentration ab. So liegt die maximale Bindungsaffinität der membranständigen Proteine Syntaxin und SNAP-25 bei einer Calciumkonzentration von etwa $10\mu\text{M}$ und nimmt bei höheren Werten ab. Dagegen weist das Synaptotagmin eine maximale Affinität bei über $100\mu\text{M}$ auf (Sheng et al. 1996).

Nach Atlas (2001) scheint nun folgende hypothetische Ereignissequenz zur Exozytose zu führen:

Außerhalb der aktiven Zone, wo eine niedrige Calciumruhekonzentration vorliegt, sind die Calciumkanäle größtenteils nur mit dem Syntaxin verbunden. Dadurch wird die Aktivität der Ionenporen stark gehemmt (Wiser et al. 1996, Wu et al. 1999). In der aktiven Zone bewirkt die zusätzliche Bindung des SNAP-25 ein „Priming“ der Vesikel, also eine Vorbereitung zur Exozytose durch Bindung der Vesikel an die membranständigen Calciumkanäle (Vogel et al. 2000). Kommt es zur Depolarisation der Axonterminalen, bewirkt die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration eine Aktivierung des Synaptotagmins, das als Calciumsensor dient (Geppert et al. 1994) und die hemmende Wirkung von Syntaxin und SNAP-25 aufhebt (Zhong et al. 1999). Zusammen mit der Calciumpore bilden die SNAREs den terminalen Proteinkomplex, der zur Fusion der Vesikel und Freisetzung der Transmitter führt (Wiser et al. 1999). Insgesamt entsteht zwischen dem Eintreffen eines Aktionspotentials in der präsynaptischen Terminale und der Ausschüttung von ACh in den synaptischen Spalt eine Verzögerung von nur etwa $0,2\text{ ms}$ (Llinas et al. 1981).

Die Gesamtmenge der synaptischen Vesikel wird, wie bereits oben erwähnt, in verschiedene Pools unterteilt (Südhof 2000). Die Vesikel des sofort verfügbaren Primärpools befinden sich in angedockten Zustand an der Membran der aktiven Zone. Sie setzen ihren Inhalt durch die Bildung einer Pore frei, die sich nach Beendigung der Exozytose sofort wieder schließt. Während der neuen Befüllung verbleiben die Vesikel in der aktiven Zone und werden rasch für die Reexozytose aufbereitet (Pyle et al. 2000). Erschöpft sich der Primärpool durch wiederholte Stimulation, werden Vesikel des sekundären Mobilisationspools rekrutiert und durch Fusion mit der Zellmembran freigesetzt. Das Recycling erfolgt durch reguläre Endozytose (Richards et al. 2000). Dies geschieht, indem sich das Faserprotein Clathrin mit der Zellmembran verbindet und durch Polymerisation mit weiteren Clathrinen schließlich ein Vesikel abschnürt. Nach Abschluss der Endozytose zerfällt das Clathringerüst wieder (Robinson 1994). Primärpool und Mobilisationspool werden also durch getrennte Mechanismen freigesetzt und wiederhergestellt; dennoch stehen sie in einem Gleichgewicht mit kontinuierlichen Austausch (Pyle et al. 2000) und bilden zusammen den Recycling-Pool. Im Gegensatz dazu gehört der Großteil der präsynaptischen Vesikel zum tertiären Reservepool. Hier befinden sich die Vesikel in einem inaktiven Ruhezustand und werden nur durch extensive Stimulation in den Recyclingpool rekrutiert.

Bei der Depolarisation durch ein eintreffendes Aktionspotential wird ACh aus ca. 100 Vesikeln ausgeschüttet (Maertens de Noordhout et al. 1995). Den Inhalt eines einzelnen Vesikels bezeichnet man dabei als Quantum und die Gesamtheit aller freigesetzten ACh-Quanten nach Stimulation eines motorischen Nervens als „quantal content“. Unmittelbar nach der Freisetzung werden ca. 25-50% der ACh-Moleküle durch das Enzym ACh-Esterase gespalten, das an der postsynaptischen Basalmembran lokalisiert ist. Der größere Teil (50-75%) gelangt aber zu den ACh-Rezeptoren, von denen sich etwa 10 Millionen im postsynaptischen Bereich der motorischen Endplatte befinden (Schneider et al. 2000).

Der nikotinerge ACh-Rezeptor besteht aus fünf homologen Untereinheiten (2α , β , γ , δ), die zusammen einen Liganden-gesteuerten Ionenkanal bilden (Raftery et al. 1980). Kationen, deren Durchmesser geringer als 6-7 Å ist, können diese Pore unselektiv

passieren (Raftery et al. 1985). Hat ein Rezeptor über seine beiden α -Untereinheiten zwei ACh-Moleküle gebunden, kommt es zu einer Konformationsänderung mit Öffnung der zentralen Ionenpore (Cash et al. 1980). Daraus resultiert ein Einwärtsstrom von Natrium- und Calciumionen und ein Auswärtsstrom von Kaliumionen, was zur lokalen Depolarisation der subsynaptischen Membran führt. In extrazellulärer Ableitung ergibt dies ein Miniaturendplattenpotential (MEPP). Jedes MEPP entspricht einem einzelnen ACh-Quantum, das die Öffnung von etwa 1500 Ionenporen an der Postsynapse bewirkt (Booij 1997). Die entstehenden MEPPs weisen deshalb physiologisch immer eine Amplitude von gleicher Größenordnung auf.

In geringerer Anzahl entstehen MEPPs auch durch spontane Freisetzung von ACh-Quanten. Die Summe aller spontanen MEPPs erscheint im Elektromyogramm (EMG) als Endplattenrauschen des ruhenden Muskels. Sie bewirken jedoch keine Fortleitung des Potentials, da ein einzelnes MEPP nur etwa 1% der notwendigen Amplitude erzeugt. Nur durch die zeitliche Synchronisation der MEPPs kann eine fortgeleitete Erregung an der Postsynapse erzeugt werden. Kommt es aufgrund eines Aktionspotentials zur Depolarisation der präsynaptischen Membran, wird ein Vielfaches der spontan ausgeschütteten ACh-Quanten freigesetzt. Die Gesamtheit aller resultierenden MEPPs bildet ein Endplattenpotential (EPP), das die spannungsabhängigen Natriumkanäle aktiviert. Dadurch entsteht ein Muskelsummenaktionspotential (MSAP), das entlang der Muskelfaser fortschreitet und über die elektromechanische Kopplung eine Kontraktion auslöst.

Die Öffnung der Ionenpore hält nur etwa 1-2 ms an. Die Depolarisation der subsynaptischen Membran bewirkt eine Trennung der ACh-Moleküle vom Rezeptor, die dann durch die ACh-Esterase hydrolysiert werden, bevor sie sich an einen weiteren ACh-Rezeptor binden können. Es kommt also zu einer Unterbrechung des Ionenstroms im Sinne einer negativen Rückkopplung (Schneider et al. 2000).

Unter physiologischen Bedingungen werden weitaus mehr ACh-Quanten in den synaptischen Spalt freigesetzt und eine größere Anzahl von ACh-gesteuerten Ionenkanäle an der postsynaptischen Membran geöffnet, als es für die Erzeugung eines

Muskelaktionspotentials nötig wäre. Dies bezeichnet man als den Sicherheitsfaktor der motorischen Endplatte, der sich als das Verhältnis der freigesetzten ACh-Quanten und der für eine Kontraktion der Muskulatur notwendigen ACh-Quanten definiert (Trontelj et al. 2002). Das erzeugte EPP liegt etwa fünf- bis zwanzigfach oberhalb des Schwellenwertes (Lin et al. 1998). Im pharmakologischen Nachweis zeigt sich, dass über 75% der ACh-Rezeptoren blockiert werden müssen, bevor es zu einer Abschwächung der Kontraktionsfähigkeit des entsprechenden Muskels kommt (Waud et al. 1972).

2.2.2 Messung der neuromuskulären Übertragung

Störungen der neuromuskulären Erregungsübertragung können durch einfache neurophysiologische Testverfahren charakterisiert werden. Die Standarddiagnostik beruht auf der wiederholten Stimulation von Motoneuronen und Ableitung der ausgelösten MSAPs. Durch die Auswahl des Ableitungsmuskels und Modulation der Stimulationsfrequenz lassen sich Funktion und pathophysiologische Veränderungen der motorischen Endplatte differenziert darstellen. Die folgenden Ausführungen richten sich nach den Erläuterungen von Schneider et al. (2000) und Stöhr et al. (1993):

Die Serienreizung der motorischen Endplatte bewirkt transiente Veränderungen der neuromuskulären Überleitung. Dabei können in Abhängigkeit von der Frequenz verschiedene Effekte auftreten:

Bei einer niederfrequenten Stimulation (2-3 Hz) kommt es während der ersten drei bis fünf Reize zu einer progredienten Verringerung der freigesetzten ACh-Quanten, da der Primärpool zunehmend erschöpft wird. Dann stellt sich durch die Aktivierung des nicht sofort verfügbaren Mobilisationspools ein neues Gleichgewicht auf niedrigerem Niveau ein. Entsprechend sinkt auch die Amplitude der evozierten EPPs, bleibt aber aufgrund des Sicherheitsfaktors oberhalb des Schwellenwertes zur Auslösung eines fortgeleiteten Aktionspotentials. Daher kommt es zu keiner wesentlichen Amplitudenabnahme der abgeleiteten MSAPs, die man als Dekrement bezeichnet.

Durch die Verwendung einer hochfrequenten Reizserie (30-50 Hz) oder eine willkürlich ausgelöste tetanische Muskelkontraktion werden Vesikel von dem Reserve- in den Recyclingpool überführt und damit die Menge des zur Verfügung stehenden ACh erhöht. Es kommt daher zu einer Kompensation der bereits beschriebenen Erschöpfung des sofort verfügbaren ACh-Pools. Dies bewirkt eine kurzfristige Verbesserung der cholinergen Transmission über eine Zeit von maximal etwa ein bis zwei Minuten, was man als Fazilitierung bzw. posttetanische Potenzierung bezeichnet. Klinisch wird die Zunahme von Amplitude und Fläche der evozierten MSAPs als Inkrement ausgedrückt.

Fazilitierung und posttetanische Potenzierung beruhen auf Veränderungen der Calciumhomöostase in den Axonterminalen. Nach einem erstmals von Katz et al. (1968) vorgestellten Erklärungsansatz bewirkt die hochfrequente Serienreizung der motorischen Endplatte eine Zunahme des präsynaptischen intrazellulären Calciumgehaltes, da sich die Konzentrationserhöhung von dem vorangegangenen Impuls noch nicht zurückgebildet hat. Es kommt also aufgrund der raschen Reizfolge zu einer Akkumulation von residualem Calcium in der präsynaptischen Terminale, was eine passager erhöhte Freisetzung von ACh-Quanten bewirkt. Allerdings kann dieser Effekt nur bei einer ausreichend erhöhten Stimulationsrate erzielt werden, da sich die Calciumkonzentration sonst vor dem neuen Reiz auf den Ruhewert zurückgebildet hat. Die Zeit zum Erreichen der Ruhekonzentration beträgt etwa 200 ms (Zucker 1996).

Unklar ist bislang, ob die Fazilitierung nur auf einer rein additiven Erhöhung der freien Calciumkonzentrationen beruht, wie dies von Katz et al. (1968) beschrieben wird. Zwar bewirkt die Elimination des freien residualen Calciums durch einen Komplexbildner, dass der Potenzierungseffekt bei einer Serienstimulation nur stark reduziert auftritt (Kamiya et al. 1994). Auf der anderen Seite liegt die residuale Calciumkonzentration bei der erneuten Reizung meist schon unter $1 \mu\text{M}$, während ein Aktionspotential zur Auslösung der Exozytose Werte oberhalb von $100 \mu\text{M}$ erzielt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die gesteigerte Transmitterfreisetzung ausschließlich auf diesem Effekt beruht (Yamada et al. 1992). Möglicherweise spielen verschiedene Calciumbindungsdomänen mit unterschiedlicher Bindungsaffinität eine Rolle, die neben der

Auslösung der schnellen Exozytose durch ein Aktionspotential auch die Fazilitierung ermöglichen (Bertram et al. 1996).

Die Serienreizung bewirkt neben der veränderten Freisetzung von ACh-Quanten auch einen Anstieg des Noradrenalinpiegels. Dadurch wird die Natrium/Kalium-Pumpe aktiviert, was zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran und damit zu einer verbesserten Synchronisation der Muskelfaseraktivierung führt. Bei der Ableitung des MSAPs zeigt sich eine Zunahme der Amplitude bei gleichzeitiger Abnahme der Potentialdauer; die Fläche unter der Kurve bleibt daher relativ konstant (McComas et al. 1994).

Dieses Phänomen wird als Pseudofazilitierung bezeichnet, da es trotz Amplitudenzunahme keine wesentliche zusätzliche Aktivierung von Muskelfasern bewirkt. Es stellt einen wesentlichen Artefakt bei der Serienmessung von MSAPs dar. Da die Amplitudenveränderungen durch die Pseudofazilitierung beeinflusst werden, weisen die Flächenveränderungen eine höhere Validität bei der Bewertung der Erschöpfbarkeit der motorischen Endplatte aus.

Bei der klinischen Durchführung wird die Muskulatur indirekt durch die supramaximale Stimulation der entsprechenden Motoneurone gereizt. Dies ist prinzipiell bei jedem Muskel möglich, dessen innervierender Nerv einer Stimulation zugänglich ist. Zunächst wird durch Verabreichung von Einzelimpulsen die optimale Position mit der niedrigsten Reizschwelle ermittelt. Dann erfolgt eine Steigerung der Intensität, bis sich die Amplitude des MSAPs nicht weiter vergrößert. Durch eine weitere Erhöhung der Reizstärke um 25-30% lässt sich eine supramaximale Stimulation mit einer Erregung aller motorischen Faseranteile garantieren.

Mit der endgültig ermittelten Reizstärke wird das Dekrement durch kurze Reizserien mit einer Frequenz von 3-5 Hz ermittelt. Bei höheren Stimulationsraten würde ein möglicher neuromuskulärer Block durch eine gleichzeitige Fazilitierung überdeckt werden. Die Serie sollt aus mindestens sechs Reizen bestehen, um den Abfall der MSAP-Amplitude ausreichend zu erfassen und Artefakte identifizieren zu können.

Die Auswertung erfolgt durch Beurteilung die frequenzbedingten Veränderungen von Amplitude und Fläche der MSAP. Dabei wird das Dekrement aus der prozentualen Differenz zwischen dem ersten und der jeweils nachfolgenden Potenzial bestimmt. Es liegt also folgende Formel zugrunde:

$$\text{Dekrement in Prozent} = (\text{Amplitude bzw. Fläche des ersten Reizes} - \text{Amplitude bzw. Fläche des nachfolgenden Reizes}) \times 100 / \text{Amplitude bzw. Fläche des ersten Reizes}$$

Bei einem gesunden Muskel liegt das Dekrement bei maximal acht Prozent; dabei liefert die Auswertung der Flächen aufgrund der geringeren Beeinflussung durch eine gegebenenfalls auftretende Pseudofazilitierung die verlässlicheren Werte.

Neben der niederfrequenten Serienstimulation kann auch eine hochfrequente Reizung der neuromuskulären Überleitung mit einer Frequenz von 20-50 Hz zur Bestimmung des Inkrements indiziert sein. Diese für den Patienten relativ unangenehme Untersuchung kann durch eine willkürliche Tetanisierung über etwa 30 Sekunden ersetzt werden. Dabei wird die Amplitude des MSAPs vor und direkt nach maximaler isometrischer Kontraktion des untersuchten Muskels bestimmt. Die willkürliche Tetanisierung ist der hochfrequenten Serienreizung ebenbürtig, da die motorischen Einheiten unter der forcierten Anspannung ebenfalls eine Entladungsrate von 30-50 Hz erreichen.

Die Bestimmung des prozentualen Inkrements errechnet sich wie beim Dekrement aus der prozentualen Differenz der einzelnen MSAPs, wobei allerdings der erste und der nachfolgende Wert ihre Positionen tauschen:

$$\text{Inkrement in Prozent} = (\text{Amplitude bzw. Fläche des nachfolgenden Reizes} - \text{Amplitude bzw. Fläche des ersten Reizes}) \times 100 / \text{Amplitude bzw. Fläche des ersten Reizes}$$

Bei einem Gesunden fehlt ein Inkrement oder ist nur gering ausgeprägt; daher gelten Werte oberhalb von 50% als pathologischer Befund.

Verschiedene Störfaktoren können die Prüfung der neuromuskulären Überleitung verfälschen. Neben dem bereits beschriebenen Phänomen der Pseudofazilitierung ist die submaximale Stimulation der Muskulatur eine typische Fehlerquelle. Fehlerhafte Ableitungen entstehen aber auch durch die Positionsveränderung der Ableite- und Reizelektroden bei ungenügender Fixation, was durch die veränderte Amplitude des Reizartefaktes belegt werden kann. Weiterhin wird der Endplattenmechanismus durch Temperaturänderungen beeinflusst. Bei einer erniedrigten Temperatur wird die Summe der freigesetzten ACh-Quanten und die Öffnungsdauer der ACh-Rezeptor-gesteuerten Ionenporen erhöht (Lass et al. 1976). Außerdem verringert sich die Differenz zwischen Ruhemembranpotenzial und Erregungsschwelle, sodass es auch schon bei geringeren Strömen zu einer Depolarisation der Membran kommt (Adams 1989). Insgesamt verbessert sich bei einer Temperaturabsenkung der Sicherheitsfaktor der Transmission, was zu einer geringeren Ausprägung des Dekrements führt. Dadurch können Übertragungsstörungen maskiert werden.

Bei der Patientenanamnese sollte gezielt nach Medikamenten gefragt werden, die die neuromuskuläre Überleitung beeinflussen. Dies betrifft vor allen die folgenden Substanzen:

- ACh-Esterasehemmer, u.a. Pyridostigmin: verlängern die ACh-Rezeptorbindung, werden therapeutisch bei der Myasthenie eingesetzt.
- Antibiotika, u.a. Aminoglykoside: verringern den präsynaptischen Calciumeinstrom durch Blockade von P/Q- und N-Typ-Calciumkanälen und können in seltenen Fällen eine neuromuskuläre Blockade hervorrufen (Pichler et al. 1996).
- Glukokortikoide: führen durch morphologische Veränderungen der motorischen Endplatten zu einer Steigerung von Frequenz und Amplitude der MEPP und vergrößern damit den Sicherheitsfaktor der Überleitung (Sieck et al. 1999; Dal Belo et al. 2002).
- Calciumkanalantagonisten: Bislang konnte kein wesentlicher Einfluss der therapeutisch eingesetzten Calciumantagonisten auf die motorische Endplatte nachgewiesen werden. Verapamil führt zu keinen oder nur unbedeutenden Veränderungen der Transmittersekretion an der motorischen Endplatte (Zengel

et al. 1993; Sharifullina et al. 2002). Dihydropyridine zeigen keine Wirkung auf die Kanäle vom N- und P/Q-Typ (Protti et al. 1996).

- Magnesium: wirkt als kompetitiver Antagonist des Calciums an der präsynaptischen Membran und am Sarkoplasma der Muskelfasern; die $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -Relation bestimmt die Ausprägung des Effekts (Ramanathan et al. 1988).
- Östrogene, v.a. in Form von Kontrazeptiva: reduzieren die Aktivität der Plasma-ACh-Esterase (Robertson et al. 1967).

Neben den hier beschriebenen Untersuchungstechniken werden bei der Diagnostik neuromuskulärer Überleitungsstörungen weitere Verfahren wie das Einzelfaser-EMG eingesetzt. Diese werden aber im Rahmen dieser Arbeit nicht eingesetzt und sollen daher an dieser Stelle nicht weiter erläutert werden.

2.2.3 Erkrankungen der neuromuskulären Überleitung

Die Erkrankungen der motorischen Endplatte lassen sich morphologisch in präsynaptische und postsynaptische Störungen einteilen. Bei beiden Gruppen kommt es zum Auftreten einer Muskelschwäche, da sich der Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Überleitung reduziert hat. Es liegen jedoch verschiedene Pathomechanismen zugrunde, die diagnostisch durch eine repetitive Nervenstimulation relativ rasch und einfach differenziert werden können. Im Folgenden sollen nun die beiden Gruppen anhand ihrer jeweiligen Leiterkrankung mit den Befunden der repetitiven Stimulation vorgestellt werden (nach Poeck et al. 1998).

Die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der postsynaptischen Störungen ist die Myasthenia gravis pseudoparalytica (MG) mit einer Prävalenz von etwa fünf Patienten pro 100.000 Einwohner. Bei dieser Autoimmunerkrankung werden Antikörper vom IgG-Typ gegen die ACh-Rezeptoren der postsynaptischen Membran gebildet, wobei eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde liegt. Neben einer Assoziation mit den HLA-Typen B8 und DR3, die eine genetische Disposition vermuten lassen, werden bei über 80% der Patienten Thymusveränderungen (Hyperplasie, Thymom, Thymuskarzinom)

festgestellt. Die Manifestation erfolgt durch eine pathologisch gesteigerte, im Tagesverlauf zunehmende Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur, die sich in Ruhe bessert. Initial ist bevorzugt die okuläre Muskulatur betroffen, was zu einer Ptosis und Doppelbildern führt. Die weitere Ausbreitung erfolgt nach einem asymmetrischen Verteilungsmuster, wobei primär vor allem die proximalen Gliedmaßen betroffen ist. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer lebensbedrohlichen Lähmung der Schluck- und Atemmuskulatur kommen, was als myasthene Krise bezeichnet wird.

Bei der Diagnostik werden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- Klinisch-neurologische Tests: Prüfung der vorzeitigen Ermüdbarkeit der Muskulatur. Dabei wird der Patient aufgefordert, eine bestimmte Bewegung wiederholt auszuführen oder die Extremitäten in einer bestimmten Position vorzuhalten. So blickt der Patient bei dem so genannten Simpson-Test für längere Zeit nach oben, und der Untersucher beobachtet, ob es zum Auftreten einer Ptosis kommt.
- Labor: Screening auf Autoantikörper gegen den postsynaptischen ACh-Rezeptor.
- Stimulation-EMG: Serienreizung der motorischen Endplatte (siehe unten).
- Tensilon[®]-Test: Edrophoniumchlorid ist ein Cholinesterasehemmstoff. Bei Patienten mit Myasthenie sind die klinischen Symptome nach etwa 30 Sekunden für etwa fünf bis zehn Minuten stark rückläufig.
- Computertomographie des Thorax: Identifikation möglicher Thymusveränderungen.
- Lungenfunktionstest: Kontrolle der Vitalkapazität.

Die Prognose der Erkrankung hängt stark von der Verlaufsform ab. Die Mehrzahl der Patienten weist unter Therapie keine verkürzte Lebenserwartung auf, wobei sich bei einem kleineren Teil der Patienten der Zustand trotz Behandlung progredient verschlechtert. Die Letalität konnte aber auf mittlerweile unter 5% gesenkt werden.

Bei der Behandlung steht neben der symptomatischen Anwendung von Cholinesterasehemmern die immunsuppressive Therapie im Vordergrund: Dabei werden Glukokortikoide und Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclophosphamid oder Cyclosporin verwendet. Außerdem erfolgt vor allem bei jungen Patienten und nachgewiesenen Gewebsveränderungen eine Thymektomie. Bei schweren Verläufen werden auch Immunglobuline und Plasmapherese zur Elimination der Autoantikörper eingesetzt.

Das Lambert-Eaton-myasthene Syndrom (LEMS) gehört zur Gruppe der präsynaptischen Störungen. Es ist ebenso wie die MG eine Autoimmunerkrankung, bei der allerdings Antikörper gegen Calciumkanäle der präsynaptischen motorischen Terminalen gebildet werden (Takamori et al 2000). In über 80% der Fälle tritt das LEMS als Paraneoplasie bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom auf, seltener in Assoziation mit anderen Tumorerkrankungen. Die Erkrankung manifestiert sich mit einer abnormen Ermüdbarkeit der Becken- und proximalen Beinmuskulatur, während okuläre oder bulbäre Symptome im Gegensatz zur MG erst spät oder gar nicht auftreten. Interessanterweise kommt es bei kurz dauernder Anstrengung zu einer vorübergehenden Besserung der Symptomatik, die aber bei längerer Belastung wieder abnimmt. Die myasthene Symptomatik des LEMS manifestiert zumeist vor den eigentlichen Tumorsymptomen.

Die Diagnostik des LEMS orientiert sich an der Vorgehensweise bei der MG:

- Neurologische Tests zur Beurteilung von Intensität und Ausbreitung der vorzeitigen Ermüdbarkeit.
- Labor: Serologischer Nachweis von Antikörpern gegen die präsynaptischen Calciumkanäle.
- Stimations-EMG: Serienreizung der Motorischen Endplatten (siehe unten).
- Tensilon[®]-Test: im Gegensatz zur MG keine oder nur geringe Verbesserung der Symptomatik.
- Tumorsuche, vor allem in Bezug auf ein kleinzelliges Bronchialkarzinom.

Therapeutisch steht die Behandlung der zugrunde liegenden Tumorerkrankung im Mittelpunkt, daneben werden zur symptomatischen Therapie des LEMS Glukokortikoide, 3,4-Diaminopyridin zur Verbesserung der präsynaptischen Transmitterfreisetzung und eventuell auch Immunglobuline und Plasmapherese eingesetzt. Die Prognose ist aber meist aufgrund der zugrunde liegenden Tumorerkrankung schlecht.

Diagnostisch bietet die repetitive Reizung der motorischen Endplatte im Rahmen einer Stimulations-EMG eine ausgezeichnete Möglichkeit, präsynaptische von postsynaptischen Störungen zu unterscheiden (nach Schneider et al. 2000):

Bei der MG als postsynaptische Störung sind Anzahl und Volumen der freigesetzten ACh-Quanten unverändert; allerdings wird die Amplitude der postsynaptischen EPPs durch die Blockade der ACh-Rezeptoren reduziert. Durch die Serienreizung mit einer niedrigen Frequenz (3-5 Hz) unterschreitet ein zunehmend größerer Teil der EPPs den Schwellenwert zur Depolarisation der Muskelfibrille, was zu einer progressiven Abnahme des MSAPs bei einer meist normalen Ausgangsamplitude führt, bis es bei dem fünften oder sechsten Reiz zu einem leichten myasthenietypischen Wiederanstieg der Amplitude kommt (siehe Abbildung 1). Ein pathologisches Dekrement liegt vor, wenn bei der fünften Reizantwort Werte von größer als 10% gemessen werden.

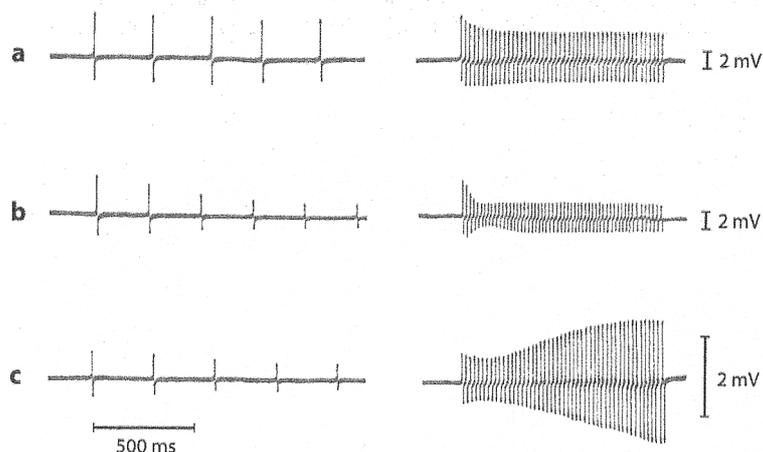


Abbildung 1a-c:
Repetitive supramaximale
Reizung des N. ulnaris mit
niedriger (links) und hoher
(rechts) Frequenz.
a) Normal
b) Myasthenia gravis
c) Myasthenes Lambert-
Eaton-Syndrom

Aus Poeck K, Hacke W:
Neurologie.
Springer-Verlag 1998, 10.
Auflage

Zeigt sich in Ruhe ein grenzwertiges Dekrement, sollte die Serienstimulation etwa zwei Minuten nach einer tetanischen Arbeitsbelastung von 10-30 Sekunden wiederholt werden. Aufgrund der posttetanischen Erschöpfung wird der Schwellenwert zur Depolarisation nur noch bei einem kleineren Teil der Muskulatur erreicht, sodass nun ein stärker ausgeprägtes Dekrement in der MSAP-Serie auftritt.

Bei einer hochfrequenten Serienreizung wird die Erschöpfung des sofort verfügbaren Vesikelpools durch die Fazilitierung kompensiert. Dies führt zu einer Überlagerung des für die MG typischen Dekrements.

Bei dem LEMS werden die spannungsabhängigen präsynaptischen Calciumkanäle durch Autoantikörper blockiert, wodurch die Anzahl der freigesetzten ACh-Quanten abnimmt. So bleibt zwar die Amplitude der einzelnen postsynaptischen MEPPs gleich, doch ihre Anzahl ist stark reduziert. Aus diesem Grund liegt die Amplitude der resultierenden MSAPs im Gegensatz zur MG auch schon bei einem Einzelreiz in vielen Fällen bei weniger als 10% des Normalwertes (Tim et al. 2000). Bei einer niederfrequenten Reizserie nimmt die Amplitude der nachfolgenden MSAPs kontinuierlich weiter ab, wobei das Dekrement nicht so stark wie bei der MG ausgeprägt ist.

Die hochfrequente Serienreizung führt aufgrund der Fazilitierung zu einem progredienten Amplitudenanstieg der MSAP bis zur Annäherung an den Normalwert, da primär nur unterschwellig erregte Muskelfasern wieder überschwellig stimuliert werden. Daher werden aufgrund des geringen initialen MSAPs pathologisch hohe Inkremente gemessen, die bei Werten über 25% als verdächtig und über 50% als eindeutig pathologisch gelten, zum Teil aber auch bei einem Vielfachen des Ausgangswertes liegen.

2.3 Motorische Funktionen bei idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen

2.3.1 Klinische Befunde

Bei der Migräne kann es im Rahmen einer Aura zu Störungen der motorischen Funktionen kommen. Das klinische Spektrum reicht von der geringgradigen Kraftminderung einer Extremität bis zur vollständigen Hemiplegie und wird nach der aktuellen Kopfschmerzklassifikation als FHM oder sporadische hemiplegische Migräne eingeordnet (Kopfschmerzklassifikationskomitee 2003; siehe Kapitel 2.1.1.3).

Die Störungen der Motorik treten im Rahmen der Migräneattacke auf, während die Betroffenen im anfallsfreien Intervall beschwerdefrei sind. Allerdings zeigten Sandor et al. (2001), dass Migränepatienten generell von einer leichten subklinischen Störung der motorischen Kleinhirnfunktionen betroffen sind. Bei der optometrischen Analyse standardisierter Zielbewegungen wiesen sie eine hypermetrische Komponente für Probanden mit Migräne im Vergleich zur Kontrollgruppe nach, die bei der Migräne mit Aura stärker als bei der Unterform ohne Aura ausgeprägt war. Insgesamt erschien die Zielgenauigkeit der Bewegungen bei beiden Gruppen allerdings nicht eingeschränkt, was auf intakte Kompensationsmechanismen hindeutet.

Spannungskopfschmerzen können ebenfalls in Verbindung mit motorischen Veränderungen auftreten. Sowohl für die episodische als auch die chronische Form konnte ein erhöhter Tonus der perikraniellen sowie der Hals- und Schultermuskulatur nachgewiesen werden (Sakai et al. 1995). Dieser tritt in Verbindung mit einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit der betroffenen Muskulatur auf, die umso größer ist, je stärker der betroffene Muskel angespannt ist. Bei Patienten, die unter der chronischen Form leiden, liegt die erhöhte Muskelanspannung sowohl an Tagen mit Kopfschmerzen als auch an schmerzfreen Tagen vor (Ashina et al. 1999b).

Motorische Defizite in Form von Schwächen oder kompletten Lähmungen wie bei der Migräne werden bei Spannungskopfschmerzen nicht beobachtet.

Die ebenfalls in dieser Studie untersuchten Clusterkopfschmerzen scheinen nicht mit klinischen Veränderungen des motorischen Systems assoziiert zu sein.

2.3.2 Neurophysiologische Befunde

Idiopathische Kopfschmerzerkrankungen sind in Hinblick auf ihre Pathogenese anhand verschiedener neurophysiologischer Verfahren untersucht worden. Im folgenden sollen einige der ermittelten Ergebnisse den in dieser Studie untersuchten Schmerzformen zugeordnet werden.

Die Migräne bietet eine Reihe interessanter neurophysiologischer Befunde in Hinsicht auf ihre motorische Funktion. Im Mittelpunkt der hier vorliegenden Arbeit steht die Untersuchung der neuromuskulären Übertragung bei idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen durch Serienreizung der motorischen Endplatte (siehe Kapitel 2.2.2). Dieser Zusammenhang ist auch durch eine Arbeitsgruppe um Schoenen und Ambrosini untersucht worden, die das Schaltverhalten der motorischen Endplatte anhand einer Einzelfaser-Elektromyographie („single fibre myography“, SFEMG) analysiert haben. Bei diesem Untersuchungsverfahren werden die Aktionspotenziale einzelner Muskelfasern selektiv abgeleitet. Zur Beurteilung der Endplattenfunktion werden die Zeitintervalle zwischen Stimulation und Auftreten des ausgelösten Aktionspotenzials bei Serienstimulation mit konstanter Frequenz bestimmt. Die Schwankungsbreite der gemessenen interpotenzialen Zeitintervalle stellt ein Maß für die Funktion der neuromuskulären Überleitung der jeweiligen Faser dar; sie wird als „mean value of consecutive differences“ (MCD) angegeben.

Störungen der neuromuskulären Übertragung führen zu einer Zunahme des MCD sowie zur Blockade einzelner Impulse der Serienstimulation (siehe auch Kapitel 2.2.2). Um einen kompletten Muskel zu beurteilen, sollten die MCD einer Mindestanzahl von Fasern bestimmt werden; die Beurteilung erfolgt dann anhand des Mittelwertes der MCD sowie der prozentualen Anzahl an abnormalen MCD, die den für den jeweiligen Muskel bestimmten Maximalwert überschreiten (nach Sanders und Stalberg 1996).

Ambrosini et al. wiesen bei bestimmten Untergruppen der Migräne subklinische Veränderungen der neuromuskulären Überleitung nach, die auf einen geringeren Sicherheitsfaktor der Endplattenfunktion hindeuten (Ambrosini et al. 1999 und 2001a). Es zeigte sich, dass vor allen Migränepatienten mit Aura betroffen sind, die neben den visuellen Symptomen weitere neurologische Defizite wie unilaterale Parästhesien und Paresen, Aphasie sowie Kleinhirnsymptome wie Schwindel und Gleichgewichtsstörungen aufwiesen. Weiterhin kam es vor allem bei Patienten, die unter einer Migräne mit prolongierter Aura litten, zu einer deutlich höheren Prävalenz für subklinische Störungen der neuromuskulären Überleitung, sodass eine positive Korrelation zwischen der Auradauer und dem Auftreten dieses Phänomens zu bestehen scheint (Ambrosini et al. 2001b). Als Ursache dieser Störung wird eine genetisch determinierte Fehlfunktion von P/Q-Calciumkanälen vermutet; dieser Zusammenhang soll nachfolgend noch ausführlich dargestellt werden (siehe Kapitel 2.3.3).

Neben diesen Befunden aus dem Bereich des peripheren Nervensystems steht die kortikale Funktion von Migränepatienten im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Eine Vielzahl von Studien beruht auf der Auswertung evozierter Potenziale. Bei dieser elektroenzephalographischen Technik wird die kortikale Reaktion auf visuelle, auditorische oder somatosensible Reize erfasst, indem sie durch Mittelung („averaging“) aus dem zufällig verteilten EEG-Grundsignal hervorgehoben wird. Ein verwandtes Verfahren stellt die Analyse ereigniskorrelierter Potenziale dar; hierbei werden die mit kognitiven Aufgaben assoziierten Potenziale gemessen.

Beim Vergleich verschiedener Studien scheint die Auswertung evozierter oder ereigniskorrelierter Potenziale bei Migränepatienten zwei generelle Veränderungen zu ergeben (nach Schoenen et al. 2003):

- Bei einem Großteil der ausgewerteten Studien weisen die Antwortpotenziale von Migränepatienten eine durchschnittlich größere Amplitude im Vergleich zu denen gesunder Probanden auf. Möglicherweise beruht dieses Phänomen auf einer höheren kortikalen Erregbarkeit; es besteht also ein Übergewicht exzitatorischer Prozesse gegenüber inhibitorischen Signalen.

- In nahezu allen Studien kommt es zu einer reduzierten Habituation der kortikalen Aktivität während einer Serienreizung. Diese verzögerte Anpassung, eigentlich ein Schutzmechanismus zur Verhinderung einer zerebralen Überstimulation, könnte auf ein niedrigeres Level der kortikalen Erregbarkeit zurückzuführen sein, sodass es im Rahmen der Serienstimulation länger dauert, bis eine obere Aktivitätsgrenze erreicht und dadurch eine Gegenreaktion in Form der Habituation ausgelöst wird.

Die oben beschriebenen Veränderungen werden im anfallsfreien Intervall beobachtet, während es vor bzw. im Verlauf einer Migräneattacke zu einer gesteigerten kortikalen Erregbarkeit und damit zu einer normalisierten Habituation kommt (Afra et al. 1998).

Ein interessantes Verfahren zur Beurteilung der Exzitabilität des motorischen Kortex stellt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) dar. Hierbei bewirkt ein Magnetfeld, das über bestimmten Regionen des Gehirns mit einer elektrischen Spule erzeugt wird, einen Stromfluss in dem darunterliegenden Areal, der entgegengesetzt zur Flussrichtung des Stromes in der Spule ausgerichtet ist. Gemessen werden die Latenz und Amplitude von in der Körperperipherie abgeleiteten EMG-Antwortpotenzialen. Dieses Verfahren gibt Aufschluss über die zentrale Komponente eines motorischen Antwortpotenzials, da auch Gewebe erregt werden können, die einer direkten elektrischen Stimulation nicht zugänglich sind. Somit kann die kortikale Exzitabilität direkt beurteilt werden; allerdings sollte dabei der Einfluss einer eventuell bevorstehenden Migräneattacke und hormoneller Einflüsse im Rahmen des weiblichen Zyklus berücksichtigt werden.

Insgesamt zeigt sich für bestimmte Migräneformen eine reduzierte Erregbarkeit des motorischen Kortex im anfallsfreien Intervall. Dies betrifft vor allem die Migräne mit Aura (Afra et al. 1998) sowie die FHM (Van der Kamp et al. 1997). Während einer Migräneattacke normalisiert sich, wie bereits oben erwähnt, die kortikale Erregbarkeit und damit die Habituation. Dieses lässt sich experimentell mit der Durchführung einer repetitiven TMS bestätigen: Eine hochfrequente Stimulation bewirkt bei Migränpatienten eine Erhöhung der kortikalen Exzitabilität, was bei der nachfolgend durchgeführten Ableitung von VEP zu einer normalisierten Habituation führt. Dagegen

senkt eine niederfrequente repetitive Reizung die kortikale Erregbarkeit bei Kontrollpersonen, die dann auch eine defizitäre Habituation bei den VEP aufweisen (Bohotin et al. 2002).

Abschließend sei noch die familiäre Disposition der oben beschriebenen neurophysiologischen Beobachtungen erwähnt, die ja ebenfalls bei den zugrundeliegenden Erkrankungen besteht.

Patienten mit Spannungskopfschmerzen weisen häufig Veränderungen der elektromyographischen Aktivität von Kopf- und Halsmuskulatur auf. Nach Schoenen et al. (1991) kommt es bei etwa 2/3 aller Betroffenen zu einer signifikant erhöhten Ruheaktivität in Form einer vergrößerten EMG-Amplitude. Diese Veränderungen treten unabhängig vom aktuellen Kopfschmerzstatus auf, liegen also sowohl während der Schmerzattacke als auch im anfallsfreien Intervall vor. Weiterhin besteht kein quantitativer Zusammenhang zwischen der EMG-Aktivität und der Intensität der Schmerzempfindlichkeit. In Bezug auf die Kopfschmerzdiagnose konnten Jensen et al. (1994) für den chronischen Typ der Spannungskopfschmerzen eine deutlich vergrößerte Amplitude bei verschiedenen Muskeln (M. frontalis, M. temporalis) nachweisen; dagegen unterschied sich die episodische Form nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Eine weitere Veränderung zeigt sich bei maximaler willkürlicher Kontraktion der perikraniellen Muskulatur. Hierbei weisen Patienten mit Spannungskopfschmerzen, die während der Messung von einer Kopfschmerzattacke betroffen sind, ein reduziertes EMG-Amplitudenlevel im Vergleich zu denjenigen im schmerzfreien Intervall auf (Jensen et al. 1994). Diese Beobachtung geht mit einer verminderten maximalen Kontraktionsfähigkeit der entsprechenden Muskulatur einher (Van Boxtel et al. 1984). Möglicherweise entspricht dieser Mechanismus einem Schutzreflex, um verletztes Gewebe vor einer weiteren Schädigung zu bewahren.

Die motorischen Funktionen bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen sind bislang nur in geringem Umfang untersucht worden. Bei der Beurteilung der zentralen Funktion zeigt sich bei der Untersuchung des Blinkreflexes eine interessante Abweichung. Dieser Reflex wird durch elektrische Stimulation im Bereich des Foramen supraorbitale ausgelöst und über somatosensible trigeminale Fasern als Afferenzen in den Hirnstamm geleitet. Die efferenten Fasern verlaufen durch den N. facialis zum M. orbicularis oculi, dessen elektrische Aktivität mit Hilfe von Oberflächenelektroden abgeleitet wird. Die aufgezeichnete Antwort setzt sich aus einer frühen ipsilateralen, oligosynaptischen Reflexkomponente (R_1) und einer späteren bilateralen polysynaptischen Komponente (R_2) zusammen.

Bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen scheint es auf der symptomatischen Seite zu einer reduzierten Habituation der R_2 -Komponente der Reflexantwort bei Serienstimulation zu kommen (Formisano et al. 1987). Lozza et al. (1997) zeigten, dass die Reflexantwort nach vorhergehender peripherer oder supraorbitaler Stimulation auf der symptomatischen Seite während einer Clusterkopfschmerzepisode in geringerem Maße supprimiert wird als bei der Kontrollgruppe. Es kommt also zu einer schnelleren Erholung der R_2 -Komponente. Diese Befunde deuten auf eine Hyperexzitabilität des N. trigeminus als Ausdruck einer zentralen Sensibilisierung hin, die als Modellvorstellung bei der Entstehung verschiedener idiopathischer Kopfschmerzformen diskutiert wird.

Möglicherweise bestehen auch bei Clusterkopfschmerzpatienten Veränderungen der neuromuskulären Überleitung, wie sie bei bestimmten Formen der Migräne beschrieben wurden (Ambrosini et al. 1999, 2001a/b). In einer kürzlich erschienenen Studie wiesen einige Probanden mit episodischen Clusterkopfschmerzen subklinische Funktionsstörungen der motorischen Endplatte in Form eines erhöhten Anteiles abnormaler MCD (siehe oben) auf. Bei dem Vergleich der mittleren MCD-Werte zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe, wobei auch die geringe Größe der beiden Kollektive (jeweils $n = 6$) beachtet werden muss (Ertas und Baslo 2003).

2.3.3 Migräne als Calciumkanalerkrankung

Der Begriff Ionenkanalerkrankung umfasst eine heterogene Erkrankungsgruppe, die auf Funktionsstörungen membranständiger Ionenkanäle beruhen. Durch das veränderte Schaltverhalten dieser Kanalproteine kommt es zu einer episodisch oder attackenartig veränderten Erregbarkeit des betroffenen Gewebes, wobei vor allem Muskulatur und Nervensystem betroffen sind. Häufig lässt sich das Auftreten dieser Funktionsstörungen durch bestimmte Triggerfaktoren wie körperliche Belastung oder Ermüdung provozieren. Zwischen den Anfällen bieten die Patienten oft einen unauffälligen Befund, wobei es jedoch im Verlauf einiger Erkrankungen zu einer Degeneration des betroffenen Gewebes kommen kann.

Typische Beispiele für diese Erkrankung sind Erregungsstörungen des ZNS wie bestimmte Formen erblicher Epilepsien, kardiale Arrhythmien wie das „Long-QT-Syndrom“ sowie Skelettmuskelerkrankungen wie Myotonien und periodische Paralyse.

Ionenkanalerkrankungen werden zumeist durch Mutationen der kodierenden Gene verursacht. Teilweise kommt es zu nur geringen Funktionsänderungen der Membranporen, die keine klinischen Symptome hervorrufen oder durch kompensierende Mechanismen ausgeglichen werden. Erst das Hinzutreten eines weiteren Faktors bewirkt in diesen Fällen, dass das System aus dem Gleichgewicht gerät, wodurch sich die Störung klinisch manifestieren kann. Dieser Mechanismus erklärt den episodischen Charakter der Erkrankung und die Bedeutung von Triggerfaktoren.

Molekulargenetische und elektrophysiologische Untersuchungen liefern die Grundlagen zu einer detaillierten Aufklärung der Pathophysiologie der meist seltenen Ionenkanalerkrankungen; diese werden dadurch zu interessanten Modellen für das Verständnis häufigerer Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik (nach Lerche et al. 2000a/b).

Aus der Gruppe der idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen konnte die FHM den Ionenkanalerkrankungen zugeordnet werden. Wie bereits im Kapitel 2.1.1.3 erwähnt, tritt bei dieser seltenen Unterform der Migräne mit Aura eine Hemisymptomatik mit

Lähmungserscheinungen und Sensibilitätsstörungen im Rahmen der Aura auf. Als Vererbungsmodus wurde bei über der Hälfte aller untersuchten Betroffenen ein autosomal-dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz gefunden und das verantwortliche Gen CACNA1A auf dem Chromosom 19p13 identifiziert (Ophoff et al. 1996), das einen neuronalen Calciumkanal codiert. Ein weiterer Genlocus wurde auf dem Chromosom 1q23 nachgewiesen (Marconi et al. 2003); Mutationen der dort lokalisierten Gensequenz ATP1A2 führen zum Funktionsausfall einer Na^+K^+ ATPase vom P-Typ (De Fusco et al. 2003).

Calciumkanäle lassen sich nach elektrophysiologischen und pharmakologischen Gesichtspunkten in zwei Hauptgruppen einteilen: Der T-Typ wird durch eine niedrige Spannung aktiviert, während die L-, N-, P-, Q-, R-Typen erst auf hohe Spannungen reagieren (Catterall 2000). Das CACNA1A-Gen kodiert die α_{1A} -Untereinheit eines P/Q-Calciumkanals (Diriong et al. 1995), die den Spannungssensor der Ionenpore bildet (Dunlap et al. 1995).

Neuronale P/Q-Calciumkanäle treten vor allem im präsynaptischen Bereich terminaler Axone auf, wo sie an der Ausschüttung von Neurotransmittern beteiligt sind (Craig et al. 1998). Im Bereich des ZNS finden sie sich überwiegend im Cerebellum (Randall et al. 1995), aber auch in nozizeptiven Strukturen wie den trigeminalen Hirnnervenkernen oder der periaquäduktalen grauen Substanz (Westenbroek et al. 1995). Darüber hinaus wurden sie auch im peripheren Nervensystem im präsynaptischen Bereich der motorischen Endplatten nachgewiesen (Westenbroek et al. 1998). Durch pharmakologische Blockade der P/Q-Kanäle konnte der Calciumeinstrom der terminalen Motoraxone im Bereich der motorischen Endplatte unterdrückt und damit eine Ausschüttung der Acetylcholinquanten drastisch reduziert werden (Katz et al. 1997), was die Bedeutung dieser Kanäle bei der neuromuskulären Übertragung belegt.

Mittlerweile wurde eine Anzahl verschiedener Mutationen im Bereich des CACNA1A-Genes entdeckt, wie eine Übersichtsarbeit von Estevez und Gardner aus dem Jahr 2004 zeigt. Diese manifestieren sich klinisch zum Teil als FHM, aber auch in Form weiterer Erkrankungen (Ophoff et al. 1996). In diese Gruppe fällt die SCA-6, eine progrediente

Form der Kleinhirndegeneration mit zunehmender Dysarthrie, Nystagmus und Ataxie, deren genetischer Effekt auf einer Trinucleotidexpansion beruht (Zhuchenko et al. 1997). Weiterhin zählt auch die EA-2 dazu, bei der es zu stressinduzierten Episoden von Ataxie und Schwindel kommt. Als Ursache der transienten Erregungsstörung des Kleinhirns findet sich ein Kettenabbruch bei der Synthese des Calciumkanals (Ophoff et al. 1996). FHM, SCA-6 und EA-2 beruhen also auf Veränderungen desselben Allels. Interessanterweise bewirken einige Mutationen Überlappungen der klinischen Phänotypen, d.h. Patienten weisen sowohl Symptome einer FHM als auch einer cerebellären Ataxie auf (Jen et al. 1999, Ducros et al. 2001).

Die funktionellen Konsequenzen der Mutationen des CACNA1A-Genes konnten bislang nicht eindeutig geklärt werden. So bleibt der genaue Mechanismus unklar, aufgrund dessen eine Störung des P/Q-Calciumkanals zum attackenartigen Auftreten von FHM, EA-2 und SCA-6 führt. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die FHM-Mutationen sowohl eine erhöhte als auch eine erniedrigte Öffnungswahrscheinlichkeit der betroffenen Calciumkanäle bewirken (Tottene et al. 2002). Insgesamt überwiegt dabei eine Reduktion des resultierenden Calciumeinstroms (Hans et al. 1999). Eine tierexperimentelle Studie zeigt, dass nach elektrischer Stimulation des Ganglion trigeminale gasserii die Ausschüttung von CGRP und Substanz P und die Plasmaextravasation durch pharmakologische Blockade der P/Q-Calciumkanäle unterdrückt werden kann (Asakura et al. 2000). Dagegen wird die Wirkung von extern zugeführtem CGRP nicht durch die blockierten Poren beeinträchtigt (Akerman et al. 2003). Dieses Experiment belegt somit, dass ein verändertes Schaltverhalten dieser Calciumkanäle die trigeminovaskuläre Aktivierung verursacht, der eine große Bedeutung bei der Entstehung einer Migräneattacke zugewiesen wird. Hierbei sollte der Wirkmechanismus der P/Q-Calciumkanäle im präsynaptischen Bereich der motorischen Endplatten ansetzen, da sie die CGRP-Ausschüttung verhindern, nicht aber dessen Wirkung bei externer Zufuhr unterdrücken kann.

Inwiefern bietet nun die FHM als Ionenkanalerkrankung einen Erklärungsansatz für die häufiger auftretenden Formen der Migräne? Die folgenden Erläuterungen richten sich nach der Übersichtsarbeit von Sandor et al. (2002):

Zunächst einmal zeigt sich als klinischer Hinweis, dass FHM-Erkrankte und ihre Familienmitglieder neben den hemiplegischen Anfällen auch Migräneattacken mit herkömmlicher Aura erleiden. Mehrere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem ursächlichen CACNA1A-Gen und den Hauptformen der Migräne hin, wobei vor allem eine Beziehung zur Migräne mit Aura zu bestehen scheint (May 1995, Terwindt et al. 2001). Andere Kopplungsanalysen konnten allerdings keine Verbindung zu weiteren Migränetyphen herstellen (Nyholt et al. 1998, Lea et al. 2001).

Neben der genetischen Epidemiologie besteht auch die Möglichkeit, das gestörte Schaltverhalten der P/Q-Calciumkanäle klinisch-experimentell nachzuweisen. So zeigten Sandor et al. (2001), dass es bei Patienten mit herkömmlicher Migräne zu leichten, subklinischen Störungen der motorischen Kleinhirnfunktionen kommt, wobei die Veränderungen vor allem die Migränepatienten mit Aura betreffen (siehe Kapitel 2.3.1). Weiterhin weisen, wie bereits erwähnt, die P/Q-Calciumkanäle eine hohe Dichte im Kleinhirn auf (Craig et al. 1998). Interessanterweise geben gerade Migräneerkrankte häufig die Kleinhirnzeichen Gleichgewichtsstörung, Schwindel und Übelkeit als Beschwerden an (Neuhauser et al. 2001).

Auch im Bereich des peripheren Nervensystems gibt es Hinweise auf eine Funktionsstörung der Calciumkanäle. Diese sind vor allem im Bereich der terminalen Motoraxone lokalisiert, wo sie die aktionspotentialabhängige Ausschüttung von Acetylcholin kontrollieren (Wessler et al. 1995). Bei der neurophysiologischen Überprüfung der Funktion der motorischen Endplatte konnten subklinische Veränderungen bei bestimmten Untergruppen der Migräne mittels SFEMG nachgewiesen werden. Dies betraf vor allem Migränepatienten mit einer prolongierten Aura sowie diejenigen, die neben den visuellen Aurasymptomen weitere neurologische Defizite wie Schwindel, Dysarthrie, Parästhesien und Paresen aufwiesen (Ambrosini et al. 1999 und 2001a/b; siehe Kapitel 2.3.2). Gerade diese Symptome werden auch bei den P/Q-Calciumkanalerkrankungen FHM und EA-2 gefunden. Außerdem kommt es bei der EA-2 ebenfalls zu Funktionsstörungen der motorischen Endplatte, die allerdings stärker ausgeprägt sind und zum Teil klinisch zu einer myasthenieartigen Schwächung der Muskelkraft führen (Maselli et al. 2003).

Ein weiteres Argument für die Bedeutung von P/Q-Calciumkanälen an der Pathogenese der verbreiteten Migräneformen liefert die Wirkung von Acetazolamid auf FHM und EA-2. Dieses Sulfonamid hemmt das Enzym Carboanhydrase, das die Umwandlung von Protonen und Hydrogencarbonat in Wasser und Kohlendioxid katalysiert; folglich kommt es zu einer Senkung des arteriellen pH-Wertes und $p\text{CO}_2$. Acetazolamid wird bei der Therapie des akuten und chronischen Glaukoms eingesetzt, da es die Produktion von Kammerwasser senkt; daneben besitzt es eine antiepileptische Wirkung, deren genauer Wirkmechanismus aber nicht bekannt ist. Bei einem Teil der Patienten mit FHM und EA-2 bewirkt Acetazolamid eine deutliche Rückbildung der neurologischen Symptome (Griggs et al. 1978, Athwal et al. 1996); aber auch bei der Behandlung des seltenen episodischen Migräneaura-Status konnte dieser Effekt nachgewiesen werden (Haan et al. 2000). Auch bilden sich die bereits erwähnten EMG-Veränderungen bei bestimmten Formen der Migräne mit Aura durch Anwendung von Acetazolamid zurück (Ambrosini et al. 2003).

Neben den Beobachtungen an Migränepatienten gibt es Bemühungen, die Auswirkungen der Calciumkanalstörung im Tiermodell nachzuweisen. Gegenwärtig werden die Folgen von CACNA1A-Mutationen an verschiedenen Mausmutanten beobachtet. Bei Mäusen mit der „tottering“-Mutation liegt ein Gendefekt vor, der eine große Ähnlichkeit mit einer der menschlichen FHM-Mutation aufweist und ebenfalls eine Funktionsstörung der α_{1A} -Untereinheit bewirkt (Fletcher et al. 1996). Klinisch bieten diese Tiere eine cerebelläre Ataxie und das intermittierende Auftreten von epileptischen Anfällen (Doyle et al. 1997). Auch kommt es in diesem Mausmodell zu Veränderungen der neuromuskulären Transmission (Plomp et al. 2000). Außerdem zeigen „tottering“-Mäuse nach einer Studie von Ayata et al. (2001) eine erniedrigte Bereitschaft zur Entwicklung einer „cortical spreading depression“ (CSD), bei der es zu einer Abschwächung der kortikalen Erregbarkeit kommt. Eben dieses Phänomen der CSD ist ein wichtiger Bestandteil der Modellvorstellungen zur Pathophysiologie der Migräne (siehe Kapitel 2.1.1.4).

Insgesamt gibt es im Augenblick noch keinen direkten Beweis dafür, dass die beobachteten klinischen und neurophysiologischen Veränderungen wirklich auf den

P/Q-Calciumkanal zurückzuführen sind. Aufgrund genetischer und neurophysiologischer Studien sowie Untersuchungen am Tiermodell, die zum Teil in dieser Arbeit vorgestellt wurden, mehren sich aber die Hinweise dafür, dass die Modellvorstellung der Ionenkanalerkrankung von der FHM auch auf weitere Formen der Erkrankung übertragen werden kann.

3. Methodik

3.1 Datenerhebung

Der folgende Abschnitt beschreibt die Rekrutierung der Studienteilnehmer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Erhebung und Auswertung der Studiendaten. Dies erfolgt getrennt nach Fällen und Kontrollgruppe.

3.1.1 Die Fälle

Die Rekrutierung der Fallgruppen dieser Studie erfolgte aus dem Patientenkollektiv der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Es wurden nur Personen ausgewählt, die nach der IHS-Klassifikation von 1988 (Headache Classification Committee 1988) einen idiopathischen Kopfschmerz der folgenden Gruppen aufwiesen:

Tabelle 9: Die Einteilung der untersuchten Kopfschmerzformen nach den Kriterien der IHS-Klassifikation von 1988

Diagnosegruppe	Unterform	IHS-Kode
Migräne	Migräne ohne Aura	1.1
	Migräne mit typischer Aura	1.2.1
Spannungskopfschmerzen	Episodischer Typ	2.1
	Chronischer Typ	2.2
Clusterkopfschmerzen	Episodischer Typ	3.1.2
	Chronischer Typ	3.1.3

Es sei darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt der Untersuchungen die neue Kopfschmerzklassifikation der IHS (2003) noch nicht zur Verfügung stand.

Die Diagnose der Kopfschmerzform erfolgte durch die behandelnden Ärzte der Kopfschmerzambulanz und wurde anhand eines genormten Fragebogens vor der neurophysiologischen Untersuchung bestätigt (siehe Kapitel 3.2.1).

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit sekundären Kopfschmerzen (IHS-Kode 5-11) und idiopathischen Kopfschmerzen, die nicht in die oben aufgeführten Gruppen eingeordnet werden konnten. Als weiteres Ausschlusskriterium galten neurologische Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der neuromuskulären Überleitung sowie die Einnahme von Medikamenten, die zu einer nachweislich veränderten Funktion der motorischen Endplatte führen (siehe Kapitel 2.2.2). Konkret wurde hierbei nach der Einnahme von Cholinesterasehemmern, Glucokortikoiden, Calciumantagonisten und Antibiotika wie Aminoglycosiden gefragt. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva und anderen östrogenhaltigen Hormonpräparaten galt nicht als Ausschlusskriterium.

Die in Frage kommenden Personen wurden entweder telefonisch oder im Rahmen der ambulanten Behandlung für die Teilnahme an der Studie gewonnen. Insgesamt konnte so eine Fallgruppe von 72 Patienten rekrutiert werden.

3.1.2 Die Kontrollen

Die Kontrollgruppe mit einer Größe von 31 Personen setzte sich aus Patienten der neurologischen und gynäkologischen Polikliniken und deren Angehörigen, Krankenhauspersonal sowie Freunden und Kommilitonen zusammen. Alle hier eingeschlossenen Personen wiesen eine negative Kopfschmerzanamnese im Sinne der IHS-Klassifikation auf. Weiterhin galten als Ausschlusskriterien wie auch bei der Fallgruppe Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der neuromuskulären Überleitung sowie die Einnahme von Medikamenten, die die Erregungsübertragung im Bereich der motorischen Endplatte beeinflussen (siehe Kapitel 3.1.1).

3.2 Untersuchungsablauf

3.2.1 Überblick

Alle Personen der Fall- und Kontrollgruppe wurden zunächst über die Zielsetzung und Durchführung der Studie aufgeklärt und um ihre Zustimmung gebeten. Dann erfolgte die Erfassung der Studiendaten. Diese setzen sich aus den folgenden Punkten zusammen:

- Persönliche Daten: Name, Geschlecht, Alter
- Allgemeine und neurologische Anamnese unter Berücksichtigung der oben genannten Ausschlusskriterien
- Aktuelle Medikation unter Berücksichtigung der oben genannten Ausschlusskriterien
- Kopfschmerzanamnese:
 - Frequenz, Dauer, Erstauftreten
 - Familienanamnese; diese galt als positiv, wenn mindestens ein Blutsverwandter ersten Grades, d.h. ein Elternteil, Geschwister oder Kind, an Kopfschmerzen derselben Kategorie litt.
 - Lokalisation: Halbseitig/gesamter Kopf?
 - vegetative Begleiterscheinungen: Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Phonophobie ja/nein?
 - Verstärkung durch körperliche Aktivität ja/nein?
 - pulsierender Kopfschmerz ja/nein?
 - Intensität schwach/mittel/stark?

Die Kopfschmerzanamnese wurde nach den in den Kapiteln 2.1 bis 2.3 beschriebenen IHS-Kriterien ausgewertet.

Die neurophysiologische Untersuchung erfolgte in einem konstant temperierten Raum mit einem EMG-Gerät Typ Counterpoint Mk 2 der Firma Dantec, Kopenhagen, Dänemark. Dabei wurde eine elektrische Serienstimulation motorischer Nerven im

Bereich des Unterarmes vorgenommen; die Antwortpotentiale der innervierten Handmuskulatur wurden mit Klebeelektroden von der Körperoberfläche abgeleitet. Im Folgenden sollen nun die beiden Teilabschnitte der Versuchsdurchführung beschrieben werden.

3.2.2 Messung des Dekrement

Die Messung des Dekrement erfolgt durch Serienreizung des N. medianus, der im Bereich des Handgelenks ulnar der Sehne des M. flexor carpi radialis stimuliert wird. Dies geschieht unmittelbar proximal der Handgelenksbeugefalte, wo sich die niedrigste Reizschwelle findet. Aus diesem Grund wird die Erdungselektrode möglichst weit distal um das Handgelenk gelegt. Die Ableitung der evozierten Muskelpotentiale erfolgt über Oberflächenelektroden vom M. abductor pollicis brevis. Dabei wurden die differente Elektrode über den Bauch des entsprechenden Muskels und die indifferente distal von dieser Position fixiert (siehe Abbildung 2).

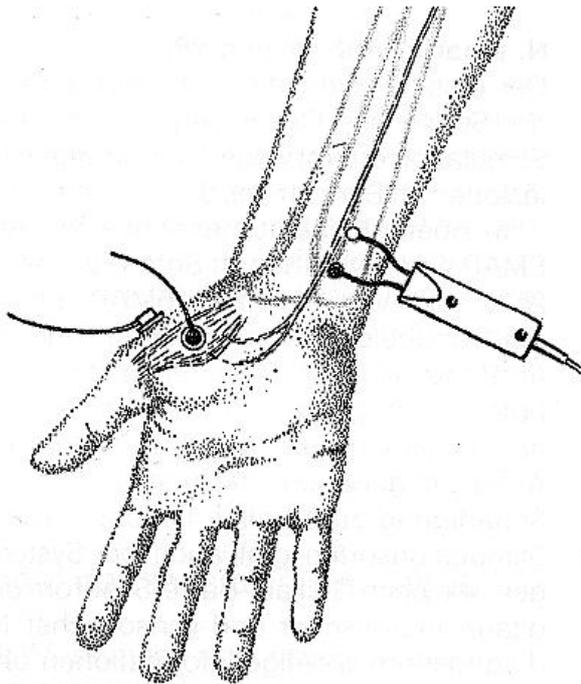


Abb. 2: Messung N. medianus
aus Stöhr M, Bluthardt M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie.
Stuttgart, Kohlhammer 1993

Wie bereits in Kapitel 2.2.2 beschrieben, wird zunächst der optimale Reizort mit der niedrigsten Ableitungsschwelle durch Stimulation mit Einzelimpulsen niedriger Reizstärke ermittelt. Diese wird dann solange gesteigert, bis das MSAP eine maximale Amplitude erreicht hat. Um eine supramaximale Stimulation zu garantieren, erfolgt eine weitere Erhöhung der Intensität um 25-30%. Mit der so erhaltenen Reizstärke wird nun eine Reizserie bestehend aus 9 Einzelimpulsen mit einer Frequenz von 3 Hz appliziert.

Die frequenzbedingten Veränderungen von Amplitude und Fläche der MSAP werden durch die Bestimmung des Dekrement ausgedrückt. Dieses errechnet sich aus der prozentualen Differenz zwischen dem ersten und dem jeweils nachfolgenden Potenzial. Die Dokumentation der Messung erfolgt durch Aufzeichnung der abgeleiteten MSAPs sowie Angabe des Amplituden- und Flächendekrement nach der zweiten, dritten, vierten, fünften und neunten Messung (siehe Abbildung 3).

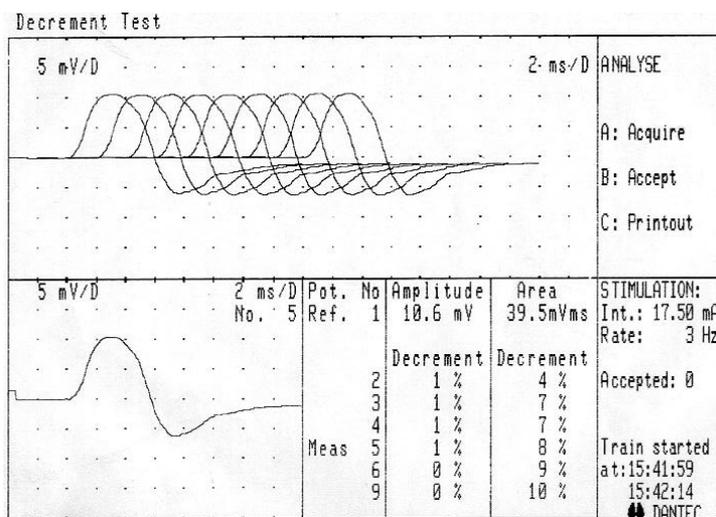


Abb. 3: Protokoll Dekrementmessung

Die Auswertung der neurophysiologischen Messergebnisse dieser Studie beruht auf der Verwendung des Amplituden- und Flächendekrement, das sich aus der Differenz zwischen dem ersten und fünften applizierten Reiz errechnet.

3.2.3 Messung des Inkrement

Bei der Bestimmung des Inkrement wird der N. ulnaris im Bereich des distalen Handgelenks radial der Sehne des M. flexor carpi ulnaris stimuliert. Um den Nerven unmittelbar proximal der Handgelenksbeugefalte – also dem Ort der niedrigsten Reizschwelle – stimulieren zu können, wird auch hier die Erdungselektrode möglichst weit distal um das Handgelenk gelegt. Die Aufzeichnung der evozierten MSAPs erfolgt durch Oberflächenelektroden, die im Bereich der Hypothenargruppe über dem M. abductor digiti minimi befestigt werden. Wie bereits bei der Bestimmung des Dekrement (siehe Kapitel 3.2.2) wird auch hier die Differenzelektrode über dem Muskelbauch und die Indifferenzelektrode distal davon platziert (siehe Abbildung 4).

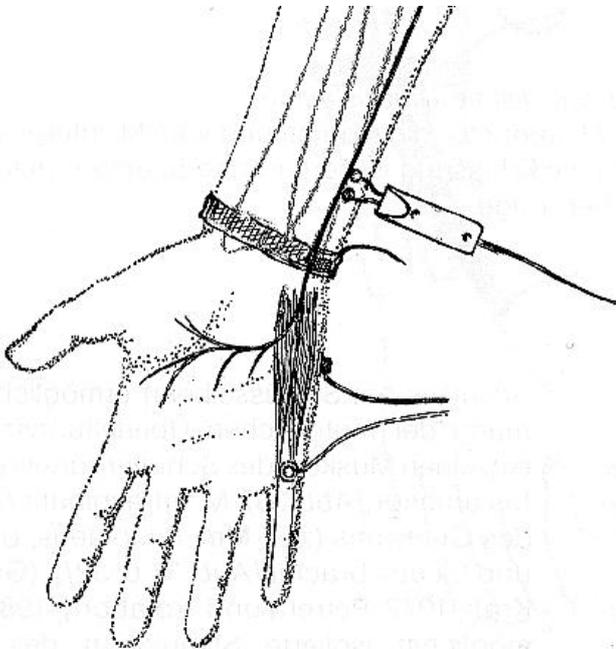


Abbildung 4: Messung N. ulnaris
aus Stöhr M, Bluthardt M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. Stuttgart, Kohlhammer 1993

Zunächst wird bei der Untersuchung, wie bereits beschrieben, der Ort der niedrigsten Reizschwelle bestimmt. Dann erfolgt eine einmalige supramaximale Nervenstimulation vor und drei Sekunden nach maximaler willkürlicher Anspannung des zu untersuchenden Muskels (Dauer der Anspannung etwa 30 Sekunden). Diese Tetanisierung durch maximale isometrische Kontraktion des zu untersuchenden M. abductor digiti minimi wird erzeugt, indem der Proband die Finger der zu

untersuchenden Hand vollständig extendiert und den kleinen Finger gegen den Widerstand der Hand des Untersuchers abduziert.

Bei der Dokumentation der Messung wird der Kurvenverlauf der abgeleiteten MSAPs sowie deren Amplitude und Flächenintegral angegeben (siehe Abbildung 5). Die Bestimmung des Inkrement geschieht, indem die prozentuale Differenz zwischen der prä- und posttetanischen Amplitude bzw. Fläche der MSAPs errechnet wird.

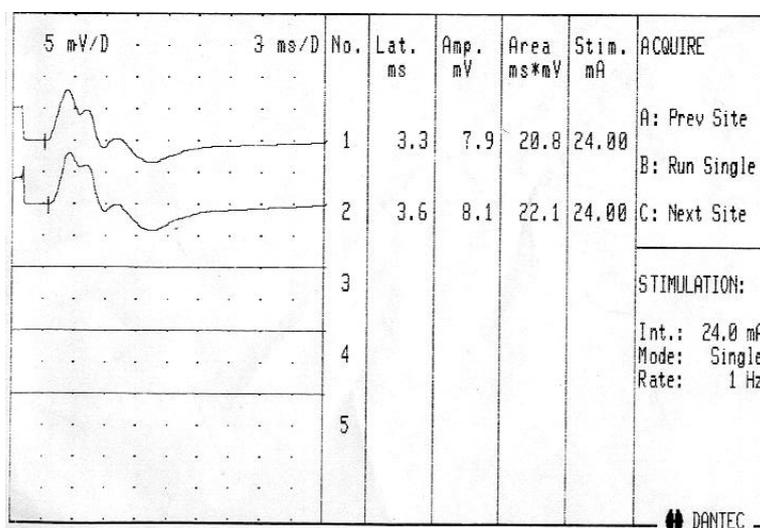


Abbildung 5: Protokoll Inkrementmessung

3.3 Statistische Methoden

Die Datenverarbeitung und ihre Auswertung erfolgte mittels SPSS 10.0. Es wurden mit Hilfe dieses Programms sowohl deskriptive als auch analytische Untersuchungen durchgeführt.

Zur deskriptiven Statistik gehörte die Ermittlung des arithmetischen Mittelwertes und der Standardabweichung. In den Analysen wurden zur Signifikanzüberprüfung zwei nicht-parametrische Mittelwerttests angewandt, da nicht von einer Normalverteilung innerhalb der Stichproben ausgegangen werden kann. Als signifikanter Unterschied galt dabei ein p-Wert $<0,05$. Zum einen wurde der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt, der zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben mittels Bildung von gemeinsamen Rangreihen dient. Daneben wurde auch der H-Test nach Kruskal-Wallis verwendet. Er stellt eine Ausweitung des oben genannten Tests auf mehr als zwei unabhängige Variablen dar und vergleicht diese ebenfalls anhand einer gemeinsamen Rangreihe.

Abschließend wurden die Korrelationen zwischen den klinischen Daten und neurophysiologischen Messergebnissen anhand des Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten analysiert.

4. Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 103 Personen in das Probandenkollektiv aufgenommen und elektrophysiologisch untersucht. 72 Studienteilnehmer konnten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der Fallgruppe zugeordnet werden (siehe Kapitel 3.1.1); weitere 31 wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen (siehe Kapitel 3.1.2).

Zur Beschreibung der Ergebnisse wurde das Probandenkollektiv in verschiedene Gruppierungen aufgeteilt und tabellarisch dargestellt, um die demographischen und klinischen Daten sowie nachfolgend die neurophysiologischen Befunde zu vergleichen. Weiterhin wurde eine Analyse der Korrelationen zwischen den klinischen und neurophysiologischen Befunden durchgeführt.

4.1 Demographische und klinische Daten

Zunächst erfolgte die Einteilung der Gruppe aller Kopfschmerzpatienten in die Untergruppen Migräne, Spannungskopfschmerzen, Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen sowie Clusterkopfschmerzen. Die demographischen und klinischen Daten dieser Gruppen werden zusammen mit denen der Kontrollgruppe in Tabelle 10 aufgeführt.

Das mittlere Alter sowie das mittlere Erstmanifestationsalter der einzelnen Untergruppen wurden in der analytischen Statistik mit Hilfe des H-Test nach Kruskal-Wallis verglichen. Hierbei zeigt sich, dass sich die mittleren Alter der einzelnen Untergruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p = 0,483$), während der Vergleich der mittleren Erstmanifestationsalter ein signifikantes $p = 0,002$ ergibt.

Anhand der post-hoc-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass sich das Erstmanifestationsalter der Migräne signifikant von dem der Spannungskopfschmerzen ($p = 0,041$) und Clusterkopfschmerzen ($p = 0,001$) unterscheidet. Dies gilt ebenso für die Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen im Vergleich zu den Spannungskopfschmerzen ($p = 0,046$) und Clusterkopfschmerzen ($p = 0,003$). Dagegen unterscheiden sich die Migräne und die Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen ($p = 0,641$) sowie die Spannungskopfschmerzen und Clusterkopfschmerzen ($p = 0,671$) nicht signifikant voneinander. Insgesamt kommt es also bei den beiden Fallgruppen Migräne und Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen zu einer signifikant früheren Erstmanifestation als bei den Fallgruppen Spannungskopfschmerzen und Clusterkopfschmerzen.

Tabelle 10: Demographische Daten der Patienten und Kontrollen

	Gruppe 1: Migräne (n = 38)	Gruppe 2: Spannungs- kopfschmerzen (n = 10)	Gruppe 3: Migräne & Spannungs-ko- pfschmerzen (n = 13)	Gruppe 4: Clusterkopf- schmerzen (n = 11)	Gruppe 5: Kontrolle (n = 31)
Anzahl Frauen	30	5	13	2	18
Anzahl Männer	8	5	0	9	13
Mittleres Alter in Jahren	35,1 ± 12,0	36,3 ± 13,4	37,3 ± 11,9	41,8 ± 10,2	37,9 ± 13,8
Anteil mit positiver Familienanamnese in Prozent	62,9	50,0	69,2	9,1	Nicht erfasst
Mittleres Erst- manifestationsalter in Jahren	17,3 ± 9,6	26,1 ± 13,4	16,2 ± 10,1	28,1 ± 7,9	-

Neben den oben aufgeführten Daten wurden für die Fallgruppen die durchschnittliche Attackenfrequenz und die mittlere Dauer der einzelnen Kopfschmerzattacken mit Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Hierbei ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

Migränepatienten leiden unter $2,2 \pm 1,6$ Attacken pro Monat mit einer Dauer von $16,0 \pm 16,4$ Stunden. Probanden aus der Spannungskopfschmerzgruppe sind an $21,4 \pm 12,1$ Tagen pro Monat von Kopfschmerzen betroffen, wobei die Schmerzen an $14,0 \pm 7,8$ Stunden pro Tag vorliegen. Bei den Studienteilnehmern, die an Clusterkopfschmerzen erkrankt sind, kommt es während den Schmerzperioden zu $3,5 \pm 1,0$ Attacken pro Tag mit einer Dauer von $34,6 \pm 12,9$ Minuten pro Attacke.

Eine weitere Unterteilung stellt die demographischen und klinischen Daten aller Patienten mit Migräne denen der Probanden ohne Migräne gegenüber (Tabelle 11). Dabei fallen in die Gruppe der Migränepatienten auch diejenigen, die außerdem noch unter Spannungskopfschmerzen leiden, und die Gruppe der Nicht-Migränepatienten beinhaltet auch Patienten mit Spannungs- und Clusterkopfschmerzen.

Tabelle 11: Demographische Daten der Patienten mit Migräne versus Patienten ohne Migräne

	Migräne ja (n = 51)	Migräne nein (n = 52)
Anzahl Frauen	43	25
Anzahl Männer	8	27
Mittleres Alter in Jahren	$35,7 \pm 11,9$	$38,4 \pm 13,0$

Der Vergleich des mittleren Alters anhand des U-Tests nach Mann-Whitney ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,330$).

Die Gesamtgruppe der Migränepatienten wurde bei einem weiteren Vergleich unterteilt in Patienten, die unter einer Migräne mit Aura (MMA) leiden, sowie Patienten mit Migräne ohne Aura (MOA). Ihnen wurde die Kontrollgruppe mit negativer Kopfschmerzanamnese gegenübergestellt (Tabelle 12).

Das mittlere Alter der beiden Fallgruppen sowie der Kontrollgruppe wiesen im H-Test nach Kruskal-Wallis keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,519$). Weiterhin unterschieden sich die klinischen Parameter der beiden Migräneformen nicht signifikant voneinander. So ergab der U-Test nach Mann-Whitney für die mittlere Attackenfrequenz ein $p = 0,427$, für die mittlere Attackendauer ein $p = 0,149$ und für das mittlere Erstmanifestationsalter ein $p = 0,561$.

	Migräne mit Aura (MMA) (n = 17)	Migräne ohne Aura (MOA) (n = 34)	Kontrollgruppe (n = 31)
Anzahl Frauen	12	31	18
Anzahl Männer	5	3	13
Mittleres Alter In Jahren	33,3 ± 11,3	36,7 ± 12,2	37,9 ± 13,8
Positive Familienanamnese In Prozent	57,1	67,6	Nicht erfasst
Mittlere Frequenz der Kopfschmerzattacken pro Monat	1,8 ± 1,0	2,3 ± 1,5	-
Mittlere Dauer der Kopfschmerzattacken In Stunden	22,9 ± 18,7	30,5 ± 17,9	-
Mittleres Erstmanifestationsalter In Jahren	16,7 ± 6,9	17,1 ± 10,7	-

Tabelle 12: Demographische Daten der Patienten mit MMA versus MOA versus Kontrollen

Schließlich wurde das Probandenkollektiv auf demographische Unterschiede im Geschlechtsvergleich untersucht. Die Gruppe der Männer ($n = 35$) wies ein mittleres Alter von $39,3 \pm 13,5$ Jahren auf; die weiblichen Probanden ($n = 67$) waren durchschnittlich $36,0 \pm 11,9$ Jahre alt. Dies stellt nach dem U-Test nach Mann-Whitney bei einem $p = 0,248$ keinen signifikanten Unterschied dar.

4.2 Ergebnisse der neurophysiologischen Untersuchungen

Im Folgenden werden die neurophysiologischen Messergebnisse des Probandenkollektivs entsprechend der in Kapitel 4.1 für die Darstellung der demographischen und klinischen Daten verwendeten tabellarischen Einteilung verglichen.

Zunächst werden die neurophysiologischen Messergebnisse der Gesamtfallgruppe in die Untersuchungsgruppen Migräne, Spannungskopfschmerzen, Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen sowie Clusterkopfschmerzen unterteilt und den Daten der Kontrollgruppe gegenübergestellt (Tabelle 13).

	Gruppe 1: Migräne (n = 38)	Gruppe 2: Spannungs- kopfschmerzen (n = 10)	Gruppe 3: Migräne & Spannungs-kop fschmerzen (n = 13)	Gruppe 4: Clusterkopf- schmerzen (n = 11)	Gruppe 5: Kontrolle (n = 31)
Dekrement					
Amplitudenminderung In %	1,8 ± 2,3	1,1 ± 3,7	2,0 ± 3,5	1,7 ± 2,1	1,9 ± 1,9
Dekrement					
Flächenminderung In %	7,5 ± 3,4	8,7 ± 7,0	8,2 ± 5,3	6,1 ± 7,4	7,0 ± 2,2
Inkrement					
Amplitudenerhöhung In %	7,1 ± 15,9	5,7 ± 9,8	13,7 ± 20,5	-2,2 ± 13,0	5,5 ± 12,3
Inkrement					
Flächenerhöhung In %	2,2 ± 17,0	0,8 ± 10,8	2,0 ± 18,0	0,8 ± 9,4	3,2 ± 9,5

Tabelle 13: Neurophysiologische Daten der Untersuchungsgruppen Migräne, Spannungskopfschmerzen, Migräne & Spannungskopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen und Kontrolle

Bei der analytischen Statistik wurden die oben aufgeführten Daten mit Hilfe des H-Tests nach Kruskal-Wallis verglichen. Dabei ergaben sich die folgenden Signifikanzen: Für das Dekrement der Amplitudenminderung wurde $p = 0,827$ bestimmt, für das Dekrement der Flächenminderung $p = 0,704$, für das Inkrement der Amplitudenerhöhung $p = 0,295$ und für das Inkrement der Flächenerhöhung $p = 0,824$. Somit liegt bei keinem der oben angeführten Parameter im Vergleich der Untersuchungsgruppen ein signifikanter Unterschied vor.

Eine weitere Darstellung zeigt die neurophysiologischen Messergebnisse der Fallgruppe aller Migränepatienten sowie aller Nicht-Migränepatienten. Hierbei fallen in die erste Gruppe auch Migränepatienten mit einem Kombinationskopfschmerz aus Migräne und Spannungskopfschmerzen, und der Gruppe der Nicht-Migränepatienten werden auch Patienten mit Spannungs- und Clusterkopfschmerzen zugeordnet (Tabelle 14).

Tabelle 14: Neurophysiologische Daten der Patienten mit Migräne versus ohne Migräne

	Migräne ja (n = 51)	Migräne nein (n = 52)
Dekrement		
Amplitudenminderung in %	1,8 ± 2,6	1,7 ± 2,4
Dekrement		
Flächenminderung in %	7,7 ± 4,0	7,2 ± 4,8
Inkrement		
Amplitudenerhöhung in %	8,9 ± 17,2	3,9 ± 12,2
Inkrement		
Flächenerhöhung in %	2,2 ± 17,1	2,3 ± 9,6

Vergleicht man die neurophysiologischen Messergebnisse mit Hilfe des U- Tests nach Mann-Whitney, ergibt sich für das Dekrement der Amplitudenminderung ein $p = 0,643$, für das Dekrement der Flächenminderung ein $p = 0,830$, für das Inkrement der Amplitudenerhöhung ein $p = 0,189$ und für das Inkrement der Flächenerhöhung ein $p = 0,404$. Im Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen liegt also kein signifikanter Unterschied vor.

Die Fallgruppe der Migränepatienten wurde weiter aufgliedert in die Untergruppe der Patienten mit MMA und Patienten mit MOA. Diese wurden der Kontrollgruppe mit negativer Kopfschmerzanamnese gegenübergestellt (Tabelle 15).

Tabelle 15: Neurophysiologische Daten der Patienten mit MMA versus MOA versus Kontrollen

	MMA (n = 17)	MOA (n = 34)	Kontrollen (n = 31)
Dekrement			
Amplitudenminderung in %	1,6 ± 1,8	2,0 ± 2,9	1,9 ± 1,9
Dekrement			
Flächenminderung in %	7,6 ± 3,0	7,6 ± 4,3	7,0 ± 2,2
Inkrement			
Amplitudenerhöhung in %	3,4 ± 7,7	10,8 ± 19,7	5,5 ± 12,3
Inkrement			
Flächenerhöhung in %	-1,4 ± 12,2	3,2 ± 18,5	3,2 ± 9,5

Die ermittelten Daten wurden anhand des H-Tests nach Kruskal-Wallis miteinander verglichen; dabei ergaben sich für die Dekrement-Messungen bei der Amplitudenminderung ein $p = 0,760$ und bei der Flächenminderung ein $p = 0,810$, womit sich die Werte der Untergruppen nicht signifikant untereinander sowie von der Kontrollgruppe unterscheiden. Im analytischen Vergleich der Inkrement-Durchschnittswerte errechnet sich allerdings für die Amplitudenerhöhung ein $p = 0,046$ und für die Flächenerhöhung ein $p = 0,048$. Dies weist auf einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der drei Gruppen MMA, MOA und Kontrollen hin.

Die post-hoc-Analyse ergab für die Veränderungen bei Inkrement und Dekrement folgende Ergebnisse: Zwischen Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura besteht ein signifikanter Unterschied in der Differenz der Amplitude bei der Inkrementmessung ($p = 0,021$), bei der Differenz der Fläche bei der Inkrementmessung wurde das Signifikanzniveau mit $p = 0,108$ verpasst. Für den Vergleich der Migräne mit Aura und der Kontrollgruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Differenz der Flächenerhöhung von $p = 0,041$, jedoch nicht für den Unterschied in der Amplitudenerhöhung ($p = 0,167$). Der Vergleich von Migräne ohne Aura und der Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Abschließend wurden die neurophysiologischen Daten der Gesamtgruppe aller Untersuchungsteilnehmer auf Unterschiede im Geschlechtervergleich untersucht (Tabelle 16). Wie bereits im Vergleich des mittleren Alters wurden auch die Messwerte der beiden Gruppen mit Hilfe des U-Tests nach Mann-Whitney verglichen. Dabei errechnete sich beim Dekrement für die Amplitudenminderung ein $p = 0,599$ und für die Flächenminderung ein $p = 0,816$. Der Vergleich der Daten für das Inkrement ergab bei der Amplitudenerhöhung ein $p = 0,186$ sowie bei der Flächenerhöhung ein $p = 0,545$. Die neurophysiologischen Messergebnisse von Frauen und Männern weisen also keinen signifikanten Unterschied auf.

	Männer (n = 35)	Frauen (n = 68)
Dekrement		
Amplitudenminderung in %	1,8 ± 2,0	1,8 ± 2,7
Dekrement		
Flächenminderung in %	6,7 ± 5,1	7,7 ± 4,0
Inkrement		
Amplitudenerhöhung in %	3,0 ± 12,4	7,9 ± 6,0
Inkrement		
Flächenerhöhung in %	1,7 ± 10,7	2,4 ± 14,9

Tabelle 16: Neurophysiologische Daten im Geschlechtsvergleich

4.3 Korrelationen zwischen neurophysiologischen und klinischen Befunden

Die Korrelationsanalyse mit dem Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten wurde nur für die Gruppe der Patienten mit Migräne mit Aura bei der Inkrementmessung durchgeführt, da alle anderen Gruppenvergleich keine signifikanten Ergebnisse zeigten. Es ergaben sich die in Tabelle 17 dargestellten Werte.

Tabelle 17: Korrelationsanalyse der demographischen Daten und Inkrementwerte bei der Migräne mit Aura

	Amplitude		Fläche	
	r =	p =	r =	p =
Alter	0,05	0,85	0,21	0,43
Attackendauer	-0,20	0,45	-0,43	0,08
Attackenfrequenz	0,47	0,06	0,19	0,47
Erstmanifestationsalter	-0,21	0,43	0,19	0,40

Dies bedeutet, dass es keine signifikanten Korrelationen zwischen den demographischen Daten und den Ergebnissen der Inkrementbestimmung gibt. Allerdings zeigen sich zwei interessante Trends:

Zum einen korreliert die Attackendauer negativ mit der Fläche bei der Inkrementbestimmung, d.h. je länger die Attacken sind, desto kleiner ist auch das Integral des Inkrements. Außerdem korreliert die Attackenfrequenz positiv mit der Amplitude bei der Inkrementbestimmung. Dies bedeutet, dass Patienten mit einer hohen Attackenfrequenz auch eine hohe Amplitude zeigen.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die neuromuskuläre Übertragung bei verschiedenen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen anhand zweier neurophysiologischer Untersuchungsverfahren - der Bestimmung des Dekrements und des Inkrements - überprüft, um die Auswirkungen von Calciumkanaldefekten auf die Funktion der motorischen Endplatten nachzuweisen.

Als Hauptergebnis konnten wir bei der Fallgruppe „Migräne mit Aura“ zeigen, dass in dieser Gruppe das Inkrement der Amplitudenerhöhung signifikant kleiner im Vergleich zur Fallgruppe „Migräne ohne Aura“ ($p = 0,021$) ausfällt. Die Inkrementwerte der Flächenerhöhung verfehlten das vorgegebene Signifikanzniveau; hier ergab sich ein $p = 0,108$ im Vergleich zu den Migränepatienten ohne Aura. Weiterhin wiesen die Migränepatienten mit Aura im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant kleineres Inkrement der Flächenerhöhung ($p = 0,041$) auf, während es keinen signifikanten Unterschied bei der Amplitudenerhöhung gab ($p = 0,167$). Probanden, die an Migräne ohne Aura erkrankt waren, unterschieden sich hinsichtlich ihrer Inkrementwerte nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe. Ebenso fanden sich bei den Dekrementwerten für Fläche und Amplitude keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen „Migräne mit Aura“, „Migräne ohne Aura“ und „Kontrolle“.

Für die übrigen Unterteilungen des Gesamtkollektives ergab der Vergleich der neurophysiologischen Messergebnisse bei beiden Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede. Dies betraf die folgenden Gruppierungen:

- Gesamtgruppe mit Migräne (mit und ohne Aura sowie in Kombination mit Spannungskopfschmerzen) *versus* Gesamtgruppe ohne Migräne (Spannungs- und Clusterkopfschmerzen sowie die Kontrollgruppe)

- Migräne (mit und ohne Aura) *versus* Spannungskopfschmerzen *versus* Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen *versus* Clusterkopfschmerzen *versus* Kontrolle
- Frauen *versus* Männer

Die Untersuchung der demographischen Daten ergab bei dem Vergleich der verschiedenen Fallgruppen hinsichtlich ihres Lebensalters keine signifikanten Unterschiede. Dagegen konnte in Bezug auf das Erstmanifestationsalter gezeigt werden, dass sich die Migräne sowohl alleine ($17,3 \pm 9,6$ Jahre) als auch bei Patienten, die zusätzlich unter Spannungskopfschmerzen litten ($16,2 \pm 10,1$ Jahre), signifikant früher manifestiert als Spannungskopfschmerzen ($26,1 \pm 13,4$ Jahre) und Clusterkopfschmerzen ($28,1 \pm 7,9$ Jahre). Bei den klinischen Parametern unterschieden sich Migränepatienten mit Aura in Hinsicht auf Frequenz und Dauer der Kopfschmerzen nicht signifikant von denen ohne Aura.

Abschließend wurde anhand des Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten überprüft, inwiefern Korrelationen zwischen den demographischen und klinischen Daten sowie den auffälligen neurophysiologischen Untersuchungsbefunden bei der Gruppe „Migräne mit Aura“ bestehen. Hierbei konnten zwei Trends ermittelt werden, die aber nicht das Signifikanzniveau erreichen. Erstens nimmt bei zunehmender Attackendauer das Flächeninkrement ab ($p = -0,43$), und zweitens steigt mit zunehmender Attackenfrequenz auch die Höhe der Amplitudenzunahme ($p = 0,47$).

5.2 Vergleich mit bisherigen Untersuchungen

Die Funktion der neuromuskulären Übertragung bei idiopathischen Kopfschmerz-erkrankungen ist bislang in mehreren Studien einer Arbeitsgruppe um Schoenen und Ambrosini sowie einer Arbeit von Ertas und Baslo (2003) untersucht worden. Diese haben das Schaltverhalten der motorischen Endplatte mit Hilfe eines Einzelfaser-EMG analysiert, das die selektive Ableitung von Aktionspotenzialen einzelner Muskelfasern ermöglicht (siehe Kapitel 2.3.2). Zur Beurteilung der Messungen wird die

durchschnittliche Schwankungsbreite der gemessenen interpotenzialen Zeitintervalle („mean MCD“) sowie der prozentualen Anzahl an abnormalen MCD und kompletten Blockaden bestimmt. Wenn eine Störung im Bereich der motorischen Endplatte vorliegt, nehmen die Schwankungsbreite der MCD sowie der Anteil an abnormalen Überleitungen und Blockaden zu (Sanders und Stalberg 1996).

Ambrosini et al. (1999 und 2001a) zeigten, dass es bei bestimmten Untergruppen der Migräne zu einer subklinischen Störung der Endplattenfunktion im Sinne eines erhöhten Anteils an veränderten oder fehlenden Überleitungen kommt. Dies deutet auf einen reduzierten Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Übertragung hin. Dabei fanden sich die neurophysiologischen Veränderungen fast ausschließlich bei Migränepatienten mit Aura, wobei sie signifikant gehäuft bei Personen auftraten, die neben der visuellen Aura weitere neurologische Symptome wie unilaterale Parästhesien und Paresen, Aphasie sowie Kleinhirnsymptome wie Schwindel und Gleichgewichtsstörungen aufwiesen. Weiterhin bestand auch eine positive Korrelation zwischen der Auralänge und dem Ausmaß der SFEMG-Unregelmäßigkeiten. So war die Endplattenfunktion bei Migränepatienten mit prolongierter Aura in einem signifikant größeren Umfang verändert als bei Patienten mit normaler Auralänge (Ambrosini et al. 2001b).

Eine neuere Studie untersuchte schließlich die Wirkung des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid bei Migränepatienten mit nachgewiesenen SFEMG-Veränderungen (Ambrosini et al. 2003). Diese Substanz bessert die klinische Symptomatik bei der FHM (Athwal und Lennox 1996) und der EA-2 (Griggs et al. 1978). Ebenso konnte eine Wirkung bei Patienten mit einer persistierenden Aura (Diagnose 1.5.3 der IHS) nachgewiesen werden (Haan et al. 2000). In der Untersuchung von Ambrosini et al. (2003) zeigte sich, dass eine Dauertherapie mit Acetazolamid sowohl die Endplattenfunktion normalisiert als auch die klinische Symptomatik der Betroffenen verbessert. So nahmen die Attackenfrequenz sowie Schwere und Ausmaß der Aurasymptome deutlich ab. Nach Absetzen des Acetazolamids traten die klinischen Beschwerden und SFEMG-Veränderungen erneut auf.

Neben der Migräne sind auch Clusterkopfschmerzen in Hinblick auf Veränderungen der neuromuskulären Übertragung untersucht worden. Ertas und Baslo (2003) konnten bei mehreren Patienten Störungen der Endplattenfunktion nachweisen, wobei ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgrund der kleinen Fallzahl verfehlt wurde.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls die Funktion der motorischen Endplatte bei Kopfschmerzerkrankungen anhand einer Serienreizung untersucht. Im Gegensatz zu den anderen Arbeitsgruppen verwendeten wir bei unseren Messungen eine niederfrequente Serienreizung zur Bestimmung des Dekrements sowie eine Stimulation vor und nach maximaler willkürlicher Muskelkontraktion zur Bestimmung des Inkrements. Die ausgelösten MSAP wurden durch Oberflächenelektroden von den entsprechenden Muskelgruppen abgeleitet (siehe Kapitel 2.2.2). Als Ergebnis konnten wir bei der Gruppe der Migränepatienten mit Aura eine Verminderung des Inkrements der Amplituden- und Flächenwerte nachweisen und somit einen Beleg für eine präsynaptische Funktionsstörung der neuromuskulären Übertragung finden. Dagegen unterschieden sich die Dekrementwerte der einzelnen Fallgruppen nicht signifikant voneinander, sodass sich kein Hinweis auf eine postsynaptische Störung ergab.

Vergleicht man die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit mit den Untersuchungen von Ambrosini et al. (1999, 2001a/b, 2003), so können beide Arbeitsgruppen eine veränderte neuromuskuläre Übertragung bei Migränepatienten mit Aura unter Verwendung verschiedener neurophysiologischer Messmethoden belegen. Hierbei weisen sowohl die erniedrigten Inkrementwerte unserer Untersuchung als auch der Nachweis eines erniedrigten Sicherheitsfaktors anhand der SFEMG-Veränderungen bei der Arbeitsgruppe um Schoenen und Ambrosini auf eine präsynaptische Störung hin. Dagegen konnte in keiner Studie eine signifikant veränderte Endplattenfunktion bei Migränepatienten ohne Aura nachgewiesen werden. Für die Gruppe der Patienten mit Clusterkopfschmerzen zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit kein Hinweis auf eine signifikant veränderte Endplattenfunktion. Daher können wir die Ergebnisse von Ertas und Baslo (2003) nicht bestätigen.

5.3 Interpretation in Hinblick auf die Pathophysiologie von Kopfschmerzen

Das Ziel dieser Studie lautete, anhand eines einfach durchzuführenden neurophysiologischen Messverfahrens Veränderungen der neuromuskulären Übertragung bei Migräne und anderen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen nachzuweisen. Hierbei haben wir in der Gruppe der Migränepatienten mit Aura nach tetanischer Stimulation teils tendenziell, teils signifikant reduzierte Inkrementwerte gemessen und somit einen Beleg für eine präsynaptische Störung der motorischen Endplatte erhalten. Inwiefern trägt dieser Nachweis zum Verständnis der Pathophysiologie idiopathischer Kopfschmerzerkrankungen und dabei insbesondere der Migräne bei?

Es ist schon seit langem bekannt, dass die Pathogenese der Migräne und anderer idiopathischer Kopfschmerzerkrankungen entscheidend durch genetisch determinierte Faktoren beeinflusst werden. Verantwortliche Genloci konnten jedoch bislang nur bei der FHM, einer seltenen autosomal-dominant vererbten Sonderform der Migräne mit Aura, identifiziert werden. Über die Hälfte aller FHM-Patienten weist missense-Mutationen des CACNA1A-Sequenz auf Chromosom 19p13 auf (Ophoff et al. 1996, Ducros et al. 2001) und wird deshalb der genetischen Untergruppe FHM-1 zugeordnet (Headache Classification Committee 2003). Neben der FHM-1 konnten CACNA1A-Mutationen auch bei Patienten mit EA-2 und SCA-6 nachgewiesen werden, die damit eine Gruppe allelischer Ionenkanalerkrankungen bilden (Ophoff et al. 1996, Zhuchenko et al. 1997).

Mittlerweile ist es gelungen, eine Anzahl verschiedener Mutationen des CACNA1A-Gens bei Patienten mit FHM-1 nachzuweisen (Estevez und Gardner 2004). Diese können sich in Form verschiedener Symptom-Konstellationen mit jeweils unterschiedlicher Ausprägung manifestieren, sodass die genetische Heterogenität der FHM-1 zu einem breiten Spektrum klinischer Manifestationsformen führt (Ducros et al. 2001). Interessanterweise ist aber auch ein einzelner Gendefekt der CACNA1A-Sequenz nicht auf einen spezifischen Phänotypen festgelegt. So zeigten Terwindt et al. (1998), dass sich eine bestimmte CACNA1A-Mutation innerhalb einer Familie als FHM, aber auch als typische Aura mit Migränekopfschmerz ohne motorische Schwäche

äußern kann. Weiterhin wurde derselbe Defekt auch bei phänotypisch unauffälligen Familienmitgliedern nachgewiesen. Zusammengefasst kann also einerseits ein Genotyp zu verschiedenen Phänotypen führen, andererseits ein Phänotyp auf unterschiedlichen Genotypen beruhen.

Welche funktionellen Konsequenzen ergeben sich aus Mutationen der CACNA1A-Gensequenz?

Die CACNA1A-Gensequenz codiert die α_{1A} -Untereinheit neuronaler P/Q-Calciumkanäle (Diriong et al. 1995), welche den Spannungssensor der Ionenpore bildet (Dunlap et al. 1995). P/Q-Calciumkanäle sind vor allem im präsynaptischen Bereich terminaler Axone lokalisiert, wo sie Ausschüttung von Neurotransmittern initiieren (Craig et al. 1995). Im Bereich des ZNS finden sie sich überwiegend in den cerebellären Purkinje-Zellen (Randall und Tsien 1995), aber auch in nozizeptiven Strukturen wie den trigeminalen Hirnnervenkernen oder der periaquäduktalen grauen Substanz (Westenbroek et al. 1995). Weiterhin wird der P/Q-Typ auch im präsynaptischen Bereich motorischer Endplatten exprimiert (Westenbroek et al. 1998). Dort triggert er gemeinsam mit N-Typ-Calciumkanälen die Freisetzung von ACh über den spannungsabhängigen Einstrom von Calcium ins Zytoplasma der terminalen Axone (Wessler et al. 1998).

Interessanterweise wird die neuromuskuläre Übertragung durch eine pharmakologische Blockade der N-Typ-Kanäle nicht beeinträchtigt, während es bei blockierten P/Q-Calciumporen zu einer deutlichen Reduktion des „quantal content“, also der Summe aller freigesetzten Transmitterquanten, kommt (Protti et al. 1996, Sugiura et al. 1995). Die Transmitterausschüttung im Bereich der motorischen Endplatte scheint daher hauptsächlich über die spannungsabhängigen P/Q-Calciumkanäle gesteuert zu werden.

Mutationen des CACNA1A-Gens können die Funktion der von ihnen kodierten Calciumkanäle auf verschiedene Arten beeinflussen. FHM-1-Mutationen vergrößern in den meisten Fällen den Calciumeinstrom durch die jeweilige Einzelpore, da sie die Schwellenspannung zur Öffnung des Kanals erniedrigen und diese dadurch dem

Ruhepotenzial annähern. Andererseits ist die Gesamtdichte der Calciumkanäle reduziert, vorausgesetzt, es werden neuronale Zellen als Expressionssystem verwendet (Tottene et al. 2002). Insgesamt nimmt der resultierende Gesamteinstrom an Calcium bei den meisten FHM1-Mutationen ab, auch wenn sich die Kinetik der einzelnen Poren trotz des gemeinsamen Phänotyps zum Teil erheblich unterscheidet (Hans et al. 1999). Bei den Ergebnissen sollte beachtet werden, dass sie auf in-vitro-Messungen beruhen, die dem natürlichen Zellmilieu nicht oder nur im begrenzten Umfang entsprechen. Eine mögliche Interaktion mit den umgebenden Strukturen wird also nicht berücksichtigt.

Hier bieten in-vivo-Untersuchungen am Tiermodell eine interessante Möglichkeit, die Funktion der mutierten Kanäle in ihrer natürlichen Umgebung zu beurteilen. Es gibt eine Anzahl verschiedener Mausmodelle mit Mutationen der CACNA1A-Sequenz. Davon weist die „tottering“-Variante große Übereinstimmungen mit einer der FHM-1-Mutationen auf (Fletcher et al. 1996). Die P/Q-Calciumkanäle der „tottering“-Mäuse werden bei positiveren Schwellenpotenzialen als die der Wildtypen aktiviert. Dadurch reduziert sich ihre Öffnungswahrscheinlichkeit, während FHM-1-Mutationen zu einer Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit führen. Andererseits führt auch die „tottering“-Mutation im Vergleich zum Wildtyp zu einer geringeren Gesamtdichte der Calciumkanäle vom P/Q-Typ (Dove et al. 1998, Lorenzon et al. 1998).

Welche Rückschlüsse lassen diese Ergebnisse auf die Pathophysiologie der FHM-1 zu?

Ayata et al. (2000) untersuchten die Auswirkungen der „tottering“-Mutation auf die kortikale Exzitabilität der Mäuse. Die veränderte Einzelkanalkinetik der mutierten Kanäle führt zu einem geringeren Calciumeinstrom, weshalb eine geringere neuronale Erregbarkeit im Vergleich zum Wildtyp vorliegt. Aus diesem Grund muss im Tierexperiment eine höhere Schwellenspannung erzeugt werden, um die Auslösung des elektrophysiologischen Phänomens der „cortical spreading depression“ (CSD) zu bewirken.

Bedenkt man, dass die CSD oder ein ähnliches Phänomen wahrscheinlich entscheidend bei der Entstehung der Migräneaura mitwirkt (Lauritzen 1994; siehe Kapitel 2.1.1.4), sollten die mutierten P/Q-Calciumkanäle bei der FHM-1 die Entstehung einer kortikalen Hyperexzitabilität und der darauf beruhenden CSD begünstigen. Wie oben vorgestellt, weisen die FHM-1-Poren eine quasi gegenteilige Kinetik zu denen der „tottering“-Mutation auf, indem sie über eine erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit den lokalen Calciumeinstrom erhöhen. Auch wenn insgesamt eine Abnahme des Gesamteinstromes überwiegt (Hans et al. 1999), hängt die Transmitterausschüttung vor allem vom Calciumeinstrom im Bereich lokaler Mikrodomänen ab. Hier wird die Freisetzung der Transmittervesikel durch einige wenige Calciumporen vom P/Q-Typ getriggert, die in direkter Nähe zu den Calciumsensoren des exozytotischen Systems liegen (Meinrenken et al. 2002; siehe Kapitel 2.2.1). Möglicherweise führen die mutierten Kanäle in diesem Bereich zu einer Erhöhung der lokalen Calciumkonzentration und bewirken dadurch eine vermehrte Freisetzung von Neurotransmittern (Schneggenburger und Neher 2000). Dieser Vorgang könnte die Ursache für eine Erhöhung der kortikalen Exzitabilität sein, die die Entstehung einer CSD prädisponiert. Es sollte an dieser Stelle allerdings berücksichtigt werden, dass bis zum jetzigen Zeitpunkt kein Tiermodell mit einer FHM-1-Mutation existiert, weshalb ein direkter in-vivo-Nachweis der gestörten Kanalfunktion bislang nicht geführt werden konnte (Tottene et al. 2002).

Neben der Induktion der Migräneaura scheinen P/Q-Calciumkanäle auch eine Rolle bei der Entstehung des Migränekopfschmerzes zu spielen. Prinzipiell kommt es bei diesem Vorgang zu einer Aktivierung trigeminovaskulärer Nervenfasern, die eine neurogene, aseptische Entzündungsreaktion im Bereich der intrakraniellen Gefäße auslöst. Dies geschieht durch eine Anzahl verschiedener vasoaktiver Neuropeptide wie Substanz P und CGRP (Uddman et al. 1999).

Asakura et al. (2000) zeigten in einer tierexperimentellen Untersuchung, dass die Ausschüttung von CGRP und Substanz P nach Stimulation trigeminaler Hirnnervenkerne durch eine pharmakologische Blockade der kortikalen P/Q-Calciumkanäle unterdrückt werden kann, wodurch die neurogene Entzündungsreaktion ausbleibt. Führt man dagegen das CGRP extern zu, kommt es auch bei blockierten Calciumporen zur

Vasodilatation und Plasmaextravasation (Akerman et al. 2003). Dieser Sachverhalt zeigt, dass die P/Q-Calciumkanäle die präsynaptische Freisetzung der Transmitter initiieren, nicht aber deren postsynaptische Wirkung beeinflussen. Eine weitere Studie verdeutlicht den Einfluss der P/Q-Calciumkanäle auf die absteigenden schmerzhemmenden Bahnen; blockiert man die Poren im Bereich der periaquäduktalen grauen Substanz, bleiben die inhibitorischen Bahnen inaktiviert, sodass es zu einer gesteigerten trigeminalen Nozizeption kommt. Daher verleiht der Pulsschlag des Patienten dem Migränekopfschmerz seine typische pochende Qualität (Knight et al. 2002).

Insgesamt gibt es also eine Reihe von Belegen, dass Störungen zerebraler P/Q-Calciumkanäle aufgrund der CACNA1A-Mutationen sowohl für die Entstehung der Aura als auch des Kopfschmerzes verantwortlich sind. Für die FHM gilt dieser Zusammenhang mittlerweile als bewiesen und wird bei der Kopfschmerzklassifikation der IHS entsprechend berücksichtigt (Kopfschmerzklassifizierungskomitee 2003).

Wie bereits oben dargestellt, finden sich die Poren vom P/Q-Typ nicht nur im ZNS, sondern auch im präsynaptischen Bereich motorischer Endplatten, wo sie die Freisetzung von ACh anhand eines spannungsabhängigen Calciumstromes auslösen. Daher könnten sich die CACNA1A-Mutationen auch auf die neuromuskuläre Übertragung auswirken.

Bislang liegen keine Untersuchungen über die Funktion der motorischen Endplatte bei Patienten mit FHM-1 vor. Bei der allelischen EA-2 konnten dagegen sowohl klinische als auch neurophysiologische Hinweise auf eine gestörte neuromuskuläre Übertragung gefunden werden. Maselli et al. (2003) berichteten über zwei Patienten mit EA-2 und nachgewiesener CACNA1A-Mutation sowie myasthenieartiger Muskelschwäche. Diese wiesen bei der neurophysiologischen Untersuchung deutliche Abweichungen im Sinne einer präsynaptischen Störung der Endplattenfunktion auf. Weiterhin zeigten die motorischen Endplatten eine hohe Empfindlichkeit auf die pharmakologische Blockade der Calciumkanäle vom N-Typ. Bei einer ungestörten neuromuskulären Übertragung bliebe diese Maßnahme ohne Folgen, da die Ausschüttung der Transmitter

hauptsächlich von den P/Q-Calciumporen abhängt (Sugiura et al. 1995). Möglicherweise wird die neuromuskuläre Überleitung aufgrund der defekten P/Q-Kanäle kompensatorisch über die Poren vom N-Typ reguliert. Daher ist die Wirkung der Blockade dieser Poren ein indirekter Beleg dafür, dass ein Mangel an funktionsfähigen Kanälen vom P/Q-Typ herrscht.

Eine interessante Parallele bietet das paraneoplastische LEMS, bei dem Autoantikörper gegen präsynaptische P/Q-Calciumkanäle gebildet werden (Takamori et al. 2000). Auch bei dieser Erkrankung kommt es zu einer myasthenen Symptomatik und den typischen elektrophysiologischen Veränderungen, die eine präsynaptische Störung der neuromuskulären Übertragung belegen. Einige Patienten weisen daneben eine cerebelläre Ataxie und eine Degeneration des Kleinhirns auf, wie dies auch bei den vererblichen Calciumkanalerkrankungen beobachtet wird (Mason et al. 1997). Obwohl die Krankheiten auf verschiedenen Pathomechanismen beruhen, weisen sie Ähnlichkeiten bei Klinik und Neurophysiologie auf, was die Bedeutung der defekten P/Q-Calciumkanäle als gemeinsame Ursache unterstreicht.

Auch am Tiermodell sind die Auswirkungen von CACNA1A-Mutationen auf die neuromuskuläre Übertragung untersucht worden. Plomp et al. (2000) wiesen bei der „tottering“-Maus nach, dass die Summe der freigesetzten Transmitterquanten bei einer hochfrequenten Serienreizung der motorischen Endplatte deutlich im Vergleich zum Wildtyp reduziert ist. Außerdem waren weitaus geringere Dosen des Muskelrelaxanzes Tubocurarin zur Blockade der motorischen Endplatten erforderlich. Beide Ergebnisse belegen, dass der Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Übertragung durch die Auswirkungen der „tottering“-Mutation reduziert wird. Klinisch weisen die Mäuse allerdings keine Symptome einer myasthenen Muskelstörung auf.

Mutationen der CACNA1A-Sequenz scheinen also die neuromuskuläre Übertragung zu beeinträchtigen. Wie oben dargestellt konnten Störungen der Endplattenfunktion anhand von neurophysiologischen Untersuchungen sowohl am Tiermodell als auch bei Patienten mit EA-2, also einer auf Mutationen des CACNA1A-Gens beruhenden Calciumkanalerkrankung, nachgewiesen werden.

Vor diesem Hintergrund bietet die neurophysiologische Untersuchung der motorischen Endplatte eine geeignete Möglichkeit, Belege für die Beteiligung von CACNA1A-Mutationen an einem Krankheitsbild zu sammeln, indem sie eine Störung präsynaptischer Calciumkanäle anhand einer veränderten neuromuskulären Übertragung nachweist.

Inwieweit kann das Modell der Ionenkanalerkrankung auf andere Migräneformen übertragen werden?

Während es als gesichert gilt, dass die FHM-1 durch eine Funktionsstörung neuronaler P/Q-Calciumkanäle verursacht wird, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden, inwiefern CACNA1A-Mutationen auch für die Entstehung weiterer Formen der Migräne und anderer idiopathischer Kopfschmerzerkrankungen verantwortlich sind. Es gibt aber eine Reihe von Hinweisen, dass vor allem eine Beteiligung an der Pathogenese der Migräne mit Aura besteht (siehe Kapitel 2.3.3). So entwickeln viele Patienten, die unter einer FHM leiden, auch Migräneattacken mit nicht-hemiplegischer Aura. Auch konnten CACNA1A-Mutationen bei Personen nachgewiesen werden, die ausschließlich Migräneattacken mit herkömmlicher Aura erlitten oder phänotypisch gesund waren (Terwindt et al. 1998). Einen weiteren Hinweis liefert eine Studie von Sandor et al. (2001), die vor allem bei Migränepatienten mit herkömmlicher Aura eine leichte, klinisch kompensierte Störung motorischer Kleinhirnfunktionen belegt. Da cerebelläre Symptome auch zum klinischen Erscheinungsbild von FHM-1, EA-2 und SCA-6 gehören und P/Q-Calciumkanäle in einer hohen Dichte im Kleinhirn vorliegen (Craig et al. 1998), könnten die Beobachtungen von Sandor auf eine Beteiligung der veränderten Ionenporen an der Pathophysiologie der Migräne mit Aura hindeuten.

Bei den genetisch-epidemiologischen Studien zeigt sich eine uneinheitliche Studienlage. Einige Untersuchungen konnten keine Assoziation zu anderen Migräneformen nachweisen (Nyholt 1998, Lea 2001); bei anderen wurde dagegen ein gehäuftes Vorkommen veränderter CACNA1A-Sequenzen entdeckt (May et al. 1995, Terwindt et al. 2001). Insgesamt scheint nur eine Verbindung zur Migräne mit Aura zu bestehen, während es keine Hinweise darauf gibt, dass auch die Migräne ohne Aura mit der

CACNA1A-Sequenz assoziiert ist. Für die ebenfalls in dieser Studie untersuchten Spannungs- und Clusterkopfschmerzen gibt es keinen Anhalt für eine Verknüpfung mit CACNA1A-Mutationen (Haan et al. 2001, Sjöstrand et al. 2002).

Einen weiteren wichtigen Hinweis auf eine Beteiligung defekter P/Q-Calciumkanäle an der Pathophysiologie der Migräne liefern die neurophysiologischen Untersuchungen der motorischen Endplatte. In mehreren Untersuchungen konnten subklinische Störungen der neuromuskulären Übertragung bei bestimmten Untergruppen der Migräne mit Aura nachgewiesen werden. Betroffen waren vor allem Patienten, deren Aurasymptome neben dem visuellen System auch Sensorik, Motorik, Sprache oder Gleichgewichtssinn betrafen (Ambrosini et al. 1999 und 2001a). Gerade diese Symptome sind auch Bestandteil der klinischen Spektrums der P/Q-Calciumkanalerkrankung FHM-1 (Ducros 2001). Weiterhin konnte eine positive Korrelation zwischen der Länge der Aurasymptome und dem Ausmaß der Funktionsstörung der motorischen Endplatten festgestellt werden (Ambrosini et al. 2001b).

Besonders bemerkenswert ist die Wirkung des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid auf die betroffenen Patienten. Diese Substanz kann effektiv zur Therapie von FHM und EA-2 eingesetzt werden (Athwal und Lennox 1996, Griggs et al. 1978). Weiterhin scheint auch ein vorbeugender Effekt bei Patienten mit persistierender Migräneaura zu bestehen (Haan et al. 2000). Bei den Migränepatienten mit nachgewiesener Störung der neuromuskulären Übertragung führte die Einnahme von Acetazolamid zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome und einem nahezu vollständigen Rückgang der Funktionsstörung der motorischen Endplatten, was auf den gemeinsamen Ursprung des klinischen Erscheinungsbildes und der neurophysiologischen Veränderungen hindeutet (Ambrosini et al. 2003). Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass der genaue Wirkmechanismus der Substanz bislang nicht geklärt werden konnte; es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass eine spezifische Interaktion mit den P/Q-Calciumkanälen vorliegt. Weiterhin berichteten Vahedi et al. (2002), dass der prophylaktische Einsatz des Acetazolamides bei Migränepatienten mit oder ohne Aura zu keiner Änderung von Frequenz, Dauer und Stärke der Attacken führte und aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden musste.

Wie lassen sich die Ergebnisse dieser Untersuchung in Hinsicht auf die bestehenden Kenntnisse einordnen?

Die Resultate der hier vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Auswirkungen von P/Q-Calciumkanaldefekten auch bei weiteren Migräneformen anhand des neurophysiologischen Nachweis einer Störung der neuromuskulären Übertragung belegt werden können. In unserer Studie unterschieden sich die Inkrementwerte von Migränepatienten mit Aura teils tendenziell, teils aber auch signifikant von den Messergebnissen gesunder Probanden und Migränepatienten ohne Aura, sodass wir in dieser Gruppe eine präsynaptische Störung der motorischen Endplatten nachweisen konnten. Damit bestätigen wir die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Ambrosini und Schoenen, die einen signifikanten Unterschied allerdings nur bei bestimmten Untergruppen der Migräne mit Aura gefunden haben. Im Gegensatz dazu konnten wir eine Störung der Endplattenfunktion auch bei Patienten mit typischer Migräneaura nachweisen.

Die neurophysiologischen Messergebnisse der Migränepatienten ohne Aura sowie der ebenfalls untersuchten Probanden mit Spannungs- und Clusterkopfschmerzen wiesen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Daher scheinen die Calciumkanaldefekte nur bei Migräne mit Aura relevant zu sein, nicht aber bei Migräne ohne Aura und anderen idiopathischen KS-Erkrankungen. Dieses Resultat stimmt mit den Ergebnissen genetischer Untersuchungen überein, die eine Beteiligung des CACNA1A-Gens nur bei der FHM und der Migräne mit Aura nachgewiesen haben. Die genetische Forschung kann also klinisch bestätigt werden. Außerdem wird ein weiteres Indiz für die Hypothese gefunden, dass Migräne mit und ohne Aura auf verschiedenen genetischen Entitäten beruhen. Es bleibt zu klären, inwiefern es sich bei der CACNA1A-Sequenz um das von Terwindt et al. (2001) postulierte „Auragen“ handelt.

Bei den ermittelten Dekrementwerten gab es keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Fallgruppen sowie zur Kontrollgruppe. Aus diesem Grund konnten wir keinen Hinweis auf eine postsynaptische Störung der neuromuskulären Übertragung bei idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen finden. Bis heute ist es auch nicht gelungen, eine Komorbidität von Migräne und MG als typische Vertreterin einer postsynaptischen

Erkrankung der motorischen Endplatte nachzuweisen. Geschwind und Behan (1982) wiesen allerdings darauf hin, dass sowohl MG- als auch Migränepatienten signifikant gehäuft Linkshänder seien. Es gibt aber keine weiteren Untersuchungen, die einen Zusammenhang dieser Art bestätigen.

Welche Einschränkungen müssen bei den hier vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt werden?

Zunächst sollte beachtet werden, dass das Vorhandensein einer CACNA1A-Mutation nur indirekt über den Nachweis einer gestörten neuromuskulären Übertragung bei Migränepatienten mit Aura belegt wird, da das Verfahren nicht spezifisch einen Defekt präsynaptischer P/Q-Calciumkanäle nachweist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein anderer Calciumkanal ebenfalls an der Entstehung der Endplattenstörung beteiligt ist. Außerdem spielen auch andere Ionenkanäle bei der Calciumhomöostase der Axonterminalen eine Rolle. So könnten beispielsweise Mutationen des ATP1A2-Genes, die bei Patienten mit FHM-2 nachgewiesen worden sind (Marconi et al. 2003) und zu einer Funktionsstörung der Na^+K^+ -ATPasen vom P-Typ führen (De Fusco et al. 2003), in die Entstehung der Übertragungsstörung involviert sein. Diese Ionenpumpe tauscht drei intrazelluläre Natriummoleküle gegen zwei extrazelluläre Kaliummoleküle unter Hydroxylierung von ATP aus. Sie wurde sowohl in der Herz- und Skelettmuskulatur als auch in zerebralen Strukturen wie Astrozyten oder meningealen Gewebe nachgewiesen (Moseley 2002, Peng et al. 1997).

Ebenso wie die durch die CACNA1A-Sequenz kodierten P/Q-Calciumkanäle spielen möglicherweise auch die Na^+K^+ -ATPasen eine Rolle bei der Ausschüttung von Neurotransmittern. Nach den Überlegungen von Estevez und Gardner (2004) sind sie für die Aufrechterhaltung des extrazellulären Natriumüberschusses verantwortlich, der die treibende Kraft für den Austausch von intrazellulärem Calcium gegen extrazelluläres Natrium über einen Na^+Ca^+ -Austauscher darstellt (Brody und Akera 1977). Dieser Mechanismus schließt sich an den Einstrom von Calcium durch spannungsabhängige Calciumkanäle vom P/Q-Typ an und hebt deren Wirkung auf. Eine Störung der Na^+K^+ -ATPasen würde sich also direkt auf die Funktion der P/Q-

Calciumkanäle und damit der Transmitterausschüttung auswirken. Allerdings liegen genauere Untersuchungen zu dieser Fragestellung bislang nicht vor.

Neben einer möglichen Beteiligung anderer Strukturen können auch Methodik und Versuchsdurchführung der Studie die ermittelten Messergebnisse beeinflussen. Bei der Auswahl möglicher Probanden führte die Einnahme von Medikamenten wie Calciumantagonisten, Glukokortikoiden oder Antibiotika, die nachweislich Veränderungen der Endplattenfunktion auslösen können (siehe Kapitel 2.2.2), zu einem Ausschluss von der Teilnahme. Auch wurden Patienten mit einer Erkrankung des peripheren Nervensystems oder der neuromuskulären Übertragung nicht berücksichtigt. Darüber hinaus fanden die Untersuchungen bei konstanten Raumtemperaturen statt, sodass eine Verfälschung der Messwerte durch schwankende Umgebungstemperaturen keine Rolle spielte.

Trotzdem gibt es Faktoren, die nicht oder nur bedingt durch den Untersucher beeinflusst werden konnten. Die Ermittlung der Inkrementwerte erfolgte nach willkürlicher maximaler Kontraktion bestimmter Teile der Handmuskulatur über eine Dauer von 30 Sekunden. Ob eine größtmögliche Anspannung der entsprechenden Muskelgruppen über das gesamte Zeitintervall erreicht wurde, hing vor allem von der Kooperation des jeweiligen Patienten ab und konnte nicht direkt durch den Untersucher überprüft werden. Die Messung der Dekrementwerte verlangte dagegen keine aktive Teilnahme durch den Probanden. Allerdings können die bei einer niederfrequenten Serienreizung der motorischen Endplatten abgeleiteten Potentiale auch durch das elektrophysiologische Phänomen der Pseudofazilitierung beeinflusst werden. Das durch die repetitive Stimulation vermehrt ausgeschüttete Noradrenalin führt dabei zu einer verbesserten Synchronisation der Muskelaktivität, wodurch sich die Amplituden der abgeleiteten Potentiale vergrößern können, ohne dass es zu einer Aktivierung weiterer Muskelfasern gekommen wäre (Adams 1989). Dieser Effekt spielt bei der Ermittlung der Inkrementwerte keine Rolle.

Bei der Aussagekraft der Ergebnisse sollte die geringe Größe der einzelnen Untersuchungsgruppen berücksichtigt werden. Die Inkrementmessungen der Migränpatienten mit Aura wiesen teils bei den Amplitudenwerten, teils bei den Flächenwerten

eine signifikante Abweichung zu den anderen Fallgruppen auf. Hier könnte eine Ausweitung der Fallzahlen klären, ob sich hinter den tendenziellen Abweichungen ein signifikanter Unterschied verbirgt, sodass sich die Inkrementwerte der Migräne mit Aura generell von denen der Kontrollgruppe unterscheiden. Weiterhin würde eine Vergrößerung der Untersuchungsgruppen möglicherweise auch klären können, inwiefern sich die Trends der Korrelationsanalyse bestätigen lassen. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen den Inkrementamplituden und Attackenhäufigkeiten sowie den Inkrementflächen und Attackendauern.

Dagegen wurde in dieser Studie nicht untersucht, ob sich die Funktion der motorischen Endplatten während der Kopfschmerzattacken von der im symptomfreien Intervall unterscheidet; es bleibt also offen, inwiefern die Störung der neuromuskulären Übertragung ein permanent vorhandenes oder ein nur im Rahmen der Attacke auftretendes Phänomen darstellt. Auch lassen die erhobenen Angaben keine Aussage über den Einfluss der Auralänge und die Art der Aurasymptome auf die Funktion der motorischen Endplatten zu, wie dies in den Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Schoenen und Ambrosini postuliert wird.

5.4 Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorliegende Studie einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung von CACNA1A-Mutationen an der Entstehung der Migräne mit Aura liefert. Hierbei wurde mit Hilfe eines neurophysiologischen Verfahrens der indirekte Nachweis einer gestörten Calciumkanalfunktion im Bereich der motorischen Endplatten erbracht.

Möglicherweise kann diese einfache und rasch durchzuführende Untersuchung in Zukunft als diagnostisches Mittel zum Beleg von CACNA1A-Mutationen verwendet werden. Dazu sollte in weiteren Studien die Spezifität und Sensitivität des Messverfahrens an größeren Patientenkollektiven bestimmt werden. Weiterhin stellt sich die Frage, inwiefern rein klinische Untersuchungen der Motorik von

Migränepatienten mit und ohne Aura die Ergebnisse der neurophysiologischen und genetischen Untersuchungen bestätigen können. Einen ersten Anhalt bietet die Studie von Sandor et al. (2001), die anhand von optometrischen Bewegungsanalysen eine hypermetrische Komponente bei Migränepatienten mit Aura aufdeckt. Es bedarf aber sicherlich der Entwicklung weiterer Verfahren, um die möglicherweise subklinisch vorhandenen diffizilen Veränderungen der Motorik bei den Betroffenen klinisch nachzuweisen.

Einige wichtige Rückschlüsse birgt der Nachweis eines Calciumkanaldefektes auch in Hinsicht auf neue therapeutische Optionen bei der Behandlung der Migräne. So reduziert oder beseitigt der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid, der zur Therapie von FHM und EA-2 eingesetzt werden kann (Griggs et al. 1978, Athwal und Lennox 1996), bei Migränepatienten mit Aura sowohl die klinischen Symptome als auch die neurophysiologisch belegten subklinischen Störungen der neuromuskulären Übertragung (Ambrosini et al. 2003). Allerdings konnte der genaue Wirkmechanismus der Substanz auf die gestörten P/Q-Calciumkanäle bislang nicht geklärt werden. Außerdem zeigte das Acetazolamid in einer weiteren Studie an einer gemischten Fallgruppe aus Migränepatienten mit und ohne Aura keinen Effekt (Vahedi et al. 2002).

Möglicherweise wirkt die Substanz nur bei Migränepatienten mit gestörten präsynaptischen Calciumkanälen. Hier könnte eine Untersuchung der neuromuskulären Übertragung helfen, geeignete Patienten für eine Therapie mit Acetazolamid auszuwählen. Dies gilt auch für die Entwicklung und den Einsatz weiterer Substanzen, die spezifisch die P/Q-Calciumkanäle beeinflussen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob genetisch determinierte Calciumkanaldefekte bei verschiedenen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen anhand einer neurophysiologischen Untersuchung der neuromuskulären Übertragung nachgewiesen werden können. Hintergrund ist die Tatsache, dass Mutationen des CACNA1A-Gens bei Patienten mit familiärer hemiplegischer Migräne sowie auch zum Teil bei Migränpatienten mit typischer Aura entdeckt wurden. Weiterhin konnten die durch die CACNA1A-Sequenz kodierten spannungsabhängigen P/Q-Calciumkanäle nicht nur im ZNS, sondern auch in den präsynaptischen Abschnitten motorischer Endplatten nachgewiesen werden, wo sie für die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin verantwortlich sind. Daher könnten Mutationen des CACNA1A-Gens zu einer Störung der neuromuskulären Übertragung führen.

Vor diesem Hintergrund wurden insgesamt 72 Personen mit Migräne, Spannungs- oder Clusterkopfschmerzen sowie 31 gesunde Probanden als Kontrollgruppe in die Studie aufgenommen. Die Diagnose der Kopfschmerzerkrankungen erfolgte nach den Kriterien der International Headache Society durch die Ärzte der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie und wurde anhand eines genormten Fragebogens vor der Untersuchung bestätigt. Als Ausschlusskriterien galten sekundäre Kopfschmerzen, neurologische Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der neuromuskulären Übertragung sowie die Einnahme von Medikamenten, die nachweislich die Funktion der motorischen Endplatte beeinflussen.

Bei der neurophysiologischen Untersuchung wurden motorische Nerven im Bereich des Unterarmes stimuliert und die Antwortpotenziale über Oberflächenelektroden im Bereich der Handmuskulatur abgeleitet. Die vorgenommenen Messungen setzten sich aus der Bestimmung des Dekrementwertes bei Serienreizung des N. medianus sowie einer Messung des Inkrementwertes nach 30-sekündiger maximaler willkürlicher Kontraktion des M. abductor digiti minimi und Stimulation des N. ulnaris zusammen. Bestimmt wurden jeweils die Amplituden und Flächenintegrale der Antwortpotenziale.

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die untersuchten Personen anhand ihrer Kopfschmerzdiagnosen in verschiedene Gruppierungen eingeteilt. Die klinischen, demographischen und neurophysiologischen Daten dieser Gruppen wurden anhand des U-Tests nach Mann-Whitney sowie des H-Tests nach Kruskal-Wallis miteinander verglichen.

Als Hauptergebnis fanden wir bei der Gruppe der Migränepatienten mit Aura eine signifikante Amplitudenerhöhung der Inkrementwerte im Vergleich zu der Gruppe der Migränepatienten ohne Aura ($p = 0,021$) und der Flächenerhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,041$). Migränepatienten ohne Aura sowie Probanden mit Spannungs- oder Clusterkopfschmerzen wiesen bei den Inkrementwerten keinen signifikanten Unterschied untereinander und zur Kontrollgruppe auf. Außerdem konnte in keiner der Fallgruppen ein Hinweis auf eine postsynaptische Störung anhand der ermittelten Dekrementwerte gefunden werden. Die abschließende Korrelationsanalyse ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den demographischen Daten der Gruppe „Migräne mit Aura“ und den ermittelten Inkrementwerten. Allerdings zeigten sich zwei nicht-signifikante Trends: Zum einen scheinen mit zunehmender Attackenlänge die Flächenwerte abzunehmen ($p = -0,43$), und weiterhin führt eine Zunahme der Attackenfrequenz möglicherweise auch zu einer Zunahme der Amplitudenwerte ($p = 0,47$).

Diese Ergebnisse gehen zum großen Teil mit denen früherer Studien konform. Dass sich genetisch determinierte Störungen präsynaptischer P/Q-Calciumkanäle auf die Funktion der motorischen Endplatten auswirken, konnte bislang am Tiermodell sowie bei Patienten mit episodischer Ataxie Typ-2 und nachgewiesenen Mutationen der CACNA1A-Sequenz belegt werden. Weiterhin fanden sich Veränderungen der neuromuskulären Übertragung auch bei bestimmten Untergruppen der Migräne mit Aura. Allerdings zeigten sich signifikante Abweichungen nur bei Patienten, die eine prolongierte Aura aufwiesen oder neben den klassischen visuellen Störungen zusätzliche Aurasymptome wie Schwindel, Dysarthrie, Parästhesien oder Paresen boten. Hier weiten die Ergebnisse unserer Studie eine mögliche Beteiligung des CACNA1A-Gens auf die Gesamtgruppe der Migränepatienten mit Aura aus, wie dies auch durch

genetische Studien belegt wird. Dagegen konnten weder in dieser Arbeit noch den Studien von Ambrosini et al. Veränderungen bei der Migräne ohne Aura nachgewiesen werden. Auch gibt es weiterhin keinen Hinweis auf eine Assoziation anderer idiopathischer Kopfschmerzkrankungen mit Calciumkanaldefekten.

Zusammengefasst wird in dieser Arbeit die Möglichkeit vorgestellt, mit Hilfe eines einfachen neurophysiologischen Messverfahrens die Folgen eines präsynaptischen Calciumkanaldefektes im Bereich der motorischen Endplatte nachzuweisen und damit einen Beleg für die zugrunde liegende Genmutation zu finden. Dies ist uns bei der Migräne mit Aura gelungen, womit wir die Ergebnisse genetischer Untersuchungen klinisch bestätigen.

Es bleibt anhand weiterer Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven zu klären, inwiefern das in dieser Arbeit angewendete Verfahren zu diagnostischen Zwecken genutzt werden kann. Sollten weitere genetische Untersuchungen eine Beteiligung der P/Q-Calciumkanäle und der zugrundeliegenden CACNA1A-Mutationen an der Entstehung der Migräne bestätigen, könnte die neurophysiologische Untersuchung der neuromuskulären Übertragung eine hilfreiche Methode sein, um Patienten für Genanalysen oder vielleicht auch eine gezielte therapeutische Intervention auszuwählen.

7. Literatur

1. Adams B. Temperature and synaptic safety in frog skeletal muscle. *J Physiol* 1989; 408: 443-455.
2. Afra J, Mascia A, Gérard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine : A study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 1998; 44: 209-215.
3. Akerman S, Wiliamson D, Goadsby P. Voltage-dependent calcium channels are involved in neurogenic dural vasodilatation via a presynaptic transmitter release mechanism. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 558-566.
4. Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Alagona G, Dalpozzo F, Schoenen J. Impairment of neuromuscular transmission in a subgroup of migraine patients. *Neurosci Lett* 1999; 276: 201-203.
5. Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Neuromuscular transmission in migraine – A single-fiber EMG study in clinical subgroups. *Neurology* 2001a; 56: 1038-1043.
6. Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Neuromuscular transmission in migraine patients with prolonged aura. *Acta Neurol Belg* 2001b; 101: 166-170.
7. Ambrosini A, Pierelli F, Schoenen J. Acetazolamide acts on neuromuscular transmission abnormalities found in some migraineurs. *Cephalalgia* 2003; 23: 75-78.
8. Asakura K, Kanemasa T, Minagawa K, Kagawa K, Yagami T, Nakajima M, Ninomiya M. Alpha-eudesmol, a P/Q-type Ca²⁺ channel blocker, inhibits neurogenic vasodilation and extravasation following electrical stimulation of trigeminal ganglion. *Brain Res* 2000; 873: 94-101.
9. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 2000; 123: 1830-1837.
10. Ashina M, Lassen F, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: A randomised crossover trial. *Lancet* 1999a; 353: 287-289.

11. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: Relation to actual headache state. *Pain* 1999b; 79: 201-205.
12. Athwal B, Lennox G. Acetazolamide responsiveness in familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol* 1996; 40: 820-821.
13. Atlas D. Functional and physical coupling of voltage-sensitive calcium channels with exocytotic proteins: Ramifications for the secretion mechanism. *J Neurophys* 2001; 77: 972-985.
14. Ayata C, Shimizu-Sasamata M, Lo E, Nobels J, Moskowitz M. Impaired neurotransmitter release and elevated threshold for cortical spreading depression in mice with mutations in the α_1A subunit of P/Q type calcium channels. *Neuroscience* 2000; 95: 639-645.
15. Bahra A, May A, Goadsby P. Cluster headache: A prospective study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58: 354-361.
16. Barker L, Mittag T. Comparative studies of substances and inhibitors of choline transport and choline acetyltransferase. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 192: 86-94.
17. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. *Arch Neurol* 1996; 53: 373-376.
18. Bennett M, Farnell L, Gibson W. The probability of quantal secretion near a single calcium channel of an active zone. *Biophys J* 2000; 78: 2222-2240.
19. Bertram R, Sherman A, Stenley E. Single-domain/bound calcium hypothesis of transmitter release and facilitation. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1919-1931.
20. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002; 125: 1-11.
21. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz M. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in migraine model. *Nat Med* 2002; 8: 136-142.
22. Booij L. Neuromuscular junction and its pharmacological blockade. *Pharm World Sci* 1997; 19: 1-12.
23. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186-195.

24. Brody T, Akera T. Relations among Na⁺,K⁺-ATPase activity, sodium pump activity, transmembrane sodium movement, and cardiac contractility. *Fed Proc* 1977; 36: 2219-2224.
25. Burns M, Augustine G. Synaptic structure and function: Dynamic organization yields architectural precision. *Cell* 1995; 83: 187-194.
26. Burstein R, Yarnitzky D, Goor-Aryeh I, Ransil B, Bajwa Z. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-624.
27. Cash D, Hess G. Molecular mechanisms of acetylcholine receptors-controlled ion translocation across cell membranes. *Proc Natl Sci USA* 1980; 77: 842-846.
28. Catterall W. Interactions of presynaptic Ca²⁺ channels and SNARE proteins in neurotransmitter release. *Ann NY Acad Sci* 1999; 868: 144-159.
29. Catterall W. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 521-555.
30. Charvin N, Seagar M. Direct interaction of the calcium sensor protein synaptotagmin I with the cytoplasmic domain of the alpha 1A subunit of the P/Q-type calcium channel. *EMBO J* 1997; 16: 1975-1981.
31. Craig P, McAnish A, McCormack A, Smith W, Beattie R, Priestley J, Yip J, Averill S, Longbottom E, Volsen S. Distribution of voltage-dependent calcium channel $\alpha(1A)$ subunit throughout the mature rat brain and its relationship to neurotransmitter pathways. *J Comp Neurol* 1998; 397: 251-267.
32. Dal Belo C, Leite G, Fontana M, Corrado A, Zanandrea Baso A, Moreno Serra C, Oliveira A, Rodrigues-Simioni L. New evidence for a presynaptic action of prednisolone at neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2002; 26: 37-43.
33. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G. Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986; 6: 159-162.
34. D'Andrea G, Granella F, Alecci M, Manzoni B. Serotonin metabolism in cluster headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 494-496.
35. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-196.

36. Desaki J, Uehara Y. The overall morphology of the neuromuscular junctions as revealed by scanning electron microscopy. *J Neurocytol* 1981; 10: 101-110.
37. Diener H, Brune K, Gerber W, Pfaffenrath V, Straube A. Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe: Empfehlungen der deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 2000; 14: 269-283
38. Diriong S, Lory P, Williams M, Ellis S, Harpold M, Taviaux S. Chromosomal localization of the human genes for alpha 1A, beta 1B, and alpha 1E voltage dependent Ca²⁺ channel subunits. *Genomics* 1995; 30: 605-609.
39. Dodge F, Rahamimoff R. Co-operative action of calcium ions in transmitter release at the neuromuscular junction. *J Physiol* 1967; 193: 419-432.
40. Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 787-803.
41. Dove L, Abbott L, Griffith W. Whole-cell and single-channel analysis of P-type Calcium currents in cerebellar Purkinje cells of tottering mutant mice. *J Neurosci* 1998; 18: 7687-7699.
42. Doyle J, Ren X, Lennon G, Stubbs L. Mutations in the CACNA1A calcium channel gene are associated with seizures cerebellar degeneration and ataxia in tottering and leaner mutant mice. *Mamm Genome* 1997; 8: 113-120.
43. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Cecillon M, Ferreira A, Bernard E, Verier A, Echenne B, Lopez de Munain A, Bousser M, Tournier-Lasserre E. Mapping of a second locus to familial hemiplegic migraine to 1q21-23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997; 42: 885-890.
44. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, Darcel F, Vicaut E, Bousser M, Tournier-Lasserre E. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001; 345: 17-24.
45. Dunlap K, Luebke J, Turner T. Exocytic Ca²⁺ channels in mammalian central neurons. *Trends Neurosci* 1995; 18: 89-98.
46. Ebersberger A, Schaible H, Averbeck B, Richter F. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation and nociception that might cause migraine headache? *Ann Neurol* 2001; 49: 7-13.

47. Edvinsson L. Aspects of the Pathophysiology of Migraine and Cluster Headache. *Pharmacology & Toxicology* 2001; 89: 65-73.
48. Edvinsson L, Goadsby P. Neuropeptides in migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 1994; 14: 320-327.
49. Ertas M, Baslo B. Abnormal neuromuscular transmission in cluster headache. *Headache* 2003; 43: 616-620.
50. Estevez M, Gardner K. Updates in the genetics of migraine. *Hum Genet* 2004; 114: 225-235.
51. Evers S, Frese A, Majewski A, Albrecht O, Husstedt I. Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports). *Cephalalgia* 2002; 22: 160-162.
52. Evers S, Wieser T, Ringelstein E. Die Genetik der Migräne. *Nervenarzt* 1996; 67: 837-845.
53. Feindel W, Penfield W, McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960; 10: 563.
54. Fletcher C, Lutz C, O'Sullivan T, Shaughnessy J, Hawkes R, Frankel W, Copeland N, Jenkins N. Absence of epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell* 1996; 87: 607-617.
55. Pavesi G, Granella F, Brambilla S, Medici D, Mancina D, Manzoni G. Blink reflex in cluster headache: Evidence of a trigeminal system dysfunction. *Cephalalgia* 1987; 7 Suppl 6: 100-102.
56. Friberg L, Olesen J, Olsen T, Karle A, Ekman R, Fahrenkrug J. Absence of vasoactive peptide release from brain to cerebral circulation during onset of migraine with aura. *Cephalalgia* 1994; 14: 47-54.
57. Gardner K, Armada M, Ptacek L, Hoffman E. A new locus for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997; 49: 1231-1238.
58. Geppert M, Goda Y, Hammer R, Li C, Rosahl T, Stevens C, Südhof T. Synaptotagmin I: A major Ca²⁺ sensor for transmitter release at the central synapse. *Cell* 1994; 79: 717-727.
59. Geschwind N, Behan P. Left-handedness: Association with immune disease, migraine and developmental learning disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79: 5097-5100.

60. Goadsby P. Migraine, aura and cortical spreading depression: Why are we still talking about? *Ann Neurol* 2001; 49: 4-6.
61. Goadsby P, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. *Brain* 1994; 117: 427-434.
62. Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during the activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23: 193-196.
63. Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183-187.
64. Goadsby P, Lipton R. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209.
65. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257-270.
66. Göbel H. Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis. Springer-Verlag 1996, Berlin.
67. Göbel H, Diener H, Grottemeyer K, Pfaffenrath V. Therapie des Clusterkopfschmerzes - Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 1997; 16: 548-557.
68. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K. Diagnostik und Therapie der Migräne. *Dtsch Med Wschr* 1999; 124: 1277-1280.
69. Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: A nationwide survey of a representative sample on the basis of the Headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1994; 14: 97-106.
70. Griggs R, Mosley R, LaFrance R, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: Response to acetazolamide. *Neurology* 1978; 28: 1259-1264.
71. Haan J, Sluis P, Sluis L, Ferrari M. Acetazolamide treatment in for migraine aura status. *Neurology* 2000; 55: 1588-1589.
72. Haan J, van Vliet J, Kors E, Terwindt G, Vermeulen F, van den Maagdenburg A, Frants R, Ferrari M. No involvement of the calcium channel gene (CACNA1A) in a family with cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 959-962.

73. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong K, Cutrer F, Rosen B, Tootell R, Sorensen A, Moskowitz M. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 4687-4692.
74. Hans M, Luvisetto S, Williams M, Spagnolo M, Urrutia A, Tottene A, Brust P, Johnson E, Harpold M, Stauderman K, Pietrobon D. Functional consequences of mutations in the human $\alpha 1A$ calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci* 1999; 19: 1610-1619.
75. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl 7): 1-96.
76. Heidelberger R, Heinemann C, Neher E, Matthews G. Calcium dependence of the rate of exocytosis in a synaptic terminal. *Nature* 1994; 371: 513-515.
77. Ingvar dsen B, Laursen H, Olsen U, Hansen A. Possible mechanisms of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following spreading depression. *Pain* 1997; 72: 407-415.
78. Jen J, Yue Q, Nelson S, Yu H, Litt M, Nutt J, Baloh R. A novel missense mutation in CACNA1A causes episodic ataxia and hemiplegia. *Neurology* 1999; 53: 34-37.
79. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 602-621.
80. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: An update. *Cephalalgia* 2003; 23 (Suppl. 19): 49-52.
81. Jensen R, Fuglsang-Frederiksen A, Olesen J. Quantitative surface EMG of pericranial muscles in headache: A population study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 335-344.
82. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 1993; 52: 193-199.
83. Joutel A, Bousser M, Biouesse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, Maciasek J, Meyer B, Bach M, Weissenbach J, Lathrop G, Tournier-Lasserre E. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5: 40-45.
84. Kamiya H, Zucker R. Residual Ca^{2+} and short-term synaptic plasticity. *Nature* 1994; 371: 603-606.

85. Karbowski K. Samuel Auguste Tissot (1728-1797) – His research on migraine. *J Neurol* 1986; 233: 123-125.
86. Kasai H. Cytosolic Ca²⁺ gradients, Ca²⁺ binding proteins and synaptic plasticity. *Neurosci Res* 1993; 16: 1-7.
87. Katz B, Miledi R. The role of calcium in neuromuscular facilitation. *J Physiol* 1968; 195: 481-492.
88. Katz E, Protti D, Ferro P, Rosato-Siri M, Uchitel O. Effects of Ca²⁺ channel blocker neurotoxins on transmitter release and presynaptic currents at the mouse neuromuscular junction. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1531-1540.
89. Knight Y, Bartsch T, Kaube H, Goadsby P. P/Q-type calcium channel blockade in the periaqueductal grey facilitates trigeminal nociception: A functional genetic link for migraine? *J Neurosci* 2002; 22: 213-218.
90. Kopfschmerzklassifikationskomitee der International Headache Society. Die internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 2. Auflage. *Nervenheilkunde* 2003; 22: 531-670.
91. Langemark M, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache. *Cephalalgia* 1987; 7: 249-255.
92. Lass Y, Fischbach G. A discontinuous relationship between the acetylcholine-activated channel conductance and temperature. *Nature* 1976; 263: 150-151.
93. Launer L, Terwindt G, Ferrari M. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort. The GEM study. *Neurology* 1999; 53: 537-42.
94. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
95. Lea R, Curtain R, Hutchins C, Brimage P, Griffiths L. Investigation of the CACNA1A gene as a candidate for typical migraine susceptibility. *Am J Med Genet* 2001; 105: 707-712.
96. Leão A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359-390.
97. Leenders A, Van den Maagdenburg A, Lopez da Silva F, Sheng Z, Molenaar P, Ghijsen W. Neurotransmitter release from tottering mice nerve terminals with reduces expression of mutated P- and Q-type Ca²⁺-channels. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 13-18.

98. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings at cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 1993; 13: 309-317.
99. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-four hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 224-229.
100. Lerche H, Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ionenkanalerkrankungen - Allgemeine Charakteristika und Pathomechanismen. *Dt Ärztebl* 2000a; 97: 1826-1831.
101. Lerche H, Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ionenkanalerkrankungen - Krankheitsbilder. *Dt Ärztebl* 2000b; 97: 1902-1909.
102. Lin T, Chen K. Characterization of the relationship between motor end-plate jitter and the safety factor. *Muscle Nerve* 1998; 21: 628-636.
103. Lipton R, Stewart W, Simon D. Medical consultation for migraine: Results from the American Migraine Study. *Headache* 1998; 38: 87-96.
104. Lipton R, Stewart W, Diamont S, Diamont M, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-657.
105. Llinas R, Steinberg I, Walton K. Relationship between presynaptic calcium current and postsynaptic potential in squid giant synapse. *Biophys J* 1981; 33: 323-352.
106. Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard J, Sirinathsinghji D, Butler A, Hill R. Differential distribution of 5-HT_{1B}-immunoreactivity within human trigemino-cerebrovascular system: Implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1997; 17: 833-842.
107. Lorenzon N, Lutz C, Frankel W, Beam K. Altered Calcium channels in Purkinje cells of the neurological mutant mouse leaner. *J Neurosci* 1998; 18: 4482-4489.
108. Lozza A, Schoenen J, Delwaide P. Inhibition of the blink reflex R2 component after supraorbital and finger index stimulations is reduced in cluster headache: An indication for both segmental and suprasegmental dysfunction? *Pain* 1997; 71: 81-88.
109. Maertens de Noordhout A, Wang W, Schoenen J. Clinical neurophysiology and neurotransmitters. *Cephalalgia* 1995; 15: 301-309.

110. Marconi R, De Fusco M, Aridon P, Plewnia K, Rossi M, Carapelli S, Ballabio A, Morgante L, Musolino R, Epifanio A, Micieli G, De Michele G, Casari G. Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9 Mb region on chromosome 1q23. *Ann Neurol* 2003; 53: 376–381.
111. Maselli R, Wan J, Dunne V, Graves M, Baloh R, Wollmann R, Jen J. Presynaptic failure of neuromuscular neurotransmission and synaptic remodelling in EA-2. *Neurology* 2003; 61: 1743-1748.
112. Mason W, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre J, Valldeoriola F, Antoine J, Rosenblum M, Rosenfeld M, Newsom-Davis J, Posner J, Dalmau J. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279-1300.
113. May A, Bahra A, Buchel C, Turner R, Goadsby P. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998b; 352: 275-278.
114. May A, Ophoff R, Terwindt G, Urban C, van Eijk R, Haan J, Diener H, Lindhout D, Frants R, Sandkuijl L, Ferrari M. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995; 96: 604-608.
115. May A, Shepard S, Wessing A, Hargreaves R, Goadsby P. Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: implications for the pathophysiology of migraine. *Brain* 1998a; 121: 1231-1237.
116. McComas A, Galea V, Einhorn R. Pseudofacilitation: A misleading term. *Muscle Nerve* 1994; 17: 599-607.
117. Meinrenken C, Borst J, Sakmann B. Calcium secretion coupling at calyx governed by nonuniform channel-vesicle topography. *J Neurosci* 2002; 22: 1648-1667.
118. Menken M, Mussat T, Toole J. The Global Burden of Disease Study: implications for neurology. *Arch Neurol* 2000; 57: 418-20.
119. Moseley A, Lieske S, Wetzel R, James P, He S, Shelly D, Paul R, Boivin G, Witte D, Ramirez J, Sweadner K, Lingrel J. Na,K-ATPase alpha 2 isoform is expressed in neurons and its absence disrupts neuronal activity in newborn mice. *J Biol Chem* 2002; 278: 5317-5324.

120. Moskowitz M, Nozaki K, Kraig R. Neocortical spreading depression provokes the expression of C-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993; 13: 1167-1177.
121. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 2001; 56: 436-441.
122. Nyholt D, Lea R, Goadsby P, Brimage P, Griffiths L. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 1998; 50: 1428-1432.
123. Østergaard S, Russell M, Bendtsen L, Olesen J. Increased familial risk of chronic tension-type headache. *BMJ* 1997; 314: 1092-1093.
124. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344-352.
125. Ophoff R, van Eijk R, Sandkuijl L, Terwindt G, Grubben C, Haan J, Lindhout D, Ferrari M, Frants R. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1994; 22: 21-26.
126. Ophoff R, Terwindt M, Vergouwe M, van Eijk R, Oefner P, Hoffman S, Lamerdin J, Mohrenweiser H, Bulman D, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen G, Hofker M, Ferrari M, Frants R. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-552.
127. Parsons S, Prior C, Marshall I. Acetylcholine transport, storage and release. *Int Rev Neurobiol* 1993; 35: 279-290.
128. Peng L, Martin-Vasallo P, Sweadner K. Isoforms of Na,K-ATPase alpha and beta subunits in the rat cerebellum and in granule cell cultures. *J Neurosci* 1997; 17: 3488-3502.
129. Pfaffenrath V, Brune K, Diener H, Gerber W, Göbel H. Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp - Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 1998; 12: 156-170.

130. Pichler M, Wang Z, Grabner-Weiss C, Reimer D, Hering S, Grabner M, Glossmann H, Striessnig J. Block of P/Q-type calcium channels by therapeutic concentrations of aminoglycoside antibiotics. *Biochemistry* 1996; 35: 14659-14664.
131. Piper R, Matheson J, Hellier M, Vonau M, Lambert G, Olausson B, Lance J. Cortical spreading depression is not seen intraoperatively during temporal lobectomy in humans. *Cephalalgia* 1991; 11 (Suppl. 11): 1-2.
132. Plomp J, Vergouwe M, Van den Maagdenberg A, Ferrari M, Frants R, Molenaar P. Abnormal transmitter release at junctions of mice carrying the tottering α_{1A} Ca^{2+} channel mutation. *Brain* 2000; 123: 463-471.
133. Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. Springer-Verlag 1998, 10. Auflage.
134. Protti D, Reisin R, MacKinley T, Uchitel O. Calcium channel blockers and transmitter release at the normal human neuromuscular junction. *Neurology* 1996; 46: 1391-1396.
135. Pyle J, Kavalavi E, Piedras-Renteria E, Tsien R. Rapid reuse of readily releasable pool vesicles at hippocampal synapses. *Neuron* 2000; 28: 221-231.
136. Raftery M, Conti-Tronconi B, Dunn S. Structural and functional aspects of the nicotinic acetylcholine receptor. *Fund Appl Toxicol* 1985; 5: S39-S46.
137. Raftery M, Hunkapiller M, Strader C, Hood L. Acetylcholine receptor: Complex of homologous subunits. *Science* 1980; 208: 1454-1457.
138. Ramanathan J, Sibai B, Pillai R, Angel J. Neuromuscular transmission studies in preeclamptic women receiving magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 40-46.
139. Randall A, Tsien R. Pharmacological dissection of multiple types of Ca^{2+} channel currents in rat cerebellar granule neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 2995-3012.
140. Rasmussen B. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 774-777.
141. Rasmussen B. Migraine and tension-type headache are separate disorders. *Cephalalgia* 1996; 16: 217-220.
142. Rasmussen B, Jensen R, Olesen J. A population based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991a; 11: 129-34.
143. Rasmussen B, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services. A Danish population study. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 443-446.

144. Rasmussen B, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147-1157.
145. Rasmussen B, Olesen J. Epidemiology of migraine and tension-type headache. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 264-271.
146. Rasmussen B, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: An epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221-228.
147. Rettig J, Sheng Z, Kim D, Hodson C, Snutch T, Catterall W. Isoform-specific interaction of the $\alpha 1a$ subunits of brain Ca^{2+} channels with the presynaptic proteins syntaxin and SNAP-25. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7363-7368.
148. Richards D, Guatimosim C, Betz W. Two endocytic recycling routes selectively fill two vesicle pools in frog motor nerve terminals. *Neuron* 2000; 27: 551-559.
149. Robertson G, Aberd M. Serum protein and cholinesterase changes in association with contraceptive pills. *Lancet* 1967; 7484: 232-235.
150. Robinson M. The role of clathrin, adaptors and dynamin in endocytosis. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6: 538-544.
151. Rosato-Siri M, Piriz J, Tropper G, Uchitel O. Differential Ca^{2+} -dependence of transmitter release mediated by P/Q- and N-type calcium channels at neonatal rat neuromuscular junctions. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 1874-1880.
152. Rosato-Siri M, Uchitel O. Calcium channels couplet to neurotransmitter release at neonatal rat neuromuscular junctions. *J Physiol* 1999; 514: 533-540.
153. Russell M. Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1997; 17: 683-701.
154. Russell M. Genetics of migraine without aura, migraine with aura, migranous disorder, head trauma headache without aura and tension-type headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 778-780.
155. Russell M, Andersson P, Thomsen L, Iselius L. Cluster headache is an autosomal dominantly inherited disorder in some families: A complex segregation analysis. *J Med Genet* 1995a; 32: 954-956.
156. Russell M, Iselius L, Olesen J. Migraine without and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia* 1996; 16: 305-309.
157. Russell M, Rasmussen B, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995b; 24: 612-618.

158. Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, Horikawa M. Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 1995; 118: 523-531.
159. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas D, Østergaard L, Wells W, Rosen B, Sorensen G, Moskowitz M, Cutrer F. Perfusion weighted imaging during migraine: Spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 701-707.
160. Sanders D, Stalberg E. AAEM mimeograph 25: Single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1069-1083.
161. Sandor P, Ambrosini A, Agosti R, Schoenen J. Genetics of migraine: Possible links to neurophysiological abnormalities. *Headache* 2002; 42: 365-377.
162. Sandor P, Mascia A, Seidel L, de Pasqua V, Schoenen J. Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: A three-dimensional analysis of reaching movements. *Ann Neurol* 2001; 49: 668-672.
163. Schneggenburger R, Neher E. Intracellular calcium dependence of transmitter release rates at a fast central synapse. *Nature* 2000; 406: 889-893.
164. Schneider C, Reiners K. Elektrophysiologische Diagnostik neuromuskulärer Übertragungsstörungen. *Klin Neurophysiol* 2000; 31: 122-135.
165. Schoenen J, Ambrosini A, Sandor P, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: Published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 955-972.
166. Schoenen J, Gérard P, De Pasqua V, Juprelle M. EMG activity in pericranial muscles during postural variation and mental activity in healthy volunteers and patients with chronic tension-type headache. *Headache* 1991; 31: 321-324.
167. Schwartz B, Stewart W, Simon D, Lipton R. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998; 279: 381-383.
168. Sharifullina E, Afzalov R, Talantova M, Vyskochil F, Giniatullin R. Pre- and postsynaptic effects of the calcium channel blocker verapamil at neuromuscular junctions. *Neurosci Behav Physiol* 2002; 32: 309-315.
169. Sheng Z, Rettig J, Cook T, Catterall W. Calcium-dependent interaction of N-type calcium channels with the synaptic core complex. *Nature* 1996; 379: 451-454.

170. Sieck G, Van Balkom R, Prakash Y, Zhan W, Dekhuijzen P. Corticosteroid effects on diaphragm neuromuscular junctions. *J Appl Physiol* 1999; 86: 114-122.
171. Sjöstrand C, Giedratis V, Ekbom K, Waldenlind E, Hillert J. CACNA1A gene polymorphisms in cluster headaches. *Cephalalgia* 2001; 21: 953-958.
172. Söllner T, Whiteheart S, Brunner M, Erdjument-Bromage H, Geromanos S, Tempst P, Rothman J. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature* 1993; 362: 318-324.
173. Stewart W, Linet M, Celentano D, Van Natta M, Ziegler D. Age- and Sex-specific incidence of migraine with and without aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1111-1120.
174. Stewart W, Lipton R, Celentano D, Reed M. Prevalence of migraine headache in the United States: Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992; 267: 64-69.
175. Stöhr M, Bluthardt M. Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. Kohlhammer-Verlag 1993, 3. Auflage.
176. Südhoff T. The synaptic vesicle cycle revisited. *Neuron* 2000; 28: 317-320.
177. Sugiura Y, Woppmann A, Miljanich G, Ko C. A novel ω -conopeptide for the presynaptic localization of Ca^{2+} channels at the mammalian neuromuscular junction. *J Neurocytol* 1995; 24: 15-27.
178. Swanson J, Yanagihara T, Stang P, O'Fallon W, Beard C, Melton L. Incidence of cluster headache: A population based study in Olmstead county. *Minnesota Neurol* 1994; 44: 433-437.
179. Takamori M, Maruta T, Komai K. Lambert-Eaton myasthenic syndrome as an autoimmune calcium-channelopathy. *Neurosci Res* 2000; 36: 183-191.
180. Terwindt G, Ophoff R, van Eijk R, Vergouwe M, Haan J, Frants R, Sandkuijl L, Ferrari M. Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 2001; 56: 1028-1032.
181. Terwindt G, Ophoff R, Haan J, Vergouwe M, van Eijk R, Frants R, Ferrari M. Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene in familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1998; 50: 1105-1110.

182. Tim R, Massey J, Sanders D. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000; 54: 2176-2178.
183. Tottene A, Fellin T, Pagnutti S, Luvisetto S, Striessnig J, Fletcher C, Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine mutations increase Ca^{2+} influx through single human $Ca_v2.1$ channels and decrease maximal $Ca_v2.1$ current density in neurons. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 13284-13289.
184. Tournier-Lasserre E. CACNA1A mutations: Hemiplegic migraine, episodic ataxia type 2, and the others. *Neurology* 1999; 53: 3-4.
185. Tran-Dinh Y, Thurei C, Cunin G, Serrie A, Seylaz J. Cerebral vasodilatation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans. *Neurosurgery* 1992; 31: 658-662.
186. Trontelj J, Mihelin M, Khuraibet A. Safety margin at single neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2002; Suppl 11: S21-S27.
187. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibres containing calcitonin gene-related peptide: Trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985; 62: 131-136.
188. Uddman R, Tajti J, Moller S, Sundler F, Edvinsson L. Neuronal messengers and peptide receptors in the human sphenopalatine and otic ganglia. *Brain Res* 1999; 826: 193-199.
189. Urbano F, Piedras-Renteria E, Tsien R, Uchitel O. Short-term facilitation and Ca^{2+} dependence of transmitter release are altered at the neuromuscular junction of P/Q-type Ca^{2+} channel knockout mice. *Biophys J* 2001; 80: 234.
190. Usdin T, Eiden L, Bonner T, Erikson J. Molecular biology of the vesicular ACh transporter. *Trends Neurosci* 1995; 18: 218-224.
191. Vahedi K, Taupin P, Djomby R, El-Amrani M, Lutz G, Filipetti V, Landais P, Massiou H, Bousser M. Efficacy and tolerability of acetazolamide in migraine prophylaxis: A placebo-controlled trial. *J Neurol* 2002; 249: 206-211.
192. Van Boxtel A, Goudswaard P. Absolute and proportional resting EMG in chronic headache patients in relation to the state of headache. *Headache* 1984; 24: 259-265.

193. Van der Kamp W, Maassen van den Brink A, Ferrari M, van Dijck J. Interictal cortical activity to transcranial magnetic stimulation in familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1997; 48: 1462-1464.
194. van der Kloot W, Molgo J, Cameron R, Colasante C. Vesicle size and transmitter release at the frog neuromuscular junction when acetylcholine content is increased or decreased. *J Physiol* 2002; 541; 385-393.
195. Vogel K, Cabaniol J, Roche P. Targeting of SNAP-25 to membranes is mediated by its association with the target SNARE syntaxin. *J Biol Chem* 2000; 275: 2965.
196. Waud B, Waud D. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972; 37: 417-422.
197. Weiler M, Roed I, Whittaker V. The kinetics of acetylcholine turnover in a resting nerve terminal and the magnitude of the cytoplasmic compartment. *J Neurochem* 1982; 38: 1187-1191.
198. Wessler I, Dooley D, Lohr B. P-type Ca^{2+} channels trigger stimulation evoked [3H]acetylcholine release from the mammalian motor endplates. *Eur J Pharmacol* 1995; 278: 83-86.
199. Westenbroek RE, Hoskins L, Caterall WA. Localization of Ca^{2+} channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. *J Neurosci* 1998; 18: 6319-6330.
200. Westenbroek RE, Sakurai T, Elliot EM, Hell JW, Starr TVB, Snutch TP, Caterall WA. Immunochemical identification and subcellular distribution of the $\alpha(1A)$ subunits of brain calcium channels. *J Neurosci* 1995; 15: 6403-6418.
201. Wiser O, Bennett M, Atlas D. Functional interaction of syntaxin and SNAP-25 with voltage-sensitive L- and N-type Ca^{2+} channels. *EMBO J* 1996; 15: 4100-4110.
202. Wiser O, Trus M, Hernandez A, Renström E, Barg S, Rorsman P, Atlas D. The voltage sensitive L-type calcium channel is functionally coupled to the exocytotic machinery. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 248-253.
203. Wu M, Fergestad T, Lloyd T, He Y, Broadie K, Bellen H. Syntaxin 1A interacts with multiple exocytotic proteins to regulate neurotransmitter release in vivo. *Neuron* 1999; 23: 593-605
204. Yamada W, Zucker R. Time course of transmitter release calculated from stimulations of a calcium diffusion model. *Biophys J* 1992; 61: 671-682.

205. Zengel J, Lee D, Sosa M, Mosier D. Effects of calcium channel blockers on stimulation-induced changes in transmitter release at the frog neuromuscular junction. *Synapse* 1993; 15: 251-262.
206. Zhong H, Yokohama C, Scheuer T, Catterall W. Reciprocal regulation of P/Q-type Ca^{2+} channels by SNAP-25, syntaxin and synaptotagmin. *Nature Neurosci* 1999; 2: 939-941.
207. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton D, Amos C, Dobyns W, Subramony S, Zoghbi H, Lee C. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15: 62-69.
208. Zucker R. Exocytosis: A molecular and physiological perspective. *Neuron* 1996; 17: 1049-1055.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten	Jan-Marco Meyer geboren am 22. Februar 1976 in Minden/Westfalen
Eltern	Ute Meyer, geb. Baade Arnold Meyer
Schulbildung	1982-1986 Grundschule Lahde 1986-1995 Städtisches Gymnasium Petershagen Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Zivildienst	1995-1996 Rettungssanitäter an der Rettungswache des Deutschen Roten Kreuzes in Lahde
Ausbildung	1996-1997 Aufbaulehrgang zum Rettungsassistenten an der Rettungsschule des Deutschen Roten Kreuzes in Münster
Studium	04/97-11/03 Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster 03/99 Physikum in Münster 03/00 Erstes Staatsexamen in Münster 03/02 Zweites Staatsexamen in Münster 10/02-09/03 Praktisches Jahr 1. Tertial: Chirurgie am Stadtspital Waid Zürich (Prof. Dr. P. Buchmann) 2. Tertial: Anästhesiologie am Klinikum Lippe-Detmold (PD Dr. B. Grote) 3. Tertial: Innere Medizin am Klinikum Lippe-Detmold (Prof. Dr. U. Tebbe) 11/03 3. Staatsexamen in Detmold
Berufliche Tätigkeit	ab 05/04 Arzt im Praktikum am Malteser Krankenhaus Bonn-Hardtberg, Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie (Prof. Dr. E. Klaschik)

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr bedanken

- an erster Stelle bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Evers, der mich zu jeder Zeit kompetent und hilfsbereit betreut hat.
- bei Herrn Univ.-Prof. Dr. E.B. Ringelstein für die Möglichkeit, in der Klinik und Poliklinik für Neurologie zu promovieren.
- bei den Mitarbeitern der Poliklinik für Neurologie für ihre Unterstützung.
- bei allen Probanden, die sich freundlicherweise für die Messungen zur Verfügung gestellt haben.
- bei Barbara für ihre kompetente Beratung bei Korrektur und sprachlicher Überarbeitung.
- und bei Christina für ihre Geduld und Hilfe, ohne die ich es wohl nicht geschafft hätte.