Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroI NeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Aktuelles: Migräne-Biomarker –

Aktueller Status

Frank F

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2018; 19 (3), 120-122

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroI NeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Migräne-Biomarker– Aktueller Status

F. Frank

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten neurologischen Konsultationsgründen in der klinischen Praxis und reihen sich damit, bezogen auf mit Behinderung gelebte Lebensjahre (years lived with disability, YLD) [1], auf Platz 3 aller Erkrankungen ein. Patienten, die sich mit Kopfschmerzen präsentieren, leiden zumeist unter einer sogenannten primären Kopfschmerzerkrankung, bei der die Schmerzen selbst die Erkrankung darstellen und nicht durch eine andere zugrunde liegende Ursache ausgelöst werden.

■ Migräne

Migräne ist, nach dem Kopfschmerz vom Spannungstyp, die zweithäufigste primäre Kopfschmerzerkrankung. Sie zeichnet sich aus durch rekurren- de Kopfschmerzen von moderater bis schwerer Intensität und wird häufig begleitet von Übelkeit, Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit. Migräne wird von Patienten zumeist als im Alltag einschränkend empfunden, was sich in einer ausgeprägten sozioökonomischen Belastung widerspiegelt. Trotz der beträchtlichen Prävalenz von ca. 14 % in Europa [2] sind zahlreiche Patienten noch unter- bzw. fehldiagnostiziert. Dies kann zum Teil darauf zurückgeführt werden, dass primäre Kopfschmerzerkrankungen einen heterogenen klinischen Phänotyp aufweisen können und so aus dem von der International Headache Society (IHS) veröffentlichten Klassifikationsraster (International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition, ICHD-3) [3] fallen.

Die Diagnose von primären Kopfschmerzerkrankungen fußt nach wie vor auf der Anamnese und der klinischen Präsentation der Patienten. Weitere diagnostische Maßnahmen kommen in der Regel erst zum Einsatz, wenn eine sekundäre Kopfschmerzerkrankung vermutet wird. Aufgrund der nur teilweise aufgeklärten Pathomechanismen und der klinischen Heterogenität stellt insbesondere die Migräne für den Kliniker eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Diese soll zunehmend durch die Suche nach messbaren biologischen Parametern bewältigt werden.

■ Biomarker

Biomarker werden von der „Biomarkers Definitions Working Group“ allgemein definiert als Merkmal, *welches objektiv mess- und beurteilbar ist als Indikator eines normalen biologischen Prozesses, eines pathogenetischen Prozesses oder einer pharmakologischen Antwort auf eine therapeutische Intervention* [4].

Durch die wachsende Anerkennung der Bedeutsamkeit von Kopfschmerzen und darauffolgend intensiver Erforschung wurden in Studien diverse Modalitäten und Ressourcen herangezogen, um entsprechende Biomarker zu etablieren. Für Migräne wurde bereits eine Myriade an potenziellen Biomarkern untersucht, deren Hauptzweck es ist, eine korrekte Diagnosestellung mit nachfolgender/-m Therapieentscheidung/-monitoring zu ermöglichen. Unter anderem wurden genomweite Assoziationsstudien mit dem Ziel durchgeführt, Mutationen oder Polymorphismen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Migräneerkrankung darstellen. Mit Ausnahme der familiär-hemiplegischen Migräne-Subformen (FHM 1-3), deren Hintergrund mit Mutationen in 3 Genen (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) ausreichend solide beschrieben wurde, konnte sich bisher kein genetischer Marker klar hervorheben[5]. Gründe hierfür dürften, neben der noch geringen Anzahl dieser Studien, die multifaktorielle Natur der Migränegenese sowie epigenetische Faktoren sein.

Eine Routineanwendung von genetischen Untersuchungen zur Diagnose von unklaren primären Kopfschmerzen ist in naher Zukunft unwahrscheinlich, jedoch könnten neue Sequenzierungsmethoden in der medizinischen Forschung dazu dienen, pathophysiologische Mechanismen präziser auszuleuchten. Praktikabler in der klinischen Anwendung dürften zirkulatorische Marker sein, welche nicht-invasiv gewonnen werden können. Hierzu wurden unzählige Moleküle und Metaboliten aus Blutplasma, Speichel und Liquor untersucht, denen eine Rolle bei Migräne zugeschrieben wird [6–10]. Neben Hormonen (z. B.

Endothelin-1, Melatonin, pro-Brain-Natriuretic-Peptide, Adiponektin, Prolaktin, Follikel-stimulierendes Hormon), Entzündungsmarkern (Interleukine, Tumornekrosefaktor-alpha, C-reaktives Protein) und Aminosäuren (Glutamat, Glutamin, Homocystein, Histidin) wurden unterschiedliche Proteine (von-Willebrandt-Faktor, Protein-C, vasoaktives intestinales Peptid, S100B, Neurokinin-A, Fibrinogen etc.) analysiert.

Obwohl einzelne Untersuchungen zum Teil vielversprechende Ergebnisse präsentieren konnten, ist insgesamt die Datenlage noch zu widersprüchlich, um einen validen und praktikablen Biomarker zu benennen. Dies mag neben fehlender Replikation der Ergebnisse auch daran liegen, dass viele der oben genannten Moleküle nicht migränespezifisch beeinflusst werden. Ein weiteres Protein, das 37 Aminosäuren umfassende „Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide“ (CGRP), konnte sich von den untersuchten potentiellen Biomarkern hervorheben. In den vergangenen Jahren hat CGRP vor allem durch die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern gegen das Molekül und dessen Rezeptor wachsende Aufmerksamkeit in der wissenschaftlichen Gesellschaft sowie der Öffentlichkeit gewonnen. Den Anstoß zur Erforschung von therapeutischen Optionen gab dabei die Erkenntnis, dass injiziertes CGRP Migräne-Attacken auslösen kann, CGRP-Spiegel während einer Attacke erhöht sind und unter Therapie mit Triptanen absinken [11–13]. Für seine mögliche Funktion als Biomarker spricht, dass der Therapieerfolg von Rizatriptan als Akutmedikation und Onabotulinum-A bei chronischer Migräne mit hohen interiktalen CGRP-Ausgangswerten assoziiert war [14, 15].

Ebenso von zunehmendem Interesse ist das vasodilatatorische Peptid „Pituitary adenylate cyclase-activating peptide“ (PACAP), welches wie CGRP unter anderem in sensorischen Neuronen exprimiert wird und dem eine direkte Rolle in der Migränegenese zugesprochen wird [16]. Mittels Radioimmunoassays konnte nachgewiesen werden, dass die Plasma-PACAP-Konzentration bei Pa-

tienten mit Migräne interiktal verringert und ikтал erhöht ist [17]. Eine Veränderung von PACAP-Konzentrationen nach Gabe von subkutanem Sumatriptan konnte nicht erfolgreich gezeigt werden, allerdings wurden diese Studien bisher nicht an Migränepatienten, sondern an gesunden Kontrollen durchgeführt [18]. Eine klinische Anwendung von zirkulatorischen Biomarkern, inklusive CGRP und PACAP, erfordert noch weitere Studien mit größeren Fallzahlen, um diese Marker hinsichtlich ihrer Spezifität und Sensitivität zu validieren.

■ Bildgebung

Weitere potenzielle Biomarker bei Migräne zeichnen sich in der Anwendung von Bildgebung [19–14] ab. So konnte eine veränderte Hirnaktivität und atypische funktionelle Konnektivität nach schmerzvoller olfaktorischer oder visueller Stimulierung bei Migränepatienten in funktioneller Bildgebung gezeigt werden [25]. Mittels Perfusions- und Diffusions-gewichtetem Imaging, Single-Photon-Emissions-Tomographie, Angiographie und Positronen-Emissions-Tomographie gelingt auch interiktal die Darstellung von hypoperfundierten Gehirnanalen, was mit der „Cortical Spreading“-Depression während der Migräneaura in Verbindung gebracht wurde [26–29].

Veränderungen bei Patienten mit Migräneaura konnten des Weiteren auf metabolischer Ebene durch die Anwendung der Magnet-Resonanz-Spektroskopie gezeigt werden. Hier zeigten sich verringerte Magnesium-Konzentrationen, ein verringertes Phosphorylierungspotential (d.i. verfügbare freie Energie) bzw. ein abnormer Energiemetabolismus sowie erhöhte Laktat-Konzentrationen bei Migränepatienten [30–32]. Als strukturell-anatomische Veränderungen in der Magnetresonanztomographie konnten wiederholt Läsionen der weißen Substanz bei Migränepatienten nachgewiesen werden [33, 34]. Auch eine veränderte Dicke und Dichte der grauen Substanz zeigte sich in mehreren Studien in Arealen der zentralen Schmerzprozessierung [35, 36]. Diese zum Teil aufwendig gestalteten Studien konnten nicht nur schmerzspezifische Veränderungen in verschiedenen an der Schmerzverarbeitung beteiligten Gehirnanalen nachweisen, sondern erlaubten auch erstmals die

Beschreibung eines „Migräne-Generators“ (Hypothalamus) [37]. Trotz konsistenter Ergebnisse in diesem Bereich fehlt es aktuell noch an expliziten klinischen Anwendungsmöglichkeiten dieser potentiellen Biomarker.

■ Conclusio

In den nächsten Jahren kann durch das Heranwachsen verbesserter technologischer Optionen und das Identifizieren von weiteren Molekülen mit einem klinisch anwendbaren Biomarker gerechnet werden, der eine gezielte, ökonomische und individuelle Therapie ermöglicht. Dieser sollte idealerweise in großen multizentrischen Studien untersucht und direkt mit den pathophysiologischen Mechanismen der Migräneerkrankung verlinkt sein.

Literatur:

1. Collaborators GB of DS 2013. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11: 289–99.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
5. Durham P, Papapetropoulos S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. *Headache* 2013; 53: 1262–77.
6. Van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2017; 37: 49–63.
7. Loder E, Harrington MG, Cutrer M, Sandor P, De Vries B. Selected confirmed, probable, and exploratory migraine biomarkers. *Headache* 2006; 46: 1108–27.
8. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 95–117.
9. Onderwater GLJ, Van Dongen RM, Zielman R, Terwindt GM, Ferrari MD. Primary headaches. In: *Handbook of Clinical Neurology*, 1st ed., Vol. 146, Elsevier B.V. 2017; 3–20.
10. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Curr Pain Headache Rep. Curr Pain Headache Rep* 2017; 21: 18.
11. Ashina H, Schytz HW, Ashina M. CGRP in Human Models of Migraine. In: *Handbook of experimental pharmacology*; 2018.
12. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia* 2006; 26: 257–65.
13. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48–56.
14. Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, et al. CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine: An observational study. *Headache* 2018; 58: 78–87.
15. Cady RK, Vause CV, Ho TW, Bigal ME, Durham PL. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache J Head Face Pain* 2009; 49: 1258–66.
16. Kaiser EA, Russo AF. CGRP and migraine: Could PACAP play a role too? *Neuropeptides* 2013; 47: 451–61.

17. Tuka B, Helyes Z, Markovics A, Bagoly T, et al. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia* 2013; 33: 1085–95.
18. Hansen JM, Fahrenkrug J, Petersen J, Wienecke T, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the circulation after sumatriptan. *Scand J Pain* 2013; 4: 211–6.
19. Cutrer FM, Black DF. Imaging findings of migraine. *Headache* 2006; 46: 1095–107.
20. Dahlem MA, Kurths J, Ferrari MD, Aihara K, et al. Understanding migraine using dynamic network biomarkers. *Cephalalgia* 2015; 35: 627–30.
21. Aguila MER, Lagopoulos J, Leaver AM, Rebeck T, et al. Elevated levels of GABA+ in migraine detected using 1H-MRS. *NMR Biomed* 2015; 28: 890–7.
22. Younis S, Hougaard A, Vestergaard MB, Larsson HBW, Ashina M. Migraine and magnetic resonance spectroscopy. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 246–62.
23. Chen Z, Chen X, Liu M, Liu S, et al. Magnetic resonance image texture analysis of the periaqueductal gray matter in episodic migraine patients without T2-visible lesions. *Korean J Radiol* 2018; 19: 85–92.
24. Ascaso FJ, Marco S, Mateo J, Martínez M, et al. Optical coherence tomography in patients with chronic migraine: Literature review and update. *Front Neurol* 2017; 8: 684.
25. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14: 81–91.
26. Andersen AR, Friberg L, Olsen TS, Olesen J. Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. Single photon emission computed tomographic demonstration. *Arch Neurol* 1988; 45: 154–9.
27. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447–61.
28. Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983; 13: 633–41.
29. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rcbf in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344–52.
30. Welch KM, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpman JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy. *Neurology* 1989; 39: 538–41.
31. Boska MD, Welch KMA, Barker PB, Nelson JA, Schultz L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002; 58: 1227–33.
32. Sándor P, Dydak U, Schoenen J, Kollias S, et al. MR-Spectroscopic imaging during Visual Stimulation in Subgroups of Migraine with Aura. *Cephalalgia* 2005; 25: 507–18.
33. Pavese N, Canapicchi R, Nuti A, Bibbiani F, et al. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994; 14: 342–5.
34. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366.
35. Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage Clin* 2017; 14: 130–40.
36. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008; 137: 7–15.
37. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016; 139: 1987–93.
38. Kondratieva N, Azimova J, Skorobogatikh K, Sergeev A, et al. Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers. *J Neurol Sci* 2016; 369: 63–76.

Dieser Artikel stellt ein Statement zu aktuellen Forschungsentwicklungen im Bereich von Biomarkern bei Migräne dar. Für ausführliche Information wird auf die Reviews zu Biomarkern verwiesen: [5–10, 19, 38].

Korrespondenzadresse:

Dr. Florian Frank
Research Associate
Univ.-Klinik f. Neurologie, Medizinische
Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: f.frank@i-med.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)