

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Neurologie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein -

**Der Einfluss der selektiven Serotonin 1_{B/D} - Agonisten
auf die Thrombozyten- und Erythrozytenfunktion**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Heuel, Thomas

aus Freudenberg

2005

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

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

1. Berichtstatter: Priv.-Doz Dr. med. Dr. phil S. Evers

2. Berichtstatter: Univ.- Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.2005

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

Der Einfluss der selektiven Serotonin $1_{B/D}$ Agonisten auf die Thrombozyten- und Erythrozytenfunktion

Thomas Heuel

Der Einfluss von selektiven Serotonin $1_{B/D}$ - Agonisten (Medikamente zur Behandlung akuter Migräneattacke auf die Thrombozyten- und Erythrozytenfunktion wurde in einer einfachblinden, placebokontrollierten Studie an 20 Probanden bestimmt.

Getestet wurden zwei Triptane, Zolmitriptan (2,5 mg) und Sumatriptan (100 mg), sowie Ergotamintartrat (2 mg) und Acetylsalicylsäure im Vergleich zu Placebo. Vor und 2 Stunden nach Medikamenteinnahme erfolgte eine Blutentnahme. Unmittelbar nach Blutentnahme wurde die Thrombozytenreaktivität und Erythrozytenaggregation bestimmt.

Hierbei zeigte sich nach Einnahme von Placebo, Sumatriptan und Zolmitriptan keine signifikante Änderung der Plättchenreaktivität oder Erythrozytenaggregation.

Ebenso konnte 2 Stunden nach Placeboeinnahme kein signifikanter Unterschied in den beiden Parametern festgestellt werden.

Nach Einnahme von Acetylsalicylsäure zeigte sich eine signifikante Abnahme der Plättchenreaktivität ($p = 0,04$) im Vergleich zur Nüchternprobe, sowie ein Trend zur Abnahme der Erythrozytenaggregation ($p = 0,093$).

Ein signifikanter Anstieg ($p = 0,02$) der Plättchenreaktivität zeigte sich nach Einnahme von 2 mg Ergotamin. Die Erythrozytenreaktivität blieb unbeeinflusst.

Der Anstieg der ergotaminvermittelten Plättchenreaktivität liegt innerhalb einer Standardabweichung (im Vergleich der Werte vor und nach Verumeinnahme und der Werte vor und nach Placebo) und kann daher nicht als ein wesentlicher Grund für die durch Ergotamin vermittelten Nebenwirkungen angesehen werden. Die Beobachtungen nach Ergotamin könnten jedoch die biologischen Wirkungen der Ergotamine wie Vasokonstriktion und Abnahme der Distensibilität begünstigen und zu weiteren vaskulären Ereignissen führen, die bislang mit Ergotamin in der Literatur in Zusammenhang gebracht worden sind. Die Ergebnisse zeigen auch, dass die modernen und spezifischen Migränemedikamente die Thrombozyten- und Erythrozytenfunktion nicht beeinflussen.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.2005

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <u>1. Einleitung</u> | 1 |
| <u>2. Grundlagen</u> | 4 |
| 2.1. Klinik und Diagnostik der Migräne | 4 |
| 2.2. Triggerfaktoren | 7 |
| 2.3. Genetik der Migräne | 7 |
| 2.4. Differentialdiagnose | 7 |
| 2.5. Akute Behandlung der Migräne | 9 |
| 2.6. NSAR | 11 |
| 2.6.1. Acetylsalicylsäure | 11 |
| 2.6.2. Paracetamol | 12 |
| 2.6.3. Ibuprofen | 13 |
| 2.6.4. Naproxen | 14 |
| 2.7. Ergotamin | 14 |
| 2.8. Triptane | 15 |
| 2.9. Thrombozyten, Serotonin und Migräne | 19 |
| 2.10. Einfluss von ASS, Ergotamin und Triptanen auf Thrombozyten | 20 |
| 2.11. Migräne und Schlaganfall | 22 |
| 2.11.1. Migräne als Risikofaktor für einen Schlaganfall | 22 |
| 2.11.2. Der migränöse Infarkt | 26 |
| 2.11.3. Schlaganfall durch Migränemedikamente | 27 |
| <u>3. Methodik</u> | 30 |
| 3.1. Beschreibung der Probanden | 30 |
| 3.2. Versuchsablauf | 31 |
| 3.3. Labormethoden | 32 |
| 3.3.1. Plättchenreaktivität | 32 |
| 3.3.2. Bestimmung der Erythrozytenparameter | 33 |

| | |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.3. Materialien | 34 |
| 3.3.3.1. Geräte | 34 |
| 3.3.3.2. Versuchsmaterialien | 34 |
| 3.3.3.3. Chemikalien | 35 |
| 3.4. Statistische Methoden | 35 |
| 4. Ergebnisse | 36 |
| 4.1. Beschreibung der Probanden | 36 |
| 4.2. Plättchenreaktivität | 36 |
| 4.3. Erythrozytenaggregation | 38 |
| 4.4. Unerwünschte Wirkungen | 39 |
| 5. Diskussion | 40 |
| 5.1. Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Ergebnisse | 40 |
| 5.2. Vergleich mit der Literatur | 41 |
| 5.3. Methode | 45 |
| 6. Zusammenfassung | 47 |
| 7. Literaturverzeichnis | 49 |
| 8. Lebenslauf | 59 |
| 9. Danksagung | 60 |

1. Einleitung

Die selektiven Serotonin-1-B/D - Agonisten (Triptane) sind Medikamente, die sich in der Behandlung der akuten Migräneattacke etabliert haben.

Die unselektiv wirksamen Ergotalkaloide (Mutterkornalkaloide) waren bis zum Jahr 1993 die einzige Möglichkeit zur Behandlung schwerer Migräneattacken. Flüssige Extrakte von Mutterkorn wurden bereits im 19. Jahrhundert zur Therapie der Migräne eingesetzt (Göbel 2004).

Innerhalb der Mutterkornalkaloide gehört Ergotamin zusammen mit Ergotoxin und Bromocriptin zu den Peptid- oder Aminosäurealkaloiden.

Zielorgane der Mutterkornalkaloide sind in erster Linie die glatte Muskulatur des Uterus und der Blutgefäße, sowie das Zentralnervensystem.

Aufgrund der Interferenz mit verschiedenen Rezeptoren ist die Pharmakologie der Mutterkornalkaloide außerordentlich komplex. Die Rezeptorselektivität der Triptane ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Behandlung mit Ergotamin.

Dass es sich bei der Migräne um eine sehr häufige Erkrankung handelt, zeigen die epidemiologischen Daten. 6-8 % der Männer und 12-14 % aller Frauen sind von dieser Kopfschmerzform betroffen. (Stewart et al. 1992, Rasmussen et al. 1991).

Steiner et al. (2003) zeigten in einer Studie aus Großbritannien, dass die Ein-Jahresprävalenz der Migräne ohne und mit Aura 7,6 % bei den Männern und 18,3 % bei den Frauen betrug. Eine Migräne mit Aura lag bei 2,6 % aller Männer und bei 7,7 % aller Frauen vor.

Die erste Prävalenzstudie in Österreich zeigte eine Jahresprävalenz von 10,2 %, davon 5,6 % Migräne ohne Aura und 2,3 % Migräne mit Aura (Lampl et al. 2003). Die Autoren verdeutlichten darüber hinaus, dass 24,3 % der Migränepatienten ihre berufliche Tätigkeit abbrechen mussten und im Durchschnitt an 3,5 Tagen pro Monat bei der Arbeit fehlen, was 14 Tage pro Jahr ausmacht. Diese Daten zeigen deutlich die volkswirtschaftliche Dimension der Migräne. Für die Bundesrepublik Deutschland ermittelte Brüggenjürgen (1994) unter der Annahme einer Migräneprävalenz von acht Prozent 0,5 Milliarden DM

(255 Mio. €) direkte Kosten für die Behandlung, 2,6 Milliarden DM (1,3 Milliarden €) indirekte Kosten durch Produktivitätseinbuße und 2 Milliarden (1 Milliarde €) durch Leistungseinschränkung durch Migräneattacken am Arbeitsplatz.

Die genaue Pathogenese der Migräne ist bis heute nicht geklärt. Eine zu beobachtende Beteiligung kranialer Blutgefäße in Form einer Abnahme der lokalen Hirndurchblutung und die Alteration des Serotoninstoffwechsels während der Migräneattacke waren Ausgangspunkte von humoral-vaskulären bzw. neurogenen Entstehungstheorien (Göbel 1992). Ein wichtiger Hinweis für den Zusammenhang von Migräne und Serotonin war die Beobachtung einer überschießenden Freisetzung von Serotonin aus Neuronen zu Beginn einer Migräneattacke und eine verminderte serotonerge Transmission während der Attacke (Evers et al. 1999a)

Da serotonerge Neurone und Thrombozyten biochemische Gemeinsamkeiten haben, waren die leicht verfügbaren Thrombozyten stets Gegenstand der Migränerforschung (Malmgren et al. 1988).

Die Beschreibung einer erhöhten Thrombozytenaggregation führte sogar zu der Hypothese, dass die Ursache einer Migräne eine Thrombozytendysfunktion sei (Hanington et al. 1981).

Eine weitere Bedeutung des serotonergen Systems zeigte sich in der Beobachtung, dass die intravenöse Injektion von Serotonin sowohl spontane als auch durch Reserpin induzierte Migränekopfschmerzen lindern kann (Kimball et al. 1960, Anthony et al. 1967).

Aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen kann Serotonin therapeutisch jedoch nicht eingesetzt werden.

Als pathophysiologische Ursache der Migräne wird heute ein trigemino-vaskulärer Reflex angenommen. Diese Aktivierung hat eine Änderung des zerebralen Gefäßtonus und die Freisetzungen vasoaktiver Substanzen zur Folge.

Insbesondere Calcitonine gene related peptide (CGRP), Substanz P, Neurokinin A, Prostaglandine und Stickstoffmonoxid werden freigesetzt.

Die resultierende Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung mit Plasmaextravasation führt zu einer neurogen vermittelten aseptischen Entzündungsreaktion im Bereich der Duraarterien, die zum eigentlichen Migränekopfschmerz führt (Saxena und Ferrari 1989, Göbel 1992).

Vor diesem Hintergrund lassen sich die Wirkungen der Triptane erklären.

Zu den neuronalen Wirkungen zählen (Göbel, 2004)

- Blockierung der Freisetzung von vasoaktiven Entzündungsmediatoren und
- damit die Blockierung der neurogenen Entzündung an zerebralen Geäßen und
- die Hemmung der trigeminovaskulären Aktivität.

Zu den vaskulären Effekten zählen

- Vasokonstriktion von großen zerebralen Widerstandsgefäßen und
- Konstriktion von arteriovenösen Anastomosen.

Es gibt eine Reihe epidemiologischer Studien, die nahe legen, dass die Migräne bei jungen Frauen ein Risikofaktor für einen ischämischen Insult ist.

Seit der Einführung der spezifischen Migränemedikamente wurde immer wieder diskutiert, dass diese Medikamente selbst das Risiko eines Schlaganfalls erhöhen.

Neben den rezeptorvermittelten Effekten von Ergotalkaloiden und Triptanen auf die Gefäße (Barenbrock et al. 1996, Tfelt-Hansen 1986), werden darüber hinaus andere Mechanismen diskutiert, die das Risiko eines ischämischen Ereignisses nach Einnahme dieser Medikamente erhöhen. Einer dieser Faktoren ist die erhöhte Aggregationsneigung der Blutzellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, den Einfluss der Migränemedikamente mittels einer einfachblinden, placebokontrollierten Studie auf die Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation zu untersuchen.

2. Grundlagen

2.1. Klinik und Diagnostik der Migräne

Die nachfolgenden Beschreibungen orientieren sich an der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society und den Ausführungen von Göbel (2004).

Die International Headache Society hat erstmals 1988 formale Kriterien für die Diagnosestellung einer Migräne veröffentlicht. 15 Jahre später erschien die 2. Auflage. Das Hauptprinzip der Klassifikation beruht auf der Ordnung aller diagnostischer Entitäten in ein Gesamtsystem (IHS 2004). Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

Tab. 1: IHS-Klassifikation (Code 1)

| 1 | Migräne |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 | Migräne ohne Aura |
| 1.2 | Migräne mit Aura |
| 1.2.1 | Typische Aura mit Migränekopfschmerz |
| 1.2.2 | Typische Aura mit Migränekopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen |
| 1.2.3 | Typische Aura ohne Kopfschmerz |
| 1.2.4 | Familiäre hemiplegische Migräne |
| 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 in der Kindheit |
| 1.4 | Retinale Migräne |
| 1.5 | Migränekomplikationen |
| 1.5.1 | Chronische Migräne |
| 1.5.2 | Status migrānosus |
| 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 |

Die Migräne ist eine stark behindernde, primäre Kopfschmerzerkrankung, die in zwei Hauptformen unterteilt werden kann: Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura.

Die Migräne ohne Aura ist ein klinisches Syndrom, das durch ein typisches Kopfschmerzbild und typische Begleiterscheinungen charakterisiert ist. Die Migräne mit Aura ist vornehmlich durch fokale neurologische Symptome gekennzeichnet, die den Kopfschmerzen meist vorausgehen oder sie begleiten.

Einige Patienten berichten darüber hinaus über eine Vorbotenphase, dargestellt in Tabelle 2, die den Kopfschmerzen Stunden oder Tage vorausgehen kann und eine Kopfschmerzresolutionsphase.

Tab. 2: Merkmale und Hauptphasen der Migräne

(modifiziert nach Göbel 2004)

| Phase I: Hinweissymptome | Phase II: Aura | Phase III: Kopfschmerzphase |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Müdigkeit, Energielosigkeit, Reizbarkeit, Hunger, Frieren, Schwung, Rastlosigkeit | Depression, Gähnen, Schwitzen, Hochstimmung, Sehstörungen, Missempfindungen, Lähmungen, Sprachstörungen, Gedächtnisstörungen, Halluzinationen | Einseitiger Schmerz, Pochend, hämmernd, Verstärkung bei Bewegung, Starke Behindeung Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit |
| 1-2 Tage | 60 Minuten | 4-72 Stunden |

Migräne ohne Aura (IHS Code 1.1.)

Diagnostische Kriterien:

- A. Mindestens 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten und an <15 Tagen/Monat auftreten
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der folgenden Charakteristika auf:

1. Einseitige Lokalisation
 2. pulsierender Charakter
 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 4. wird durch körperliche Routineaktivitäten verstärkt oder führt zu deren Vermeidung
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchung und ggf. weiterführende Untersuchungen schließen eine sekundäre Ursache der Kopfschmerzen aus.

Migräne mit Aura

- A. Mindestens 2 Attacken, welche die Kriterien B und C erfüllen.
- B. Die Migräneaura erfüllt die Kriterien einer typischen Aura, einer hemiplegischen Aura oder einer Aura vom basilären Typ.
- C. Vorgeschichte, körperliche und neurologisch Untersuchung und ggf. weiterführende Untersuchungen schließen eine sekundäre Ursache der Kopfschmerzen aus.

Die typische Aura beinhaltet visuelle und/oder sensible Störungen und/oder Sprachstörungen. Am häufigsten tritt eine visuelle Aura auf, typischerweise als Fortifikationsspektrum. Die Sensibilitätsstörungen treten meist in Form von Parästhesien auf, die sich langsam vom Ursprungsort ausbreiten. Weniger häufig sind Sprachstörungen. Charakteristisch ist die Dauer der Aura von weniger als einer Stunde und die komplette Reversibilität der Symptome.

2.2. Triggerfaktoren

Bei den zur Migräne gehörenden Triggerfaktoren handelt es sich um biologische Faktoren oder Umwelteinflüsse, die bei entsprechender genetischer Reaktionsbereitschaft des Patienten eine Migräneattacke auslösen können. Ein wesentlicher Triggerfaktor sind die Hormonschwankungen bei Frauen, aber auch Änderungen des Schlaf- Wach- Rhythmus. Weitere Faktoren sind Aufenthalt in großer Höhe, Aufenthalt in Kälte sowie Wettereinflüsse (Diener 1992).

Zu den Migräne-auslösenden Substanzen zählen bestimmte Genuss- und Nahrungsmittel (Rotwein, bes. Käsesorten). Auch Schwankungen des Koffein-Spiegels kann bei regelmäßigem Kaffeingenuss zu einer Migräneattacke führen.

2.3. Genetik der Migräne

Nach Evers haben epidemiologische Studien zur Genetik der Migräne insgesamt gezeigt, dass es einen genetischen Faktor in der Ätiopathogenese der Migräne geben muss. Bislang ist es aber nicht gelungen, einen einfachen oder komplexeren Erbgang nachzuweisen (Evers et al. 1996)

Bei einer Sonderform der Migräne, der Familiären Hemiplegischen Migräne (Code 1.2.4 der IHS Klassifikation), wurden Gendefekte lokalisiert. Diese fanden sich auf den Chromosomen 19p13 und 1q31, wobei das Gen auf Chromosom 19 einen überwiegend cerebral exprimierten P/Q-Calciumkanal kodiert.

2.4. Differentialdiagnose

Durch eine gründliche Anamnese, eine ausführliche neurologische sowie allgemeinmedizinische Untersuchung lässt sich die Diagnose der Migräne stellen, wenn die IHS-Kriterien von den Patienten eindeutig angegeben werden können. Bei sehr starken Kopfschmerzen, die erstmalig und plötzlich auftreten, ist die Differentialdiagnose der intrazerebralen Blutung zu erwägen. Darüberhinaus sollten entzündliche Erkrankungen ausgeschlossen werden (Meningitis,

Enzephalitis, Arteriitis temporalis, systemische Erkrankungen wie Kollagenosen). Eine wichtige Abgrenzung gegenüber der Migräne mit Aura ist die akute zerebrale Ischämie.

Das entscheidende diagnostische Kriterium ist hier die Migration der Störungen. Während sich bei der Migräneaura die fokalneurologischen Störungen im typischen Fall innerhalb von mehr als 4 Minuten ausbreiten, ist eine solche Ausbreitungsgeschwindigkeit für die akute zerebrale Ischämie untypisch. Entsprechend dem Begriff „Schlaganfall“ entwickeln sich die neurologischen Symptome innerhalb von einigen Sekunden bis Minuten. Darüber hinaus folgt im Rahmen der Migräne mit Aura der Kopfschmerz nach Abklingen der neurologischen Symptomatik, während bei der (transitorischen) ischämischen Attacke wenn überhaupt ein zeitgleiches Auftreten der fokalen Symptomatik mit den Kopfschmerzen zu verzeichnen ist (Göbel 2004).

Differentialdiagnostisch am bedeutsamsten für die Migräne ist sicherlich der Spannungskopfschmerz, der die am häufigsten vorkommende Kopfschmerzart darstellt.

Patienten mit Spannungskopfschmerz berichten über mittelstarke, den ganzen Kopf betreffende, dumpf-drückende Schmerzen, die im Laufe des Tages zunehmen. Bei episodischen Spannungskopfschmerzen dauern sie 30 Minuten bis maximal eine Woche. Im Gegensatz dazu sind die Schmerzen beim chronischen Spannungskopfschmerz permanent vorhanden.

2.5. Akute Behandlung der Migräne

Grundlage für die folgende Beschreibung der Therapie der Migräne sind die Richtlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) aus dem Jahre 1997 und Ergänzungen dazu aus den Empfehlungen des Jahres 2000 (Diener et al. 2000)

Die Therapie der Migräne lässt sich unterscheiden in eine Akuttherapie und Prophylaxe.

Neben Allgemeinmaßnahmen wie Reizabschirmung und Kühlung stützt sich die Therapie im Wesentlichen auf die Säulen

- medikamentöse Therapie der Migräneattacke (Tab.3)
- medikamentöse Prophylaxe und
- nichtmedikamentöse Prophylaxe

Die medikamentöse Therapie der Migräneattacke sollte aus zwei Komponenten bestehen. Zunächst sollte die Übelkeit bzw. das Erbrechen behandelt werden, um so eine bessere Resorption der zweiten Komponente, der Schmerzmittel zu erreichen.

Gegen die Nausea bieten sich Dopaminantagonisten wie Metoclopramid oder Domperidon an. Metoclopramid hat neben der Besserung der vegetativen Symptome noch eine antiphlogistische Komponente, die den Kopfschmerz selbst beeinflusst.

Tab. 3: Medikamentöse Therapie der Migräneattacke

| <u>Gruppe</u> | <u>Wirkstoff</u> |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSAR | Acetylsalicylsäure Ibuprofen Metamizol Naproxen Paracetamol |
| Mutterkornalkalodide (teilweise spezifische Migränetherapie) | Dihydroergotamin Ergotamintartrat |
| Triptane (hochspezifische Migränetherapie) | Almotriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan Sumatriptan Zolmitriptan |

Erfolgskriterium für eine erfolgreiche Behandlung einer Migräneattacke sind Freiheit von Kopfschmerzen nach 2 Stunden, über wenigstens 24 Stunden, nach Applikation des entsprechenden Präparates und eine reproduzierbare Wirkung bei 2 von 3 Migräneattacken.

Analgetika und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne wirksam (Diener und Limmroth, 2001)

Mutterkornalkaloide sind ebenfalls bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt (Tfelt-Hansen et al. 2000).

Die Triptane werden als die wirksamsten Mittel zur Akuttherapie beschrieben (s. 2.8.). Ihre Wirkung entfaltet sich zu jedem Zeitpunkt der Kopfschmerzphase, sie sollten aber am besten innerhalb der ersten 12 Stunden, jedoch nicht schon während der Auraphase appliziert werden. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit kommt es bei den Triptanen eher als bei anderen Migränemitteln zu dem Phänomen der „headache recurrence“.

2.6. NSAR

2.6.1. Acetylsalicylsäure

Die Wirksamkeit der ASS ist unbestritten. Am 10. August 1897 gelingt dem Bayer-Mitarbeiter Felix Hoffmann die Acetylierung der Salicylsäure mit Essigsäure. Hieraus gewinnt er die ASS in chemisch reiner und stabiler Form.

Acetylsalicylsäure und Salicylsäure wirken antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch. Zusätzlich zeigt Acetylsalicylsäure eine stark hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation.

ASS wird vor, während und nach der Resorption in ihren aktiven Metaboliten Salicylsäure umgewandelt (Fachinformation Aspirin® 2004).

Hauptmetaboliten der ASS sind neben der Salicylsäure das Glycinkonjugat der Salicylsäure, das Ether- und das Esterglukuronid der Salicylsäure sowie die durch Oxidation von Salicylsäure entstehende Gentisinsäure und deren Glycinkonjugat.

Die Resorption von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure erfolgt schnell und vollständig. Maximale Plasmaspiegel werden nach 10 – 20 Minuten erreicht. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, dass die rektale Resorption langsamer und unvollständiger verläuft.

Die Eliminationshalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt nur wenige Minuten, die Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure beträgt nach Einnahme einer Dosis von 500 mg ASS 2 h und nach Applikation von 1000 mg 4 h.

Die Plasmaeiweißbindung ist beim Menschen konzentrationsabhängig. In der Muttermilch, im Liquor und in der Synovialflüssigkeit wird Salicylsäure nach Einnahme von ASS gefunden.

Die Nebenwirkungen halten sich bei mäßiger Anwendung in Grenzen. Häufige unerwünschte Wirkungen sind Magen- und Darmbeschwerden. Seltener kommt es zu Magenblutungen und Ulcera.

2.6.2 Paracetamol

Paracetamol wurde erstmals 1873 (1878) von Harmin Northrop Morse synthetisiert, als er p-Nitrophenol mit Zinn in Eisessig reduzierte. Bis 1893 wurde Paracetamol nicht medizinisch verwendet. Nach dem 2. Weltkrieg wurde es bekannt, als es als ein Metabolit von Phenacetin identifiziert wurde. Ab 1956 war Paracetamol in Tablettenform erhältlich.

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Komponente.

Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt.

Nachgewiesen ist jedoch eine eindeutige Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese-Hemmung schwach ausgeprägt ist.

Paracetamol hemmt darüber hinaus den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Nach oraler Gabe wird Paracetamol schnell resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit ist dosisabhängig und liegt zwischen 70-90 % (Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 2004). Maximale Plasmaspiegel werden in Abhängigkeit von der Galenik nach 30 – 90 Minuten erreicht. Die Plasmaeiweißbindung ist gering.

Nach hepatischer Metabolisierung werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 4 % des aufgenommenen Paracetamols verlassen den Körper in unveränderter Form.

Die toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin und p-Aminophenol werden durch Glutathion und Cystein gebunden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 1,5 und 2,5 Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist sie verlängert.

Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer korreliert in etwa mit der Plasmakonzentration.

Paracetamol ist plazentagängig. Es ergaben sich bislang keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol und dem Auftreten von Fehlbildungen.

Nebenwirkungen bei Paracetamol sind insgesamt selten. Im Einzelnen kann es zu Hautrötungen, Quincke-Ödem, Dyspnoe, Nausea und Hypotonie kommen. Aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber führen insbesondere Wechselwirkungen mit Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin in ansonsten unschädlichen Dosierungen von Paracetamol zu Leberschäden. Gleiches gilt für Alkoholkonsum.

2.6.3 Ibuprofen

1953 wurde mit Ibuprofen ein neuer Wirkstoff zur ASS und zu Paracetamol entwickelt. Eine englische Forschergruppe suchte zu dieser Zeit nach Alternativen zu den damals gängigen Medikamenten für die Rheumatherapie.

1965 entwickelte Boots Ltd. den Wirkstoff Ibuprofen.

Ibuprofen wirkt analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch über die Prostaglandinsynthesehemmung.

Ibuprofen hemmt die ADP- und die Kollagen induzierte Plättchenaggregation.

Bei oraler Applikation wird Ibuprofen bereits im Magen und anschließend vollständig im Ileum resorbiert. Nach hepatischer Metabolisierung werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite hauptsächlich renal, aber auch biliär eliminiert (Fachinformation Ibuprofen-STADA ® 2004).

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 1,8 und 3,5 Stunden. Die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 99 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach 60 bis 120 Minuten erreicht.

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin, Phenytoin oder Lithiumpräparaten kann den Plasmaspiegel dieser Medikamente erhöhen.

Ibuprofen kann die Wirkung von ACE-Hemmern und Diuretika abschwächen.

Gefahr der Hyperkaliämie besteht bei gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika.

Bei der Anwendung von Ibuprofen muss insbesondere mit dem Auftreten von gastro-intestinalen Blutungen (Ulcera, Mucosadefekte) gerechnet werden. In Einzelfällen ist bei einer Langzeittherapie mit chronischen Leberschäden zu rechnen.

2.6.4 Naproxen

Naproxen wird ähnlich dem Ibuprofen bei oraler Applikation bereits im Magen und anschließend vollständig aus dem Dünndarm resorbiert.

Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb 1-2- Stunden erreicht. Die Plasmaeipweißbindung liegt bei etwa 99 %.

Naproxen ist plazentagängig.

Nach hepatischer Metabolisierung erfolgt die Elimination hauptsächlich renal.

(Fachinformation Naproxen-raiopharm® 2003)

2.7 Ergotamin

Ergotamin ist ein natürlich vorkommendes Mutterkornalkaloid mit α -adrenerger, überwiegend vasokonstriktorischer Wirkung auf venöse und arterielle Gefäße.

Die emetische Wirkung beruht auf einer Erregung zentraler dopaminerger Rezeptoren. Ebenso ist eine unselektive serotonerge Wirkung vorhanden (Silberstein 1997).

Ergotamintartrat wird nach oraler Gabe unvollständig und mit großen individuellen Unterschieden resorbiert.

Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht (Fachinformation Ergo-Kranit ® 2001).

Ergotamin unterliegt einem hohen First pass- Metabolismus mit einer relativen Bioverfügbarkeit von 1-3 %.

Über die pharmakologischen Wirkungen der Metaboliten liegen keine ausreichenden Daten vor.

Ca. 90 % der Metaboliten werden über die Galle ausgeschieden.

Die Halbwertszeit (HWZ) von unverändertem Ergotamin liegt bei 1,5 bis 2,5 Stunden. Die HWZ der Metaboliten ist u.U. beträchtlich länger.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Ergotamin sind Übelkeit und Erbrechen (Müller-Schweinitzer 1992).

Zu weiteren Nebenwirkungen zählen kurzfristige kardiale Entgleisungen i.S. einer Tachy- oder Bradykardie.

Die Behandlung mit Ergotamintartrat sollte sehr langen Migräneattacken und multiplen Wiederkehrkopfschmerzen vorbehalten bleiben.

Die häufige Einnahme von Ergotamin oder Dihydroergotamin kann zu einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz führen, oder sogar die Häufigkeit und Intensität der Migräneattacke verschlimmern !

Bei Dauertherapie können sehr schwere Durchblutungsstörungen in verschiedenen Organen auftreten, bis hin zum tödlichen Verlauf mit Myokardinfarkt.

2.8. Triptane

Grundlagenforschung führte zur Entwicklung von Sumatriptan, als Grundsubstanz für die weitere Entwicklung der Triptane.

Die Serotonin-5-HT_{1B/1D} Rezeptoragonisten (Tab.4.) sind spezifische Migränemedikamente, die beim Spannungskopfschmerz unwirksam sind.

Triptane blockieren durch einen selektiven präsynaptischen Wirkungsangriff die Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden. Die Entzündungsmediatoren Substanz P, Neurokinin A und VIP werden freigesetzt, wenn die trigeminovaskuläre Aktivität während der Initialphase der Migräneattacke erhöht ist. Folge der Freisetzung der Neuropeptide ist eine neurogene Entzündung. Triptane binden im Gegensatz zu den Mutterkornalkaloiden hochselektiv an die 5HT-_{1D} und 5HT-_{1B} Rezeptoren. Durch diese spezifische agonistische Wirksamkeit sind Triptane in der Lage, selektiv verschiedene neuronale und vaskuläre Effekte zu bewirken. Die pharmakologischen Effekte der Triptane erklären sich aus der für die Migräne wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen und machen gleichzeitig verständlich, warum sie bei anderen Schmerzformen unwirksam sind.

Zu den neuronalen Wirkungen der Triptane zählen die Blockierung der Freisetzung von vasoaktiven Entzündungsmediatoren und damit die Blockierung der neurogenen Entzündung und die Hemmung der trigeminovaskulären Aktivität.

Alle Triptane haben ihre Wirkung in großen Placebo-kontrollierten Studien belegt. Für Sumatriptan und Zolmitriptan gibt es Vergleichsstudien zu oraler ASS in Kombination mit MCP. In diesen Vergleichsstudien waren die Triptane nicht oder nur gering besser wirksam als ASS. Sumatriptan 6 mg s.c. war etwas besser wirksam als 1000 mg ASS i.v., hatte aber mehr Nebenwirkungen. Ergotamin war in Vergleichsstudien mit Sumatriptan und Eletriptan weniger wirksam. Triptane wirken im Gegensatz zu Ergotamintartrat zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke, d.h. sie müssen nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Attacke genommen werden. Sie wirken anders als Mutterkornalkaloide deutlich besser auf die typischen Begleiterscheinungen der Migräne durch Hemmung der für Übelkeit und Erbrechen verantwortlichen Projektionen zum Nucleus tractus solitarius.

Die zusätzliche Gabe von Antiemetika ist in der Regel nicht erforderlich.

Tab. 4: Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-HT-Agonisten (Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung, Diener, 2002)

| Substanz | Handelsname | Dosis | Kontra-Indikationen |
|--------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sumatriptan | Imigran® | 50, 100 mg p.o. 25 mg Supp 10, 20 mg Nasenspray 6 mg s.c. Autoinjektor | Hypertonie, KHK, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit der Beine, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren |
| Zolmitriptan | AscoTop® | 2,5 und 5 mg p.o. Schmelztablette/ Nasenspray | Siehe Sumatriptan |
| Naratriptan | Naramig® | 2,5 mg p.o. | Siehe Sumatriptan |
| Rizatriptan | Maxalt® | 10 mg p.o. Schmelztablette | Siehe Sumatriptan |
| Almotriptan | Almogran® | 12,5 mg p.o. | Siehe Sumatriptan |
| Eletriptan | Relpax® | 20, 40 mg p.o. | Siehe Sumatriptan |
| Frovatriptan | Allegro® | 2,5 mg p.o. | Siehe Sumatriptan |

Bei lange dauernden Migräneattacken können gegen Ende der pharmakologischen Wirkung eines Migränemittels die Migränekopfschmerzen wieder auftreten (headache recurrence). Recurrence wird definiert als eine Verschlechterung der Kopfschmerzintensität von Kopfschmerzfreiheit oder leichter Kopfschmerz auf mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen in einem Zeitraum von 2 bis 24 Stunden nach der ersten wirksamen Medikamenteneinnahme. Dieses Problem ist bei den Triptanen ausgeprägter als bei Ergotamintartrat oder bei ASS. Bei ca. 15 – 40 % der Patienten kommt es nach oraler Gabe von Triptanen zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wirksam ist.

Ist die erste Gabe eines Triptans unwirksam, dann ist es sinnlos in derselben Migräneattacke eine zweite Dosis zu applizieren.

Alle Triptane können wie Ergotamin bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz führen. Triptane sollten daher an nicht mehr als 10 Tagen im Monat eingesetzt werden. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen oder Schlaganfall wurden bei der Applikation von Sumatriptan in einer Häufigkeit von 1:1 000 000 beobachtet. Da der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Triptane gleich ist, ist bei den anderen Triptanen mit einer ähnlichen Inzidenz lebensbedrohlicher Nebenwirkungen zu rechnen.

Nebenwirkungen der Triptane sind Engegefühl in der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit.

Kontraindikationen für den Einsatz von Triptanen sind Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, arterielle Verschlusskrankheit der Beine, Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Leberschäden oder Niereninsuffizienz.

Die kürzeste Zeit (ca. 10 Minuten) bis zum Wirkungseintritt besteht für die s.c. Applikation von Sumatriptan. Rizatriptan und Eletriptan wirken nach oraler Applikation nach ca. 30 Minuten. Orales Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45 bis 60 Minuten. Die mittlere absolute

Bioverfügbarkeit von Zolmitriptan beträgt ca. 40 %. Der aktive Metabolit, der ebenfalls ein 5-HT_{1B/1D} Rezeptoragonist ist, erwies sich im Tiermodell als 2-6 mal wirksamer als Zolmitriptan (Fachinformation AscoTop® 2001) .

Naratriptan und Frovatriptan benötigen bis zu 4 Stunden bis zum Wirkungseintritt.

Der wichtigste Parameter für die Wirksamkeit der Triptane ist die Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden.

Am höchsten ist dieser Parameter bei der s.c. Applikation von Sumatriptan (70-80 %). Sumatriptan-Nasenspray ist ebenso wirksam wie Sumatriptan supp. (ca. 60 %). 25 mg Sumatriptan p.o. sind weniger wirksam als 50 und 100 mg. Niedrigere Dosierungen weisen aber auch weniger Nebenwirkungen auf. In der Leber wird Sumatriptan über Monoaminoxidase abgebaut. Der Hauptmetabolit ein Indolessigsäurederivat, wird als freie Säure im Urin ausgeschieden und zeigt keine Aktivität an 5-HT₁ oder 5-HT₂-Rezeptoren (Fachinformation Imigran® 1998).

Naratriptan (2,5 mg) und Frovatriptan (2,5 mg) sind weniger wirksam als Sumatriptan, zeigen aber weniger Nebenwirkungen und eine geringere Rate an wiederauftretenden Kopfschmerzen.

Eletriptan ist in einer Dosierung von 2x40 mg das effektivste orale Triptan, hat aber auch die meisten Nebenwirkungen. Die Häufigkeit des Wiederauftretens der Kopfschmerzen liegt bei den verschiedenen Triptanen zwischen 15 % und 40 %.

2.9. Thrombozyten, Serotonin und Migräne

Ein Zusammenhang zwischen der Thrombozytenfunktion und der Migränepathophysiologie wurde erstmalig 1978 von Hanington beschrieben. Hier wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Migräne eine Thrombozytenerkrankung sein könnte. (Hanington 1978, 1981)

Grundlage für diese Hypothese war die Erkenntnis, dass sich die Thrombozyten von Migränepatienten in verschiedenen Eigenschaften von denen Gesunder unterscheiden.

Riddle zeigte 1989, dass Thrombozyten von Migränepatienten über eine größere Anzahl von „dense bodies“ verfügen. Dense bodies enthalten u.a. Serotonin, Kalzium, ADP und ATP.

Die Thrombozytenhypothese geht davon aus, dass die Migräneattacke durch eine Freisetzung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) aus den Thrombozyten generiert wird. Die Folge ist eine Vasokonstriktion und damit Auslöser der neurologischen Symptome in der Aura-Phase. Durch schnellen Abbau des freigesetzten Serotonins entsteht ein 5-HT Defizit, das dann zu einer schmerzhaften Vasodilatation der großen Gefäße führt.

Außerdem zeigten Thrombozyten, die während oder innerhalb fünf Tage nach einer Migräneattacke untersucht wurden, eine verringerte Serotonin-Aufnahme (Malmgren et al. 1980).

Geaney et al. (1984) vermuteten als Ursache hierfür eine Verminderung der Serotonin-Transporter (Launay et al. 1992).

Thrombozyten sind neben der Mukosa des Gastrointestinaltrakts einer der Hauptspeicher von Serotonin und besitzen ca. 50 5-HT₂-Bindungsstellen.

Durch die Stimulation von 5-HT_{2A}-Rezeptoren wird die Aggregation von Thrombozyten gefördert.

Serotonin selbst ist ein schwacher Aggregationsauslöser (Baumgartner, 1968). Die Wirkung wird jedoch in Anwesenheit anderer Aggregationsauslöser wie ADP,

Kollagen, Thromboxan, Thrombin und Adrenalin deutlich potenziert (De Clerck, 1984).

Eine weitere Annahme für die Bedeutsamkeit der Thrombozyten im Rahmen der Migräne resultiert aus der Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmer.

Darüber hinaus variiert die Thrombozytenaktivität zwischen Migräneattacke und Migräneintervall.

Grotemeyer (1988) zeigte deutliche Unterschiede der Plättchenreaktivität vor, während und nach der Migräneattacke. Die Plättchenreaktivität war für alle untersuchten Migränepatienten mit einem Index von $1,37 \pm 0,30$ erhöht. Es fand sich zudem eine Zunahme der Plättchenreaktivität während der Migräneattacke.

In der Literatur gibt es zahlreiche Berichte zu veränderten Thrombozytenfunktionen im Zusammenhang mit der Migräne.

Aufgrund der teilweise widersprüchlichen Daten werden die Studien kontrovers diskutiert.

2.10. Einfluss von ASS, Ergotamin und Triptanen auf Thrombozyten

Die Acetylsalicylsäure hemmt in Thrombozyten und in Endothelzellen die Cyclooxygenase durch Acetylierung irreversibel.

Dieses Schlüsselenzym der Prostaglandinsynthese katalysiert die Umwandlung von Arachidonsäure zu Endoperoxiden, die dann weiter zu Thromboxan A_2 reagieren.

Auf der anderen Seite ist die Cyclooxygenase der Gefäßwand für die Synthese des Prostacyclins notwendig.

Die Aggregation wird von zwei antagonistischen Systemen gesteuert. Thromboxan fördert die Aggregation, Prostacyclin hemmt sie. Eine graphische Darstellung zeigt Abb. 1 .

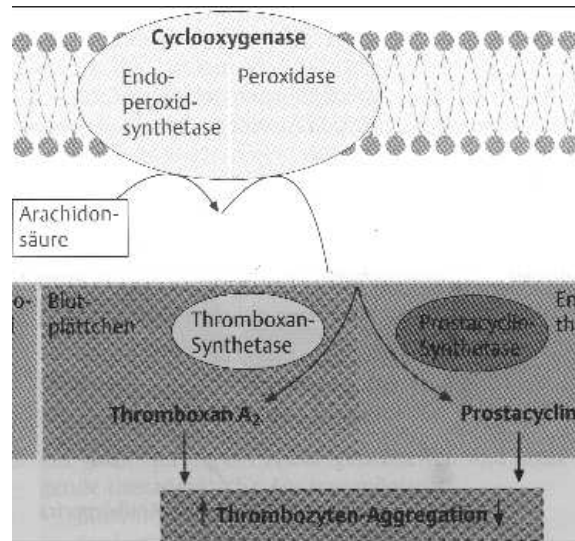


Abb.1. Steuerung der Thrombozytenaggregation (aus: Lüllmann, H 1999, S. 183)

Im Endothel wird die Cyclooxygenase schnell nachgebildet, so dass die Fähigkeit zur Prostacyclin-Bildung nur vorübergehend gestört ist. Die Thrombozyten sind dagegen nicht in der Lage Enzyme nachzusynthetisieren.

Der Ausfall der Thromboxansynthese dauert so lange, wie es der Lebensdauer der Plättchen entspricht, d.h. ca. 7-10 Tage.

Moderne Studien, die den Einfluss von Ergotamin auf die Thrombozyten untersuchen, fehlen.

Für Sumatriptan wurde bislang nur eine Studie veröffentlicht, die den Einfluss auf die Thrombozyten untersucht. Tozzi-Ciancarelli et al. (1995) zeigten in dieser Studie, dass Sumatriptan keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation hat.

Für die spezifischen Migränemedikamente fehlen bislang weitere moderne Studien, die den Einfluss dieser Arzneimittel auf die Eigenschaften der Thrombozyten- und Erythrozyten untersuchen.

2.11. Migräne und Schlaganfall

2.11.1. Migräne als Risikofaktor für einen Schlaganfall

Es wird schon lange vermutet, dass eine Assoziation zwischen Migräne und Schlaganfällen besteht.

Mittlerweile sind einige Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt worden.

Es gibt sechs große Studien, die Migräne als Risikofaktor für eine Insult sowohl für Frauen als auch für Männer untersuchen (Henrich und Horwitz 1989; Tzourio et al 1993; Carolei et al 1996; Merikangas et al. 1997; Sochurkova et al. 1999; Schwaag et al. 2001).

Carolei et al. (1996) zeigten in einer Multicenterstudie mit 308 Patienten im Alter zwischen 15 und 44 Jahren mit den Diagnosen ischämischer Insult oder TIA, dass die Häufigkeit der Migräne in der Fallgruppe mit 14,9 % höher war als in der Kontrollgruppe mit 9,1 %.

Als signifikanter Risikofaktor ist die Migräne nur bei Frauen im Alter unter 35 Jahren einzustufen.

Henrich und Horwitz (1989) zeigten , dass nur die Migräne mit Aura als signifikanter Risikofaktor zu werten ist. Es handelt sich hierbei um eine Monocenter Studie bei der 89 Patienten mit ischämischem Insult im Alter von 15 bis 65 Jahren untersucht wurden.

Als Kriterien für die Diagnose einer Migräne lagen die der Research Group on Headaches and Migraine of the World Federation of Neurology vor.

Die von der Teilnehmerzahl umfangreichste Studie lieferten Merikangas et al. In dieser Multicenterstudie mit 12.200 Teilnehmern war das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden signifikant erhöht, wenn gleichzeitig ein Migräneleiden vorlag (Merikangas et al. 1997).

Eine weitere umfangreiche Arbeit legten Sochurkova et al. vor.

2.389 Frauen und Männer, die ein erstes Insultereignis erlitten hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Hierzu zählten sowohl ischämische Insulte wie auch hämorrhagische.

Migräne wurde anhand der IHS-Kriterien diagnostiziert.

Es ergab sich ein Migräneanteil von 2 %, wovon auf die Männer ein Anteil von 1,1 % fiel. Auf die Frauen entfiel ein Anteil von 2,8 %.

Der Anteil der an Migräne mit Aura Leidenden von den gesamt an Migräne Leidenden lag bei 59 %. Migräne war häufiger bei Frauen, insbesondere bei Frauen mit hämorrhagischen Ereignissen (Sochurkova et al. 1999).

Die fünfte Studie stammt von Tzourio et al. (1993) . In dieser Multicenter Studie mit 212 Patienten mit ischämischem Insult wurden Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren eingeschlossen.

Die Diagnose Migräne wurde anhand der IHS Kriterien gestellt.

Es bestanden keine nennenswerten Unterschiede in der Häufigkeit der Migräne bei Fällen und Kontrollen. Eine signifikante Assoziation fand sich allerdings bei der Gruppe der Frauen unter 45 Jahren.

Schwaag et al. (2001) zeigten in einer Monocenterstudie mit einer Fallgruppe aus 160 Patienten mit erstem ischämischen Insult oder TIA im Alter bis zu 46 Jahren. Migränöse Infarkte wurden nicht eingeschlossen.

Den Fällen wurden 160 streng geschlechts- und alterskorrelierte Kontrollen zugeordnet. Die Diagnose einer Migräne wurde anhand der IHS Kriterien gestellt. Die Prävalenz für Migräne lag in mit 23,1 % in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 12,5 %.

Bei zwei weiteren Arbeiten (Chang et al. 1999; Tzourio et al. 1995) wurden nur Frauen im Alter unter 45 Jahren eingeschlossen.

Chang et al. (1999) zeigten, dass die Migräne bei den Fällen signifikant häufiger war.

Eine Korrelation bestand mit den Risikofaktoren orale Kontrazeption und Rauchen.

In die Multicenterstudie von Tzourio et al. (1995) wurden 72 Frauen mit ischämischem Insult eingeschlossen, denen 173 zufällig ausgesuchte Kontrollen zugeordnet wurden.

Auch hier zeigte sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Insult und Migräne.

Insgesamt zeigte sich in den vorliegenden Studien (Tab. 5) mehrfach ein Zusammenhang zwischen Migräne und ischämischen Schlaganfällen bei Frauen unter dem 45. Lebensjahr.

Tab. 5. Zusammenstellung der Studien zu der Frage nach einem Zusammenhang zwischen Migräne und Insult

(modifiziert nach : Schwaag, Evers 2002)

| | <u>Carolei</u> 1996 | <u>Chang</u> 1999 | <u>Henrich</u> 1989 | <u>Merikangas</u> 1997 |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Studien Form | Muticenter Fall-Kontrollstudie | Multicenter Fall-Kontrollstudie | Multicenter Fall-Kontrollstudie | Multicenter Fall-Kontrollstudie |
| Studien Umfang | Fälle: 308 Kontrollen: 591 | Fälle 291 Kontrollen: 736 | Fälle: 89 Kontrollen: 178 | 12.200 Männer Und Frauen |
| <u>Migräne Kriterien</u> | Keine Angabe | IHS 1998 ^{1.)} | Research Group in Headache and Migraine ^{2.)} | Selbstberichtet, vom Arzt gestellte Diagnose |
| <u>Migräne Häufigkeit in Gesamt gruppe</u> | Prävalenz höher bei Fällen mit 27,6 %, Kontrollen 11,9 % | Prävalenz höher bei Fällen | Prävalenz höher bei Fällen mit 19%, Kontrollen 11% | Lebenszeit prävalenz 9,1 % von 12.149 Teilnehmern |
| <u>Migränöser Infarkt</u> | Fälle ausgeschlossen, wenn Insult während Migräneattacke | Fälle eingeschlossen | Nicht berücksichtigt | Nicht berücksichtigt |
| <u>Assoziation von Migräne und Insult</u> | Nur bei Frauen mit ischämischem Insult unter 35 Jahren | Bezogen auf Fälle mit ischämischem Insult MoA ^{3.)} OR 3,0 KI 0,7-13,5 MmA ^{4.)} OR 2,6 KI 1,3-11,5 | Bezogen auf MoA ^{3.)} OR 1,3; KI 0,5-3,6 MmA: OR: 2,6; KI 1,1-6,6 | Signifikante Erhöhung Risk Ratio 1,5 |
| <u>Korrelation zu anderen Risikofaktoren</u> | Keine Angaben | Orale Kontrazeptiva, Hypertonie, Rauchen | Keine Korrelation | Keine Korrelation |

^{1.)}International Headache Society 1998 ^{2.)} Research Group on Headache and Migraine of the World Federation of Neurology, ^{3.)}Migräne ohne Aura, ^{4.)}Migräne mit Aura

Tab.5. Fortsetzung Zusammenstellung der Studien zu der Frage nach einem Zusammenhang zwischen Migräne und Insult

| | <u>Sochurkova 1999</u> | <u>Tzourio 1993</u> | <u>Tzourio 1995</u> | <u>Schwaag 2001</u> |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Studien Umfang</u> | 2.389 Frauen und Männer mit erstem ischämischen oder hämorrhagischen Insult/TIA | Fälle: 212 Frauen und Männer mit ischämischen Insult jeden Alters Kontrollen: 212 gematcht nach Geschlecht Alter +/- 5 Jahre, arterielle Hypertonie | Fälle: 72 Frauen mit schämischem Insult im Alter unter 45 Jahren Kontrollen: 173 gematcht nach Geschlecht | Fälle: 160 Frauen und Männer mit erstem ischämischen Insult/TIA im Alter von 15-45 Jahren Kontrolle: 160 gematcht nach Geschlecht, Alter +/- 1 Jahr |
| <u>Studienform</u> | Multicenter | Multicenter Case-control | Multicenter Case-control | Monocenter Case-control |
| <u>Migränöser Infarkt</u> | Diagnose nach IHS, 12 Fälle eingeschlossen | Keine Angabe | Nach IHS, keine migänösen Infarkte bei Fällen | Fälle ausgeschlossen |
| <u>Migränekriterien</u> | IHS ^{1.)} | IHS ^{1.)} | IHS ^{1.)} | IHS ^{1.)} |
| <u>Migräne- häufigkeit in Gesamt gruppe</u> | bei Fällen (bezogen auf ischämische Insulte zwischen 1,4 - 1,9 %) | Keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz (Fälle 19,3 %, Kontrollen 16,0 %), OR 1,3, KI 0,8- 2,3 | Prävalenz höher bei Fällen mit 60 %, Kontrollen 30 % OR 3,5 KI 1,8-6,4 | Prävalenz höher bei Fällen mit 23,1 %, Kontrollen 12, 5 OR 2,1 KI 1,2-3,8 |
| <u>Korrelation zu anderen Risikofaktoren</u> | Keine Korrelation | Rauchen | Orale Kontrazeption, Rauchen | Keine Korrelation |
| <u>Assoziation von Migräne und Insult</u> | Prävalenz bei Frauen, insbesondere mit hämorrhagischem Insult höher | Nur bei Frauen unter 45 Jahren OR 4,3 KI 1,2-16,3 | Bezogen auf MoA OR 3,0, KI 1,5-5,8 MmA OR 6,2 KI 2,1-18,0 | Generell erhöht, signifikant bei Frauen unter 45 Jahren OR 2,7; KI 1,5-5,8 und bei Frauen und Männern unter 35 Jahren OR 3,3; KI 1,3-8,0 |

1.)International Headache Society 1998 2) Research Group on Headache and Migraine of the World Federation of Neurology, 3.)Migräne ohne Aura, 4.)Migräne mit Aura

2.11.2. Der migränöse Infarkt

Nach der Definition der International Headache Society ist der migränöse Infarkt beschrieben als eines oder mehrere Aurasymptome verbunden mit einer in der zerebralen Bildgebung nachgewiesenen relevanten ischämischen Läsion.

Danach gelten die folgenden diagnostischen Kriterien:

- Frühere Attacken erfüllen die Kriterien für eine Migräne mit Aura.
- Die aktuelle Attacke verläuft wie frühere Attacken, allerdings hält eines oder mehrere Aurasymptome länger als 60 Minuten an.
- Die zerebrale Bildgebung zeigt eine ischämische Läsion in einem relevanten Hirnareal.
- Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen.

Demnach ist die Migräne mit Aura Voraussetzung für den migränösen Infarkt.

Diese strenge Definition wurde von einigen Autoren in Bezug auf die Kriterien der IHS von 1988 (Headache Classification Committee 1988) bezweifelt.

Narbone et al. (1996) gehen davon aus, dass einige migränöse Infarkte nicht erfasst werden.

Ebinger et al. (1999) geben zu bedenken, dass die Kriterien bei der Diagnose migränöser Infarkte bei Kindern zu streng gewählt sind.

In der neuen IHS Klassifikation sind unter Beibehaltung der bereits ursprünglich vorhandenen Komplikationstypen „Status migraenosus“ und „migränöser Infarkt“ drei neue Komplikationstypen aufgenommen worden:

- chronische Migräne
- zerebrale Krampfanfälle die durch eine Migräne getriggert sind
- und
- die persistierende Aura ohne Hirninfarkt

Nach der Definition der IHS handelt es sich bei letzterer um Aurasymptome, die länger als 2 Wochen anhalten, ohne dass ein radiologischer Nachweis eines Hirninfarktes gelingt.

Unabhängig davon gilt die Migräne als eine der seltenen Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall (siehe 2.11.1)

In einer kontrovers diskutierten Studie zeigten Kruit et al. (2004), dass bei einigen Migränepatienten in der Kernspintomographie klinisch stumme ischämische Läsionen und Veränderungen in der weißen Substanz festgestellt werden konnten. Bei keinem der Patienten oder Kontrollen ergab sich in der Vorgeschichte ein Schlaganfall. Im Kleinhirn fanden sich bei den Migränepatienten signifikant häufiger klinisch stumme Infarkte als bei den Kontrollen (5,4 % vs. 0,7%). Bei den untersuchten Migränepatientinnen ergab sich ein erhöhtes Risiko für Läsionen der weißen Substanz.

2.11.3. Schlaganfall durch Migränemedikamente

Bis zur Einführung der Triptane standen als spezifische Migränemedikamente nur Ergotamin und Dihydroergotamin zur Verfügung. Vor dem Hintergrund des breiten Nebenwirkungsspektrums ist zunehmend umstritten, ob es überhaupt noch eine Indikation für den Einsatz von ergotaminhaltigen Präparaten zur Behandlung der akuten Migräneattacke gibt.

Ergotaminpräparate zählen zu den ältesten spezifischen Migränemedikamente und dennoch gibt es nur sehr wenige Studien, die die Wirksamkeit nachweisen (Dahlöf 1993).

Le Jeune et al. (1999) beschrieben, dass Ergotamintartrat signifikant schlechter wirksam war als Acetylsalicylsäure plus Metoclopramid.

Zudem führt der dauernde Gebrauch von Ergotamin zu einer Abhängigkeit und zu einem Dauerkopfschmerz. Nach Evers et al. (1999a) kann auch eine Einnahmefrequenz von unter 30 Tagen zu einem Dauerkopfschmerz führen.

Zu den weiteren Nebenwirkungen von Ergotamin zählen sowohl neuropathische (Husstedt et al. 1989) als auch angiopathische Veränderungen, dabei finden sich die angiopathischen Veränderungen sowohl auf mikro- als auch auf makroangiopathischer Ebene.

Barenbrock et al. (1996) beschreiben, dass Ergotaminmissbrauch zu einer eingeschränkten Distensibilität der großen Gefäße führen kann und somit die Entstehung einer arteriellen Hypertonie fördert.

Rosenkranz et al. (1997) fassen in einem Artikel alle relevanten publizierten Nebenwirkungen von Ergotalkaloiden zusammen. Dazu zählen Ischämien der unteren und oberen Extremität, Vasospasmen der A. carotis interna, Myokardinfarkte, Nierenarterienspasmus, Ischämien der Mesenterialgefäße, Gangrän und Nekrosen, retinale Ischämien und perianale Ulcerationen.

Die Ausgangssubstanz der Triptane, das in dieser Studie verwendete Sumatriptan, hat selbst vasokonstriktive Eigenschaften und kann nach einer Fallbeschreibung von Meschia et al. (1998) auch bei Patienten mit Durchblutungsstörungen des Gehirns oder entsprechenden Risikofaktoren einen Schlaganfall auslösen.

Vijayan et al. (2000) vermuten in einer Fallbeschreibung eine aufgetretene spinale Ischämie als Folge der Einnahme von Zolmitriptan. Die Autoren beschreiben in diesem Fall eine 50jährige Frau, die an vier aufeinanderfolgenden Tagen wegen Migräne Zolmitriptan einnahm und 3 Stunden nach der letzten Einnahme ein Taubheitsgefühl am rechten Fuß, sowie eine Hypopathie der rechten Körperseite und eine Blasenstörung entwickelte. Motorische Ausfälle bestanden nicht. In der neurologischen Untersuchung fand sich eine ausgefallene Schmerz- und Temperaturempfindung auf der rechten Körperseite distal ab Th9.

In einem weiteren Fall berichten Jayamaha et al. (1995) über einen 39-jährigen Mann mit schweren Migräneattacken, die nur auf Sumatriptan ansprachen. 5 Tage vor der stationären Aufnahme entwickelte der Patient eine typische Migräneattacke mit Aura. Er behandelte mit 100 mg Sumatriptan oral. Am nächsten Morgen entwickelte er eine Dysarthrie. Im weiteren Verlauf kam es zu einem Atem- und Kreislaufstillstand. Der Patient verstarb. In der neuropathologischen Untersuchung zeigte sich eine große links-cerebelläre Ischämie mit Hydrocephalus occlusus. Die Autoren vermuteten daher einen Zusammenhang zwischen den vasokonstriktiven Nebenwirkungen von Sumatriptan und den Symptomen des Patienten.

Bei den beschriebenen Fällen muss kritisch angemerkt werden, dass sowohl initial als auch im Verlauf differentialdiagnostisch andere Erkrankungen in Betracht kommen und ein Zusammenhang zu dem Triptangebrauch in keinem Fall gesichert ist.

Eine häufig berichtete Nebenwirkung bei Triptangebrauch ist ein Engegefühl in der Brust. Diese Beobachtung führte zu einer Reihe von Studien, die den Einfluss der spezifischen Migränemedikamente auf die Koronargefäße untersuchten.

In einem Vergleich der konstriktiven Effekte von Dihydroergotamin, Naratriptan und Sumatriptan (Valentin JP, 1998) an isolierten Koronararterien des Kaninchens zeigte sich, dass Dihydroergotamin stärker als Naratriptan und Naratriptan stärker als Sumatriptan die Koronararterien kontrahiert.

In einer anderen Studie (MaassenVanDenBrink, 2000) konnte gezeigt werden, dass die vasokonstriktiven Eigenschaften der Triptane an Dura- und Hirnarterien in-vivo und in-vitro deutlich stärker ausgeprägt sind als an den Koronargefäßen.

In einer von Dahlöf et al. (1998) publizierten Studie kommen die Autoren jedoch zu dem Schluss, dass bei einem überwiegenden Teil der Migränepatienten das Engegefühl in der Brust nicht durch eine Kontraktion der Koronararterien bedingt ist, sondern dass Migränepatienten wahrscheinlich eine niedrigere Schwelle für Schmerzstimuli innerhalb ihrer Gefäßwände oder im Bereich der glatten Muskulatur haben.

Anhand eines großen Patientenkollektivs konnte in einer neueren Arbeit (Hall et al. 2004) gezeigt werden, dass die Behandlung der Migräne durch Triptane das Risiko eines Schlaganfalls nicht erhöht.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt eine Arbeit von Velentgas et al. (2004).

Ungeachtet dieser Studien bleiben alle Triptane bei Vorliegen von vaskulären Risikofaktoren oder Schlaganfall kontraindiziert.

3. Methodik

3.1. Beschreibung der Probanden (Untersuchungsteilnehmer)

Die Probanden sollten folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. Alter zwischen 20 und 40 Jahren
2. Körperliche Gesundheit: Gefragt wurde nach akuten Infektionen und chronischen Erkrankungen, insbesondere nach Ulkusleiden, Gefäßkrankheiten, Asthma bronchiale, kardialen Erkrankungen und Medikamentenallergien
3. Keine Begleitmedikation während der Studiendauer einschl. Einnahme von Hormonpräparaten
4. Nichtraucher
5. Keine neurologische oder psychiatrische Erkrankung

Es sind 20 freiwillige Teilnehmer, die die o.g. Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen worden (n = 20).

Die Probanden erhielten nach ausführlicher Anamnese und Aufklärung eine Einverständniserklärung, in der sie mit Ihrer Unterschrift das Vorliegen der o.g. Einschlusskriterien bestätigten und ihre Bereitschaft zur Mitarbeit an der Studie bekräftigten.

Von der Ehtikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms Universität Münster wurden keine rechtlichen oder ethischen Bedenken geäußert.

3.2. Versuchsablauf

Die Untersuchung jedes Teilnehmers fand an insgesamt 5 Tagen statt. Zwischen den Einzelterminen der Versuchstage lag wenigstens ein Tag Pause. Die Probanden wurden immer zur gleichen Tageszeit einbestellt. Zwischen dem Eintreffen der Probanden im Labor und der ersten Blutentnahme lag eine halbstündige Ruhepause. Hierauf folgte die Blutentnahme:

Der Ablauf der Blutentnahme war standardisiert: Die einzelnen Blutentnahmen wurden mit einer Butterfly 21 G (VENOFIX, Durchmesser 0,6 mm, ohne Adapter) aus einer Cubitalvene durchgeführt. Dabei wurde direkt vor der Entnahme die Vene maximal 15 Sekunden gestaut, der Stau direkt nach erfolgreicher Punktion wieder gelöst.

Danach wurden mit einem Spritzenkolben 2 ml Blut entnommen und verworfen. In vorgefertigte Spritzen, von denen die eine 1 ml EDTA Lösung und die andere 1 ml Formalin-EDTA Gemisch enthielt, wurden anschließend je 0,3 ml Blut abgenommen. Das Blut wurde mit den Lösungen geschwenkt.

Danach wurden über eine Multadapter zwei Serum-Monovetten (Sarstaedt-Monovetten ®) gefüllt.

Nach Entfernung der Butterfly erhielten die Probanden in zufälliger Reihenfolge eines der folgenden Medikamente ohne Kenntnis des Präparates.

- Aspirin® 1000 mg p.o.
- Imigran ®100 mg p.o.
- AscoTop ® 2,5 mg p.o.
- Ergo-Kranit mono ® 2 mg
- Placebo (Gelantine Kapsel mit Glucose)

Die Einnahme erfolgte mit 100 ml Trinkwasser.

Nach Medikamenteneinnahme mussten die Probanden eine zweistündige Ruhepause einlegen. Während dieser Zeit durfte keine Nahrungsaufnahme oder körperliche Anstrengung erfolgen.

Danach erfolgte erneut die Blutentnahme, wie oben beschrieben.

3.3 Labormethoden

3.3.1 Plättchenreaktivität

Der venöse Mikroembolieindex dient als dimensionsloses Maß für die Bestimmung der Plättchenreaktivität. Das Prinzip wurde von Wu und Hoak (1974) eingeführt und später von Grottemeyer et al. (1988) modifiziert und wie folgt durchgeführt:

Das Blut wurde direkt aus der Vene über eine R-21 Butterfly in eine mit jeweils 1000 µl [11,7 mmol Na-EDTA (und 1 % Formalin) in 1/15 mmol/l Na-K-Hydrogenphosphat, pH 7,4] vorelegte 2 ml-Spritze eingebracht.

Im Labor wurde die Probe in eine Eppendorf-Hütchen umgefüllt, und nach Abnahme von 20 µl zur Bestimmung der Erythrozytenzahl wurden die Proben mit 52g 20 Minuten zentrifugiert. Dabei sinken die Thrombozytenaggregate und Erythrozyten zu Boden, während die nicht aggregierten Thrombozyten im Überstand verbleiben. Aus dem Überstand werden 100 µl abpipettiert und mit 10 ml Cellent versetzt. Anschließend wird die Thrombozytenzahl in jeweils 2 Messdurchläufen aus beiden Proben bestimmt.

Der Index ergibt sich dann aus der höchsten Thrombozytenzahl in EDTA Formalin und der niedrigsten in EDTA. Die Erythrozytenzahl geht in den Index umgekehrt proportional ein, um den Abnahmefehler zu relativieren.

Grottemeyer (1988) zeigte, dass bis zu einem Abnahmefehler von 20 % die Ergebnisse unbeeinflusst blieben. Zur Berechnung wurden daher nur Werte mit einem Abnahmefehler < 20 % akzeptiert.

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$PR = \frac{\text{Thrombozyten in EDTA} \times \text{Erythrozyten in Formalin-EDTA}}{\text{Thrombozyten in Formalin-EDTA} \times \text{Erythrozyten in EDTA}}$$

3.3.2. Bestimmung der Erythrozytenparameter

Aus der EDTA-Monovette werden 20 µl entnommen. Zur Bestimmung der Parameter diese 20 µl mit 10 ml Cellent verdünnt (Sysmex® Auto-Dilutor AD 206, Autodilutoreinstellung: WBC). Dieser Ansatz wird geschwenkt, um anschließend noch einmal 100 µl daraus zu entnehmen und wiederum mit 10 ml Cellent zu verdünnen (Autodilutoreinstellung: RBC). Aus diesem erneut verdünnten Ansatz wird durch den Sysmex®-Mikrozellcounter die Erythrozytenzahl bestimmt.

Bestimmung der Erythrozytenaggregation

Die Erythrozytenaggregation wird mit einem gewöhnlichen Aggregometer bestimmt (hier: Erythrozytenaggregator MA 1, Fa. Myrenne) nach der Methode von Kiesewetter et al. 1982 .

Für diese Analyse werden aus der bei 3000 U/min 10 Minuten zentrifugierten 10 ml EDTA-Monovette Plasmaüberstand und Sediment im Verhältnis 3:2 abpipettiert und in ein Eppendorfgefäß gegeben.

Eine Glaskammer auf die 20 µl aus dem Eppendorfgefäß pipettiert wurden, wird von einem Lichtsignal durchstrahlt.

Das Blut auf der Glasscheibe wird mit konstanter Geschwindigkeit beschleunigt und dann abrupt abgebremst. Je mehr Erythrozyten durch das plötzliche Abbremsen der Glasscheibe aggregieren, umso mehr lichtdurchlässige Felder entstehen. Die Messung der Aggregation erfolgt photometrisch im Infrarotbereich (900 nm).

3.3.3. Materialien

Die in den Punkten 3.3.3.1 bis 3.3.3.3 genannten Geräte, Materialien und Chemikalien wurden im Rahmen dieser Arbeit zur Bestimmung der einzelnen Laborparameter verwendet.

3.3.3.1. Geräte

Sysmex Platelet Counter Pl 100

Sysmex Plateletcentrifuge PC 800

Sysmex Autodilutor AD 260

Sysmex Mikrocellcounter F 500

Myrenne Aggregometer MA 1

Zentrifuge

3.3.3.2. Versuchsmaterialien

21 G- Butterfly (Braun®)

2 ml Einmalspritzen

10 ml EDTA Monovetten (Sarstedt®)

Reagenz- und Zentrifugenröhrchen (Sarstedt®)

Mikroliterpipetten

Pipettenspitzen (Eppendorf®)

Eppendorfhütchen (Eppendorf®)

3.3.3.3 Chemikalien

1/15 mol Phosphatpuffer pH 7,4 + 11,7 mol Na-EDTA

1/15 mol Phosphatpuffer pH 7,4 + 11,7 mmol Na-EDTA+Formaldehyd (36 %)

Cellent:

- NaCl 6,38 g/l
- Na-Tetraborat 0,2 g/l
- Borsäure 1 g/l
- EDTA-2K 0,2 g/l

3.4. Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen erfolgten mittels SPSS 9.0. Es wurden mit Hilfe dieses Programms sowohl deskriptive als auch analytische Untersuchungen durchgeführt.

Zur deskriptiven Statistik gehörte die Ermittlung der Minima und Maxima, der arithmetischen Mittelwerte und der Standardabweichung.

Als Test auf signifikante Unterschiede der Plättchenreaktivität und Erythrozytenaggregation vor und nach Verumeinnahme wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewandt.

Für den Vergleich der Basiswerte der verwendeten Medikamente wurde als weiterer nichtparametrischer Test der Kruskal-Wallis Test angewandt.

Der p-Wert wurde mit $p < 0,05$ gewählt.

4. Ergebnisse

Zunächst werden die deskriptiven Ergebnisse der Untersuchung der Probanden dieser Arbeit vorgestellt.

4.1. Beschreibung der Probanden

Von den 20 Probanden, die endgültig in diese Studie aufgenommen wurden, waren 13 Probanden (65 %) männlichen und 7 Probanden (35 %) weiblichen Geschlechts.

Die Altersverteilung hatte einen Mittelwert von 26,9 Jahren mit einem Minimum von 22 Jahren und einem Maximum von 37 Jahren, die Standardabweichung betrug 3,0.

Alle Probanden erfüllten die unter 3.1. beschriebenen Kriterien.

4.2. Plättchenreaktivität

Tab. 6: Plättchenreaktivität vor und 2 Stunden nach der Einnahme der in dieser Studie verwendeten Medikamente. Signifikanzberechnung nach dem Wilcoxon-Test.

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung | Signifikanz |
|---------------------------------------|----------|----------------|----------------|-------------------|---------------------------|--------------------|
| Placebo <i>vorher</i> | 19 | 0,90 | 1,91 | 1,30 | 0,24 | ns (p = 0,840) |
| Placebo <i>nachher</i> | 19 | 0,74 | 2,41 | 1,32 | 0,34 | |
| ASS <i>vorher</i> | 20 | 0,76 | 2,50 | 1,34 | 0,35 | p = 0,040 |
| ASS <i>nachher</i> | 20 | 0,68 | 2,38 | 1,23 | 0,35 | |
| Ergotamin <i>vorher</i> | 18 | 1,07 | 1,65 | 1,26 | 0,16 | p = 0,022 |
| Ergotamin <i>nachher</i> | 19 | 0,76 | 2,38 | 1,36 | 0,30 | |
| Sumatriptan <i>vorher</i> | 14 | 1,08 | 2,23 | 1,34 | 0,29 | ns (p = 0,158) |
| Sumatriptan <i>nachher</i> | 15 | 0,63 | 1,72 | 1,31 | 0,26 | |
| Zolmitriptan <i>vorher</i> | 16 | 0,87 | 1,80 | 1,28 | 0,22 | ns (p = 0,950) |
| Zolmitriptan <i>nachher</i> | 15 | 1,05 | 1,77 | 1,29 | 0,20 | |

*) ns = nicht signifikant

Tab. 6 zeigt die Plättchenreaktivität vor und zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme. Vergleicht man die Ausgangswerte der einzelnen Probanden vor Medikamenteneinnahme, so sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Ebenso konnte 2 Stunden nach Placeboeinnahme kein signifikanter Unterschied in der Plättchenreaktivität festgestellt werden.

2 Stunden nach Einnahme von 1000 mg Acetylsalicylsäure zeigte sich eine signifikante ($p = 0,04$) Abnahme der Plättchenreaktivität gegenüber der Nüchternprobe.

Im Gegensatz dazu konnte nach Einnahme von 2 mg Ergo-Kranit ® ein signifikanter ($p = 0,022$) Anstieg der Reaktivität festgestellt werden.

Sumatriptan und Zolmitriptan führten zu keiner signifikanten Änderung der Plättchenreaktivität.

4.3. Erythrozytenaggregation

Tab.7: Erythrozytenaggregation vor und 2 Stunden nach der Einnahme der in dieser Studie verwendeten Medikamente. Signifikanzberechnung nach dem Wilcoxon-Test.

| | <u>N</u> | <u>Minimum</u> | <u>Maximum</u> | <u>Mittelwert</u> | <u>Standardabweichung</u> | <u>Signifikanz</u> |
|---------------------------------------|----------|----------------|----------------|-------------------|---------------------------|--------------------|
| Placebo <i>vorher</i> | 8 | 15,60 | 33,20 | 26,7 | 5,2 | ns (p= 0,310) |
| Placebo <i>nachher</i> | 8 | 26,20 | 34,90 | 29,1 | 3,4 | |
| ASS <i>vorher</i> | 10 | 17,50 | 44,30 | 28,2 | 7,8 | ns (p = 0,093) |
| ASS <i>nachher</i> | 10 | 18,20 | 34,60 | 25,7 | 5,0 | |
| Ergotamin <i>vorher</i> | 8 | 23,70 | 41,20 | 32,6 | 6,6 | ns (p = 0,889) |
| Ergotamin <i>nachher</i> | 8 | 21,20 | 45,80 | 31,4 | 9,5 | |
| Sumatriptan <i>vorher</i> | 4 | 15,00 | 38,70 | 26,5 | 9,7 | ns (p = 0,273) |
| Sumatriptan <i>nachher</i> | 4 | 15,20 | 43,80 | 28,1 | 12,0 | |
| Zolmitriptan <i>vorher</i> | 4 | 23,10 | 39,60 | 30,0 | 8,0 | ns (p = 0,465) |
| Zolmitriptan <i>nachher</i> | 4 | 20,90 | 47,80 | 32,1 | 11,6 | |

*) ns = nicht signifikant

Tab. 7 zeigt die Erythrozytenaggregation vor und zwei Stunden nach Einnahme der in dieser Studie verwendeten Medikamente. Auch hier zeigte sich im Vergleich der Basiswerte der Probanden vor Medikamenteneinnahme kein signifikanter Unterschied.

Zwei Stunden nach Einnahme ließ sich bei keiner der verwendeten Präparate eine signifikante Änderung der Erythrozytenaggregation feststellen.

Lediglich nach Einnahme von 1000 mg Acetylsalicylsäure ließ sich ein Trend hinsichtlich der Abnahme der Aggregation (p = 0,093) erkennen.

4.4. Unerwünschte Wirkungen nach der Medikation

Insgesamt zeigten sich nur milde Nebenwirkungen v.a in Form von leichter Übelkeit nach Einnahme von Ergotamin. Nach der Einnahme von Sumatriptan klagten 2 Probanden im Verlauf über ein retrosternales Druckgefühl, welches nicht belastungsabhängig war, sondern sich in Ruhe entwickelte. Eine Ausstrahlung oder Dyspnoe beschrieben die Probanden nicht.

Nach Einnahme von Acetylsalicylsäure, Zolmitriptan und Placebo wurden keine Beschwerden angegeben.

Diese Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit den in der Literatur beschriebenen Angaben über Nebenwirkungen überein, wobei hier kritisch angemerkt werden muss, dass unser untersuchtes Kollektiv für eine Aussage hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen zu klein ist.

Ferrari et al. (2001) fanden anhand einer Metaanalyse von 53 grossen Studien für die oralen Triptane Nebenwirkungen bei 13 % der Patienten, Nebenwirkungen im Bereich des zentralen Nervensystems bei 6 % und ein Druckgefühl im Bereich der Brust bei 1,9 %.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

Die hier vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkungen selektiver und unselektiver Serotoninagonisten, sowie der Acetylsalicylsäure auf die Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation.

Der Index der Plättchenreaktivität galt dabei als Maß für die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten.

Veränderung der Plättchenreaktivität

1. Zwei Stunden nach der oralen Applikation von 1000 mg Acetylsalicylsäure zeigte sich eine signifikant verminderte Plättchenreaktivität ($p = 0,04$).
2. Zwei Stunden nach der oralen Applikation von 2 mg Ergotamin zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Plättchenreaktivität ($p=0,022$).
3. Die übrigen Substanzen (Sumatriptan, Zolmitriptan, Placebo) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Thrombozytenreaktivität.

Veränderung der Erythrozytenaggregation

1. Unter Placebo, Ergotamin, Sumatriptan und Zolmitriptan zeigte sich zwei Stunden nach der oralen Applikation keine signifikante Änderung der Erythrozytenaggregation.
2. Nach Einnahme von 1000 mg ASS zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend zur Abnahme der Erythrozytenaggregation.

5.2. Vergleich mit der Literatur

Die Pathogenese der Migräne ist bis heute in ihren Details letztlich ungeklärt. Die zu beobachtende Beteiligung kraniieller Blutgefäße und die Alteration des Serotoninstoffwechsels waren Ausgangspunkte von humoral-vaskulären bzw. neurogenen Entstehungstheorien (Humphrey 1991, Göbel 1992). Bei Patienten mit Migräne sind Veränderungen des Serotoninstoffwechsels und der Thrombozytenfunktion, insbesondere des Serotonin-Aufnahmemechanismus bekannt. Die Beschreibung einer erhöhten Thrombozytenaggregation führte zu der Hypothese, dass die Migräne eine primäre Thrombozyten-Dysfunktion sei (Hannigton et al. 1981).

Darüber hinaus variiert die Thrombozytenaktivität zwischen Migräneattacke und Migräneintervall.

Grotemeyer (1988) zeigte Unterschiede der Plättchenreaktivität vor, während und nach der Migräneattacke mit einem deutlichen Anstieg der Plättchenreaktivität während der Attacke.

Da serotonerge Neurone (Graf und Pletscher 1979, Pletscher und Laubscher 1980, Pletscher et al. 1984) und Thrombozyten pharmakologische Gemeinsamkeiten haben, waren die leicht verfügbaren Thrombozyten immer Gegenstand der Migräneforschung.

Seit der Einführung der ergotaminhaltigen Medikamente zur Behandlung der akuten Migräneattacke sowie später mit der Einführung der Triptane wurde diskutiert, dass diese Arzneimittel selbst vaskuläre Effekte auslösen können, mit der Folge eines Schlaganfalls, Herzinfarktes oder Darmgangrän.

Schwerwiegende Komplikationen unter der Therapie mit Ergotamin wurden bereits in einzelnen Fallbeschreibungen und Studien zuvor beschrieben (Meyler 1996, Tfelt-Hansen et al. 2000).

Neben den rezeptorvermittelten Effekten von Ergotalkaloiden und Triptanen auf die Gefäße (Barenbrock 1996, Tfelt-Hansen 1986), werden darüber hinaus andere Mechanismen diskutiert, die das Risiko eines ischämischen Ereignisses nach

Einnahme dieser Medikamente erhöhen. Einer dieser Faktoren ist die erhöhte Aggregationsneigung der Thrombozyten und Erythrozyten.

Einer der Ausgangspunkte für die vorliegende Arbeit war die Beschreibung der Erhöhung der Thrombozytenaggregation durch Ergotamin (Barthel und Markwardt 1974). Für Sumatriptan wurde bislang nur eine Studie veröffentlicht, die den Einfluss auf die Thrombozyten untersucht. Tozzi-Ciancarelli et al.(1995) zeigten in dieser Studie, dass Sumatriptan keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation hat.

Für die spezifischen Migränemedikamente fehlen bislang weitere moderne Studien, die den Einfluss dieser Arzneimittel auf die Eigenschaften der Thrombozyten- und Erythrozyten untersuchen.

Wichtigstes Ergebnis dieser Studie ist, dass die spezifischen Migränemedikamente Sumatriptan und Zolmitriptan keinen Anstieg der Thrombozytenreaktivität bewirken, im Gegensatz zu Ergotamin, welches einen Anstieg der Plättchenreaktivität induziert.

Der beobachtete Unterschied zwischen Ergotamin und den Triptanen ist dabei wahrscheinlich auf die unterschiedliche Rezeptoraffinität der Medikamente zurückzuführen.

Die Pharmakologie der Mutterkornalkaloide ist aufgrund der Interferenz mit verschiedenen Rezeptoren und zellulären Mechanismen außerordentlich komplex. Ergotamin und Dihydroergotamin binden an Serotonin-, Dopamin- und Noradrenalin-Rezeptoren (Tfelt-Hansen et al. 2000). Diese Eigenschaften an 5 HT-Rezeptoren und die Affinität zu α_1 -, α_2 - und β - Adrenorezeptoren wurde bereits von Silberstein (1997) beschrieben.

Thrombozyten besitzen ca. 100 - 400 α_2 -Rezeptoren (Grottemeyer 1988). Epinephrin wirkt über diese Rezeptoren als schwacher Aggregationsauslöser.

Vermutlich wirken die Ergotamin-Präparate über diesen Mechanismus auf die Plättchenaggregation.

Triptane hingegen haben keinen Einfluss auf die Thrombozytenrezeptoren, da die Blutplättchen keine 5HT_{1B/1D} Rezeptoren auf ihrer Oberfläche besitzen (de Keyser et al. 1993, Peroutka 1994).

Serotonin selbst ist ein schwacher Aggregationsauslöser (Baumgartner und Born 1968), der die Wirkungen von anderen aber deutlich potenziert (De Clerck 1984).

Sanderson et al. (1996) konnten den Effekt der durch Serotonin und Adrenalin induzierten Plättchenaggregation reproduzieren. Der genaue Mechanismus ist jedoch weiterhin unklar. Qi et al. (1996) zeigten auf der anderen Seite, dass die 5-HT-Rezeptor Antagonisten (Ketanserin, MCI-9042 und der Metabolit M-1) in der Lage sind, die Plättchenaggregation zu inhibieren.

Die 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} Rezeptoren dienen als Autorezeptor an den 5-HT Neuronen. Beide Rezeptoren hemmen die Freisetzung von Neurotransmittern. 5-HT_{1B}-Rezeptoragonisten sind in der Lage, die durch erhöhte neurogene Aktivität induzierte Plasmaextravasation im Bereich der Dura mater der Ratte zu hemmen (Göbel 2004).

Im Gegensatz zu Ergotamin zeigten Sumatriptan sowie die neueren Triptane eine hochselektive Affinität zu 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu 5-HT_{1A} und 5-HT_{1F} Rezeptoren.

Durch diese spezifische Wirksamkeit sind Triptane in der Lage, selektiv verschiedene neuronale und vaskuläre Effekte zu bewirken, ohne andere Körperfunktionen zu beeinträchtigen (Göbel, 2004). Eine Übersicht gibt Tab. 8 .

Tab. 8: Rezeptoraffinität von Ergotalkaloiden und Triptanen (nach Göbel 2004)

| | <u>Ergotalkaloide</u> | <u>Triptane</u> | <u>Wirkung</u> |
|-------------------|-----------------------|-----------------|------------------------------------------------------------|
| <u>5-HT</u> | | | |
| 1A | ++++ | + | Übelkeit, Erbrechen, Dysphorie |
| 1B | +++ | ++ | Migränekupierung |
| 1D | +++ | +++ | Migränekupierung |
| 2A | +++ | - | Unnötige vaskuläre Effekte, Allgemeine Schwäche, Müdigkeit |
| 2C | +++ | - | Siehe HT _{2A} |
| <u>Adrenerg</u> | | | |
| α 1 | +++ | - | Unnötige vaskuläre Effekte, Allgemeine Schwäche, Müdigkeit |
| α 2 | +++ | - | Siehe α 1 |
| <u>Dopaminerg</u> | +++ | - | Übelkeit, Erbrechen |

Wie erwartet, zeigt sich nach Einnahme von Acetylsalicylsäure eine Abnahme der Thrombozytenreaktivität.

Der Hemmeffekt der Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenfunktion ist seit langem bekannt. Verschiedene Studien haben den Einfluss in-vivo, ex-vivo und in-vitro gezeigt (Chant et al. 1997, Grotemeyer et al. 1993, Samra et al. 1991, Seymour et al. 1984).

Auch wir konnten im Rahmen dieser Studie den hemmenden Effekt der Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation reproduzieren .

Zwei Stunden nach der oralen Applikation von Ergotamin, Sumatriptan, Zolmitriptan und Placebo zeigte sich keine signifikante Änderung der Erythrozytenaggregation.

Moderne Studien, die den Einfluss der modereren Migränemedikamente auf die Erythrozyten untersuchen, fehlen.

Lediglich nach der Applikation von 1000 mg Acetylsalicylsäure ließ sich ein nicht signifikanter Trend zur Abnahme der Erythrozytenaggregation feststellen ($p = 0,093$). El Bouhmedi et al. (2000) zeigten in einer Studie, dass 100 mg Acetylsalicylsäure eine Abnahme der Aggregation der Erythrozyten bewirkten, wenn die untersuchten Frauen gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnahmen.

5.3. Methode

Der Hauptvorteil der in dieser Studie verwendeten Methoden zur Messung der Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation liegt in der Möglichkeit, den Einfluss der verschiedenen Medikamente direkt „ex-vivo“ zu messen. Auf der anderen Seite ist es nicht möglich, zwischen den komplexen Mechanismen der Aktivierung und der physiologischen Kaskade der Aggregation zu unterscheiden. Insbesondere muss die physiologische Aufgabe der Thrombozyten, Gefäßverletzungen sofort zu verschließen (Deykin, 1976) bedacht werden. Eine Untersuchung der Thrombozyten ist aber ohne Gefäßverletzung (Blutentnahme) nicht möglich. Ziel dieser Studie war es, die absolute Aggregation der Thrombozyten und Erythrozyten zu messen, die für den klinischen Alltag von größerer Bedeutung sein dürfte als die pharmakologischen Einflüsse der verwendeten Medikamente auf die unterschiedlichen Mechanismen der Aggregation.

Der Anstieg der Thrombozytenaggregation durch die Ergotalkaloide liegt innerhalb einer Standardabweichung der Werte vor und nach Verumeinnahme und der Werte von und nach Placebo.

Unsere Meinung nach ist der Anstieg der ergotaminvermittelten Plättchenreaktivität klinisch nicht von Relevanz und kann daher nicht als ein wesentlicher Grund für die durch Ergotamin vermittelten Nebenwirkungen vaskulärer Effekte angesehen werden.

Dieser leichte Anstieg jedoch könnte die weiteren biologischen Wirkungen der Ergotamine wie Vasokonstriktion und Abnahme der Distensibiliät (Barenbrock et al. 1996) begünstigen und zu weiteren vaskulären Ereignissen führen, die bislang mit Ergotamin in der Literatur in Zusammenhang gebracht werden.

Zusammengefasst konnten wir in dieser Studie zeigen, dass die 5-HT-Rezeptor Agonisten Sumatriptan und Zolmitriptan keine signifikante Änderung der Thrombozyten- und Erythrozyteaggregation bewirken.

Ergotamin bewirkt einen leichten, aber signifikanten Anstieg der Aggregation der Thrombozyten, während Acetylsalicylsäure eine Abnahme der Aggregation von Thrombozyten bewirkt.

6. Zusammenfassung

Die große volkswirtschaftliche Bedeutung der Migräne ist durch epidemiologische Studien belegt. 6-8 % der Männer und 12- 14 % aller Frauen sind von dieser Kopfschmerzform betroffen.

Die selektiven Serotonin 1_{B/D} Agonisten (Triptane) sind Medikamente, die sich in der Behandlung der akuten Migräneattacke etabliert haben. Ergotalkaloide waren bis zum Jahr 1993 die einzige Möglichkeit zur Behandlung schwerer Migräneattacken. Aufgrund der Interferenz mit verschiedenen Rezeptoren ist die Pharmakologie der Mutterkornalkaloide außerordentlich komplex. Die Rezeptorselektivität der Triptane ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Behandlung mit Ergotamin. Seit 2003 ist Ergotamin in der Bundesrepublik Deutschland nicht mehr für die Behandlung der Migräne erstattungsfähig.

Es gibt eine Reihe epidemiologischer Daten, die nahe legen, dass die Migräne ein Risikofaktor für einen ischämischen Insult ist. Seit der Einführung der spezifischen Migränemedikamente wurde immer wieder diskutiert, dass diese Medikamente selbst das Risiko eines Schlaganfalls erhöhen. Einer dieser Faktoren ist die erhöhte Aggregationsneigung der Thrombozyten und Erythrozyten.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluß der selektiven und unselektiven Serotonin 1_{B/D}-Agonisten auf die Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation in einer einfachblinden, placebokontrollierten Studie an 20 Probanden zu untersuchen.

Getestet wurden zwei Triptane, Zolmitriptan (2,5 mg) und Sumatriptan (100 mg), sowie Ergotamintartrat (2 mg) und Acetylsalicylsäure (1000 mg) im Vergleich zu Placebo.

Die Probanden erhielten in randomisierter Reihenfolge jeweils eines der fünf Pharmaka an fünf verschiedenen Untersuchungstagen. Zwischen den Einzelterminen der Versuchstage lag wenigstens ein Tag Pause. Die Probanden wurden immer zur gleichen Tageszeit einbestellt. Zwischen dem Eintreffen der

Probanden im Labor und der ersten Blutentnahme lag eine halbstündige Ruhepause.

Unmittelbar nach Blutentnahme wurde die Thrombozytenreaktivität und Erythrozytenaggregation bestimmt.

Hierbei zeigte sich nach Einnahme von Sumatriptan und Zolmitriptan keine signifikante Änderung der Plättchenreaktivität oder Erythrozytenaggregation.

Ebenso konnte 2 Stunden nach Placeboeinnahme kein signifikanter Unterschied in den beiden Parametern festgestellt werden.

Nach Einnahme von 1000 mg Acetylsalicylsäure zeigte sich eine signifikante Abnahme der Plättchenreaktivität ($p = 0,04$) im Vergleich zur Nüchternprobe, sowie ein Trend zur Abnahme der Erythrozytenaggregation ($p = 0,093$).

Ein signifikanter Anstieg ($p = 0,02$) der Plättchenreaktivität zeigte sich nach Einnahme von 2 mg Ergotamin. Die Erythrozytenreaktivität blieb unbeeinflusst.

Der Anstieg der ergotaminvermittelten Plättchenreaktivität liegt innerhalb einer Standardabweichung (im Vergleich der Werte vor und nach Verumeinnahme und der Werte vor und nach Placebo) und kann daher nicht als ein wesentlicher Grund für die durch Ergotamin vermittelten Nebenwirkungen angesehen werden. Die Beobachtungen nach Ergotamin könnten jedoch die biologischen Wirkungen der Ergotamine wie Vasokonstriktion und Abnahme der Distensibilität begünstigen und zu weiteren vaskulären Ereignissen führen, die bislang mit Ergotamin in der Literatur in Zusammenhang gebracht werden

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die spezifischen Migränemedikamente keine signifikante Änderung der Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation bewirken.

8. Literaturverzeichnis

1. **Anthony M, Hinterberger H, Lance JW.** Plasma serotonin in migraine and stress. Arch Neurol 1967; 16: 544-552
2. **Barenbrock M, Speiker C, Witta J, Evers S, Hoeks APG, Rahn KH, Zidek W.** Reduced distensibility of the common carotid artery in patients treated with ergotamin. Hypertension 1996; 28: 115-119
3. **Barthel W, Markwardt F.** Aggregation of blood platelets by biogenic amines and its inhibition by antiadrenergic and antiserotonergic agents. Biochem Pharmacol 1974; 23: 37-45
4. **Baumgartner HR, Born GVR.** Effects of 5-hydroxy-tryptamine on platelet aggregation. Nature 1968; 218:137
5. **Brüggenjürgen B.** Lebensqualität und volkswirtschaftliche Kosten der Migräne in Deutschland. Sankt Augustin, Asgard Verlag 1994
6. **Carolei A, Marini C, De Matteis G.** Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. Lancet 1996; 347:1503-1506
7. **Chang CL, Donaghy M, Poulter N.** World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Migraine and stroke in young women: case control study. BMJ 1999; 318: 13-18

8. **Chant C, Fagan SC, Aurora SK, Gidal BE Joseph R.** Effects of aspirin on platelet aggregation in smokers and nonsmokers. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 290-293
9. **Dahlöf C.** Placebo-controlled clinical trails with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalgia* 1993; 13: 166-171
10. **Dahlöf CGH, Mathew N.** Cardiovascular safety of 5HT_{1B/D} agonists- is there a cause of concerns ? *Cephalgia* 1998; 18: 539-545
11. **De Clerk F.** A contribution to the role of 5 hydroxytryptamine in blood platelet function. *Habilitationsschrift* , Universität Antwerpen 1984
12. **Deykin D** Platelet function. In: Donose E (editors) *Current cardiovascular topics*, vol II. Thieme, Stuttgart 1976: 60
13. **De Keyser J, Vauquelin G, de Backer JP, de Vos H, Wilzak N.** What intracranial tissues in humans contain sumatriptan-sensitive serotonin 5 HT₁ type receptors ? *Neurosci Lett* 1993; 164: 63-66
14. **Diener HC.** Pathophysiologie der Migräne – Triggerfaktoren weit überschätzt. *Therapiewoche* 1992; 42: 1326-1327
15. **Diener HC, Brune K, Gerber WD, Pfaffenrath V, Straube A.** Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. *Akt Neurol* 2000; 27:273-282
16. **Diener HC, Limmroth V.** Analgesics. *Current medical research and opinion* 2001 Suppl 1: 13-16
17. **Diener, Hans- Christoph:** Migräne: Taschenatlas spezial. Stuttgart, Thieme 2002

18. **Ebinger F, Boor R, Gawehn J, Reitter B.** Ischemic stroke and migraine in childhood: coincidence or causal relation ? J Child Neurol 1999; 14: 451-455
19. **El Bouhmadi A, Laffargue F, Raspal N, Brun JF.** 100 mg acetylsalicylic acid acutely decreases red cell aggregation in woman taking oral contraceptives. Clin. Hemorheol Microcirc 2000; 22: 99-106
20. **Evers S, Wieser T, Ringelstein EB.** Die Genetik der Migräne. Nervenarzt 1996; 67:837-845
21. **Evers S, Quibeldey F, Grotemeyer KH, Suhr B, Husstedt IW.** Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. Cephalgia 1999c, 19: 485-491
22. **Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, Ringelstein EB.** Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. Clin Neuropharmacol 1999a; 22: 201-206
23. **Fachinformation Aspirin® 500 mg,** Bayer Vital GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Stand der Information August 2004
24. **Fachinformation AscoTop® 2,5 mg/ 5 mg,** AstraZeneca GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Stand der Informationen November 2001.
25. **Fachinformation Imigran ® Inject 50mg/100 mg Filmtabletten,** GlaxoWellcome GmbH & Co. und Cascan GmbH & co. KG, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Stand der Information November 1998

26. **Fachinformation Paracetamol** (hier :Paracetamol-ratiopharm®), 500 mg Tabletten, ratiopharm GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Stand der Information Januar 2004
27. **Fachinformation Naproxen** (hier Naproxen-ratiopharm ®-Schmerzabletten), ratiopharm GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Stand der Information August 2003
28. **Fachinformation Ibuprofen** (hier Ibuprofen-Stada ®), 400/800 mg Filmtabletten, STADApharm GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Stand der Information August 2004
29. **Fachinformation Ergo-Kranit ® mono 2 mg**, Krewel Meuselbach GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.v. Stand der Information November 2001
30. **Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ**. Oral triptans (serotonin 5 HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675
31. **Geaney DP, Rutterford MG, Elliot JM, Schachter M, Peet KMS** . Decreases platelet ³H Imipramin binding sites in classical migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 720-723
32. **Göbel, H.** Neurotransmitter und Neuropeptide in der Pathophysiologie der Migräne. *Nervenheilkunde* 1992; 11: 222-232
33. **Göbel, Hartmut:** Die Kopfschmerzen : Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis. Berlin, Springer 2004
34. **Graf M, Pletscher** . Shape change of blood platelets, a model for cerebral 5 hydroxytryptamin receptors. *Br J Pharmacol* 1979; 65: 601

35. **Grotemeyer, Karl-Heinz:** Thrombozytenfunktion bei neurologischen Erkrankungen: laborchem. u. klin. Unters. Berlin, Springer 1988
36. **Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW.** Two year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder. *Thromb Res* 1993; 71:397-403
37. **Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD.** Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563-568
38. **Hanigton E.** Migraine a blood disorder ? *Lancet* 1978: 501-503
39. **Hanigton E, Jones R.J, Amess J.A.L, Wachowicz B.** Migraine: A platelet disorder *Lancet* 1981: 720-723
40. **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
41. **Henrich JB, Horwitz RI.** A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 773-80
42. **Humphrey, P.P.A.** 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *J Neurol* 1991, 238: 38-44
43. **Husstedt IW, Grotemeyer KH, Schlacke HP.** The effect of ergot derivates on the peripheral nervous system: clinical and neurophysiological investigations. In: Clifford Rose F (editor). *New advances in headache research.* Smith Gordon, London 1989: 159-164

44. **International Headache Society (IHS)**, The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24, Suppl 1
45. **Jayamaha JEL, Street MK**. Fatal cerebellar infarction in a migraine sufferer whilst receiving sumatriptan. *Intensive Care Med* 1995; 21: 82-83
46. **Kiesewetter H, Radke H, Schneider R, Mussler K**. Das Mini-Erythrozytenaggreometer: ein neues Gerät zur schnellen Quantifizierung des Ausmasses der Erythrozytenaggregation. *Biomed Tech* 1992; 27: 209-213
47. **Kimball RW, Friedmann AP, Vallejo E**. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology*, 1960, 10: 107-111
48. **Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkers JTN, Terwindt GM; Ferrari MD, Launer LJ**. Migraine is a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427-434
49. **Lampl C, Buzath A, Baumhackl U, Klingler D**. One-year prevalence of migraine in Austria: a nation wide survey. *Cephalalgia* 2003; 23: 280-286
50. **Launay JM, Geoffroy C, Mutel V, Buckle M, Cesura A, Alouf JE, DaPrada M**. One step purification of the serotonin transporter located at the human platelet plasma membrane. *Biol Chem* 1992; 267: 11344-11351
51. **Le Jeune C, Gomez JP, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liano H, Henry P, Lainez JM, Geraud G**. Comparative efficacy and safety of calcium carbasalate plus metoclopramide versus ergotamine tartrate plus caffeine in the treatment of acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999; 41: 37-43

52. **Lüllmann, Heinz:** Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. Stuttgart, Thieme 1999
53. **Maassen VanDenBrink A, van den Broek RWM, de Vries R, Bogers AJJC, Acezaat CJ, Saxena PR.** Craniovascular selectivity of eletriptan and sumatriptan in human isolated blood vessels. *Neurology* 2000; 55:1524-1530
54. **Malmgren R, Olsson P, Tornling G, Unge G,** The 5-hydroxytryptamine uptake mechanism in normal platelets and platelets from migraine and asthmatic patients. *Thromb Res* 1980; 18: 733-742
55. **Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N.** Association between migraine and stroke in large scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997; 54: 362-8
56. **Meschia JF, Malkoff MC, Biller J.** Reversible segmental cerebral arterial vasospasm and cerebral infarction. Possible association with excessive use of sumatriptan and midrin. *Arch Neurol* 1998; 55: 712-714
57. **Meyler WJ.** Side effects of ergotamin. *Cephalgia* 1996; 16: 5 – 10
58. **Müller-Schweinitzer E.** Ergot alkaloids in migraine; Is the effect via 5-HT receptors? In: Olesen J, Saxena PR (editors). 5-Hydroxytryptamine mechanisms in primary headaches. Raven Press, New York 1992: 297-304
59. **Narbone MC, Leggiadro N, La Spina P, Rao R, Grugno R, Musolino R.** Migraine stroke: a possible complication of both migraine with and without aura. *Headache* 1996; 36: 481-483

60. **Peroutka SJ.** Molecular biology of serotonin (5-HT) receptors. *Synapse* 1994; 18: 241-260
61. **Pletscher A, Laubscher A** Use and limitations of platelets as models for neurons: Amine release and shape change reaction. In: Rotman A, Meyer F, Gitler C, Silberberg A (editors) *Cellular response mechanisms an their biological significance.* Wiley, New York 1980: 267
62. **Pletscher A, Affolter H, Cesura A, Erne P, Müller K.** Blood platelets as models for neurons of the 5-hydroxytryptamine systems. In: *Progress in thryptophan and serotonin research.* Walter de Gruyter, Berlin 1984: 231
63. **Qi R, Ozaki Y, Satoh K, Kurota K, Asazuma N, Yatomi Y, Kume S.** Quantitative measurement of various 5-HT receptor antagonists on platelet activation induced by serotonin. *Thromb Res* 1996; 81: 43-54
64. **Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J.** Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991 ; 44:1147-1157
65. **Rosenkranz S, Deutsch HJ, Erdmann E.** „Saint Antony’s Fire“: Ergotamin-induzierte Gefäßspasmen als Ursache akuter ischämischer Syndrome *Dtsch Med Wschr* 1997; 122: 450-454
66. **Riddle JM, D’Andrea G, Welch KM, Joseph R, McElroy HH, Grunfeld S, Christopherson TG.** Platelet activation and analysis of organelles in migraineurs. *Headache* 1989; 29 : 28-33
67. **Samra SK, Harrison RL, Bee DE, Valero V.** A study of aspirin induced changes in bleeding time, platelet aggregstion, and Sonoclot coagulation analysis in humans. *Ann Clin Lab Sci* 1991 ; 21 : 315-327

68. **Sanderson HM, Heptinstall S, Vickers J, Losche W.** Studies in the effects of agonists and antagonists on platelet shape and platelet aggregation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 245-248
69. **Saxena PR, Ferrari MD.** 5-HT₁-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci* ; 1989, 10: 200-204
70. **Schwaag S, Evers S, Frees A, Husstedt IW.** The comorbidity of migraine and juvenile stroke. *Akt Neurol* 2001; 28: 80-1
71. **Schwaag S, Evers S.** Assoziation von Migräne und Schlaganfall. *Nervenheilkunde* 2002;21: 290-295
72. **Seymour RA, Williams FM, Oxley A, Ward A, Fearn M, Brighan K, Rawlins MD, Jones PM.** A comparative study of the effects of aspirin and paracetamol on platelet aggregation and bleeding time. *Eur J Clin Pharmacol* 1984 ; 26 : 567-571
73. **Sochurkova D, Moreau TH, Lemesle M, Menassa M, Giroud M, Dumas R.** Migraine history and migraine-induced stroke in the Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 85-91
74. **Silberstein WD.** The pharmacology of ergotamine and dihydroergotamine. *Headache* 1997; 37 Suppl. 1: S15-25
75. **Steiner T, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB.** The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationship to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003; 23:519-527
76. **Stewart WF, Lipton RB, Celentano D, Reed ML.** Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-69

77. **Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Lainez M, Henry P, Diener HC, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ.** Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000; 123: 9-18
78. **Tfelt-Hansen P.** The effects of ergotamine on the arterial system in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 59 Suppl 3: 1-30
79. **Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C, Tozzi E, Mascioli A, De Matteis G, Carolei A.** Influence of selective 5-HT₁-receptor agonist GR43175 on platelet responsiveness. *Cephalalgia* 1995; 15: 472-436
80. **Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alperovitch A, Tehindrazanarivelo A, Biousse V, woimant F, Bousser MG.** Migraine and risk of ischaemic stroke: a case control study. *BMJ* 1993; 307: 289-92
81. **Valentin JP, Bonnfaous R, John GW.** Contractile responded evoked by dihydroergotamine, naratriptan and sumatriptan in the canine isolated coronary artery. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 152-157
82. **Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Valker AM.** Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004;44:642-651
83. **Vijayan N, Peacock JH.** Spinal cord infarction during use of zolmitriptan: A case report. *Headache* 2000; 40:57-6
84. **Wu K, Hoak JC.** New method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet* 1974; 2: 924-926

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Heuel
Vorname: Thomas
Geburtsdatum/-ort: 03.05.1976, Freudenberg
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1982-1986 Kath.Grundschule Gerlingen
1986-1992 Realschule der Gemeinde Wenden
1992-1995 Städtisches Gymnasium Olpe
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

1995- 1996 Rettungsdienst der Stadt Olpe

Berufsausbildung:

1996 – 1997 Abschluss als Rettungsassistent
DRK Rettungsschule Münster

Hochschulbildung:

4/1997 – 5/2003 Studium der Humanmedizin
Westf. Wilhelms-Universität Münster
Dritter Abschnitt der ärztlichen
Prüfung am 20.05.2003

Ärztliche Tätigkeit

seit 06/03 AiP in der Medizinischen Klinik des
Kreiskrankenhauses Gummersbach

seit 10/04 Approbation als Arzt

10. Danksagung

Herrn PD Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers danke ich für die Überlassung des Themas sowie ganz besonders für seine durchweg engagierte und zuverlässige Betreuung und Korrektur.

Ein besonderer Dank an alle aus dem Neuro-Labor, welche mir so fleißig und freundschaftlich geholfen haben.

Sehr dankbar bin ich für die Unterstützung meiner Freunde Jan, Edwin, Patrick und Felix, die in Vorbereitung zu dieser Arbeit unendliche Blutentnahmen über sich ergehen ließen.