Spektrum
der Wissenschaft
KOMPAKT

SCHMERZ

Neue Wege **aus der Pein**

Migräne
Behandlung mit Antikörpern

Psychotrauma
Schäden der Vergangenheit

Virtual Reality
Hilfe bei chronischen Beschwerden

ROYALFIVE / GETTY IMAGES / ISTOCK

EDITORIAL

Folgen Sie uns:

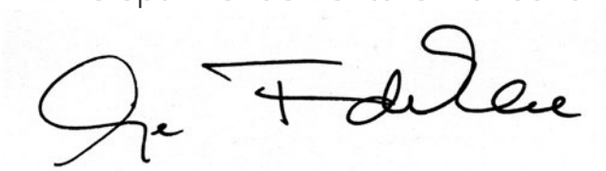
Antje Findeklee
E-Mail: findeklee@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,

manche von Ihnen werden sie – leider – kennen: die pochenden Kopfschmerzen der Migräne, oft begleitet von extremer Licht- und Lärmempfindlichkeit, die Betroffene über Stunden oder gar Tage in abgedunkelte und ruhige Zimmer verbannen. Zwar gibt es Medikamente zur akuten Behandlung und auch zur Vorbeugung, doch helfen sie nicht allen. Forscher hoffen, dass neue Ansätze mit Antikörpern nun Linderung bringen.

Das ist nur ein Beispiel von vielen, in denen Wissenschaftler nach Alternativen zur herkömmlichen Schmerztherapie suchen. Dazu zählt ebenso die Entwicklung von schmerzstillenden Medikamenten, deren Suchtgefahr mindestens geringer ist als bei den bisher eingesetzten Opioiden. Und sie erproben, inwieweit neue Technologien wie virtuelle Welten eingesetzt werden können.

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen



Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 04.02.2019

IMPRESSUM

Chefredakteure: Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.)
Redaktionsleiter: Dr. Daniel Lingenhöhl
Art Director Digital: Marc Grove
Layout: Oliver Gabriel, Marina Männle
Schlussredaktion: Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle
Bildredaktion: Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe
Produktmanagement Digital: Antje Findeklee, Dr. Michaela Maya-Mrschtik
Verlag: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, USt-Id-Nr. DE229038528
Geschäftsleitung: Markus Bossle
Marketing und Vertrieb: Annette Baumbusch (Ltg.), Michaela Knappe (Digital)
Leser- und Bestellservice: Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ilona Keith, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

Bezugspreis: Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer

Anzeigen: Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an service@spektrum.de.

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2019 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

INHALT

FIZKES / GETTY IMAGES / ISTOCK

ANDREYPOPOV / GETTY IMAGES / ISTOCK

UNSPLASH / ROMINA FARIAS

AUDIOUNDWERBUNG / GETTY IMAGES / ISTOCK

04 PHARMAKOLOGIE
Antikörper gegen Migräne

13 ANTHROPOLOGIE
Der Preis für unsere Kältetoleranz

15 NEUROLOGIE
Warum wir unter Kopfschmerzen besonders leiden

17 CAPSAICIN
Mann entwickelt »Donnerschlagkopfschmerzen«

19 ENDOMETRIOSE
Gewebe auf Abwegen

30 PSYCHOTRAUMA
Schatten der Vergangenheit

34 CHRONIFIZIERUNG
Wie entstehen chronische Schmerzen?

37 PSYCHOTHERAPIE
Besser leben trotz Pein

46 MITGEFÜHL
Sich selbst zu verzeihen lindert Schmerzen

48 SCHEINMEDIKAMENTE
Wie Placebos wirken

55 ANALGETIKA
Erster Test für Opioid ohne Suchtgefahr

57 AGRP-NEURONE
Hunger kontra Schmerz

62 TECHNIK
Virtuelle Therapie gegen Schmerzen

ROYALFIVE / GETTY IMAGES / ISTOCK

PHARMAKOLOGIE

Antikörper **gegen Migräne**

von Allan Purdy und David Dodick

Monoklonale Antikörper schalten nicht nur den akuten Kopfschmerz bei Migräne aus. Vermutlich wirken sie auch vorbeugend.

Mit Anfang 20 kamen die ersten Attacken. Seit mittlerweile zwei Jahren bestimmt die Migräne Stephanies (Name von der Redaktion geändert) Leben. Gewöhnlich beginnt bei ihr ein Anfall mit einer so genannten Aura: Leuchtende Zickzacklinien wandern durch ihr Gesichtsfeld, gefolgt von dunklen Flecken, welche die Sicht trüben. Dann setzt, meist auf der linken Kopfseite, der pochende Schmerz ein. Hinzu kommen stark ausgeprägte Licht-, Geräusch- und Geruchsempfindlichkeiten, so dass selbst alltägliche Sinnesreize wie etwa Parfümduft unerträglich werden und Stephanies Kopfschmerz noch weiter verschlimmern.

Als sie in unsere neurologische Klinik in Halifax kam, hatte Stephanie schon dutzende Medikamente ausprobiert, die ihr aber entweder nicht halfen oder beträchtliche Nebenwirkungen aufwiesen. Die Symptome hatten sich im Lauf eines Jahres Besorgnis erregend verschlimmert. Sobald ihre Sicht schwindet, spürt sie jetzt ein Kribbeln, das von ihrer rechten Hand langsam den Arm entlangwandert und manchmal bis zum Gesicht und zur Zunge reicht. Stephanie weiß nun, dass gleich ein rasender Kopfschmerz kommen wird. Ihre Stimme versagt, und sie hat Angst, die Migräneattacke könnte zu einem Schlaganfall führen – eine durchaus berechtigte Sorge.

Manche Patienten werden nur gelegentlich von Migräneattacken geplagt, andere dagegen permanent. In ihren verschiedenen Erscheinungsformen zählt Migräne zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit. Schätzungsweise 39 Millionen US-Amerikaner und etwa acht Millionen Deutsche leiden darunter – ungefähr jede 5. Frau und jeden 16. Mann trifft es.

Vorbeugende Maßnahmen oder eine Akutbehandlung helfen leider oft wenig. Die neuesten verfügbaren Migränetherapeutika stammen noch aus den frühen 1990er Jahren. Sie lindern bei weniger als einem Drittel der Patienten den Schmerz und kommen wegen ihrer Nebenwirkungen für viele überhaupt nicht in Frage.

Allan Purdy ist Neurologe an der Dalhousie University in Halifax (Kanada), Präsident der American Headache Society und Vorsitzender des Education Committee der International Headache Society. **David Dodick** ist Neurologe an der Mayo Clinic in Phoenix (USA) und Direktor der American Migraine Foundation.

AUF EINEN BLICK

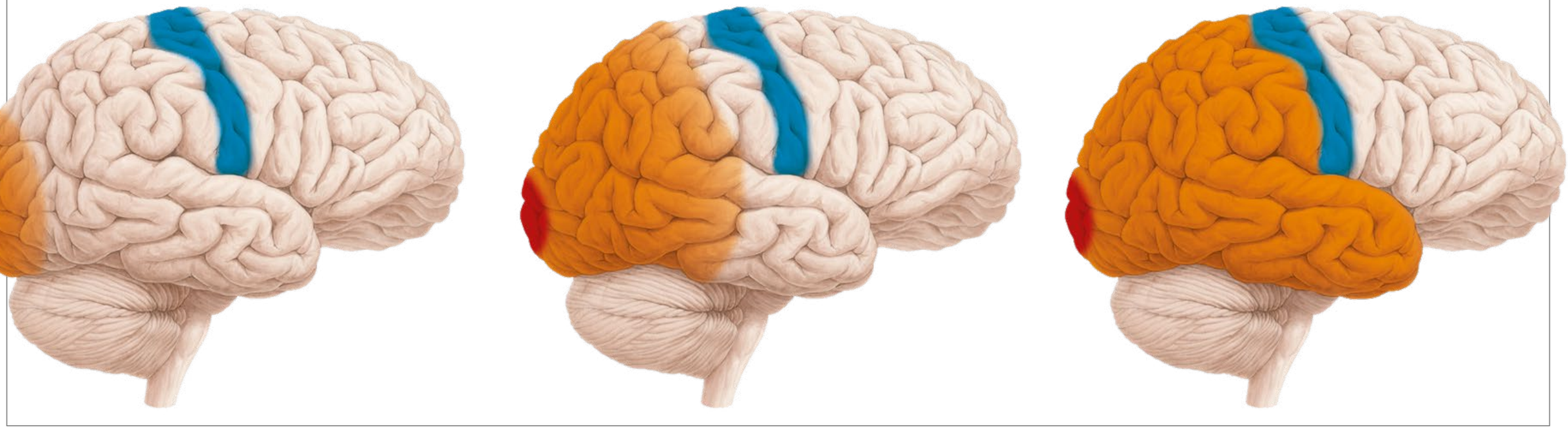
Wider die Marter im Kopf

1 Migräne, eines der verbreitetsten neurologischen Leiden, lässt sich medikamentös nur schwer behandeln. Die bislang verfügbare Wirkstoffklasse der Triptane hilft lediglich einem Drittel der Betroffenen und ist für Herz-Kreislauf-Patienten ungeeignet.

2 Eine Schlüsselrolle bei der Migräne spielt wahrscheinlich der Botenstoff CGRP. Neue Medikamente setzen daher an der Blockade des Neuropeptids an. CGRP-Rezeptorantagonisten erwiesen sich zwar als wirksam, führten aber zu Leberschäden.

3 Die Zukunft liegt wohl in monoklonalen Antikörpern, die gezielt CGRP oder seine Rezeptoren ausschalten – ohne das Kreislaufsystem oder die Nieren und die Leber zu belasten. Sie scheinen auch Migräneattacken vorzubeugen.

YOUSUN KOH, NACH: ROBERT HARGREAVES



ERREGUNGSWELLE DER KORTIKALEN STREUDEPOLARISIERUNG

Die Erregungswelle der kortikalen Streudepolarisierung (orange) beginnt in der Sehrinde (rot) und löst hier die visuellen Wahrnehmungsstörungen der Migräneaura aus (links). Mit einer Geschwindigkeit von zwei bis drei Millimetern pro Minute wandert sie über den Scheitel- und den Schläfenlappen (Mitte) und überflutet schließlich den somatosensorischen Kortex (blau), was zum Kribbeln in Armen und Beinen führen kann (rechts).

Doch es gibt Anlass zur Hoffnung. Bahnbrechende Forschungsergebnisse über die an der Symptomatik beteiligten neuronalen Netzwerke und Botenstoffe brachten einige ausgeklügelte Behandlungsansätze hervor, um die Migräneattacken zu stoppen oder ihnen vorzubeugen. Die neuen Erkenntnisse verbessern somit einerseits die Behandlungsmöglichkeiten; sie enthüllen aber andererseits auch manches Geheimnis unseres Gehirns.

Ein altes Leiden

Migräne gehört neben der Epilepsie zu den ältesten bekannten neurologischen Störungen. Bereits um 1200 v. Chr. erwähnten ägyptische Schriften das Leiden; im 2. Jahrhundert n. Chr. beschrieb der griechische Arzt Aretäus (um 80–138) die sich wiederholenden, einseitigen, starken Kopfschmerzattacken mit Erbrechen bei seinen Patienten.

Die Intensität der Migräneattacken variiert beträchtlich. Manche Menschen werden nur ein paar Mal im Jahr von heftigen Kopfschmerzen heimgesucht, die sich ohne Arztbesuch mit frei verkäuflichen Schmerzmitteln selbst behandeln lassen. Die meisten Betroffenen jedoch erleiden ein- bis zweimal pro Monat einen Migräneanfall; bei etwa einem Viertel werden die Kopfschmerzen immer häufiger und tre-

ten mitunter sogar fast täglich auf. Auch wenn die Krankheit an sich nicht lebensbedrohlich ist, beeinträchtigt sie den Alltag doch erheblich.

Für die Patienten stellt sicherlich der Schmerz das schlimmste Symptom dar. Uns Neurologen fasziniert hingegen die bei etwa einem Drittel der Migräniker auftretende Aura. Meist äußert sie sich in visuellen Erscheinungen mit gezackten Linien, gefolgt von einem verschwommenen Bereich, manchmal mit einem blinden Fleck in der Mitte. Wie bildgebende Verfahren offenbarten, entsteht diese klassische Aura im visuellen Kortex im hinteren Hirnbereich. Die ihr zu Grunde liegende so genannte kortikale Streudepolarisierung wandert binnen Minuten über die Hirnrinde (siehe »Die Welle der Aura«).

Bei Migränikern, die keine Aura erleben, kündigt sich eine Kopfschmerzattacke durch andere Vorsymptome wie Gähnen, Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Nackenschmerzen oder Lichtempfindlichkeit an. Das Leiden gilt als Risikofaktor für weitere Erkrankungen wie Schlaganfall, Depression und Epilepsie. Besonders hoch ist das Schlaganfallrisiko bei Frauen, die rauchen oder östrogenhaltige Verhütungsmittel einnehmen.

Schon lange haben Mediziner eine familiäre Häufung der Migräne beobachtet. Inzwischen kennt man über drei Dutzend Gene, die an der Entstehung der Krankheit beteiligt zu sein scheinen. Dazu gehören Erbfaktoren, die für in den Zellmembranen von Neuronen und anderen Hirnzellen sitzende Kanäle und Transporter kodieren. Diese Proteine regeln den Ein- und Ausstrom von Natrium-, Kalium- oder Kalziumionen sowie den Transmittertransport an den Synapsen – und kontrollieren damit die Erregung von Hirnzellen und ganzen neuronalen Netzwerken. Andere Gene wirken bei der Schmerzentstehung oder der Durchblutung mit. Alles in allem lassen sich durch diese genetischen Variationen migränetypische Erscheinungen erklären wie Übererregbarkeit des Gehirns, extreme Licht-, Geräusch- und Geruchsempfindlichkeit, Schmerz und Blutgefäßstörungen bis hin zum Schlaganfall.

Behandlungen beruhten in früheren Zeiten auf Aberglaube und Hexerei – die Therapien reichten vom Aderlass bis hin zur Öffnung des Schädels, um böse Geister entweichen zu lassen. Im 19. Jahrhundert hielten Ärzte die Migräne für eine psychosomatische Erkrankung, die wie manch anderes Leiden vorwiegend Frauen betraf. Erst Mitte des 20. Jahrhunderts begann sich dieses Krankheitsverständnis allmählich zu wandeln.

Durch eine Serie eleganter Experimente entwickelte der New Yorker Arzt Harold Wolff (1898–1962) in den 1940er Jahren die so genannte vaskuläre Theorie. Der Neurologe hatte bei seinen Patienten Blutdruckschwankungen in den Hirngefäßen während einer Migräneattacke sowie nach Verabreichung von gefäßverengenden Medikamenten gemessen. Auf Grund seiner Beobachtungen vermutete Wolff, dass eine Erweiterung und Dehnung von Blutgefäßen innerhalb und außerhalb des Schädels den Migränekopfschmerz auslöst.

Wolffs Messungen mündeten in der Entwicklung des ersten hochwirksamen Migränetherapeutikums: Ergotamin. Die aus dem Mutterkornpilz gewonnene gefäßverengende Substanz brachte vielen Migränepatienten Linderung.

In den 1970er und 1980er Jahren stellten niederländische und australische Forscher einen Zusammenhang zwischen Migräne und dem Neurotransmitter Seroto-

nin fest: Während eines Anfalls sinkt der Serotoninspiegel im Blut, steigt aber im Urin an – offenbar scheidet der Körper Serotonin aus. Und genauso wie mit Ergotamin lässt der Kopfschmerz durch die Gabe von Serotonin nach. Die damalige Schlussfolgerung: Der Serotoninverlust während einer Attacke erweitert die Blutgefäße und bedingt dadurch den Kopfschmerz.

Ergotamin und Serotonin sind als Migränemedikamente jedoch ausgesprochen problematisch. Sie können unerwünschte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe auslösen, unter denen Migräniker ohnehin zuweilen leiden müssen. Ergotamin kann zudem zu einer gefährlichen Mangeldurchblutung führen.

In den 1970er Jahren begann der Pharmakologe Patrick Humphrey vom britischen Pharmaunternehmen Glaxo nach einem Weg zu suchen, wie man die positiven Effekte von Serotonin ohne die damit verbundenen Nebenwirkungen nutzen könnte. Nach zehnjähriger Forschungsarbeit entstand Sumatriptan, der erste Vertreter der so genannten Triptane. Es bindet an Serotoninrezeptoren, verengt somit wie Ergotamin die Blutgefäße und lindert den Kopfschmerz.

Die Welle der Aura

UNSPLASH / ANH NGUYEN (SYMBOLBILD MIT FOTOMODELL)

Ein noch offenes Geheimnis der Migräne ist der Zusammenhang zwischen den rasenden Kopfschmerzen und den seltsamen sensorischen Erscheinungen der so genannten Aura, die einer Attacke mitunter vorausgehen. Für beides dürfte die kortikale Streudepolarisierung (cortical spreading depression, CSD) verantwortlich sein – eine Welle übermäßiger elektrischer Aktivität, die langsam über die Hirnrinde wandert und der eine Phase der Erregungsstille folgt.

Ausgelöst durch Faktoren wie Stress, Licht, Hormonschwankungen oder Schlafmangel beginnt die CSD typischerweise im visuellen Kortex im hinteren Hirnbereich und erzeugt hier die klassischen Auraerscheinungen wie gezackte Strukturen oder verschwommenes Sehen. Die Welle kann dann den somatosensorischen Kortex im Scheitellappen erreichen und Empfindungsstörungen verursachen, die sich von der Hand aus bis zum Gesicht und zur Zunge ziehen. Bei manchen Patienten kommt es zu Sprachstörungen.

Während der Wanderung der kortikalen Streudepolarisierung können auch Schmerz verarbeitende Neurone erregt werden – entweder direkt oder durch Entzündungsreaktionen der Nervenfasern in der Hirnhaut. Diese Zellen setzen dann unterschiedliche Neurotransmitter wie CGRP (calcitonin gene-related peptide) frei und leiten damit Schmerzsignale vom peripheren zum zentralen Nervensystem weiter.

Bei zwei Dritteln der Patienten fehlt die typische Aura. Womöglich tritt hier die CSD in Hirngeweben auf, ohne sensorische Symptome nach sich zu ziehen.