

Aus dem Zentrum für Nervenheilkunde  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Jürgen-Christian Krieg  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

# **S100 $\beta$ und NSE bei Migränepatienten**

## **Eine Studie über die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke im Migräneanfall**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Karoline Munk, geborene von Brocke aus Hanau

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg am 04.11.2008.  
Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund  
Referent: PD Dr. med. Karsten Schepelmann  
1. Korreferent: Prof. Dr. med. Eberhard Weihe  
2. Korreferent: Prof. Dr. med. R. Dodel

Für meine Eltern.

In Gedenken an Dr. med. Irmela Geletneky



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Deutsche Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>Englische Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>1. Vom Kopfschmerz zur Migräne</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Klinik und Einteilung</b>	<b>9</b>
<b>1.2. Triggerfaktoren</b>	<b>11</b>
<b>1.3. Epidemiologie</b>	<b>12</b>
<b>1.4. Auswirkungen</b>	<b>14</b>
<b>1.5. Ursachen/Pathophysiologie</b>	<b>14</b>
<b>1.5.1. Vaskuläre Migränetheorie</b>	<b>15</b>
<b>1.5.2. Cortical Spreading Depression (CSD)</b>	<b>18</b>
<b>1.5.4. Neurovaskuläre Entzündung</b>	<b>20</b>
<b>1.5.5. Der „Migränegenerator“ im Hirnstamm</b>	<b>23</b>
<b>1.5.6. Die Cortical Spreading Depression als Auslöser                 der neurovasculären Entzündung</b>	<b>24</b>
<b>1.6. Weitere Bausteine der Migräneentstehung</b>	<b>26</b>
<b>1.6.1. Beteiligung von Neurotransmittern</b>	<b>26</b>
<b>1.6.1.1. Noradrenalin/Dopamin</b>	<b>26</b>
<b>1.6.1.2. Serotonin</b>	<b>27</b>
<b>1.6.2. Histamin</b>	<b>29</b>
<b>1.6.3. Rolle des Stickstoffmonoxids (NO)</b>	<b>30</b>
<b>1.6.4. Zytokine: Interleukin und Tumor-Nekrose-Faktor-<math>\alpha</math></b>	<b>32</b>
<b>1.6.5. Immunglobuline und Komplementfaktoren</b>	<b>33</b>
<b>1.6.6. Das Protein S100<math>\beta</math></b>	<b>34</b>
<b>2. Die Blut-Hirn-Schranke (BHS)</b>	<b>35</b>
<b>2.1. Aufbau</b>	<b>35</b>
<b>2.2. Funktion</b>	<b>36</b>
<b>2.3. Physiologische Wege durch die Blut-Hirn-Schranke</b>	<b>36</b>
<b>2.4. Erkrankungen, bei denen die Blut-Hirn-Schranke eine         Rolle spielt</b>	<b>37</b>

2.5. Mechanismen der Permeabilitätserhöhung	39
2.6. Mediatoren, die die Blut-Hirn-Schranke beeinflussen	40
2.6.1. Serotonin	40
2.6.2. Stickstoffmonoxid (NO)	41
2.6.3. Histamin	41
2.6.4. Bradykinin	42
2.6.5. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)	43
2.6.6. Zytokine: Interleukine, TNF und VEGF	43
2.6.7. Arachidonsäuremetaboliten	44
2.7. Die Blut-Hirn-Schranke bei Migräne	44
3. Die Neuronenspezifische Enolase (NSE)	49
3.1. Die Enolasen	49
3.2. Vorkommen	49
3.3. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit	49
3.4. Erkrankungen, bei denen NSE eine Rolle spielt	50
3.4.1. Tumorerkrankungen	50
3.4.2. Erkrankungen, die mit Schädigungen des Gehirns einhergehen	50
3.4.3. Andere Erkrankungen	51
3.5. Interpretation erhöhter Serumwerte	51
4. Das Protein S100 $\beta$	52
4.1. S100	52
4.1.1. Nomenklatur	52
4.1.2. Vorkommen	53
4.1.3. Funktionen	53
4.2. Die Untereinheit S100 $\beta$	55
4.2.1. Nomenklatur	55
4.2.2. Vorkommen	56
4.2.3. Funktionen und Interaktionen des Proteins	57
4.2.3.1. Konzentrationsabhängige Wirkung auf das Nervensystem	57
4.2.3.2. Beteiligung an Funktionen des Immunsystem	57
4.2.3.3. Zellstruktur	58
4.2.3.4. Zellstoffwechsel und „Second messenger“-Systeme	58

4.2.3.5. Steuerung der Sekretion	58
4.2.4. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit	58
4.2.5. Erkrankungen, bei denen erhöhte S100 $\beta$ -Konzentrationen im Serum auftreten	59
4.2.5.1. Neurologische Erkrankungen	59
4.2.5.2. Psychiatrische Erkrankungen	60
4.2.5.3. Herz-Kreislaufstillstand und Operationen am offenen Herzen	60
4.2.5.4. Traumata ohne Hirnbeteiligung	61
4.2.5.5. Andere Erkrankungen	61
4.2.6. Interpretation erhöhter S100 $\beta$ -Serumwerte	61
5. NSE, S100 $\beta$ und die Blut-Hirn-Schranke	63
6. Ziel dieser Arbeit	63
7. Material und Methoden	64
7.1. Probanden und Probengewinnung	64
7.2. Methoden	65
7.2.1. Messprinzip	66
7.2.2. Systembeschreibung	67
7.3. Statistische Verfahren	70
8. Ergebnisse und Auswertung	71
8.1. Auswertung für NSE	73
8.1.1. Vergleich zwischen Anfall und Intervall nach Wilcoxon	74
8.1.2. Vergleich der Kontrollgruppe mit den Migränepatienten nach Mann-Whitney	77
8.2. Auswertung für S100 $\beta$	82
8.2.1. Vergleich zwischen Anfall und Intervall nach Wilcoxon	83
8.2.2. Vergleich der Kontrollgruppe mit den Migränepatienten nach Mann-Whitney	86
8.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	92
9. Diskussion	93
9.1. NSE	93
9.2. S100 $\beta$	93
9.2.1. Mögliche S100 $\beta$ -Spiegelverläufe	93

<b>9.2.2. Interpretation der S100<math>\beta</math>-Spiegelverläufe als Abbild der           Proteinsekretion im Rahmen der neurogenen Entzündung</b>	<b>95</b>
<b>9.2.3. Interpretation der Spiegelverläufe als Marker der           Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität</b>	<b>99</b>
<b>9.2.3.1. Dauerhafte Störung der BHS</b>	<b>99</b>
<b>9.2.3.2. Vorübergehende Störung der BHS</b>	<b>101</b>
<b>9.3. Schlussfolgerung</b>	<b>104</b>
<b>10. Ausblick</b>	<b>105</b>
<b>11. Literaturverzeichnis</b>	<b>107</b>
<b>12. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>135</b>
<b>13. Anhang</b>	<b>137</b>
<b>13.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer</b>	<b>137</b>
<b>13.2. Danksagung</b>	<b>139</b>
<b>13.3. Ehrenwörtliche Erklärung über die selbständige           Anfertigung der Dissertation</b>	<b>141</b>



## **Deutsche Zusammenfassung**

Die Migräne gehört neben den Spannungskopfschmerzen zu den häufigsten primären Kopfschmerzursachen (Diener, 2006). Dennoch sind die genauen Ursachen dieser Erkrankung bislang nicht bekannt (Soyka, 1999). Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Theorien zur Migräneentstehung entwickelt. So geht man heute davon aus, dass die Migräneaura des Menschen durch die Cortikal Spreading Depression hervorgerufen wird (Leão, 1944; Goadsby et al., 2002; Diener, 2006), wohingegen die Kopfschmerzen durch einen zweiten Mechanismus - vermutlich über eine neurovaskuläre Entzündung - ausgelöst werden (Moskowitz, 1990; Goadsby et al., 2002; Diener, 2006). Neue Studien, nach denen es bei Ratten nach einer künstlich erzeugten Cortical Spreading Depression (CSD) zu einer Plasmaextravasation und Ödembildung kommt, lassen zwischen beiden Vorgängen einen ursächlichen Zusammenhang vermuten (Gursoy-Ozdemir et al., 2004; Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007). Im Rahmen der bei Ratten in Folge der CSD ausgelösten Entzündung konnte ein Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke (BHS) nachgewiesen werden (Gursoy-Ozdemir et al., 2004). Dass dies auch im Migräneanfall der Fall ist, wurde bereits 1977 von Harper und seinen Kollegen vermutet. Sie stützten ihre These auf Parallelen zwischen an der Migräneentstehung beteiligten Mediatoren und Mediatoren, die einen Einfluss auf die BHS ausüben (Harper et al., 1977). Weitere neuere Studien scheinen diesen Zusammenhang zu bestätigen (u. a. Grant et al., 1998; Goadsby, 1997; Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007). Auch existieren einige Fallbeschreibungen, die von CT- und MRT-Auffälligkeiten im Migräneanfall oder kurz danach berichten, die sich später nicht mehr nachweisen ließen (Alvarez-Cermeno et al., 1984 und 1986; Jain und Ahuja, 1986; Müller et al., 1987; Smith et al., 2002; Teepker et al., 2002).

Ziel dieser Arbeit ist es, einen weiteren Beleg für die Öffnung der BHS im Migräneanfall zu finden. Hierzu werden zwei biochemische Marker herangezogen: die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und das Protein S100β.

Es wurden bei 21 Migränepatienten im Migräneanfall sowie im beschwerdefreien Intervall (mindestens 48 h nach dem Kopfschmerzereignis) Serumproben entnommen, in denen NSE und S100 $\beta$  bestimmt wurden. Selbige wurden mit Proben gesunder Vergleichspersonen verglichen. Für die Auswertung der Messergebnisse wurden der Wilcoxon-Vorzeichentest sowie der Mann-Whitney U Test herangezogen.

Hierbei konnten bei Migränepatienten sowohl im Anfall als auch im beschwerdefreien Intervall signifikant höhere S100 $\beta$ -Spiegel nachgewiesen werden. Dabei liegen die S100 $\beta$ -Spiegel im beschwerdefreien Intervall signifikant über denen im Migräneanfall. Die NSE-Spiegel wiederum liegen bei den Migränepatienten signifikant unter denen der gesunden Vergleichspersonen, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Migräneanfall und beschwerdefreiem Intervall nachweisen lassen. Ein neuronaler Zellschaden im Migräneanfall lässt sich somit ausschließen (Kapural et al., 2002; Kanner et al., 2003).

Die Untersuchungsergebnisse für S100 $\beta$  lassen sich auf unterschiedliche Weise interpretieren. So handelt es sich bei den Messungen um Momentaufnahme, die unterschiedlichen Spiegelverläufen entsprechen können. Bei S100 $\beta$  sind insgesamt drei Spiegelverläufe denkbar:

1. Bei Migränepatienten generell erhöhte Spiegel, die im Migräneanfall z. B. durch Verbrauch oder verminderte Produktion absinken.
2. Bei Migränepatienten generell erhöhte Spiegel, die erst nach dem Anfall im Serum ansteigen (und somit mit der Messung im beschwerdefreien Intervall erfasst werden).
3. Bei Migränepatienten generell nicht erhöhte Serumspiegel, die im Migräneanfall ansteigen, diesen aber um einen längeren als den für die zweite Messung gewählten Zeitraum überdauern.

Je nach Spiegelverlauf lassen sich unterschiedliche Hypothesen generieren:

Folgt man den Veröffentlichungen von Kanner, Kapural sowie Marchi und ihren Kollegen, so ist eine Erhöhung des S100 $\beta$ -Spiegels im Serum bei gleichzeitig unverändertem oder auch erniedrigtem NSE-Spiegel als Marker für eine defekte BHS anzusehen (Kapural et al., 2002; Kanner et al., 2003; Marchi et al., 2003, 2004 und 2007). Diese wiederum könnte - beachtet man die möglichen Spiegelverläufe - dauerhaft oder auch vorübergehend auftreten. In Zusammenschau mit den zur Migräne bisher existierenden Studien scheint eine vorübergehende Öffnung der BHS im Migräneanfall, die diesen um einen unbestimmten Zeitraum überdauert, am wahrscheinlichsten.

## **Englische Zusammenfassung**

Migraines, in addition to tension headaches, are among the most frequent primary causes of headaches (Diener, 2006). Even so, the actual causes of this disease are as yet unknown (Soyka, 1999). Over the years, a number of theories have been developed on the origins of migraines. As a result, we now assume that the human migraine aura is induced by Cortical Spreading Depression (Leão, 1944; Goadsby et al., 2002; Diener, 2006), whereas the headaches are triggered by a second mechanism – presumably via neurovascular inflammation (Moskowitz, 1990; Goadsby et al., 2002; Diener, 2006). The results of recent studies reporting on plasmaextravasation and the formation of oedemas in rats following artificially induced Cortical Spreading Depression (CSD), suggest a causal link between the two processes (Gursoy-Ozdemir et al., 2004; Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007).

A breakdown in the blood-brain barrier was determined within the framework of the inflammation triggered by CSD in rats (Gursoy-Ozdemir et al., 2004). As early on as 1977, Harper and colleagues suspected this to also be the case in migraine attacks. They based their theory on parallels between mediators involved in migraine development and mediators that influence the blood-brain barrier (Harper et al., 1977). Recent studies appear to confirm this link (e.g., Grant et al., 1998; Goadsby, 1997; Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007). There are also several case descriptions that report on CT and MRI changes during migraine attacks that could subsequently no longer be determined (Alvarez-Cermeno et al., 1984 and 1986; Jain and Ahuja, 1986; Müller et al., 1987; Smith et al., 2002; Teepker et al., 2002).

The aims of this study are to find further proof for the opening of the blood-brain barrier during migraine attacks and to thereby add a further building block to our understanding of the development of migraines. In order to accomplish this, two biochemical markers will be used: the neuron-specific enolase (NSE) and S100 $\beta$ .

Serum samples were taken from 21 migraine patients during migraine attacks, as well as during intervals when they were free of complaints (a minimum of 48 h after the headache event) and NSE and S100 $\beta$  were determined. These samples were compared with those of healthy patients. The Wilcoxon Signed ranks test and the Mann-Whitney U test were used for analysis of the results.

Significantly higher S100 $\beta$  levels were determined in migraine patients both during attacks as well as during intervals when they were free of complaints. Furthermore, the S100 $\beta$  levels were significantly higher during the complaint-free interval than during the migraine attack. The NSE levels were significantly lower than those of healthy patients used for comparison, but no significant differences were determined between levels during migraine attacks and the complaint-free intervals.

These experimental results can be interpreted in different ways. Both measurements constitute a snapshot in time and may correspond to varying progression in concentrations. This is of particular importance in the case of S100 $\beta$ , as different progressions permit different interpretations. In contrast, the data collected on NSE permits conclusive exclusion of the possibility of neuronal cell damage within the framework of migraine disease.

A total of three progressions in concentrations are possible for S100 $\beta$ :

1. generally increased levels in migraine patients, that are reduced during migraine attacks, e.g., through consumption or a reduction in production
2. generally increased levels in migraine patients, the serum values for which only increase after the attack; (and are thereby determined in measurements made during the complaint-free intervals).
3. no general increase in serum levels in migraine patients, but increases in levels during migraine attacks that are maintained over a longer period than that selected for the second measurement.

Different hypotheses can be formulated, depending on the progression in concentrations:

According to the publications by Kanner, Kapural and Marchi and colleagues, an increase in S100 $\beta$  serum levels associated with unchanged or reduced NSE levels is to be regarded as a marker for a defective blood-brain barrier (Kapural et al., 2002; Kanner et al., 2003; Marchi et al., 2003, 2004 and 2007). In turn, this may occur permanently or only temporarily – if all possible progressions in concentrations are considered. Consideration of all studies conducted to date on migraines indicates that a temporary opening of the BBB during migraine attacks, the duration of which outlasts the attack for an indeterminate period, is most likely.

Exactly when this occurs, how long it lasts for and whether this constitutes a possible cause or a reaction, or even a pathological mechanism, remains unclear.

## **Einleitung**

„Die Blut-Hirn-Schranke ist im Migräneanfall undicht.“... Diese These wurde bereits 1977 - also vor über 25 Jahren - im Lancet von Harper und seinen Kollegen veröffentlicht. Damals begründeten Harper und seine Kollegen diese Überlegung mit zahlreichen Parallelen zwischen an der Migräneentstehung vermutlich beteiligten Mediatoren und Mediatoren, die einen Einfluss auf die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke ausüben (Harper et al., 1977). Trotz der plausiblen Annahmen wurde diese Hypothese bisher nicht eindeutig belegt.

Hierzu will die vorliegende Arbeit beitragen. Dabei bedient sie sich der beiden Markerproteine NSE und S100 $\beta$ , mit deren Hilfe es möglich ist, die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke auf einem nicht invasiven Weg zu überprüfen. So existiert eine These, nach der es im Falle einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke, die unabhängig von einer Zellzerstörung ablaufen kann, zu einem Anstieg des S100 $\beta$  im Serum bei gleichzeitig unverändertem NSE-Spiegel kommen muss (Kapural et al., 2002; Kanner et al., 2003). Mit Hilfe dieser These soll nun der Versuch unternommen werden, einen eindeutigen Beleg für eine Störung der Blut-Hirn-Schranke bei Migränepatienten, insbesondere im Migräneanfall, zu liefern. Ein solcher Beleg wäre dann auch in der Lage, die derzeit gültigen Migränetheorien in ihrer Gültigkeit zu unterstützen sowie den Einsatz nicht Blut-Hirn-Schranken-gängiger Medikamente bei Migränepatienten zu rechtfertigen.

Hierzu wurden NSE und S100 $\beta$  zum einen im Migräneanfall und zum anderen im beschwerdefreien Intervall gemessen. Die erhaltenen Werte wurden dann untereinander sowie mit Werten einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Zum besseren Verständnis sollen jedoch zunächst in den folgenden Kapiteln weiterführende Einblicke in die Themen Migräne, Blut-Hirn-Schranke und die Markerproteine NSE sowie S100 $\beta$  gewährt und wichtige Hintergrundinformationen hierzu erläutert werden.

## 1. Vom Kopfschmerz zur Migräne

Zahlreiche Menschen geben an, gelegentlich, häufig oder dauerhaft unter Kopfschmerzen zu leiden. Viele von ihnen setzen dabei fälschlicherweise den Begriff „Kopfschmerz“ mit dem der „Migräne“ gleich. Tatsächlich unterscheidet man jedoch inzwischen 176 verschiedene Arten des Kopfschmerzes, die sich nach pathophysiologischen Gesichtspunkten in idiopathische (primäre) und symptomatische (sekundäre) Kopfschmerzen unterteilen lassen.

Beim symptomatischen Kopfschmerz ist eine organische Ursache bekannt und es finden sich meist strukturelle Veränderungen. Dies ist beispielsweise bei Traumen, Blutungen, Tumoren, Ischämien, Entzündungen, hypertensiven Krisen, erhöhtem Hirndruck, dem Glaukom und dem Phäochromozytom der Fall. Beim idiopathischen Kopfschmerz hingegen geht man zwar ebenfalls von einer organischen Ursache aus, kennt diese aber nicht, da sich hier meist keine ursächlichen strukturellen Veränderungen nachweisen lassen. Zu diesen gehören unter anderem die Migräne, der Spannungskopfschmerz, der Cluster-Kopfschmerz und die chronische paroxysmale Hemikranie, wobei Migräne und Spannungskopfschmerz zusammen einen Anteil von etwa 90% einnehmen (Diener, 2006).

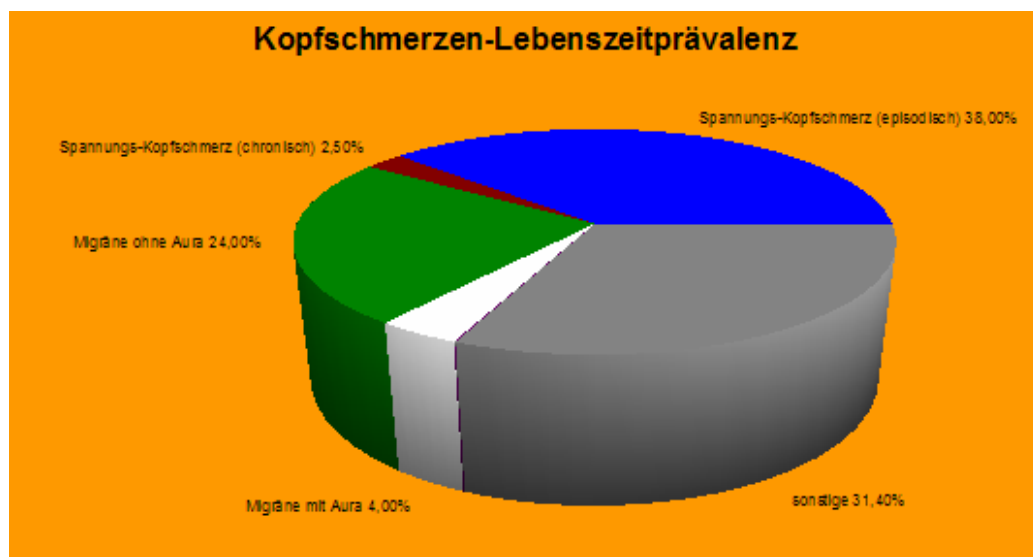


Abb. 1 Die Lebenszeitprävalenzen unterschiedlicher Kopfschmerzarten (nach Launer et al., 1999)



## **1.1. Klinik und Einteilung**

Die Migräne äußert sich in wiederkehrenden, meist einseitigen Kopfschmerzattacken mittlerer bis schwerer Intensität mit einer Dauer von 4-72 Stunden. Sie sind typischerweise von Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- und/oder Lärmempfindlichkeit begleitet und nehmen bei Anstrengung an Intensität zu (Edvison und Goadsby, 1994; Goadsby et al., 2002; Silberstein, 2004; Diener, 2006; Schäfer und Kitze, 2007). Dabei können den Kopfschmerzen fokale neurologische Ausfallerscheinungen, wie etwa ein Flimmerskotom, Sensibilitätsstörungen oder auch Lähmungen vorausgehen, die dann als Aura bezeichnet werden. In seltenen Fällen können diese auch während der Kopfschmerzphase andauern, sie überdauern oder aber auch ohne Kopfschmerzen auftreten. Normalerweise dauern sie dabei zwischen 10 und 20 Minuten, können aber in seltenen Fällen auch länger als 1 Stunde bis maximal 1 Woche andauern (Bento und Esperanca, 2000; Jost und Selbach, 2001).

### **Diagnosekriterien der IHS, Stand 2003 ( nach Soyka und Spitzer, 2003)**

#### **Migräne ohne Aura**

- A. Mindestens 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen. Migräne-Tage  $\leq$  15 Tage/Monat**
- B. Kopfschmerzattacken halten 4-72 Stunden an (un- bzw. falsch behandelt)**
- C. Wenigstens 2 der folgenden Schmerzcharakteristika:**
  - 1. Unilaterale Lokalisation**
  - 2. Pulsierende Qualität**
  - 3. Moderate oder starke Schmerzintensität**
  - 4. Verstärkung durch normale physische Aktivität (z. B. Treppensteigen)**
- D. Während der Kopfschmerzen mindestens 1 der folgenden Kriterien:**
  - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen**
  - 2. Photophobie und Phonophobie**
- E. Keiner anderen Erkrankung zuzuordnen**

## **Migräne mit Aura**

- A. Mindestens 2 Attacken, welche die Kriterien B-E erfüllen**
- B. Vollkommen reversible visuelle und/oder sensorische und/oder sprachliche Symptome, aber keine motorische Schwäche**
- C. Mindestens 2 der folgenden Symptome:**
  - 1. Homonyme visuelle Symptome und/oder unilaterale sensorische Symptome inklusive positiven Features (flackerndes Licht, pins needles) und/oder negative Features (Scotome, Taubheit).**
  - 2. Mindestens 1 Symptom entwickelt sich in  $\geq 5$  Minuten und/oder verschiedene Symptome treten nacheinander auf**
  - 3. Jedes Symptom hält  $\geq 5$  Minuten und  $\leq 60$  Minuten an**
- D. Ein Kopfschmerz, der die Kriterien B-D der Migräne ohne Aura erfüllt, beginnt während der Aura oder folgt der Aura innerhalb von 60 Minuten**
- E. Keiner anderen Erkrankung zuzuordnen**

## **Die unterschiedlichen Formen der Migräne (nach Soyka und Spitzer, 2003)**

### **1. Migräne**

#### **1.1. Migräne ohne Aura**

#### **1.2. Wahrscheinliche Migräne ohne Aura**

#### **1.3. Migräne mit Aura**

##### **1.3.1. Typische Aura mit Migränekopfschmerzen**

##### **1.3.2. Typische Aura mit Nicht-Migränekopfschmerzen**

##### **1.3.3. Typische Aura ohne Kopfschmerzen**

##### **1.3.4. Familiäre Hemiplegische Migräne**

##### **1.3.5. Sporadische Hemiplegische Migräne**

##### **1.3.6. Typische Basilarismigräne**

#### **1.4. Wahrscheinliche Migräne**

#### **1.5. Periodische Syndrome in der Kindheit, die gewöhnlich Vorboten einer Migräne sind:**

##### **1.5.1. Zyklische Übelkeit**

##### **1.5.2. Abdominale Migräne**

##### **1.5.3. Gutartiger Paroxysmaler Schwindel in der Kindheit**

#### **1.6. Retinale Migräne**

#### **1.7. Komplikationen der Migräne**

##### **1.7.1. Chronische Migräne**

##### **1.7.2. Status migränosus**

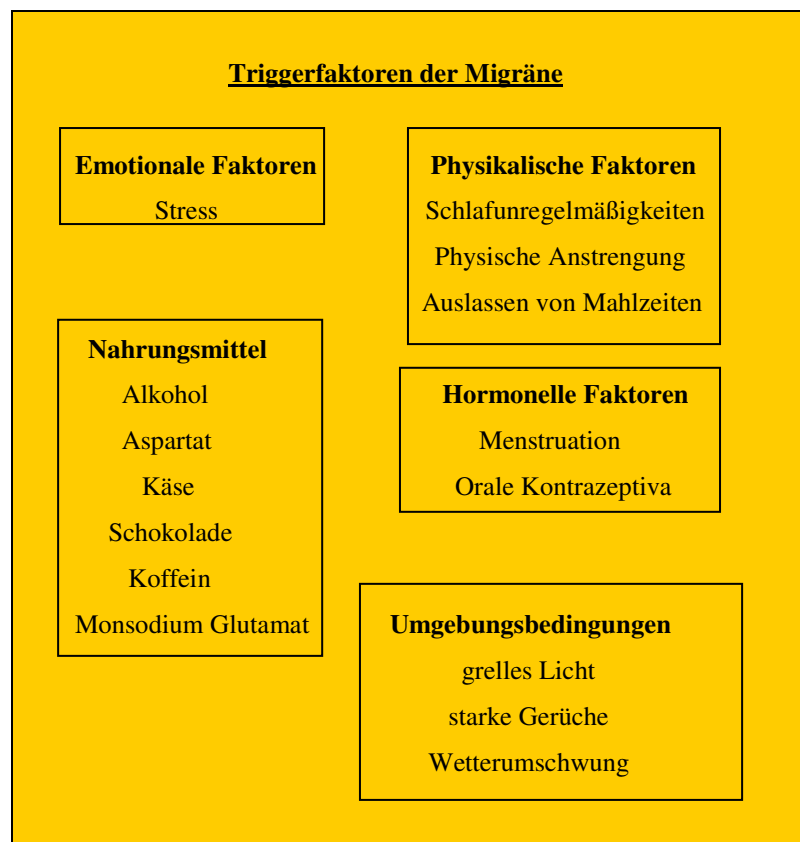
##### **1.7.3. Persistierende Aura ohne Infarkt**

##### **1.7.4. Migränoiser Infarkt**

##### **1.7.5. Migräne-getriggerte Krampfanfälle**

## 1.2. Triggerfaktoren

Bei den meisten Patienten finden sich Triggerfaktoren wie etwa Alkoholkonsum, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Stress, Hunger, Hormonschwankungen, usw. (siehe auch Übersicht), die bei bestehender Erkrankung in der Lage sind, einen Migräneanfall auszulösen. Diese dürfen jedoch nicht mit den Ursachen der Erkrankung verwechselt werden (Kaniecki, 2002; Göbel, 2004; Diener, 2006; Schäfer und Kitzke, 2007).



Tab. 1 Triggerfaktoren der Migräne (nach Kaniecki, 2002)

### 1.3. Epidemiologie

Weltweit leiden etwa 8-12 % der Erwachsenen und 4-5 % der Kinder an einer mehr oder weniger schweren Migräneerkrankung. Hierbei zeigen sich kaum geographische Unterschiede (Abb. 2, Diener, 2006).

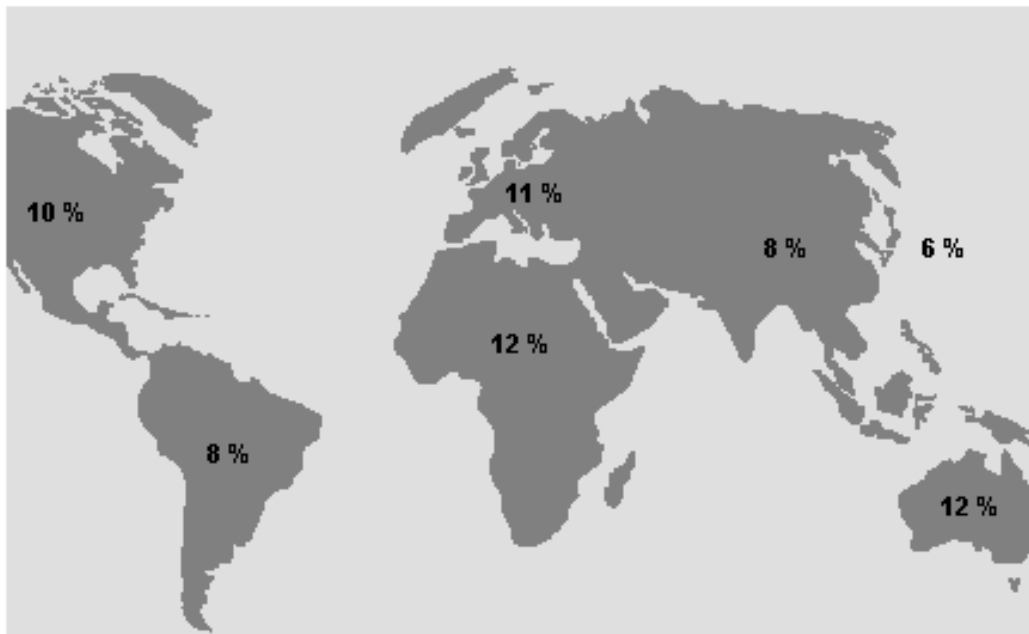
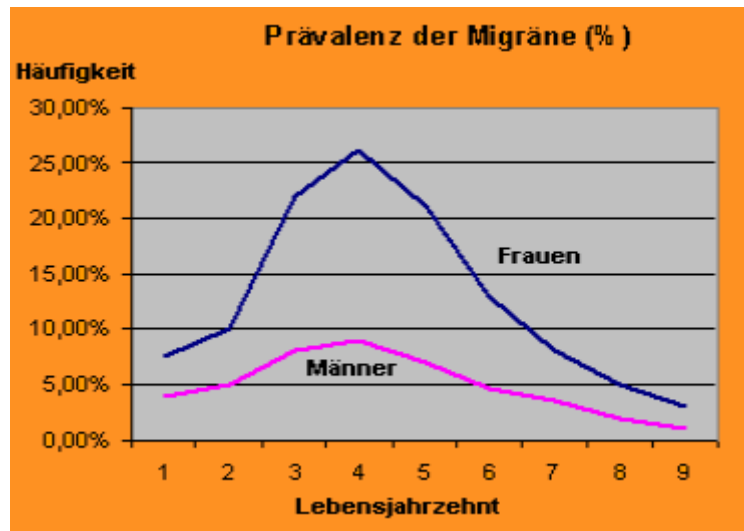


Abb.2 Epidemiologie der Migräne (aus Diener, 2006)

In der Geschlechterverteilung sind die Unterschiede hingegen erheblich. Der Anteil der erkrankten Frauen liegt hier klar über dem der betroffenen Männer. So leiden in den USA und in Europa etwa 4-6,5% der Männer und 11,2-18,2% der Frauen an einer Migräne. Dabei tritt die Erkrankung vor allem im jungen Erwachsenenalter auf. So liegt die größte Inzidenz in der dritten, die größte Prävalenz in der vierten Lebensdekade (Abb. 3, Furman et al., 2003).



**Abb. 3** Altersverteilung der Migräne bei männlichen sowie bei weiblichen Patienten (nach Jost und Selbach, 2001 und Diener, 2006)

Betrachtet man die Migräneverteilung in unterschiedlichen sozialen Schichten, so sind die bisherigen Beobachtungen kontrovers. Während die meisten Studien von keinerlei Unterschied der Migräneprävalenzen in unterschiedlichen sozialen Schichten berichten (Rasmussen, 2001; Diener, 2006), existieren in den USA auch Studien, die eine Häufung der Migräne in den unteren sozialen Schichten vermuten lassen (Rasmussen, 2001; Cady und Dodick, 2002). Eine mögliche Erklärung hierfür könnten Daten liefern, nach denen eine Migräneerkrankung bei Patienten in den USA mit einem Haushaltseinkommen über 48 000 Dollar häufiger richtig diagnostiziert, also von anderen Kopfschmerzursachen abgegrenzt wird (Cady und Dodick, 2002), wodurch sich in der Statistik von der Wirklichkeit abweichende Daten ergeben können.

## **1.4. Auswirkungen**

Die Auswirkungen der Migräne auf Patient und Gesellschaft werden vielfach unterschätzt. Viele Patienten ziehen sich - zum Teil auch schon aus Angst vor einer Attacke oder auch zur Vermeidung von Triggerfaktoren - zurück und verlieren so ihre sozialen Kontakte und ein großes Stück Lebensqualität. Auch die negativen Folgen von Fehlzeiten in Schule und Beruf sind beachtlich. Sie haben Auswirkungen auf die Qualität der Ausbildung, Karriere und Sicherheit des Arbeitsplatzes, was den Patienten nicht nur in seinem beruflichen Werdegang erheblich beeinträchtigt (Santanello et al., 2002; Diener, 2006).

Auch die finanziellen Folgen der Migräne sind hier zu erwähnen. So betragen die direkten Krankheitskosten allein in Deutschland ca. 400 Mio. Euro im Jahr. Dabei ist anzumerken, dass sich nur etwa die Hälfte aller Patienten an einen Arzt wenden und sich die übrigen selbst mit frei verkäuflichen Arzneimitteln (Umsatz ca. 500 Mio. Euro) behandeln.

Da ein Migräneanfall häufig zur Arbeitsunfähigkeit und reduzierter Produktivität führt, entstehen der Gesellschaft zusätzlich enorme indirekte Krankheitskosten, die mit 3,3 Mrd. Euro wesentlich höher als die direkten geschätzt werden, wobei hierbei der Produktivitätsverlust Nichterwerbstätiger (Haushalt, Kindererziehung) noch gar nicht eingerechnet ist (Diener, 2006).

## **1.5. Ursachen/Pathophysiologie**

Die genauen Ursachen der Migräne sind bisher nicht bekannt. Man vermutet jedoch, dass es sich um eine Ionenkanalerkrankung handelt, der zumindest zum Teil genetische Veränderungen zu Grunde liegen. So konnte für die Sonderform der Hemiplegischen Migräne bereits ein Defekt auf Chromosom 19 nachgewiesen werden. Weitere Gendefekte finden sich auf den Chromosomen 1, 2 und 5 (Soyka, 1999; Diener, 2006). Zwillingsstudien deuten ebenfalls zumindest auf eine genetische Disposition hin, wobei die geringe Konkordanz von 50 % bei eineiigen Zwillingen gleichzeitig die Beteiligung weiterer Faktoren fordert (Soyka, 1999).

Lange Zeit galt die Migräne auch als psychogene Erkrankung. Vor etwa 60 Jahren befassten sich Graham und Wolff mit einer möglichen somatischen Ursache der Erkrankung. Sie untersuchten hierzu die vaskulären Effekte von zur Migränetherapie eingesetzten Ergotaminpräparaten und begannen damit eine neue Ära der Migränerforschung (Soyka, 1999).

### **1.5.1. Vaskuläre Migränetheorie**

1938 befassten sich Graham und Wolff erstmals mit einer möglichen Rolle der Blutgefäße bei der Entstehung der Migräne. Sie beobachteten Migränepatienten während eines Migräneanfalls und führten hierbei auch gezielte Experimente mit Ergotamintartrat durch. Ihre Aufmerksamkeit galt der Durchblutung der intra- und extracraniellen Äste der A. carotis sowie der intravertebralen Gefäße vor und nach Gabe von Ergotamintartrat. Sie konnten eine Abnahme der Durchblutung nach Ergotamingabe nachweisen, welche auch mit einer Abnahme der Intensität der Kopfschmerzen einherging. Durch Photographie der superfizialen Temporal- und Occipitalarterien vor und nach Ergotamintartrat wurde dabei auch eine Abnahme der Gefäßdurchmesser aufgezeigt (Graham and Wolff, 1938).

Wolff und Ray fanden in Untersuchungen im Rahmen von Operationen am Menschen heraus, dass es sich bei den Gefäßen des Gehirns um schmerz-sensitive Strukturen handelt, und dass bestimmte Manipulationen an den Gefäßen Schmerzreize hervorrufen. (Ray and Wolff, 1940; Wolff 1963).

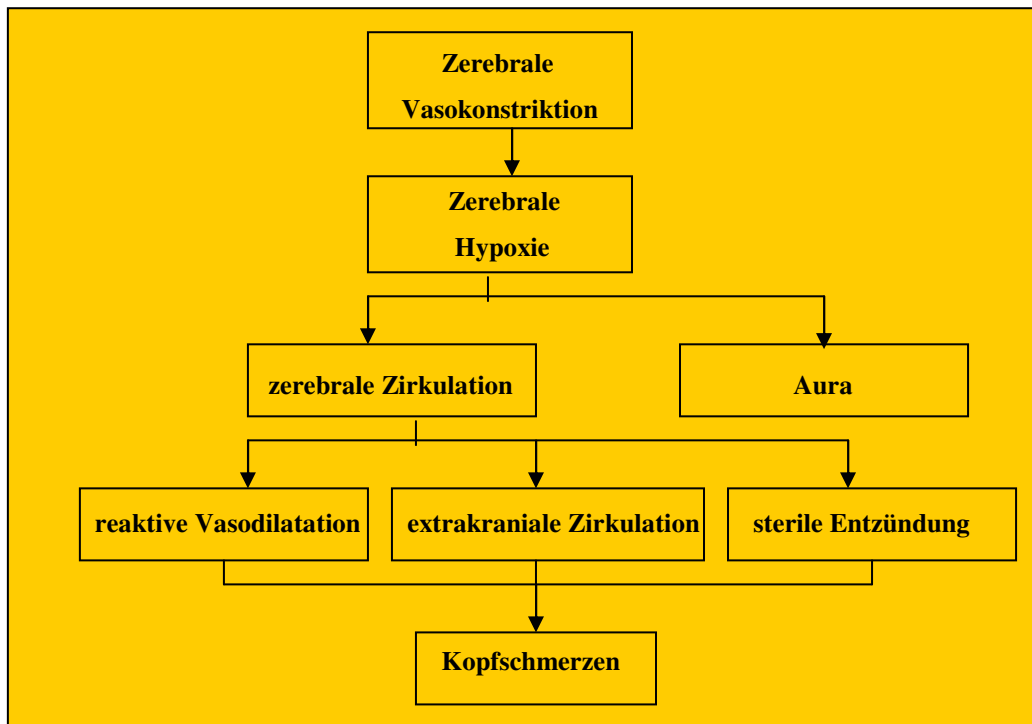
In späteren Untersuchungen kamen Schuhmacher und Wolff dann zu dem Schluss, dass die Schmerzentstehung bei Migräne dabei nicht auf die Vasodilatation der zerebralen sondern der extrazerebralen Arterien, insbesondere der A. temporalis superficialis zurückzuführen sei (Schumacher and Wolff, 1941).

Bei der Untersuchung von Migränepatienten mit Aurasymptomen ließ sich ferner ein Nachlassen der Symptome nach Inhalation eines Carbondioxid-Sauerstoffgemisches nachweisen. Da dieses vasodilatierende Effekte hat, schlossen Marcussen und Wolff, dass bei der Entstehung der Aura eine Vasokonstriktion eine entscheidende Rolle spielen müsse (Marcussen und Wolff, 1950).

Auf der Basis seiner Beobachtungen entwickelte Wolff die vaskuläre Migränetheorie. Er nahm an, dass die der Kopfschmerzphase vorausgehenden fokalen zerebralen Aurasymptome auf eine durch zerebrale Vasokonstriktion bedingte vorübergehende Minderperfusion einzelner Hirnregionen zurückzuführen seien. In deren Anschluss komme es dann zu einer kompensatorischen Vasodilatation zerebraler sowie extrazerebraler Gefäße, wobei die starke Dehnung der Gefäße für die pulsierenden Kopfschmerzen verantwortlich sei.

In einer möglichen dritten Phase könne es dann zu einer Transsudation mit Ödembildung in den Gefäßwänden kommen, wodurch sich nach dem Migräneanfall andauernde dumpfe Kopfschmerzen erklären ließen. Das Auftreten von Migränekopfschmerzen ohne Aura erklärte Wolff damit, dass sich die Vasokonstriktion in diesen Fällen in einer klinisch stummen kortikalen Region abspielen könnte (Wolff, 1963; Soyka, 1999).





**Abb. 4 Vasokonstriktion und sterile Entzündung bei der Migräneentstehung:** Auf die Vasokonstriktion folgt eine kompensatorische Vasodilatation, die zusammen mit einer hierdurch entstehenden sterilen Entzündung in den Gefäßwänden sowie in der Umgebung der Gefäße zu Kopfschmerzen führt. Die Aura kommt bei diesem Erklärungsansatz durch eine durch die Vasokonstriktion bedingte Hypoxie zustande (Spierings, 2003).

Da es jedoch trotz zahlreicher Versuche am Patienten nicht gelang, Schmerzreize durch bloße Vasodilatation hervorzurufen (Ray und Wolff, 1940; Chapman et al., 1960), postulierten Chapman et al. die Hypothese, dass es im Migräneanfall an den betreffenden Gefäßen zusätzlich zur Vasodilatation zu einer sterilen Entzündung komme. Um diese Hypothese zu untermauern, untersuchten sie das subcutane Gewebe auf der Rückseite des Kopfes. Hierbei gelang es ihnen, in der Kopfschmerzphase sowohl ein vasoaktives Polypeptid (Neurokinin) als auch eine vasoaktive Protease nachzuweisen, worin sie eine Bestätigung ihrer Theorie von einer sterilen, neurogen induzierten Entzündung sahen (Chapman et al., 1960).

### **1.5.2. Cortical Spreading Depression (CSD/Spreading Depression)**

Die Theorie der Cortical Spreading Depression vermutet hinter der Migräne hingegen eine rein neuronale Ursache. Erstmals beschrieben wurde das Phänomen der Cortical Spreading Depression 1944 von Leão, der im Tierexperiment an Hasen als Antwort auf eine vorangegangene elektrische Stimulation eine sich langsam über den zerebralen Kortex ausbreitende Erregungswelle mit folgender Unerregbarkeit der Nervenfasern nachweisen konnte (Leão, 1944). Begleitet wurde diese Welle von einem vorübergehenden starken Durchblutungsanstieg, gefolgt von einer sich langsam ausbreitenden Welle der Hypoperfusion (Leão, 1944; Sanchez del Rio et al., 2000).

Anfang der 80er Jahre konnten Lauritzen und Olesen in der Auraphase von Patienten eine langsame Ausbreitung der Oligämie von okzipital nach rostral - ohne Beachtung territorialer Gefäßgrenzen und in der Geschwindigkeit der Ausbildung des klinisch zu beobachtenden Flimmerskotoms - nachweisen und vermuteten hierin eine Entsprechung des von Leão im Tierexperiment beschriebenen Phänomens (Olesen, 1981; Lauritzen und Olesen, 1984).

Ähnliche Blutflussveränderungen konnte Lauritzen dann 1984 an Ratten nachweisen, bei denen er die CSD zuvor künstlich erzeugt hatte. Er sah hierin einen deutlichen Hinweis, dass die CSD eine wichtige Rolle bei der Auraentstehung des Menschen spielt (Lauritzen, 1984).

Dabei ging man zunächst davon aus, in der Spreading Depression auch die Ursache der auf die Aura folgenden Kopfschmerzen gefunden zu haben. So wurde vermutet, dass der Prozess der Spreading Depression zu einer Aktivierung der trigeminalen Fasern und so zur Schmerzentstehung führen könnte (Parson und Strijbos, 2003). Zum Teil wurde auch im Anschluss an die Oligämie die oben beschriebene Vasodilatation, die man als Ursache der Kopfschmerzen ansah, vermutet (Goadsby, 1997).

**Spreading Depression → Oligämie → Aura → Hyperämie → Kopfschmerzen**

**Abb. 5 Die Spreading Depression als Ursache der Migräne: Sie führt zur Oligämie, wodurch die Aura hervorgerufen wird. Infolge der reaktiven Hyperämie kommt es dann zu den Kopfschmerzen.**

1993 kam Olsen in seinen Studien zu dem Schluss, dass es sich bei der Spreading Depression um ein technisches Artefakt handeln könnte (Olsen, 1993; Soyka, 1999).

Weitere neuere Untersuchungen wie SPECT, PET und funktionelle MRT-Untersuchungen während der Auraphase ergaben jedoch eine Reduktion des Blutflusses in dem zur Aura passenden Hirnanteil (Soyka, 1999). Ferner konnten Hadjikhani et al. in funktionellen MRT-Untersuchungen die CSD während der Auraphase bildlich darstellen. Es gelang ihnen, während der Aura ein BOLD-Signal nachzuweisen, welches sich in der gleichen Geschwindigkeit sowie in der gleichen räumlichen Ausdehnung über den Kortex ausdehnte wie die in früheren Jahren bei Ratten nachgewiesene CSD (Hadjikhani et al., 2001).

Zahlreiche Autoren (Goadsby et al., 2002; Spierings, 2003; Diener, 2006 u. a.) gingen daher davon aus, in der Spreading Depression zwar keine Ursache der Migränekopfschmerzen, wohl aber eine einleuchtende Erklärung der Auraentstehung gefunden zu haben. Sie vermuteten hinter den Kopfschmerzattacken einen zweiten, von der Spreading Depression unabhängig verlaufenden pathophysiologischen Vorgang.

**Spreading Depression → Aura  
Zweiter Mechanismus → Kopfschmerzen**

**Abb. 6 Zwei getrennte Mechanismen bei Kopfschmerz und Aura: Während die CSD für die Entstehung der Aura verantwortlich gemacht wird, macht man für die Entstehung der Kopfschmerzen einen zweiten Mechanismus verantwortlich.**

#### **1.5.4. Neurovaskuläre Entzündung**

Dieser von Moskowitz aufgestellte Erklärungsansatz der Kopfschmerz-entstehung der Migräne stellt die bereits zuvor beschriebene sterile Entzündung in einen anderen Zusammenhang. So sieht Moskowitz die Vasodilatation nicht als Ursache, sondern als Folge dieser sterilen neurogenen Entzündung. Hierbei stützt er sich auf die Tatsache, dass in anatomischen und immunhistochemischen Untersuchungen an Ratten eine trigeminale Innervation der Gefäße der Dura mater nachgewiesen werden konnte. In den sensorischen Axonen, welche die Gefäße umschließen, konnten ferner die Neuropeptide Substanz P, CGRP, Neurokinin A und Galanin nachgewiesen werden. Moskowitz vertrat die Theorie, dass es aufgrund eines Nervenimpulses der trigeminalen Fasern zur Ausschüttung dieser Proteine und somit zu einer sterilen neurogenen Entzündung komme, welche wiederum für die Vasodilatation aber auch für die Schmerzentstehung verantwortlich sei (Moskowitz, 1984 und 1990). Markowitz et al. konnten diese Vorgänge 1987 an Gehirnen von Ratten nachweisen (Markowitz et al., 1987). In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Migränemedikamente wie Ergotamintartrat, NSAR sowie auch die Triptane in der Lage sind, diese Entzündung zu beeinflussen und sie zu beenden (Moskowitz, 1990).

Auf der Basis dieser Beobachtungen formulierte er die folgende Theorie:

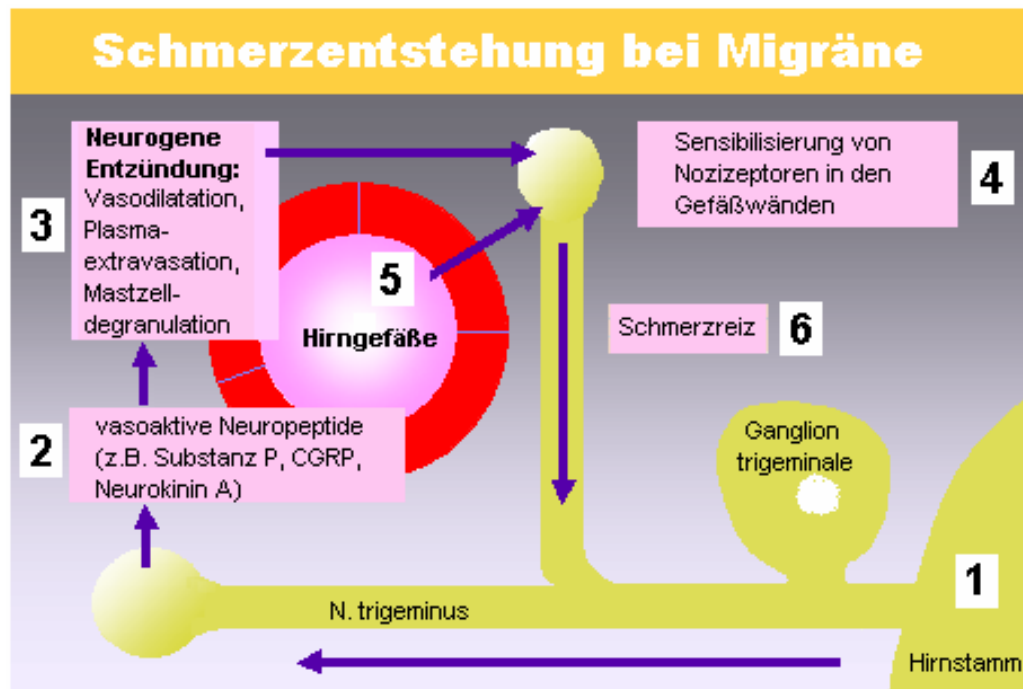


Abb. 7 Modell der Schmerzentstehung bei Migräne (aus Heinze und Heinze-Kuhn, 2001)

Durch einen neurogenen Impuls kommt es an den Nervenendigungen in der Gefäßwand zur Freisetzung von Neuropeptiden, wie Substanz P, CGRP und Neurokinin A (2), die in der Gefäßwand eine neurogene Entzündung (3) mit Erhöhung der Endothelpermeabilität, Plasmaextravasation, Degranulation von Mastzellen und Sensibilisierung der Nozizeptoren (4) hervorrufen. Durch die zuletzt genannte Sensibilisierung der Nozizeptoren reicht bereits der pulsierende Blutstrom aus, um einen Schmerzreiz (6) auszulösen, der dann auch dem pulsierenden Charakter des Migränekopfschmerzes entspricht (Göbel, 2004).

Über afferente Fasern des N. trigeminus gelangen diese Schmerzreize zum Ncl. caudalis nervi trigemini, werden umgeschaltet und zum Thalamus weitergeleitet. Von dort gelangen sie in die Hirnrinde und somit ins Bewusstsein.

Die die meningealen und zerebralen Gefäße versorgenden trigeminalen sensorischen C-Fasern beinhalten die bereits erwähnten Neuropeptide CGRP, Substanz P und Neurokinin A. In Tiermodellen konnte an meningealen Gefäßen nachgewiesen werden, dass die Stimulation trigeminaler Fasern durch Ausschüttung dieser Peptide zu einer neurogenen Entzündung führt (s.o.). Diese Vorgänge macht man auch für die Migräneentstehung verantwortlich. Um dies zu belegen, wurden die Plasmaspiegel der betreffenden Neuropeptide während der Migräneattacken untersucht.

Dabei lassen sich während der Attacke beim Menschen erhöhte CGRP-Serumspiegel nachweisen, die unter Sumatriptantherapie zusammen mit den nachlassenden Kopfschmerzen absinken (Edvinsson und Goadsby, 1994 und 1995; Fusco et al., 2003; Edvinsson, 2004). Ferner lassen sich durch die Infusion von CGRP migränetypische Kopfschmerzen auslösen (Lassen L. H., et al. 2002; Arulmozhi et al., 2005). Durch die Gabe von selektiven CGRP-Rezeptorantagonisten kommt es zu einer verminderten Vasodilation, einem Nachlassen der neurogenen Entzündung und einer Linderung der Migränebeschwerden (Olesen et al., 2004; Durham, 2006). In einer weiteren Studie konnten im Jugularvenenblut in der Migräneattacke neben erhöhten CGRP-Werten auch erhöhte Neurokinin A-Konzentrationen festgestellt werden (Sarchielli et al., 2000).

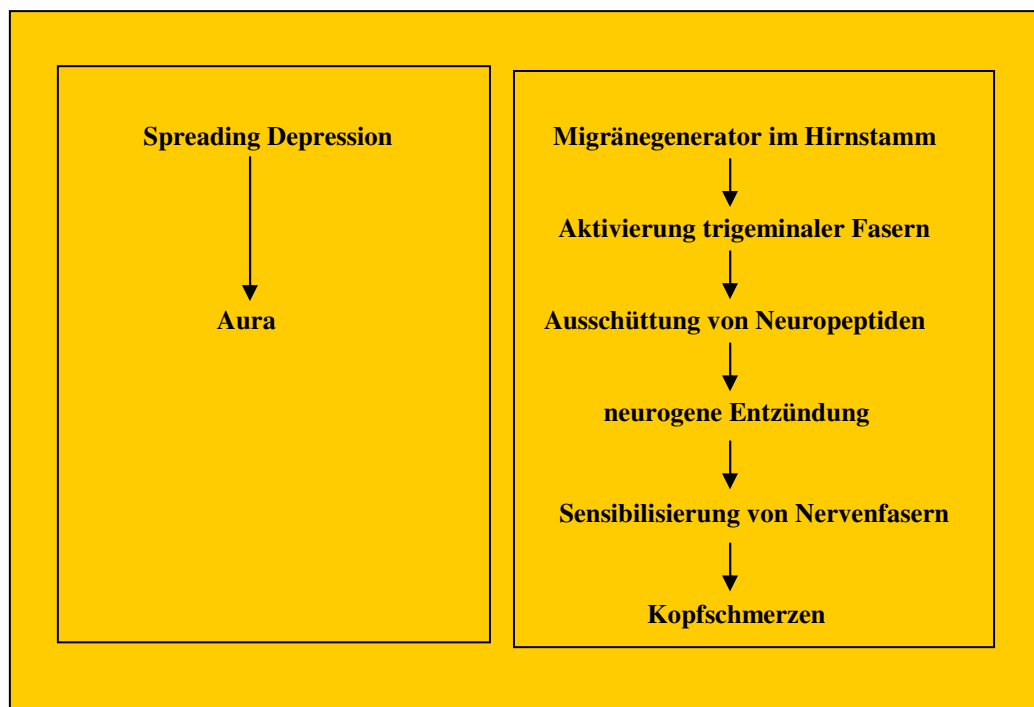
Neuropeptid Y und VIP sind während der Attacke im Blut unverändert, wohingegen sich für Substanz P in den meisten Studien zwar keine erhöhten Serumwerte, jedoch erhöhte Konzentrationen im Speichel nachweisen lassen (Edvinsson und Goadsby, 1994). Eine mögliche Erklärung des fehlenden Nachweises des Peptids im Serum könnte hierbei in seiner kurzen Halbwertszeit liegen (Sarchielli et al., 2000).

Insgesamt scheinen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse die Theorie der neurovaskulären Entzündung zu untermauern.

### 1.5.5. Der „Migränegenerator“ im Hirnstamm

Den Ursprung des die neurogene Entzündung auslösenden Nervenimpulses vermutet man heute in Hirnstamm (1), genauer im Mittelhirn. So konnte mittels PET-Untersuchungen am Patienten im Anfall eine gesteigerte Durchblutung in dieser Region während einer Migräneattacke nachgewiesen werden (Diener 1997 und 2006). Bereits 20 Jahre zuvor hatten amerikanische Wissenschaftler bei dem Versuch, Phantomschmerzen durch Reizstrombehandlung im Hirnstamm zu behandeln, Migräneanfälle ausgelöst. Man bezeichnet diese Region daher auch als „Migränegenerator“ (Diener, 2006).

Gestützt wird diese Theorie auch durch die Tatsache, dass der in der Attacke aktivierte Hirnstammbereich weitgehend mit dem serotonergen antinozizeptiven System übereinstimmt (Soyka, 1999) und man dem Serotonin eine enge Beziehung zur Migräneentstehung zuschreibt (Soyka, 1999; Srikiatkachorn et al., 2002).



**Abb. 8** Rolle eines möglichen Migränegenerators: Während die Spreading Depression für die Entstehung der Aura verantwortlich ist, gehen vom Hirnstamm Impulse aus, welche eine Kaskade in Gang setzen, die zu den migränetypischen Kopfschmerzen führt.

Soyka äußert jedoch Zweifel an dieser Hypothese und führt an, dass es sich, da die Aktivierung des Hirnstamms die Schmerzen der Migräneattacke überdauert und Triptane hierauf keine Wirkung zeigen, auch um einen Verarbeitungsprozess der Attacke handeln könnte (Soyka, 1999).

#### **1.5.6. Die Cortical Spreading Depression als Auslöser der neurovasculären Entzündung**

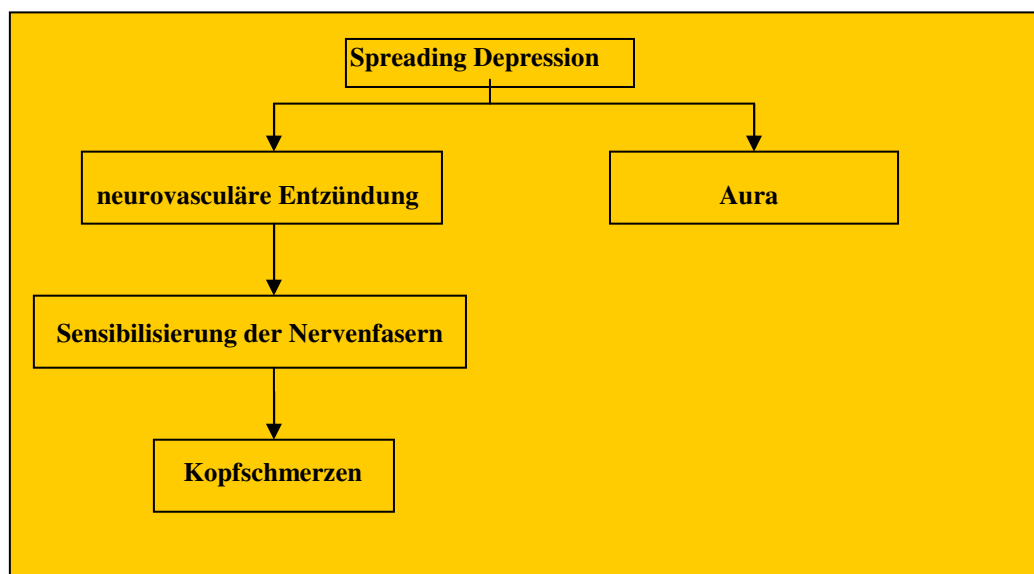
Neue Erkenntnisse lassen auch einen Zusammenhang zwischen der Cortical Spreading Depression und der neurovasculären Entzündung vermuten (Gursoy-Ozdemir et al., 2004; Buzzi und Moskowitz, 2005; Dalkara et al., 2005; Goadsby, 2006). So konnte an Ratten eine durch die CSD induzierte Produktion von TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  nachgewiesen werden (Jander et al., 2001). TNF- $\alpha$  wiederum kann die Transkription von CGRP, dem bei der neurogenen Entzündung eine wichtige Rolle zugeschrieben wird, stimulieren (Durham, 2006). Gursoy-Ozdemir et al. stellten in ihren Studien an Mäusen fest, dass es infolge der Cortical Spreading Depression zu einer Plasmaextravasation sowie einem umgebenden Ödem, also zu einer sterilen Entzündung kommt. Dabei beobachteten sie bei den Mäusen eine durch CSD induzierte Erhöhung der Matrix-Metalloproteinase-9 und vermuteten eine hierdurch ausgelöste Störung der Blut-Hirn-Schranke (Gursoy-Ozdemir et al., 2004).

Bei den Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) handelt es sich um eine Gruppe zink-abhängiger proteolytischer Enzyme, die von den meisten Zelltypen und allen Zellen des Gehirns, einschließlich Neuronen und Gliazellen sowie eingewanderten Leukozyten und Makrophagen produziert werden (Leira et al., 2007). Die zinkabhängige Enzymfamilie besteht aus mindestens 20 Mitgliedern (Dzwonek et al., 2004), die zusammen nahezu alle Bestandteile der Extrazellulärmatrix abbauen können, wobei jedes einzelne Enzym eine Substanzspezifität aufweist (Murphy und Knäuper, 1997; Madlener, 1998). Die Enzyme spielen eine wichtige Rolle in zahlreichen Phasen der Neuroinflammation.



So konnte bei vielen chronischen und akuten neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Schlaganfall, dem M. Alzheimer, der HIV-assoziierten Demenz und der Multiplen Sklerose eine gesteigerte Aktivität der MMPs nachgewiesen werden (Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007). Sie sind unter anderem an der Aktivierung von Zytokinen und Zytokinrezeptoren (Chandler et al., 1997), an der Einwanderung von Immunzellen ins Zentrale Nervensystem (Leppert et al., 1995) und an der Entstehung von Ödemen beteiligt (Rosenberg et al., 2001). Für die Matrix- Metalloproteinase-9 konnte am Tiermodell nach zerebellärer Ischämie eine Korrelation zwischen der MMP-9-Konzentration und der Ödementstehung, dem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und der hämorrhagischen Transformation nachgewiesen werden (Heo et al., 1999; Gursoy-Ozdemir et al., 2004; Shigeromi et al., 2006).

Erhöhte MMP-9-Spiegel konnten wiederum auch bei Migränepatienten nachgewiesen werden. Dabei sind sowohl im beschwerdefreien Intervall als auch während der Kopfschmerzattacke erhöhte MMP-9-Spiegel zu beobachten (Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007), wobei der MMP-9-Spiegel im Anfall im Vergleich zur beschwerdefreien Zeit zusätzlich ansteigt (Leira et al., 2007).



**Abb. 9** Die mögliche zweite Rolle der Spreading Depression: Neben der Aura erzeugt die Spreading Depression über einen zweiten Mechanismus (möglicherweise über eine Aktivierung der MMP-9) eine neurovasculäre Entzündung, die über eine Sensibilisierung der Nervenfasern zur Entstehung der Migränekopfschmerzen führt (Gursoy-Ozdemir et al., 2004; Buzzi und Moskowitz, 2005; Dalkara et al., 2006). Im Falle der Migräne ohne Aura geht man davon aus, dass in diesen Fällen die Spreading Depression in stummen Hirnregionen verläuft (Buzzi und Moskowitz, 2005).

Ebersberger und Kollegen hingegen konnten in ihren früheren Untersuchungen an Ratten weder einen Einfluß der CSD auf die Plasmaextravasation noch auf die neurale Aktivität der Rattenneurone nachweisen (Ebersberger et al., 2001). Die genaue Rolle der CSD ist aktuell noch unklar.

## **1.6. Weitere Bausteine der Migräneentstehung**

So existieren inzwischen zwar schlüssige pathophysiologische Konzepte der Migräneentstehung; die genauen Vorgänge während der Migräneattacke sind jedoch umstritten und nur in Teilen bekannt. Zahlreiche Migränestudien haben sich mit den noch offenen Fragen befasst und so weitere Bausteine geliefert:

### **1.6.1 Beteiligung von Neurotransmittern**

Schon seit langem wird auch eine Beteiligung von Neurotransmittern an der Migräneentstehung angenommen.

#### **1.6.1.1. Noradrenalin/Dopamin**

So haben Beobachtungen, dass Stress einen erheblichen Migränetrigger darstellt und  $\beta$ -Blocker in der Lage sind, die Häufigkeit von Migräneattacken zu reduzieren, zu der Annahme geführt, dass Katecholamine an der Entstehung der Migräne mitwirken könnten. In einigen Studien konnten weitere Hinweise für diese Hypothese gewonnen werden. So steigt der Noradrenalin Spiegel im Serum der Patienten kurz vor einer Migräneattacke an und fällt dann im Anfall deutlich ab. Dabei ist der Plasmaspiegel der Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, die Dopamin zu Noradrenalin umwandelt, im Anfall sowie im Intervall signifikant erhöht. Ferner konnte beobachtet werden, dass Dopaminagonisten in der Lage sind, die Prodromi einer Migräneattacke auszulösen, während Dopaminantagonisten, wie etwa Metoclopramid und Domperidon zur Behandlung der Begleitsymptome, wie Übelkeit und Erbrechen, eingesetzt werden (Perontka, 1997; Soyka, 1999).

Am Hirnstamm von Ratten konnte nach Propranololinfusion eine verminderte Signalabgabe am Locus coeruleus nachgewiesen werden. Da der Hirnstamm als Ursprungsort der Migräne gilt, ließe sich über diese Wirkungsweise die prophylaktische Wirkung der  $\beta$ -Blocker erklären (Hieble, 2000).

### **1.6.1.2. Serotonin**

Wesentlich besser untersucht, wenngleich auch zum Teil scheinbar widersprüchlich, ist die Rolle des Serotonins.

So lassen sich durch Reserpin, welches in der Lage ist, Serotonin (5-HT) aus Thrombozyten freizusetzen, Migräneattacken auslösen. Auch konnte in der Migräneattacke eine vermehrte Freisetzung von Serotonin aus Thrombozyten, begleitet von der Ausscheidung seines Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass Serotoninantagonisten, wie Methysergid und Pizotifen zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden, scheint dieses Bild abzurunden (Soyka, 1999).

Andererseits lässt sich ein akuter Migräneanfall durch die Infusion von 5-HT durchbrechen (Sandler, 1995). Nagata und Kollegen konnten bei ihren Untersuchungen im beschwerdefreien Intervall einen bei Migränepatienten mit Aura erniedrigten Serotoninserumspiegel nachweisen (Nagata et al., 2006). Auch werden in der Therapie des akuten Anfalls 5-HT-Agonisten mit großem Erfolg eingesetzt, wobei die seit einigen Jahren eingesetzten selektiven 5-HT<sub>1D1B</sub>-Agonisten, wie z. B. Sumatriptan besonders gut wirksam sind (Soyka, 1999).

Eine Erklärung dieser sich scheinbar widersprechenden Wirkungen des Serotonins könnte in der Mannigfaltigkeit der Serotoninrezeptoren liegen. So existieren 7 verschiedene Serotoninrezeptorklassen mit einer unterschiedlichen Anzahl an Subtypen (Goadsby et al., 2002). Während man durch selektive Aktivierung der 5-HT<sub>1D1B</sub>-Rezeptoren in der Lage ist, Migräneattacken zu beenden, schreibt man anderen Rezeptortypen eine Beteiligung an der Auslösung der Migräneattacke zu (Srikiatkhachorn et al., 2002).

Srikiatkachorn et al. (2002) haben sich diesbezüglich näher mit dem 5-HT<sub>2A</sub> - Rezeptor befasst. Dabei konnten sie nachweisen, dass eine Aktivierung dieses Rezeptors durch Serotonin zu einer vermehrten Stickstoffmonoxid(NO)-Synthese-Expression in trigeminovaskulären Neuronen und einer cerebralen Hyperämie führt. Im Zusammenhang mit der Tatsache, dass Serotonin eine konzentrationsabhängige Affinität zu unterschiedlichen Rezeptoren aufweist, formulierten sie Folgendes:

In normalen und niedrigen Konzentrationen bindet das Serotonin an die 5HT<sub>1D/1B</sub>-Rezeptoren und bewirkt so eine Vasokonstriktion und eine Stabilisierung der perivaskulären Nozizeptoren sowie der zentralen nozizeptiven Neuronen.

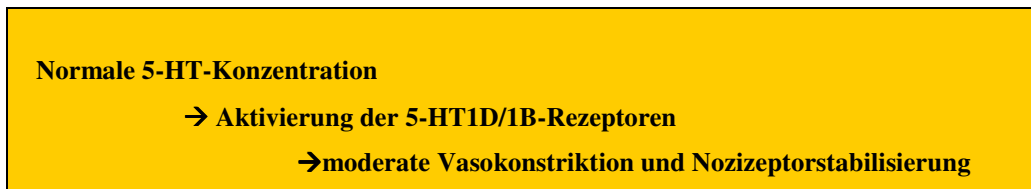


Abb. 10 Einfluss vom Serotonin auf Nerven und Gefäße: In normaler Konzentration sorgt Serotonin für eine moderate Vasokonstriktion und eine Stabilisierung der Nozizeptoren.

Im Falle einer exzessiven Serotoninfreisetzung kommt es hingegen zur Besetzung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Dies bewirkt dann einen Anstieg der NO-Produktion, der wiederum neben einer Vasodilatation zu einer Sensibilisierung der perivaskulären und myofascialen Nozizeptoren führt und so die Migräneattacke auslöst (Srikiatkachorn et al., 2002). Weitere Wege, über die NO an der Migräneentstehung beteiligt sein könnte, sind weiter unten beschrieben.

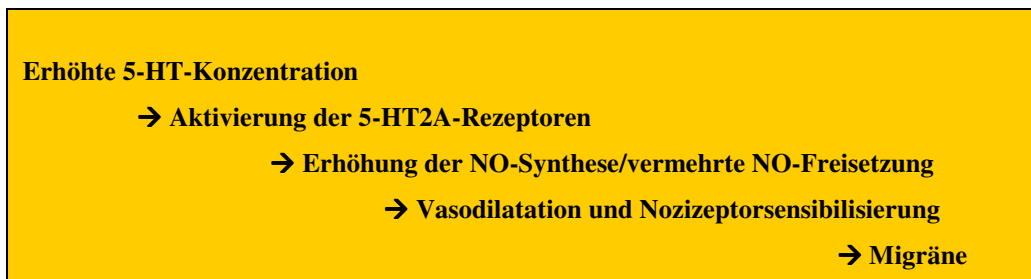


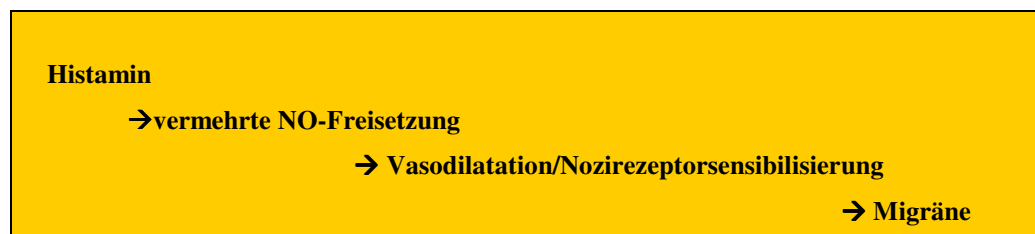
Abb. 11 Möglicher Einfluss des Serotonins bei der Entstehung der Migräne: Eine Erhöhung der Serotoninkonzentration führt über eine vermehrte NO-Sekretion zu einer Vasodilatation und zur Sensibilisierung der Nozizeptoren. Hierdurch kommt es zu den migränetytischen Kopfschmerzen.

Die Triptane greifen dann im Falle einer Attacke selektiv an den 5-HT<sub>1D1B</sub>-Rezeptoren an und sind so in der Lage, den Anfall zu beenden (Sandler, 1995; Goadyby et al., 2002). Dabei ist der genaue Mechanismus der zur Anfallsbeendigung notwendigen Vorgänge noch unklar. Als mögliche Wirkmechanismen werden die vasokonstriktorische Wirkung des Medikaments, eine periphere neuronale Hemmung und/oder eine Hemmung der Transmission der Neurone des trigeminalen Systems angesehen (Goadsby et al., 2002).

In Tierexperimenten konnte ferner eine die neurogene Entzündung hemmende Wirkung der Triptane aufgezeigt werden. Der beim Menschen nach Anfallsbeendigung mit Sumatriptan auftretende CGRP-Abfall im Serum scheint diesen Mechanismus widerzuspiegeln (Sandler, 1995).

### **1.6.2. Histamin**

Schon die Koinzidenz von Migräne und atopischen Erkrankungen (Mortimer et al., 1993; Özge et al., 2005; Ku et al., 2006), aber auch die Tatsache, dass manche Patienten auf den Verzehr bestimmter Lebensmittel mit einer Migräneattacke reagieren, lassen eine Beteiligung von Histamin vermuten. Tatsächlich lassen sich durch die Infusion von Histamin Migräneattacken auslösen (Empl und Straube, 2001; Iversen, 2001). Dabei scheint Histamin, dies über eine vermehrte Freisetzung von NO zu bewirken (Iversen, 2001). Klinische Untersuchungen sind zwar zum Teil widersprüchlich, können aber sowohl iktal als auch interiktal erhöhte Histaminspiegel nachweisen (Kemper et al., 2001; Gazerani, 2003) .



**Abb. 12 Mögliche Rolle des Histamins bei der Entstehung der Migräne: Histamin erhöht die NO-Freisetzung, was über Vasodilatation und Nozizeptorsensibilisierung (s.o.) zu den migränetytischen Kopfschmerzen führt.**

### 1.6.3. Rolle des Stickstoffmonoxids (NO)

Wie oben bereits mehrfach erwähnt, ist auch NO in der Lage, Migräneattacken auszulösen. So kommt es nach der intravenösen Infusion von Nitroglycerin - einem potenten NO-Donor - bei gesunden Personen zu sofort einsetzenden kurz dauernden beidseitigen Kopfschmerzen, wohingegen bei Migränepatienten und Personen mit einer familiären Migränebelastung einige Stunden später ein migränetypischer Kopfschmerz auftritt (Iversen, 2001). Auch lassen sich durch intravenöse oder sublinguale Applikation von Nitroglycerin starke pulsierende Kopfschmerzen hervorrufen (Dalsgaard-Nielsen, 1955; Olesen et al., 1993).

Dabei werden bei Migränepatienten höhere Schmerzintensitäten erreicht als bei gesunden Personen (Olesen et al., 1993). Ferner lassen sich Migräneanfälle durch Infusion eines NO-Syntheseinhibitors beenden (Lassen et al., 1997 und 1998; Olesen und Jansen-Olesen, 2000). Koulchitsky und seinen Kollegen gelang es in diesem Zusammenhang nach Gabe eines NO-Donors eine Erhöhung der spontanen Aktivität an Rattenneuronen nachzuweisen, wohingegen sie nach Gabe eines NO-Syntheseinhibitors eine Abnahme der neuralen Aktivität beobachten konnten (Koulchitsky et al., 2004).

In einer Studie von Sarchielli ließen sich während des Migräneanfalls erhöhte Serumspiegel von Nitrit, einem NO-Metaboliten, nachweisen (Sarchielli et al., 2000). Olesen und seine Kollegen konnten außerdem bei Migränepatienten nach der Verabreichung von Nitroglycerin eine Dilatation der mittleren Zerebralarterie nachweisen, die bei gesunden Probanden nicht auftritt (Olesen et al., 1994; Sandler, 1995).

Neben seiner Rolle als Vasodilatator könnte NO dabei direkt auf trigeminale Afferenzen wirken, oder aber auch - beispielsweise über die Aktivierung des trigeminalen Systems - die Konzentration von Entzündungsmediatoren in den meningealen Gefäßen erhöhen (Sarchielli et al., 2000; Fusco et al., 2003). So konnten am Gehirn von Ratten Interaktionen des NO mit Interleukin-6 sowie Interleukin-1 $\beta$  nachgewiesen werden.

Dabei gelang es durch Nitroglycerininfusion an der Dura mater von Ratten eine Entzündungsreaktion auszulösen, die ein Korrelat zu der im Migräneanfall vermuteten neurogenen Entzündung darstellen könnte (Reuter et al., 2001).

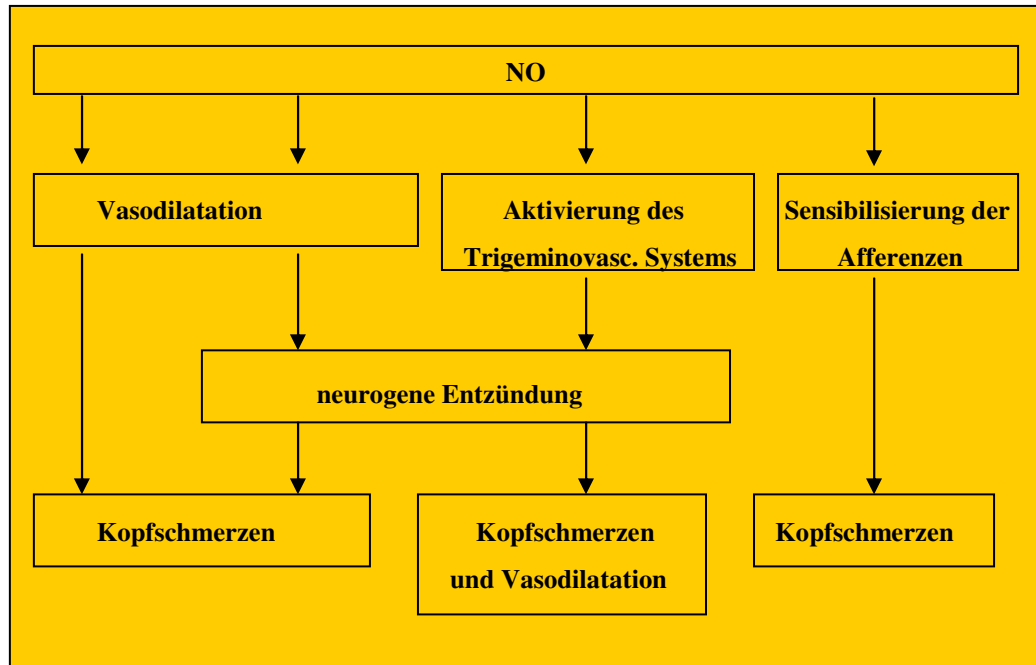


Abb. 13 Mögliche Einflüsse des NO bei der Entstehung der Migräne: NO könnte zum einen nur über eine starke Vasodilatation zu Kopfschmerzen führen. NO könnte jedoch auch über eine Aktivierung des trigeminalen Systems mit Induktion einer neurogenen Entzündung, über eine direkte Aktivierung der neurogenen Entzündung oder auch über eine Sensibilisierung der Nozizeptoren für die Kopfschmerzentsstehung verantwortlich sein. In diesen Fällen könnte die Vasodilatation auch Folge der neurogenen Entzündung (also kein direkter NO-Effekt) sein.

Eine weitere mögliche Verbindung zwischen NO und Migräne liefern Untersuchungen an Zellkulturen, wonach eine Spreading Depression in den Zellen des zerebralen Endothels einen Anstieg der NO-Freisetzung bewirkt (Read and Parson, 2000) sowie Untersuchungen, bei denen am Rattengehirn durch Gabe eines NO-Donors die Aktivität von Neuronen im als Migränegenerator gehandelten Hirnstamm gesteigert und durch Gabe eines NO-Synthese-Inhibitors gemindert werden konnte (Koulchitsky et al., 2004).

#### **1.6.4. Zytokine: Interleukin (IL) und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

Am Tiermodell läßt sich ein durch Cortical Spreading Depression induzierter Anstieg von TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  nachweisen (Jander et al., 2001).

Im Migräneanfall beim Menschen kommt es zu einem Anstieg von Interleukin-10, während sich die Interleukine 4 und 5 nicht nachweisen lassen. Nach Therapie der Attacke mit Sumatriptan kehrt sich dieses Verhältnis um; und auch zwischen den Migräneanfällen ist eine Konzentrationserhöhung der Interleukine 4 und 5 zu beobachten. Hierzu ist anzumerken, dass es sich bei Interleukin-10 nach dem heutigen Erkenntnisstand um ein antiinflammatorisches Interleukin handelt, das in der Lage ist, die Synthese der proinflammatorischen Zytokine herabzuregulieren (Munno et al., 2001).

Hierzu passen auch Beobachtungen, nach denen es bei einigen Patienten in der Migräneattacke zu einem Abfall von Interleukin-6 kommt, sowie die Tatsache, dass die bei einigen Patienten interiktal erhöhten Interleukin-1 $\beta$ -Werte im Anfall auf Normalwerte zurückgehen (Kemper et al., 2001).

Es existieren jedoch auch Daten, nach denen keine Änderungen der Interleukin-1 $\alpha$ - und  $\beta$ -Konzentration festzustellen sind (Pradalier und Launay, 1996). Die über Interleukin-2 existierenden Daten legen eine interiktal verminderte Konzentration nahe (Kemper et al., 2001).

Der TNF $\alpha$ -Spiegel ist bei Migränepatienten zwischen den Anfällen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht. Im Anfall liegen die TNF $\alpha$ -Werte hingegen im Normalbereich. Dies erklärt zusammen mit der ebenfalls im Anfall erniedrigten IL-6-Konzentration auch die im Anfall auftretende Erniedrigung der Körpertemperatur (Kemper et al., 2001).

Auch schreibt man den Zytokinen zahlreiche Interaktionen mit den Matrix-Metalloproteinasen zu (Krause und Lohmann, 2006), die wie weiter oben beschrieben auch bei der Migräne eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007).



### **1.6.5. Immunglobuline und Komplementfaktoren**

Zwar sind hier die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich, doch lassen die meisten Studien darauf schließen, dass die Immunglobuline in der Pathophysiologie der Migräne eher keine Rolle spielen. So sind ihre Serumspiegel in den meisten diesbezüglich durchgeführten Studien unverändert. Zum Teil auftretende IgE-Erhöhungen konnten nur bei Atopikern mit Migräne festgestellt werden (Kemper et al., 2001, Gazerani et al., 2003) und lassen sich wohl am ehesten auf die jeweilige Atopie zurückführen (Kemper, et al., 2001).

Was die Komplementfaktoren betrifft, lassen die vorliegenden Daten leider keine richtungsweisende Beurteilung zu. So wird zwar zum Teil von einem Verbrauch der Komplementfaktoren C3, C4 und C5 berichtet, doch lässt sich dies leider nicht in anderen Studien bestätigen (Empl und Straube, 2001).

Insgesamt lassen sich die oben beschriebenen Bausteine in unterschiedlicher Weise interpretieren und zusammensetzen. Dabei ist es vor allem schwierig, zwischen Ursache und Wirkung zu unterscheiden. So kann es sich bei den beschriebenen Phänomenen zum einen um Ursachen oder pathophysiologische Vorgänge der Migräneentstehung, zum anderen aber auch um Kompensationsmechanismen handeln.

### **1.6.6. Das Protein S100 $\beta$**

Neben seiner Markerfunktion für die Blut-Hirn-Schranke weist man dem Protein S100 $\beta$  auch zahlreiche Funktionen zu, auf die in Kapitel 4 näher eingegangen werden soll. Aufgrund seiner Beteiligung an der Aktivierung von Microglia und Astrozyten sowie neurogenen Entzündungsprozessen (Donato, 2001) haben Papandreou und Kollegen die S100 $\beta$ -Spiegel im Blut bei Kindern mit Migräne im Anfall und wenige Stunden danach bestimmt. Hierbei konnten sie bei Kindern mit Migräne eine signifikante Erhöhung des S100 $\beta$ -Spiegels nachweisen, welche den Anfall zumindest um einige Stunden überdauert. Sie deuteten ihre Ergebnisse als Hinweis auf eine im Migräneanfall ablaufende Entzündungsreaktion (Papandreou et al., 2005). Untersuchungen zum S100 $\beta$ -Serumspiegel bei erwachsenen Migränepatienten existieren bislang nicht.

## **2. Die Blut-Hirn-Schranke**

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine natürliche Barriere, die das Gehirngewebe vom Körperkreislauf abtrennt und dafür sorgt, dass nur bestimmte Blutbestandteile ins Gehirn gelangen können (Grant et al., 1998; Mayhan, 2001; Paulson, 2002; Petty und Lo, 2002; Abbott et al., 2006; Engelhardt, 2006).

### **2.1. Aufbau**

Diese Barriere wird von den Endothelzellen der zerebralen Kapillaren und postkapillären Venolen gebildet, die durch tight junctions eng miteinander verbunden sind (Grant et al., 1998; Kniesel und Wolburg, 2000; Mayhan, 2001; Paulson, 2002; Petty und Lo, 2002; Wolburg und Lippoldt, 2002; Rieckmann und Engelhardt, 2003; Engelhardt, 2006). Die Zahl der tight junctions steht hierbei in einer logarithmischen Beziehung zum elektrischen Widerstand der Membran (Wolburg und Lippoldt, 2002). Auf diese Weise entsteht eine dichte lipophile Membran, die das gesamte zentrale Nervensystem einschließlich des Rückenmarks umschließt (Hawkins et al., 2002) und dabei allein im Gehirn eine Fläche von 20 m<sup>2</sup> einnimmt (Petty und Lo, 2002).

Die die Blut-Hirn-Schranke formenden Endothelzellen werden von Zellfortsätzen der Astrozyten, denen eine Beteiligung bei der Induktion der tight junction-Bildung zugeschrieben wird, umgeben (Kniesel und Wolburg, 2000; Scherrmann, 2002; Rieckmann und Engelhardt, 2003). In die Basalmembran der Gefäße eingebettet findet sich eine große Anzahl von Perizyten. Perizyten sind Zellen mesodermalen Ursprungs, die eine wichtige Rolle bei der Gefäßstabilisierung spielen (Engelhardt, 2006). Neben diesen sind auch andere Zellen, wie etwa Neurone, an der Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke beteiligt (Scherrmann, 2002).

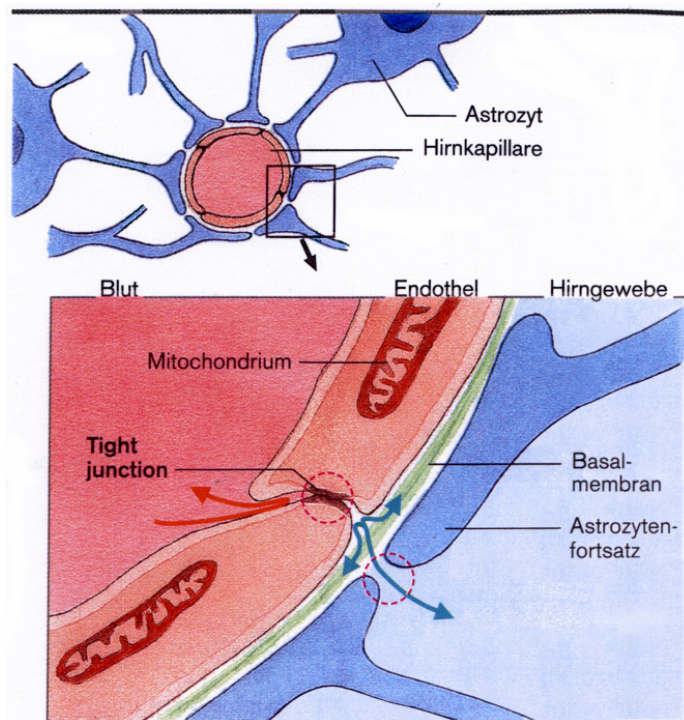


Abb. 14 Aufbau der Blut-Hirn-Schranke: Die Endothelzellen sind durch tight junctions eng miteinander verbunden. Umgeben werden sie von Zellfortsätzen der Astrozyten, denen eine Beteiligung bei der Induktion der tight junction-Bildung zugeschrieben wird (aus Kuschinsky, 2005).

## 2.2. Funktion

Zu den Aufgaben der Blut-Hirn-Schranke gehören zum einen der Schutz und zum anderen die Versorgung des Gehirns. So schützt die Blut-Hirn-Schranke das Gehirn vor Veränderungen in der Blutzusammensetzung, schädlichen Chemikalien und dem Zusammenbrechen von für die Funktionen des Gehirns wichtigen Konzentrationsgradienten (Petty und Lo, 2002; Engelhardt, 2006). Gleichzeitig stellt sie über eine Reihe von Transportmechanismen seine Versorgung mit Nährstoffen, wie etwa Glucose und Aminosäuren, sicher (Hawkins et al., 2002; Petty und Lo, 2002; Engelhardt, 2006).

## 2.3. Physiologische Wege durch die Blut-Hirn-Schranke

Die Bestandteile des Blutkreislaufs können auf unterschiedlichen Wegen durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangen. Dabei können sie entweder die Endothelzellen durchdringen (transzellulärer Weg) oder aber zwischen den Zellen ins Gehirn gelangen (parazellulärer Weg) (Petty und Lo, 2002).

Der transzelluläre Weg erlaubt es aufgrund der lipophilen Beschaffenheit der Membran nur neutralen lipophilen Substanzen mit einem Molekulargewicht unter 450 passiv ins Gehirn zu diffundieren. Für einige kleinere hydrophile Moleküle sowie für bestimmte vom Gehirn benötigte Nährstoffe, wie etwa Glucose oder Aminosäuren, existieren aber spezifische membranständige Transportproteine, die auch diesen Substanzen den Durchtritt durch die Zellen ermöglichen. Ferner konnten spezifische Transportsysteme für einige Makromoleküle, wie Transferrin, isoliert werden.

Ionen und Lösungen diffundieren hingegen parazellulär - also zwischen den Zellen - entlang ihren Konzentrationsquotienten. Aufgrund der hohen Dichte der tight junctions steht dieser Weg unter normalen Bedingungen jedoch nur Substanzen mit einem Molekulargewicht unter 180 offen. (Petty und Lo, 2002).

#### **2.4. Erkrankungen, bei denen die Blut-Hirn-Schranke eine Rolle spielt**

Unter bestimmten pathologischen Bedingungen kommt es zur Störung der physiologischen Blut-Hirn-Schranken-Funktion. So kann bei zahlreichen Erkrankungen eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke beobachtet werden. Hierzu gehören neben Ischämien, Entzündungen, Neoplasien und Epilepsien auch der Bluthochdruck (Grant et al., 1998; Wolburg und Lippoldt, 2002) und psychiatrische Erkrankungen, wie bestimmte Formen von Schizophrenie (Müller und Ackenheil, 1995; Shcherbakova et al., 1999) und der Depression (Niklasson und Agren, 1984). Auch im Zusammenhang mit Migräne, Röntgenuntersuchungen, diabetischen Blutzuckerentgleisungen, toxischen Schädigungen sowie bestimmten Demenzformen werden Störungen der Blut-Hirn-Schranken-Funktion diskutiert (Grant et al., 1998). Bei Parkinsonpatienten lässt sich ferner eine Störung der Blut-Hirn-Schranke im Mittelhirn nachweisen (Kortekaas et al., 2005). Kontrolliert lässt sich die BHS schließlich durch eine Infusion einer hyperosmolaren Lösung stören (Mayhan, 2001; Petty und Lo, 2002; Marchi et al., 2007) und Tierversuche an Lämmern zeigen eine ebenfalls gestörte Blut-Hirn-Schranke nach kurzzeitiger Behandlung an einer Herz-Lungen-Maschine (Cavaglia et al., 2004).

## **Erkrankungen mit Störung der Blut-Hirn-Schranke**

### **Neoplasien**

Hirntumore (Histamin, Gewebstrophoblasten-Faktor, Interferon, Interleukin, Tumorgefäße)

Meningeome (VEGF)

### **Vaskuläre Erkrankungen**

Ischämie, Hypoxie (Glutamat, freie Radikale, Vasodilatation, Laktatsäure, Prostaglandin, gliale Dysfunktion, Endothelzellschädigung)

Hypertonie (mechanische Endothelzellschädigung, freie Radikale, Vasopressin, Angiotensin)

Subarachnoidalblutung

(Komplementsystem-C3a, Endothelzellschädigung, Vasospasmus)

Arteriovenöse Malformation (endothelialer Schaden durch Ischämie und Hyperperfusion)

Migräne (Serotonin, MMP-9)

Röntgenuntersuchungen (Endothelzellschädigung)

### **Trauma**

Offenes und geschlossenes Schädel-Hirn-Trauma (intrakranielle Hypertension, Endothelzellschaden, vaskulärer Spasmus, Verlust der zerebralen Autoregulation)

### **Hirnöden**

Vasogen (Endothelzellschaden, intrakranielle Hypertension, Arachnoidensäure-Metaboliten, Histamin, freie Radikale, Polyamine)

Zytotoxisch

### **Metabolisch**

Diabetes (Hyperglykämie, Ischämie)

Toxine: Blei, Aluminium, Quecksilber, Dimethylsulfoxid (Endothelzellschädigung)

### **Epilepsie**

Krämpfe (Glutamat, Gliafehlfunktion durch neuronale Aktivierung, Hypertension)

### **Entzündungen**

Multiple Sklerose/experimentelle Allergische Enzephalomyelitis

Meningitis: bakteriell, viral, fungal, (Bradykinin, ATP, Histamin, Serotonin, Interleukin)

Demenzen: AIDS-Demenzkomplex, Alzheimer-Demenz ( $\beta$ -Amyloid)

### **Iatrogen**

Infusion hyperosmolarer Lösungen (Zellschrumpfung, „Second messenger“-Systeme)

Abb. 15 Erkrankungen mit BHS-Beteiligung (modifiziert nach Grant et al., 1998)

Dabei werden für die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke unterschiedliche Mechanismen verantwortlich gemacht (Grant et al., 1998; Abbott, 2000; Mayhan, 2001; Petty und Lo, 2002).

## **2. 5. Mechanismen der Permeabilitätserhöhung**

Im Falle von Hypertonie sowie bei Hyperkapnie kommt zum einen eine Aufdehnung der tight junctions infolge starker Gefäßdilatation (Mayhan, 2001), zum anderen eine erhöhte Pinozytose (Grant et al., 1998) oder aber die Beteiligung „Second messenger“-Systeme, wie des NO in Frage.

Letzteres gilt auch für die osmotische Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke, wobei dem NO hier eher eine die Permeabilität schützende Wirkung zugeschrieben wird (Mayhan, 2001). Eine weitere These geht in diesem Fall von einer Aufdehnung der tight junctions der Blut-Hirn-Schranke infolge einer Zellschrumpfung aus (Mayhan, 2001; Grant et al., 1998; Marchi et al., 2007).

Bei einer Tumorbesiedlung des Gehirns sorgen zwei Mechanismen für eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. Zum einen zerstören sie die die Endothelzellen umgebende gliale Hülle, zum anderen kommt es zur tumorbedingten Gefäßbildung, wobei die entstehenden Tumorgefäße keine Blut-Hirn Schranken-Eigenschaften aufweisen (Grant et al., 1998).

Im Falle einer das Gehirn betreffenden Entzündung sind es vermutlich Entzündungsmediatoren, die die Blut-Hirn-Schranke beeinflussen (Mayhan, 1998 und 2001; Abbott, 2000; Faustmann und Haase, 2006).

Die Zerstörung von Endothelzellen, die beispielsweise im Fall einer Ischämie, einer Blutung, eines Schädel-Hirn-Traumas, starker Hypertension oder aber infolge einer toxischen Schädigung auftreten kann (Grant et al., 1998), führt ebenfalls zu einer - in diesem Fall irreversiblen - Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke (Grant et al., 1998; Kapural et al., 2002). Dabei kommt es im Rahmen der genannten Vorgänge jedoch auch zu einer massiven Transmitterfreisetzung, so dass eine dann jedoch meist reversible Permeabilitätsänderung der Blut-Hirn-Schranke auch ohne Zellzerstörung auftreten kann (Grant et al., 1998).

Einige die Blut-Hirn-Schranke beeinflussende Faktoren sollen hier genannt werden.

## **2.6. Mediatoren, die die Blut-Hirn-Schranke beeinflussen**

### **2.6.1. Serotonin**

Besonders gut untersucht ist die Rolle des Serotonins. Dabei konnte in zahlreichen - wenn auch nicht allen - Studien nachgewiesen werden, dass Serotonin - vermutlich über die Interaktion mit 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren - in der Lage ist, die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zu erhöhen (Winkler et al., 1995; Cohen et al., 1996; Abbott, 2000). So lässt sich eine gezielte Störung der Blut-Hirn-Schranke bei Ratten durch die Gabe von 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten verhindern (Winkler et al., 1995; Cohen et al., 1996; Abbott, 2000), während die Infusion von 5-HT eine Störung der Blut-Hirn-Schranke verursacht (Winkler et al., 1995; Abbott, 2000). Auch konnte nach einer gezielten Hitzeaussetzung ein Anstieg des 5-HT im Plasma der Tiere beobachtet werden, der der Blut-Hirn-Schranken-Störung vorausging (Abbott, 2000). Studien an Mäusen lassen hinter dem Einfluss des Serotonins auf die Blut-Hirn-Schranke ferner eine Interaktion mit NO vermuten (Cohen et al., 1996).



### **2.6.2. Stickstoffmonoxid (NO)**

Die Rolle des NO in Bezug auf die Blut-Hirn-Schranke ist zum Teil widersprüchlich. So scheint NO im Rahmen einer Störung der Blut-Hirn-Schranke infolge von starkem Bluthochdruck für die Permeabilitätserhöhung verantwortlich zu sein (Mayhan, 2001). In vitro lässt sich nach Gabe von Diethylenetriamin-Nitritoxid, einem NO-Donor, die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen (Boveri et al., 2006). Auch im Rahmen bakterieller Infektionen existieren Hinweise auf eine derartige Beteiligung des NO. So lässt sich der die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöhende Effekt bakterieller Lipopolysaccharide durch die Gabe von NO-Synthesehemmern abwenden oder zumindest abschwächen (Mayhan, 1998; Boveri et al., 2006). Bei Ratten konnte durch die intracerebrale Administration eines NO-Synthase-Antiserums die Ausbildung des Hirnödems und der Blut-Hirn-Schranken-Störung infolge einer traumatischen Hirnschädigung deutlich gemindert werden (Sharma et al., 2006). Bei einer osmotischen Störung der Blut-Hirn-Schranke lässt sich hingegen ein permeabilitätsstabilisierender Effekt des NO nachweisen (Mayhan, 2001).

### **2.6.3. Histamin**

Auch dem Histamin schreibt man eine die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke beeinflussende Wirkung zu (Abbott, 2000; Mayhan, 2001; Petty und Lo, 2002). So wird Histamin im Falle eines das Gehirn schädigenden Einflusses, wie Ischämie oder Trauma, vermehrt ausgeschüttet, wobei beobachtet werden konnte, dass sich die Entwicklung eines Hirnödems durch die Gabe eines Histaminrezeptorblockers vermindern lässt. Auch kann man infolge einer Histamininfusion oder auch einer topischen Applikation im Tierversuch eine Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke beobachten (Mayhan, 2001; Cipolla, 2006). Abbott berichtet in diesem Zusammenhang von einem dosisabhängigen Effekt. Während es bei niedrigen Histaminkonzentrationen über H<sub>2</sub>-Rezeptoren zu einer erhöhten Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität kommt, führen hohe Histaminkonzentrationen über H<sub>1</sub>-Rezeptoren zu einer Permeabilitätsabnahme (Abbott, 2000; Petty und Lo, 2002).

Ein weiterer Weg der Histaminwirkung führt vermutlich über eine Reihe von „Second messenger“-Systemen, wobei unter anderem die Aktivierung der Adenylatzyklase sowie die vermehrte Synthese und Freisetzung von NO eine Rolle spielen (Mayhan, 2001).

#### **2.6.4. Bradykinin**

Bradykinin übt ebenfalls Einfluss auf die Blut-Hirn-Schranke aus (Abbott, 2000; Mayhan, 2001; Petty und Lo, 2002; Cipolla, 2006). Ähnlich wie beim Histamin erhöht sich die Bradykininkonzentration infolge von das Gehirn schädigenden Einflüssen, wobei auch hier eine Verminderung des Ausmaßes der Hirnschädigung durch spezifische Rezeptorblocker zu verzeichnen ist (Mayhan, 2001; Zausinger et al., 2003; Cipolla, 2006). Ferner führt auch die Infusion von Bradykinin im Tierversuch zu einer Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke (Abbott, 2000; Wu et al., 2006), und in *in vitro* Studien lässt sich der die Blut-Hirn-Schranke schädigende Effekt des Bradykinins direkt nachweisen (Mayhan, 2001; Easton und Abbott, 2002). Dabei geht man von einer durch Anstieg des intrazellulären Kalziums ausgelösten Kontraktion der Endothelzellen mit Aufweitung der tight junctions aus. Man vermutet aber auch, dass die Aktivierung zahlreicher intrazellulärer Vorgänge, wie etwa die Aktivierung der Adenylatzyklase, die Synthese und Freisetzung von Prostaglandinen, die Synthese und Freisetzung von NO sowie die Aktivierung der Phospholipase A bei der Eröffnung der Blut-Hirn-Schranke ebenfalls eine Rolle spielen könnten (Mayhan, 2001).

### **2.6.5. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)**

Unter zahlreichen pathologischen Bedingungen, die mit einer Blut-Hirn-Schranken-Schädigung einhergehen, lässt sich gleichzeitig eine vermehrte Expression einiger Matrix-Metalloproteinasen, insbesondere der Matrix-Metalloproteinasen 3, 8, 9, 12, 13 und 14 beobachten. Verschiedene tierexperimentelle sowie in vitro Studien haben dazu geführt, dass man diesen Proteinasen, vor allem im Rahmen entzündlicher Erkrankungen, eine Beteiligung an der Störung der Blut-Hirn-Schranke zuschreibt (Petty und Lo, 2002). An Mäusen und Ratten konnte bereits ein direkter Effekt der MMP-9 auf die BHS nachgewiesen werden (Gursoy-Ozdemir et al., 2004; Shigeromi et al., 2006). So läßt sich durch die Gabe eines MMP-Inhibitors bei Ratten das Ausmaß der Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke nach Hirnkontusion verringern (Shigeromi et al., 2006). Ferner sind MMP-9 Knock-out-Mäuse unempfindlich gegenüber ischämischen und traumatischen Hirnschädigungen, wobei nach vorübergehender Ischämie bei den Knock-out-Mäusen eine im Vergleich zum Wildtyp deutlich geminderte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke beobachtet werden kann. Auch kommt es bei diesen Tieren zu einem deutlich kleineren Infarkt volumen (Asahi et al., 2001). Andere Studien an Ratten lassen hingegen auf eine Beteiligung der MMPs an Reparaturvorgängen im Gehirn nach Hirnischämie schließen. So kommt es bei Gabe eines MMP-Inhibitors nach cerebraler Ischämie zu einer Zunahme der Hirnschädigung (Zhao et al., 2006).

### **2.6.6. Zytokine: Interleukine, TNF und VEGF**

Bei den Zytokinen handelt es sich um eine Gruppe von Polypeptiden, die an der Aktivierung des Immunsystems und an entzündlichen Reaktionen beteiligt sind. Zu ihnen gehören die Interleukine, Tumornekrosefaktoren, Chemokine, Interferone, Wachstumsfaktoren und Neutrophine. Sie können sich sowohl als pro- als auch als antiinflammatorische Mediatoren verhalten und werden unter anderem von zahlreichen Zellen des Gehirns sezerniert, weshalb man ihnen eine Schlüsselrolle bei der entzündlichen Reaktion des Gehirns im Rahmen zerebrovaskulärer Erkrankungen zuschreibt (Mayhan, 2001).

Dabei konnte in zahlreichen Studien ein die Blut-Hirn-Schranke schädigender Effekt der Interleukine 1, 2, 6 und 8 sowie für den Tumor-Nekrose-Faktor nachgewiesen werden. Auch für VEGF (vascular endothelial growth factor)- der auch als „vaskulärer Permeabilitätsfaktor“ bekannt ist - lassen sich derartige Effekte nachweisen (Mayhan, 2001; Petty und Lo, 2002)

Verschiedene Mechanismen lassen sich für diese Wirkung verantwortlich machen. So bewirken die Zytokine eine Aktivierung von Cyklooxygenase-Pathways, einen Anstieg der NO-Produktion (Mayhan, 2001), eine vermehrte Expression an Matrix-Metalloproteinasen (Mayhan, 2001; Krause und Lohmann, 2006; Imamura, 2007) sowie über die Synthese von Leukozytenadhäsionsmolekülen (ICAM-1) eine Zunahme der Neutrophilenadhäsion an das Endothel (Mayhan, 2001).

#### **2.6.7. Arachidonsäuremetaboliten**

Die Arachidonsäure ist über Cyclooxygenase sowie Lipooxygenase-Pathways in der Lage, Prostaglandine, Leukotriene und oxygene Radikale zu produzieren. Die Rolle dieser Metaboliten wird derzeit noch kontrovers diskutiert. So existieren neben Studien, die einen die Blut-Hirn-Schranke schädigenden Effekt der Arachidonsäure und ihrer Metaboliten belegen, auch Studien, die eben dies widerlegen (Mayhan, 2001).

#### **2.7. Die Blut-Hirn-Schranke bei Migräne**

Betrachtet man die die BHS beeinflussenden Mediatoren im Vergleich mit denen, die bei der Migräneentstehung eine Rolle spielen, so zeigen sich hierbei zahlreiche Parallelen. Dies wird insbesondere bei Substanz P, Serotonin, NO und MMP-9 deutlich, und lässt die Vermutung zu, dass es im Rahmen einer Migräneattacke zu einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke kommt.

Mediator	Beteiligung an der Migräneentstehung	Einfluß auf die BHS
Substanz P	+	+
CGRP	+	+
Neurokinin A	+	+
Serotonin	+	+
NO	+	+
Histamin	+	+
Bradykinin	+	+
Vasodilatation	+	+
Metalloproteinase 9	+	+
TNFalpha	+	+
Interleukin 10	+	+
Interleukin 6	+	+

**Tab. 2 Mediatoren mit Einfluss auf Migräne und BHS: Zahlreiche Mediatoren mit Einfluss auf die Blut-Hirn-Schranke sollen auch bei der Migräneentstehung eine wichtige Rolle spielen.**

Auch eine im Migräneanfall auftretende starke Vasodilatation könnte über die weiter oben erwähnte Aufweitung der tight junctions zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke führen.

Dabei ist die These einer Beeinträchtigung der BHS im Rahmen eines Migräneanfalls keineswegs neu. Grant et al. (1998) nehmen die Migräne sogar allein aufgrund der im Anfall vermuteten Vasodilatation sowie der möglichen Rolle des Serotonins bei der Anfallsentstehung in die Reihe der mit einer BHS Störung einhergehenden Erkrankungen auf (s.o.).

In der Literatur der vergangenen Jahre finden sich jedoch noch weitere Hinweise auf eine im Rahmen eines Migräneanfalls auftretende Permeabilitätserhöhung der BHS.

So zeigen sich in während des Migräneanfalls aufgenommenen craniellen CT-Aufnahmen zumindest bei einigen Patienten hypodense Läsionen, die in der Kontrastmittel-CT hyperdens erscheinen und in Verlaufsbeobachtungen nach dem Anfall wieder verschwinden. Sowohl Alvarez-Cermeno als auch Jain und Ahuja deuten diese Beobachtungen als eine im Anfall auftretende reversible Störung der Blut-Hirn-Schranke (Alvarez-Cermeno, 1984 und 1986; Jain und Ahuja, 1986). Ähnliche Bilder liefern die craniellen MRT-Aufnahmen bei einem Patienten in einem Migräneanfall mit prolongierter Aura, die von den Autoren ebenfalls als vorübergehende Öffnung der BHS gedeutet werden (Smith et al., 2002). Teepker und seine Kollegen konnten bei einer Patientin mit familiär-hemiplegischer Migräne in der Phase der Hemiplegie in der craniellen MRT eine zerebrale Diffusionsstörung nachweisen. Die Kontroll-MRT einige Tage nach dem Anfall zeigte hingegen einen unauffälligen Befund (Teepker et al., 2002). Auch Dreier und Kollegen konnten nach Gabe einer gadoliniumhaltigen Kontrastmittels bei einem Patienten mit schwerem Anfall einer familiär-hemiplegischen Migräne eine vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke mit cortikalem Hirnödem aufzeigen, die sich im Verlauf mit nachlassenden Symptomen zurückbildeten (Dreier et al., 2005). Im Fall eines 6-jährigen Jungen mit einem schweren Anfall einer familiär-hemiplegischen Migräne ließ sich während des Anfalls am dritten Tag ebenfalls nach Gadoliniumgabe ein Kontrastmittelenhancement an den Meningen sowie den Gefäßen der Pia mater nachweisen. Eine Kontroll-MRT existiert hier jedoch nicht (Crawford und Konkol, 1997).

Einen weiteren Hinweis auf eine Permeabilitätserrhöhung der BHS während eines Migräneanfalls liefern die Triptane, allen voran das Sumatriptan. Dieses ist aufgrund seiner hydrophilen Struktur unter normalen Umständen nur bedingt in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Kaube et al., 1993; Hargreaves und Shephard, 1999; Göbel, 2004). Für seine Wirksamkeit im Rahmen eines Migräneanfalls ist jedoch prinzipiell neben einer peripheren Hemmung perivaskulärer Trigeminoxone, auch eine Reduktion der erhöhten neurovaskulären Aktivität im Zentralnervensystem denkbar.

Hierfür spricht unter anderem, dass Sumatriptan nur während einer Migräneattacke in der Lage ist, einen trigeminal vermittelten Hirnstammreflex, nämlich die exterozeptive Aktivität des M. temporalis, zu aktivieren, wohingegen dies im Migräneintervall nicht funktioniert (Göbel, 2004). Diese Wirkung von Sumatriptan auf den Hirnstamm ist jedoch - zumindest im Tierversuch - nur nach einer Störung der BHS möglich (Kaube et al., 1993; Ferrari, 1998; Göbel, 2004). Im Verlauf einer Migräneattacke müsste es also, um eine eventuell auftretende Wirkung des Triptans im Hirnstamm erklären zu können, zu einer vorübergehenden Öffnung der Blut-Hirn-Schranke kommen (Göbel, 2004).

Diese Theorie würde auch den verzögerten Wirkeintritt des Sumatriptans bei der Therapie der Migräne erklären. Die Migräneattacke müsste hiernach zumindest so lange andauern, bis es zu einer Öffnung der BHS kommt und das Triptan so ins Gehirn gelangen kann (Smith et al., 2002).

Neuere Untersuchungen haben ferner eine Permeabilitätserhöhung der BHS bei Mäusen infolge einer dort ausgelösten Cortical Spreading Depression gezeigt (Gursoy-Ozdemir et al., 2004). Da eine Cortical Spreading Depression auch beim Menschen das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura zu sein scheint, macht dies eine Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke durch eine Migräneattacke, insbesondere bei vorangehender Aura, durchaus plausibel (Dalkara et al., 2006).

So geht man davon aus, dass die Cortikal Spreading Depression über eine Erhöhung des MMP-9-Spiegels zu einer Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke führt (Gursoy-Ozedemir et al., 2004; Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007). Erhöhte MMP-9-Spiegel wiederum können auch bei Migränepatienten, sowohl im Migräneanfall als auch im beschwerdefreien Intervall, nachgewiesen werden (Imamura et al., 2007; Leira et al., 2007). Dabei liegen die MMP-9-Spiegel im Migräneanfall signifikant über denen im beschwerdefreien Intervall (Leira et al., 2007). Nach dem Anfall lässt sich ein allmählicher Abfall der MMP-9-Spiegel beobachten (Imamura et al., 2007). Diese Daten können als Beleg einer Störung der Blut-Hirn-Schranke im Migräneanfall gewertet werden, welche den Migräneanfall eventuell auch überdauert. So konnten Imamura und Kollegen noch 2 bis 10 Tage nach dem Migräneanfall erhöhte MMP-9-Spiegel nachweisen (Imamura et al., 2007). Über die Zeit danach existieren bisher keine Aufzeichnungen.

Einen weiteren Beleg für die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke im Migräneanfall liefert eine Studie an Kindern, in der bereits die S100 $\beta$ -Spiegel im Migräneanfall und wenige Stunden danach bestimmt wurden. So konnten Papandreou und Kollegen bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren mit Migräne im Anfall und maximal 3 Stunden danach signifikant erhöhte S100 $\beta$ -Spiegel nachweisen, welche sie als vermehrte Sekretion im Rahmen einer Akut-Phase-Reaktion deuteten. Zwar diskutierten sie auch, dass der S100 $\beta$ -Spiegel auch durch einen Zelluntergang bedingt sein könnte, ließen jedoch die Markerfunktion des Proteins für die Blut-Hirn-Schranke außer Acht (Papandreou et al., 2005). Zumindest bei Kindern kann jedoch aufgrund der erhöhten S100 $\beta$ -Spiegel von einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke im Migräneanfall ausgegangen werden.



### **3. Die Neuronenspezifische Enolase (NSE)**

#### **3.1. Die Enolasen**

Bei den Enloasen handelt es sich um Enzyme der Glykolyse, die die Aufgabe haben, Di-Phosphoglycerat in Phosphoenolpyruvat umzuwandeln (Cooper, 1994). Sie liegen typischerweise als Dimere der 39 kDa großen Untereinheiten  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  vor. Während die  $\alpha$ -Untereinheit als im Körper weit verbreitet gilt, wird der  $\gamma$ -Untereinheit Hirnspezifität zugeschrieben, weshalb die Dimere  $\alpha\gamma$  und  $\gamma\gamma$  auch als Neuronenspezifische Enolase bezeichnet werden (Kleine et al., 2003).

#### **3.2. Vorkommen**

Die Neuronenspezifische Enolase ist vor allem in Neuronen, im peripheren neuroendokrinen Gewebe sowie in Tumoren des APUD-Zellsystems - wie etwa in kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Neuroblastomen - anzutreffen. Ferner findet sie sich in einer Reihe anderer Tumore, wie etwa in Melanomen, in Seminomen, in Karzinoiden und in Merkel-Zelltumoren (Cooper, 1994). Dabei wurde beobachtet, dass  $\gamma\gamma$  vor allem in Neuronen,  $\alpha\gamma$  hingegen vor allem in neuroendokrinen Zellen - aber auch in Erythrozyten und Thrombozyten - sowie einigen anderen Geweben lokalisiert ist (Kleine et al., 2003).

#### **3.3. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit**

In einer Studie an Personen ohne neurologische Vorgeschichte konnten Nygaard et al. 1998 eine alters- und geschlechtsabhängige Liquorkonzentration der NSE nachweisen. So liegt die Liquorkonzentration bei Männern signifikant über der bei Frauen. Ferner ist im Liquor mit steigendem Alter auch ein Anstieg der NSE-Konzentration zu verzeichnen. Im Serum liegt diese Alters- und Geschlechtsabhängigkeit hingegen nicht vor. Hier ließen sich in derselben Studie weder alters- noch geschlechtsspezifische Unterschiede nachweisen (Nygaard et al., 1998).

Dabei stimmen diese Beobachtungen mit denen einer Studie von van Engelen et al. aus dem Jahre 1992 überein (van Engelen et al., 1992; Lamers et al., 2003).

### **3.4. Erkrankungen, bei denen NSE eine Rolle spielt**

#### **3.4.1. Tumorerkrankungen**

Aufgrund ihres oben bereits beschriebenen Vorkommens in einigen Tumorzellen, wird die NSE im Serum heute häufig als Tumormarker verwendet. Dies ist insbesondere beim kleinzelligen Bronchialkarzinom sowie bei Neuroblastomen der Fall (Cooper, 1994; Erbar, 2002). Hierbei werden Werte oberhalb 25 ng/ml als tumorverdächtig angesehen (Erbar, 2002).

#### **3.4.2. Erkrankungen, die mit Schädigungen des Gehirns einhergehen**

Aber auch bei anderen Erkrankungen lassen sich erhöhte Konzentrationen des Enzyms in Serum und Liquor beobachten. So gelten erhöhte NSE-Spiegel im Liquor im Rahmen einer ischämischen Hirnschädigung als wichtiger prognostischer Marker für den Schweregrad der Schädigung. Auch im Rahmen einer Hirnschädigung infolge Herzstillstand oder im Rahmen einer Bypass-Operation kann NSE heute als Prognosefaktor verwendet werden. Dabei gilt, je höher die NSE-Konzentration, desto höher der zu erwartende neuronale Schaden und desto schlechter die Prognose (Cooper, 1994). Selbiges konnte sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen auch für die Serumspiegel des Enzyms nachgewiesen werden (Cunningham et al., 1991; Fujii et al., 2004; Celtik et al, 2004).

Ebenfalls erhöhte Konzentrationen des Enzyms werden beim Guillain-Barre'-Syndrom, der Creutzfeld-Jacob-Erkrankung sowie bei meningealen Blutungen im Liquor beobachtet. Die Beobachtungen bei der Schizophrenie gehen hingegen auseinander. So werden hier im Liquor sowohl erhöhte als auch unveränderte NSE-Spiegel im Liquor der Patienten beschrieben (Cooper, 1994). Im Serum der Patienten konnte keine Erhöhung des NSE-Spiegels nachgewiesen werden (Steiner et al., 2006).

### **3.4.3. Andere Erkrankungen**

Bei einigen gutartigen Erkrankungen der Atemwege konnten ebenfalls erhöhte NSE-Werte im Serum beobachtet werden, die Werte bis oberhalb 20 ng/ml erreichen können (Erbar, 2002).

### **3.5. Interpretation erhöhter Serumwerte**

Entsprechend der unterschiedlichen Ursachen einer NSE-Erhöhung im Serum können die Serumwerte auf unterschiedliche Art und Weise (s.o.) interpretiert werden.

Bei Abwesenheit aller übrigen oben genannten Erkrankungen, darf eine NSE-Erhöhung im Serum als neuronaler Zellschaden interpretiert werden (Cunningham et al., 1991; Marchi et al., 2003; Fujii, et al., 2004).

Aufgrund der Tatsache, dass die heterodimere Form der NSE auch in Erythrozyten und Thrombozyten vorkommt, kann eine erhöhte Serumkonzentration jedoch auch auf eine bei Abnahme oder später erfolgte Hämolyse der Serumprobe zurückzuführen sein (Kleine et al., 2003).

## 4. Das Protein S100 $\beta$

### 4.1. S100

S100 ist die Bezeichnung für eine Proteinfamilie saurer Ca-bindender Proteine des „EF-hand“-Typs mit einem Gewicht von jeweils etwa 9 bis 14 kDa (Ausnahmen: die drei größten Proteine). Sie besitzen typischerweise zwei Bindestellen für Calciumionen, binden aber zum Teil auch Zink oder Kupfer (Donato, 2001).

Das erste Mitglied dieser Familie konnte 1965 von Moore auf der Suche nach einem hirnspezifischen Protein isoliert werden. Aufgrund der von ihm in weiteren Studien entdeckten Eigenschaft dieses Proteins, sich in 100 %iger Ammoniumsulfatlösung zu lösen, gab er ihm den Namen S100, wobei das S für „soluble“, also „löslich“ steht (Moore, 1965). Erst später stellte sich heraus, dass es sich hierbei nicht um ein einzelnes Protein, sondern um eine Mischung der Proteine  $\alpha$  und  $\beta$  handelte, die sich paarweise zu  $\beta\beta$ ,  $\alpha\beta$  oder  $\alpha\alpha$  zusammenlagerten (Kligman und Hilt, 1988; Donato, 1991). Im Laufe der Zeit wurden dann weitere Mitglieder dieser Proteinfamilie entdeckt, so dass man derzeit von insgesamt 21 verschiedenen S100 Proteinen ausgeht (Donato, 2003).

#### 4.1.1. Nomenklatur

Eine einheitliche, von allen Autoren verwendete Nomenklatur der S100-Proteine existiert bislang nicht. So gebraucht Donato (2001) für die einzelnen Proteine die lateinischen Großbuchstaben A1 bis A14 sowie B und setzt bei hieraus entstehenden Dimeren das zweite Protein hinzu (z. B. S100BB, S100A1B, S100AA). Andere Autoren (McNutt, 1998) verwenden für die Beschreibung der einzelnen Proteine Kleinbuchstaben und benennen die eine  $\alpha$ -Kette enthaltenden Heterodimere nach ihrer  $\alpha$ -Kette mit den Großbuchstaben A1-A14. Eine Bezeichnung für Heterodimere aus zwei unterschiedlichen  $\alpha$ -Ketten bleiben sie hierbei schuldig.

Schließlich finden sich Autoren (Ali et al., 2000; Palmio et al., 2001; Rothermundt et al., 2003), die zur Beschreibung der einzelnen Proteine griechische Buchstaben verwenden und daraus entstehende Dimere dann entweder mit Groß- (Rothermundt et al., 2003) und Kleinbuchstaben (Palmio et al., 2001) bezeichnen oder zur Beschreibung der Dimere einfach die entsprechenden griechischen Buchstaben analog zu Donato aneinanderreihen (z. B. S100 $\alpha\beta$ , S100 $\beta\beta$ ) (Ali et al., 2000).

#### **4.1.2. Vorkommen**

Die S100-Proteine liegen fast ausschließlich als Dimere meist gleicher, seltener auch unterschiedlicher Proteine bzw. Proteinuntereinheiten vor. Sie sind im gesamten Körper verteilt zu finden (Donato, 2001), wobei sich für die einzelnen Proteine eine mehr oder weniger ausgeprägte Zell- und Gewebsspezifität beobachten lässt. So zeigt beispielsweise S100A3 eine auf die menschliche Haarwurzel beschränkte Expression, während S100A2 und S100A13 in einer Vielzahl von Geweben vorkommt. Einige Gewebe wiederum, wie beispielsweise die Zellen der glatten Muskulatur, Cardiomyozyten oder Tumorzelle, exprimieren zugleich mehrere verschiedene S100-Proteine (Schäfer und Heizmann, 1996; Heizmann und Cox, 1998).

#### **4.1.3. Funktionen**

So mannigfaltig wie ihr Vorkommen, so mannigfaltig sind auch die Funktionen der einzelnen S100-Proteine. Sie erfüllen zahlreiche intra- wie extrazelluläre Aufgaben, und interagieren hierzu mit einer Vielzahl von Effektorproteinen. Dabei sind sie unter anderem an der Regulation des Zellwachstums, der Zelldifferenzierung, der Dynamik des Zytoskeletts sowie der Kalziumhomöostase beteiligt und üben Einflüsse auf Entzündungszellen, Neurone, Astrozyten, Microglia, Endothelzellen und epidermale Zellen aus (Donato, 2003).

Eine ausführliche Übersicht über die Funktionen der S100-Proteine findet sich bei Donato (2003).

S100-Protein	Intrazell. Aufgaben	Extrazell. Aufgaben	Sekretion
S100B	ja	ja	ja
S100A1	ja	ja	?
S100A2	ja	ja	?
S100A3	?	?	?
S100A4	ja	ja	?
S100A5	?	?	?
S100A6	ja	?	?
S100A7	ja	ja	?
S100A8	ja	ja	ja
S100A9	ja	ja	ja
S100A10	ja	ja	?
S100A11	ja	ja	?
S100A12	ja	ja	?
S100A13	ja	?	?
S100A14	?	?	?
S100P	?	?	?
S100Z	?	?	?
Calbindin D9k	ja	?	?
Profilaggrin	ja	?	?
Trychohyalin	ja	?	?
Repetin	ja	?	?

**Tab.3 Aufgabenverteilung der S100-Proteine (aus Donato, 2003)**

## 4.2. Die Untereinheit S100 $\beta$

Bei S100 $\beta$  handelt es sich um eine der zahlreichen oben bereits erwähnten Untereinheiten der S100-Proteindimere. Es findet sich in den Dimeren  $\alpha$ 1 $\beta$ ,  $\beta$  $\alpha$ 6,  $\beta$  $\alpha$ 11 sowie  $\beta$  $\beta$  (Donato, 2003) und liegt zumindest laut einigen Autoren in sehr geringer Ausprägung auch als Monomer vor (Rothermundt et al., 2003; Kleine et al., 2003; Anderson et al., 2001a und 2001b; Zimmer und Van Aldik, 1987). In seiner dimeren Form verfügt es über 4 Kalzium-, 4 Kupfer- und 6-8 Zink<sup>2+</sup>-Bindungsstellen und eine Masse von 21 kDa (Heizmann und Cox, 1998; Rothermundt et al., 2003).

### 4.2.1. Nomenklatur

Wie bei den übrigen S100-Proteinen gehen die Nomenklaturen des S100 $\beta$  auseinander. So wird die Untereinheit sowohl als S100B (Donato, 2001 und 2003) als auch als S100 $\beta$  (Ali et al., 2000; Rothermundt et al., 2003) oder auch als S100b (McNutt, 1998) bezeichnet. Bei den Dimeren ergeben sich Bezeichnungen wie S100B/S100B, S100A1/S100B (Donato, 2001), S100B (Rothermundt et al., 2003) oder im Falle der Homodimere auch S100A1, S100A6 oder A11 (McNutt et al., 1998). Hinzu kommt, dass einige Autoren (wie Buttner et al., 1999) in ihren Studien zwar die S100 $\beta$ -Untereinheit untersucht haben, in ihren Ausführungen jedoch nur von S100 sprechen.

Um diese Unklarheiten zu umgehen, wird in dieser Studie nur von den Untereinheiten bzw. Einzelproteinen S100 $\beta$  gesprochen. Im Falle der Beschreibung ihrer Form als Monomer, Heterodimer oder Homodimer werden sie mit dem entsprechenden Zusatz (also beispielsweise „ $\alpha$  $\beta$ “, „ $\beta$  $\beta$ “ oder „das Monomer  $\beta$ “) versehen.

#### **4.2.2. Vorkommen**

Was das gewebsspezifische Vorkommen der S100 $\beta$ -Proteine betrifft, so vermutet man heute eine in den Astrozyten des Gehirns etwa 100 mal höhere Konzentration als in allen anderen Körpergeweben (Schmidt, 1998). Obgleich einige Autoren (Kapural et al., 2002; Kanner et al., 2003) es deshalb als relativ hirnspezifisch ansehen, ist seine Konzentration in anderen Körpergeweben nicht gänzlich zu vernachlässigen.

#### **S100 $\beta\beta$**

So findet sich die weitaus am häufigsten vorliegende homodimere Form  $\beta\beta$  (Donato, 2001) zwar vor allem in Schwannzellen und in den Gliazellen des Gehirns (Ali et al., 2000; Kleine et al., 2003), ist jedoch in geringer Konzentration auch im Fett-, Muskel- und Knochengewebe vorhanden (Rothermundt et al., 2003).

#### **S100 $\alpha\beta$**

Ähnlich verhält es sich mit den heterodimeren Formen des Proteins. Sie kommen ebenfalls in Gliazellen (Anderson et al., 2001b; Kleine et al., 2003), aber in ähnlichen Konzentrationen auch im Fett-, im Muskel- sowie Knochengewebe vor (Anderson et al., 2001b).

#### **Monomeres S100 $\beta$**

Die von einigen Autoren beschriebene seltene monomere Form des Proteins ist vor allem in Muskel- und Weichgeweben (Rothermundt et al., 2003) sowie in Adipozyten, Chondrozyten und epidermalen Zellen anzutreffen (Kleine et al., 2003).



### **4.2.3. Funktionen und Interaktionen des Proteins**

Wie die übrigen S100-Proteine verfügen auch die einzelnen Formen des S100 $\beta$  über eine Vielzahl von Funktionen, die zum Teil konzentrationsabhängig sind. Eine sehr genaue Übersicht hierüber findet sich auch bei Zimmer et al., 1995; McClintock and Shaw, 2000; Donato, 2003 sowie bei Rothermundt et al., 2003. Die wichtigsten Interaktionen des Proteins sollen hier genannt werden.

#### **4.2.3.1. Konzentrationsabhängige Wirkung auf das Nervensystem**

So wird für das Protein in nanomolarer Konzentration eine neuroprotektive, in micromolarer Konzentration hingegen eine neurotoxische Wirkung beschrieben. Damit verhält es sich mit S100 $\beta$  ähnlich wie mit dem Zytokin Interleukin-1, weshalb S100 $\beta$  von einigen Autoren auch zu den Zytokinen gezählt wird (Rothermundt et al. 2003).

#### **4.2.3.2 Beteiligung an Funktionen des Immunsystems**

Über die Induktion der nukleären Translokation von N $\kappa$ BF (neuronaler  $\kappa$ B-bindender Faktor) bewirkt das Protein in micromolaren Konzentrationen die neuronale Expression und Sekretion von IL-6 in fetalen Rattenneuronen. Zusammen mit Interferon- $\gamma$  ist es in micromolaren Konzentrationen außerdem in der Lage, die NO-Freisetzung aus kultivierten Microgliazellen zu stimulieren. Beides legt eine Interaktion des Proteins mit dem Immunsystem und eine mögliche Beteiligung an entzündlichen Vorgängen nahe (Rothermundt et al., 2003).

#### **4.2.3.3. Zellstruktur**

Darüber hinaus existieren Hinweise, die einen Einfluss des Proteins auf Zellstruktur und Zellstoffwechsel vermuten lassen. So sind zahlreiche Interaktionen des Proteins mit Proteinen des Zytoskeletts wie Tubulin, t-Protein, MAP2, GFAP sowie Myosin und Caldesmon bekannt (Schmidt, 1998). Ferner scheint S100 $\beta$ , Proteine, die für die Membranstabilität intrazellulärer gap junctions verantwortlich sind, zu beeinflussen (McNutt, 1998; Schmidt, 1998).

#### **4.2.3.4. Zellstoffwechsel und „Second messenger“-Systeme**

Auch Enzyme des Glucosestoffwechsels sowie Enzyme und Proteine der Signaltransduktion, wie Adenylatzyclase, p87, Neuromodulin und Neurogranin gehören zu seinen Zielproteinen (Schmidt, 1998).

#### **4.2.3.5. Steuerung der Sekretion**

Die Sekretion des S100 $\beta$  wird von zahlreichen Faktoren gesteuert. So sind u.a. Glutamat, Adenosin und Lysophosphatische Säure in der Lage, die Sekretion des Proteins zu stimulieren (Donato, 2003). Eine ähnlich stimulierende Wirkung auf die Sekretion, aber auch auf die Expression des Proteins, wird dem Serotonin zugeschrieben (Rothermundt et al., 2003).

#### **4.2.4. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit**

Die Sekretion des Proteins in den Astrozyten des menschlichen Gehirns ist altersabhängig. Sie steigt im Kindesalter zunächst an und nimmt dann im Erwachsenenalter langsam ab, um dann im hohen Alter schließlich wieder anzusteigen (Schmidt, 1998).

Daneben scheint es im Liquor mit steigendem Alter zu einem steten Anstieg der S100 $\beta$ -Konzentration zu kommen (van Engelen et al., 1992; Nygaard et al., 1997; Wiesmann et al., 1998), wobei auch geschlechtsspezifische Unterschiede zu beobachten sind. So liegen die Konzentrationen bei Männern geringfügig über den Konzentrationen bei Frauen (Nygaard et al., 1997).

Im Serum lässt sich diese Alters- und Geschlechtsabhängigkeit jedoch nicht nachweisen. So wird zwar mit zunehmendem Alter von einem leichten Abfall der Proteinkonzentration im Serum sowie einer bei Frauen im Vergleich zu Männern geringfügig erniedrigten Konzentration berichtet, die Veränderungen sind jedoch nicht signifikant (Wiesmann et al., 1998; de Kruijk et al., 2001).

#### **4.2.5. Erkrankungen, bei denen erhöhte S100 $\beta$ -Konzentrationen im Serum auftreten**

Unter bestimmten Voraussetzungen kann S100 $\beta$  vermehrt ins Serum gelangen. Dies wurde für eine Vielzahl von Erkrankungen untersucht.

##### **4.2.5.1. Neurologische Erkrankungen**

So lassen sich beispielsweise nach Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall oder intrazerebraler Blutung erhöhte S100 $\beta$ -Konzentrationen nachweisen, die mit dem Ausmaß der jeweiligen Hirnschädigung korrelieren (Donato, 2001; Rothermundt et al., 2003; Delgado et al., 2006). Auch bei der Subarachnoidalblutung kann eine solche Korrelation des S100 $\beta$ -Spiegels zur Prognose beobachtet werden. Dabei lagen bei den Patienten, bei denen die Subarachnoidalblutung tödlich endete, zuvor deutlich erhöhte S100 $\beta$ -Spiegel vor (Oertel et al., 2006).

Auch bei der Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung lassen sich bereits im Frühstadium der Erkrankung erhöhte Werte im Serum nachweisen (Otto et al., 1999; Rothermundt et al., 2003). Ebenso verhält es sich im Blut von Kindern mit Gilles de la Tourette-Syndrom, (Passel et al., 2001; Rothermundt et al., 2003), wohingegen sich die Messungen bei Patienten mit Epilepsie zum Teil widersprechen. Während einige Autoren auch hier von erhöhten Serumkonzentrationen berichten (Lewszuk und Sobaniec, 1998), konnten andere bei dieser Erkrankung keine signifikanten Veränderungen nachweisen (Buttner et al., 1999; Palmio et al., 2001).

Beim M. Parkinson kann zwar eine Korrelation des S100 $\beta$ -Spiegels mit der Schwere der Symptome beobachtet werden, die Serumspiegel unterscheiden sich jedoch nicht signifikant von denen der gesunden Probanden (Schaf et al., 2005).

Wie bereits erwähnt, lassen sich auch bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren im Migräneanfall und wenige Stunden danach erhöhte S100 $\beta$ -Werte im Serum nachweisen (Papandreou et al., 2005). Studien zum S100 $\beta$ -Spiegel bei erwachsenen Migränepatienten existierten bislang nicht.

#### **4.2.5.2. Psychiatrische Erkrankungen**

Erhöhte S100 $\beta$ -Serumkonzentrationen treten ferner auch bei psychiatrischen Erkrankungen, wie etwa im akuten Schub der Schizophrenie (Rothermundt et al., 2003; Steiner et al., 2006) oder bei einer Depression, auf (Rothermundt et al., 2003).

#### **4.2.5.3. Herz-Kreislaufstillstand und Operationen am offenen Herzen**

Nach einem Herz-Kreislaufstillstand oder im Laufe von Operationen am offenen Herzen lassen sich ebenfalls erhöhte S100 $\beta$ -Spiegel nachweisen (Anderson et al., 2001b; Rothermundt et al., 2003), wobei diese zum Teil mit der Anzahl der danach im Gehirn nachweisbaren Mikroembolien korrelieren (Ali et al., 2000).

#### **4.2.5.4. Traumata ohne Hirnbeteiligung**

Neben diesen zumindest indirekt das Gehirn betreffenden Erkrankungen führen jedoch auch Traumata ohne jede Kopfverletzung zu einer signifikanten Erhöhung der S100 $\beta$ -Serumkonzentration (Anderson et al., 2001a; Savola et al., 2004).

#### **4.2.5.6. Andere Erkrankungen**

Auch andere Erkrankungen, wie etwa das maligne Melanom (McNutt, 1998), das Schlaf-Apnoe-Syndrom (Braga et al., 2006) und der Systemische Lupus Erythematodes mit und ohne Hirnbeteiligung (Rothermundt et al., 2003; Schenatto et al., 2006) gehen mit einer S100 $\beta$ -Konzentrationserhöhung einher.

#### **4.2.6. Interpretation erhöhter S100 $\beta$ -Serumwerte**

Erhöhte Serumwerte lassen sich unterschiedlich interpretieren. So ist im Falle des Melanoms der Ursprung des S100 $\beta$  wohl am ehesten in den Melanomzellen zu vermuten, weshalb das Protein hier auch als Tumormarker angesehen wird (McNutt, 1998).

Bei nur indirekt das Gehirn betreffenden Erkrankungen ist neben einem Ursprung des Proteins im Gehirn auch ein Ursprung in anderen Geweben denkbar. Dies wird insbesondere im Zusammenhang mit Operationen am offenen Herzen diskutiert. Während einige Autoren – unter anderem aufgrund der Korrelation des S100 $\beta$ -Spiegels mit der Anzahl an Mikrothromben - in der Konzentrationserhöhung des Proteins einen Marker für eine infolge der veränderten Kreislaufsituation oder auch durch Mikrothromben verursachte Hirnschädigung sehen (Ali et al., 2000), erwägen andere zumindest die Möglichkeit eines Ursprungs dieser Erhöhung im das Herz direkt umgebenden Gewebe (Anderson et al., 2001b; Rothermundt et al., 2003). Zu der Vermutung eines möglichen extrazerebralen Ursprungs des Proteins passen auch die Untersuchungsergebnisse an Traumapatienten ohne Kopfverletzung.

Sie lassen zumindest die Vermutung zu, dass die S100 $\beta$ -Konzentrationen im extrazerebralen Gewebe ausreichen, um im Falle einer Gewebszerstörung erhöhte S100 $\beta$ -Serumkonzentrationen hervorzurufen (Anderson et al., 2001a; Savola et al., 2004).

Bei den primär das Gehirn betreffenden Erkrankungen ist der Ursprung der Konzentrationserhöhung hingegen am ehesten im Gehirn zu vermuten, wobei für seinen Übertritt in den Blutkreislauf mehrere Möglichkeiten existieren: So ist es nach Rothermundt et al. (2003) denkbar, dass das Protein infolge einer vermehrten S100 $\beta$ -Expression entlang seines Konzentrationsgefälles über die intakte Blut-Hirn-Schranke vermehrt in den Blutkreislauf gelangt. Hierbei bliebe die relative S100 $\beta$ -Konzentration im Gegensatz zur absoluten im Normalbereich. Die Tatsache, dass die S100 $\beta$ -Liquorspiegel im Gegensatz zu den Serumspiegeln einen altersabhängigen Verlauf zeigen (van Engelen et al., 1992; Nygaard et al., 1997; Wiesmann et al., 1998; de Kruijk et al., 2001), spricht jedoch gegen eine mögliche Diffusion des Proteins durch eine intakte Blut-Hirn-Schranke. Ferner dürfte das Protein eine intakte Blut-Hirn-Schranke aufgrund seiner Größe gar nicht durchdringen.

Infolge eines Defekts der Blut-Hirn-Schranke kann es hingegen bei unveränderter S100 $\beta$ -Sekretion zu einem Anstieg der S100 $\beta$ -Konzentration im Serum kommen. Hierbei wäre neben der absoluten auch die relative Konzentration des Proteins erhöht (Rothermundt et al., 2003). Letzteres wird auch von anderen Autoren als wahrscheinlichste Ursache einer S100 $\beta$ -Erhöhung angesehen. Sie sehen in S100 $\beta$  daher ein Markerprotein für eine defekte Blut-Hirn-Schranke (Lewszuk und Sobaniec, 1998; Schmidt, 1998; Wimmer-Greinecker et al., 1998; Ali et al., 2000; Kapural et al., 2002; Kanner et al., 2003; Marchi et al., 2003, 2004 und 2007 ). So lässt sich auch nach gezielter Störung der Blut-Hirn-Schranke des Menschen durch die Infusion hyperosmolarer Lösung ein Anstieg der S100 $\beta$ -Konzentration im Serum nachweisen (Marchi et al., 2007).

## **5. NSE, S100 $\beta$ und die Blut-Hirn-Schranke**

Ein Blut-Hirn-Schranken-Defekt kann, wie oben bereits beschrieben, über verschiedene Mechanismen vorübergehend oder aber durch völlige Zellzerstörung dauerhaft auftreten. NSE und S100 $\beta$  können laut Kapural et al. sowie Kanner et al. helfen, diese beiden Formen zu unterscheiden.

So kommt es im Rahmen einer Blut-Hirn-Schranken-Störung infolge einer Zellzerstörung zu einem Anstieg beider Proteinsерumkonzentrationen, wohingegen eine Blut-Hirn-Schranken-Störung ohne Zelldefekt nur mit einer isolierten S100 $\beta$ -Erhöhung einhergeht (Kapural et al., 2002; Kanner et al., 2003).

Nach einer Theorie von Kapural ist es ferner denkbar, dass es bei einer Öffnung der BHS ohne Zellschaden auch zum Abfall der Serumkonzentration der NSE kommen kann. Dies ließe sich durch die im Serum im Vergleich zum Liquor höheren Konzentration des Proteins und einer hieraus folgenden Diffusion in Richtung Liquor erklären. Die von ihm hierzu durchgeführten Studien konnten nach einer Störung der Blut-Hirn-Schranke jedoch nur eine gleichbleibende NSE-Konzentration nachweisen (Kapural et al. 2002).

## **6. Ziel dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es nun, einen weiteren Beleg für die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke im Migräneanfall und damit einen weiteren Baustein für das pathophysiologische Modell der Migräneentstehung zu finden. Hierzu bedient man sich der beiden beschriebenen biochemischen Marker NSE und S100 $\beta$ , von denen dem einen eine Markerfunktion für eine eventuell stattfindende Zellzerstörung und dem anderen eine Markerfunktion für einen Defekt der Blut-Hirn-Schranke zugeschrieben wird, und die sich im Serum der Patienten bestimmen lassen.

## **7. Material und Methoden**

### **7.1. Probanden und Probengewinnung**

Die 21 Migränepatienten entstammen dem Patientenkollektiv der Kopfschmerzambulanz der neurologischen Klinik der Universität Marburg. Die Migräne wurde vor Aufnahme in die Studie nach den Kriterien der IHS (Soyka und Spitzer, 2003) durch erfahrene Fachärzte diagnostiziert und andere schwerwiegende Erkrankungen, insbesondere solche, bei denen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke auftritt, wurden in einer Anamnese ausgeschlossen. Das Alter der Patienten reicht von 19 bis 56 Jahren. Frauen sind gegenüber Männern mit 13 : 8 erwartungsgemäß in der Mehrzahl.

Den Probanden der Migränegruppe wurde jeweils einmal während eines spontanen Migräneanfalls sowie einmal im Intervall, d. h. nach mindestens zwei kopfschmerzfreen Tagen, Blut abgenommen. Um die Zeitnähe der ersten Blutentnahme zum Anfall gewährleisten zu können, meldeten sich die Patienten in diesem Fall telefonisch und wurden dann innerhalb von maximal 1,5 Stunden aufgesucht.

Bei 5 der Patienten konnte die Blutentnahme in der Neurologischen Klinik stattfinden, da diese sich entweder zwecks Behandlung des Anfalls in der Neurologischen Ambulanz vorstellten oder aber mit Kopfschmerzen zu einem regulären Termin in der Kopfschmerzsprechstunde erschienen.

Die Probanden der Kontrollgruppe, bei denen nur eine Blutentnahme erfolgte, wurden dem Alter und Geschlecht der Migränepatienten entsprechend ausgesucht. Eine Kopfschmerzerkrankung sowie andere schwere und/oder die Blut-Hirn-Schranke beeinflussende Erkrankungen wurden mittels einer Anamnese ausgeschlossen. Die Probanden entstammen dem Personal der Universitätsklinik, den Schülern der Physiotherapieschule, den Mitarbeitern des Pharmakologischen Instituts, den Mitarbeitern der Molekularbiologie, den Studenten der Rechtswissenschaften sowie der Sonderpädagogik und zu etwa 25 % Berufen außerhalb der Universität.



Das von beiden Gruppen gewonnene Serum wurde jeweils innerhalb von maximal 1,5 Stunden zentrifugiert und bei – 80 C tiefgekühlt.

Am Ende der Studie wurden alle Proben gemeinsam untersucht. Dabei betrug der längste Zeitraum zwischen Probeentnahme und Bestimmung 665 Tage, der kürzeste 116 Tage. Da die Kontrollpersonen erst im Anschluss an die Probensammlung nahezu aller Migränepatienten ausgesucht wurden, ist hier der Abstand zwischen Probenentnahme und Bestimmung generell kürzer als bei den Migränepatienten.

## **7.2. Methoden:**

Zur Bestimmung der S100 $\beta$ - sowie NSE-Konzentrationen wurde der Lumineszenz Immunoassay der Firma Byk sangtec Diasorin verwendet.

### 7.2.1. Messprinzip:

Hierbei handelt es sich um einen Sandwich Assay.

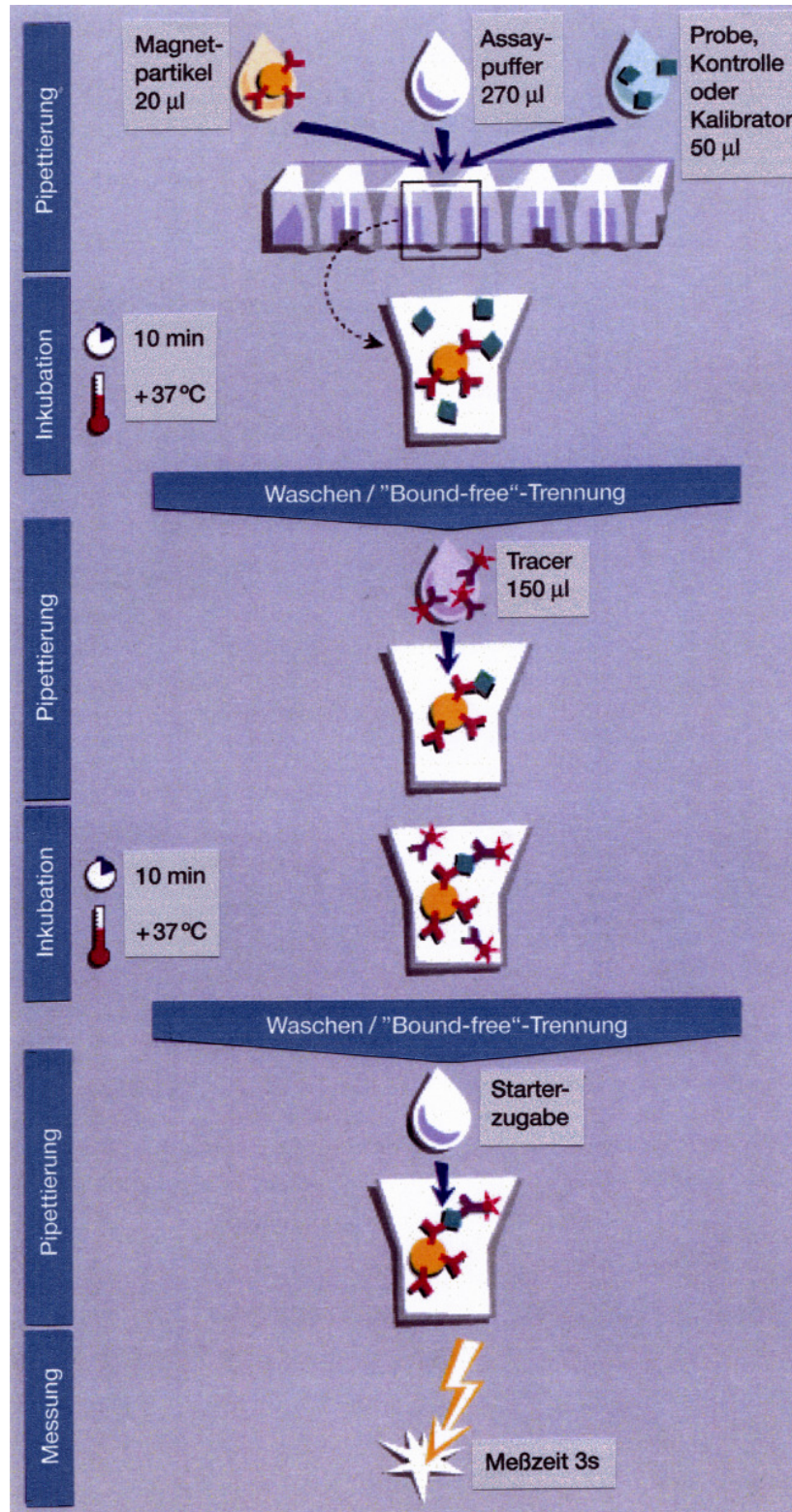


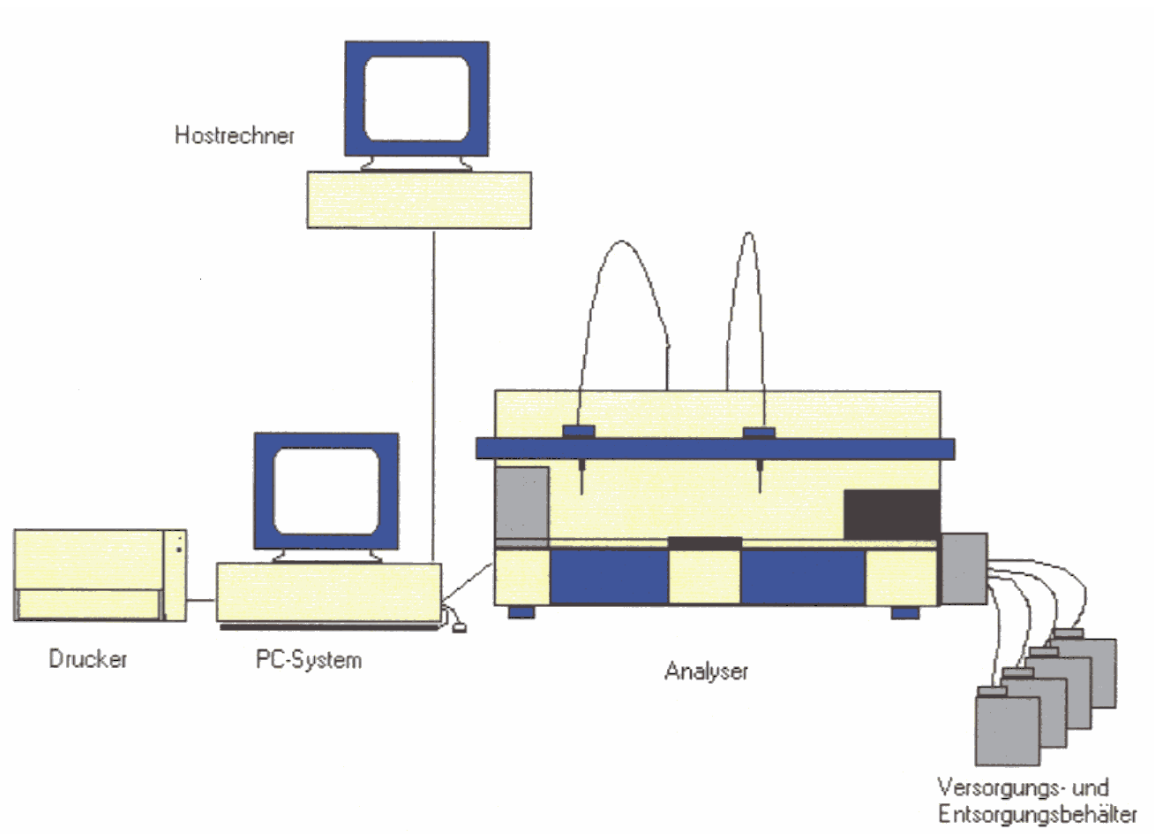
Abb. 16 Reagenzschritte des Sandwich-Assays (aus Byk sangtec Diagnostica, 2003)

Asseypuffer, Magnetpartikel und die zu bestimmende Probe/Kontrolle werden zusammen in den Reagenzbehälter pipettiert. Diese Mischung wird für 10 min bei 37 °C inkubiert. Nach der Inkubation wird mit einer Waschlösung zum ersten Mal gespült. Im Anschluss hieran wird dann der Tracer zugefügt. Nach erneuter 10-minütiger Inkubation sowie erneuter Spülung, wird der Starter zugegeben, so dass die Messung erfolgen kann.

### **7.2.2. Systembeschreibung**

Der Liason-Analyser besteht aus folgenden Komponenten:

- Analyser (Tischgerät)
- IBM-PC-kompatible Rechner
- Tastatur
- Maus
- Touchscreen-Monitor
- Drucker
- Steuerungssoftware
- Verbindungskabel und Verbindungsschläuche
- Verbrauchsmaterialien
- Versorgungs- und Entsorgungsbehälter



**Abb. 17 Systemaufbau, (aus Byk sangtec Diagnostica, 2003)**

Hierbei handelt es sich um ein vollautomatisches System. Zur Probenbestimmung müssen lediglich das jeweilige Reagenzintegral (in diesem Fall S-100 sowie NSE) sowie die Proben mit den Kontrollen in das Gerät eingeschoben werden. Nach Auswahl der dem Kit entsprechenden Software können dann die Bestimmungen vollautomatisch erfolgen.

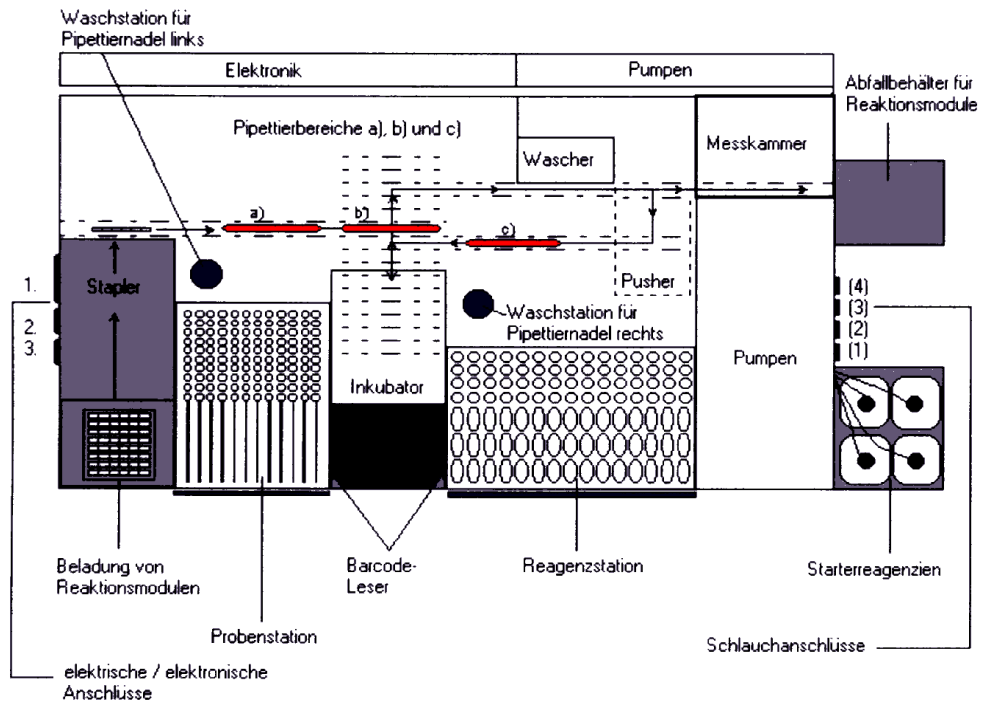


Abb. 18 Skizze des Liason-Aufbaus (aus Byk sangtec Diagnostica, 2003)

### **7.3. Statistische Verfahren**

In Absprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg wurden für die Auswertung der Messergebnisse folgende Verfahren verwendet:

Zum Vergleich der Proben im Migräneanfall mit denen im kopfschmerzfreien Intervall wurde der Wilcoxon-Vorzeichen Test eingesetzt.

Die Proben der gesunden Kontrollprobanden wurden mit denen der Migränepatienten unter Zuhilfenahme des Mann-Withney U Tests verglichen.

Als Signifikanzniveau wurde 0,05 gewählt.

## 8. Ergebnisse und Auswertung

### I.

A = Anfall	B = Intervall	C=Kontrolle
10,34	9,11	12,63
6,73	7,19	7,09
8,58	7,31	8,9
5,63	6,05	8,89
7,26	7,39	10,46
6,4	8	6,56
7,35	7,52	8,37
6,5	6,97	9,07
6,72	6,56	10,23
6,87	6,87	7,6
8,29	9	13,91
7,35	6,36	7,27
9,09	9,73	7,81
7,44	7,15	8,49
6,68	6,17	7,32
8,71	11,85	9,37
5,25	7,06	9,11
8,79	7,48	8,64
10,23	13,57	9,22
7,45	7,2	8,67
8,49	7,89	8,88
Durchschnitt 7,63	Durchschnitt 7,39	Durchschnitt 8,98
Median 7,35	Median 7,31	Median 8,88

## II.

A= Anfall	B = Intervall	C=Kontrolle
0	0,03	0,02
0,05	0,16	0,04
0,11	0,18	0,05
0	0,07	0,03
0,03	0,05	0,04
0,06	0,07	0,02
0,07	0,09	0,03
0,06	0,03	0
0,06	0,04	0,03
0,05	0,04	0,04
0,05	0,05	0,04
0,05	0,09	0
0,06	0,08	0,05
0,05	0,05	0,04
0,07	0,08	0,04
0,04	0,05	0,06
0,07	0,08	0,04
0,07	0,06	0,04
0,06	0,07	0
0,03	0,05	0,03
0,06	0,06	0,03
Durchschnitt 0,05	Durchschnitt 0,07	Durchschnitt 0,03
Median 0,06	Median 0,06	Median 0,04

**Tab. 4 I und II: Messwerte der Serumkonzentrationen für NSE (I.) und S100 $\beta$  (II.) in  $\mu\text{g/l}$**



## **8.1. Auswertung für NSE**

Die Messungen ergaben die in Tabelle 4 dargestellten Werte. Bereits der Vergleich der Durchschnittswerte der jeweiligen Gruppen weist auf gewisse Unterschiede hin. So sind die NSE-Werte der Kontrollgruppe mit einem Durchschnitt von 8,98 µg/l sowohl höher als die durchschnittlichen Werte bei den Migränepatienten im Intervall (7,39 µg/l) als auch als die der Migränepatienten während des Migräneanfalls (7,63 µg/l). Die weiter Auswertung dieser Ergebnisse zeigt, dass dieser Unterschied zwischen Migränepatienten und Kontrollpersonen als signifikant anzusehen ist, wohingegen sich beim Vergleich der Migränepatienten im Anfall sowie im beschwerdefreien Intervall keine signifikanten Unterschiede nachweisen lassen.

### 8.1.1. Vergleich zwischen Anfall und Intervall nach Wilcoxon

A = Anfall	B = Intervall	D = A - B	Rangwert D
4	9,11	1,23	15
6,73	7,19	-0,46	-8
8,58	7,31	1,27	16
5,63	6,05	-0,42	-7
7,26	7,39	-0,13	-2
6,4	8	-1,6	-18
7,35	7,52	-0,17	-4
6,5	6,97	-0,47	-9
6,72	6,56	0,16	3
6,87	6,87	0	(p+1)/2
8,29	9	-0,71	-13
7,35	6,36	0,99	14
9,09	9,73	-0,64	-12
7,44	7,15	0,29	6
6,68	6,17	0,51	10
8,71	11,85	-3,14	-20
5,25	7,06	-1,81	-19
8,79	7,48	1,31	17
10,23	13,57	-3,34	-21
7,45	7,2	0,25	5
8,49	7,89	0,6	11

Tabelle 5: Vergleich der NSE-Spiegel in µg/l zwischen Anfall und Intervall nach Wilcoxon

$H_0$  : A ist gleich B ;  $H_1$  : A ist ungleich B

Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon:

$T_+ = 97,5$

$T_- = 133,5$

daraus folgt: Prüfgröße  $T = 97,5$

bei  $N = 21$  minus  $1 = 20$  und  $\alpha = 0,05$  ergibt sich für  $T$  der Schwellenwert von 52

(wird dieser unterschritten, so gilt  $H_0$ )

**→ Entscheidung für  $H_0$**

**(Somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den NSE-Konzentrationen im Intervall und denen im Migräneanfall.)**

# NSE im Migräneanfall versus Intervall

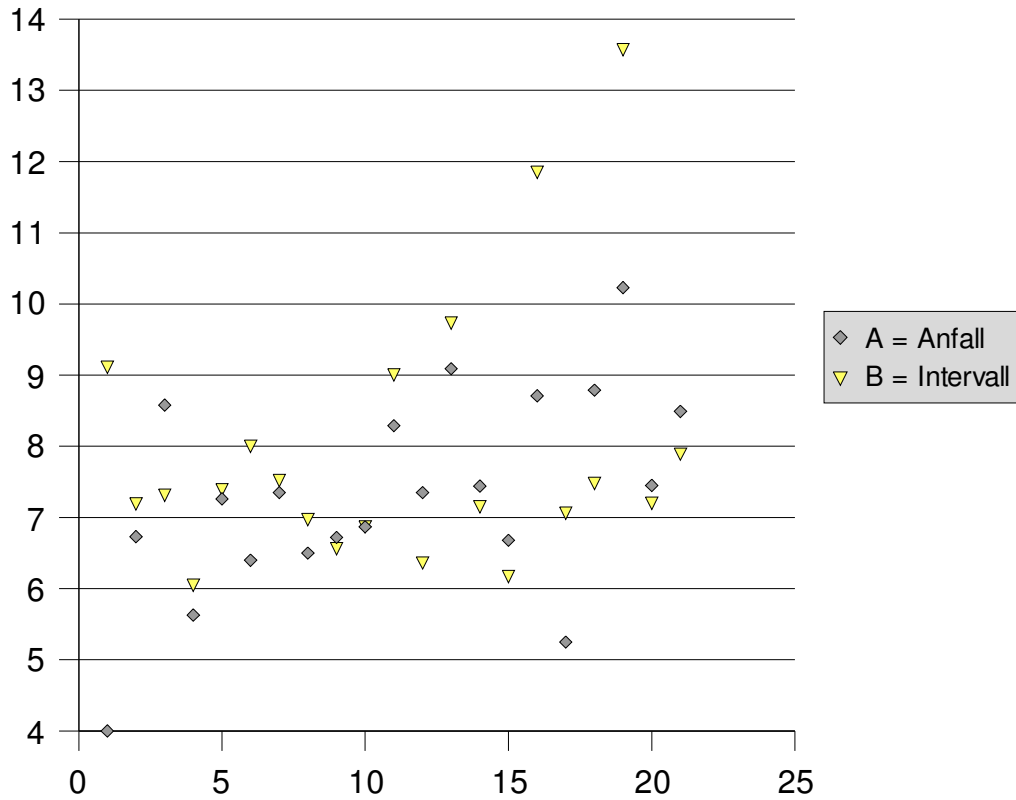


Abb. 19 zeigt graphisch die unterschiedlichen NSE-Konzentrationen in µg/l. Dabei stehen die grauen Rauten für gemessene NSE-Konzentrationen im Migräneanfall; die gelben Dreiecke stellen die im Intervall gemessenen Konzentrationen dar.

### 8.1.2. Vergleich der Kontrollgruppe mit den Migränepatienten nach Mann-Whitney

Rang	A = Anfall	C=Kontrolle	Rang
39	10,34	12,63	41
8	6,73	7,09	10
24	8,58	8,9	31
2	5,63	8,89	30
11	7,26	10,46	40
3	6,4	6,56	5
14,5	7,35	8,37	21
4	6,5	9,07	32
7	6,72	10,23	37,5
9	6,87	7,6	18
20	8,29	13,91	42
14,5	7,35	7,27	12
33	9,09	7,81	19
16	7,44	8,49	22,5
6	6,68	7,32	13
27	8,71	9,37	36
1	5,25	9,11	34
28	8,79	8,64	25
37,5	10,23	9,22	35
17	7,45	8,67	26
22,5	8,49	8,88	29

Tab. 6 zeigt den Vergleich der NSE-Konzentrationen in µg/l im Migräneanfall und denen der Kontrollgruppe nach Whitney

$H_0$  : A ist gleich C ;  $H_1$  : A ist größer als C

- die Summe der Ränge A =  $T_1$  = 344

- die Summe der Ränge B =  $T_2$  = 559

Berechnung der U-Werte:

$$U_1 = N_1 \times N_2 + ( N_1 \times (N_2 + 1) ) / 2 - T_1 = 672 - 344 = 328$$

$$U_2 = N_1 \times N_2 + ( N_2 \times (N_1 + 1) ) / 2 - T_2 = 672 - 559 = 113$$

Gilt  $H_0$ , so wird für U ein Durchschnittswert von

$$\mu = (N_1 \times N_2) : 2 = 220,5 \text{ erwartet.}$$

Im Falle von  $H_0$  sind die U-Werte um  $\mu_U$  mit einer Streuung von

$$\sigma = \text{die Wurzel aus } N_1 \times N_2 \times (N_1 + N_2 + 1) / 12$$

asymptotisch normalverteilt.

Der empirische U-Wert lässt sich mit der folgenden Gleichung in einen u-Wert der Standardnormalverteilung überführen:

$$u = (U - \mu_U) / \sigma_U$$

hieraus folgt:  $u = 2,70$

bei  $\alpha = 0,05$  muss u außerhalb  $\pm 1,96$  liegen, um  $H_0$  verwerfen zu können

**→ Entscheidung gegen  $H_0$**

**(Somit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den NSE-Konzentrationen im Migräneanfall und denen der Kontrollgruppe.)**

## NSE im Migräneanfall versus Kontrollen

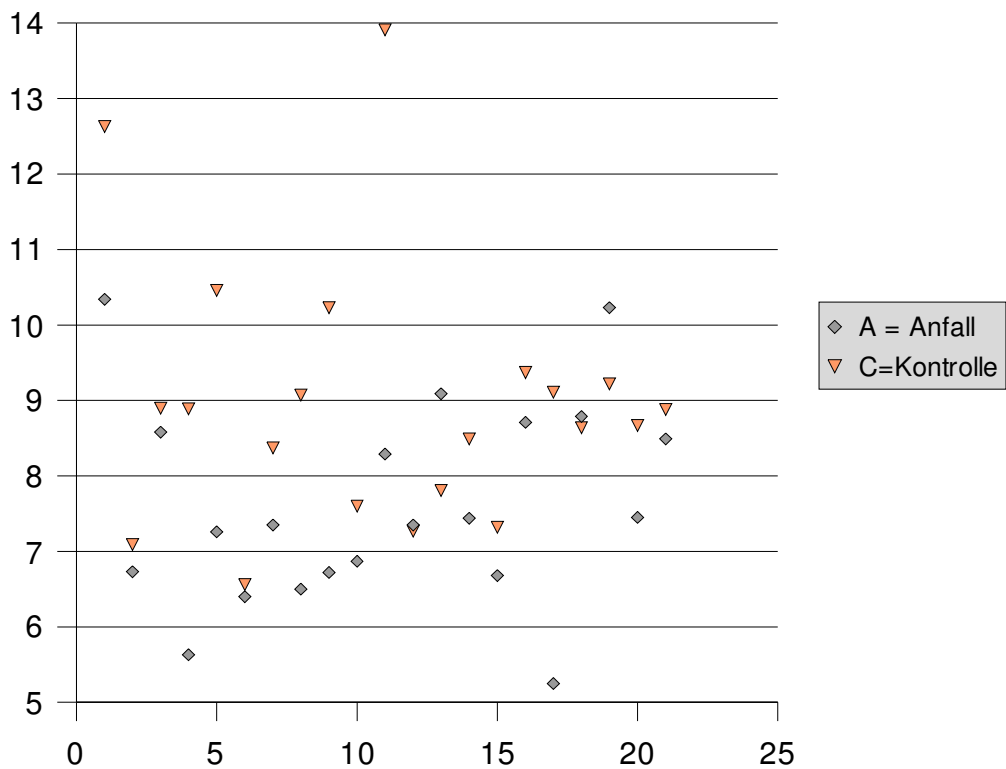


Abb. 20 zeigt graphisch die unterschiedlichen NSE-Konzentrationen in µg/l im Migräneanfall und in der Kontrollgruppe. Dabei stehen die grauen Rauten für die im Migräneanfall gemessenen Konzentrationen; die roten Dreiecke stellen die Konzentrationen aus der Kontrollgruppe dar.

Rang	B= Intervall	C=Kontrolle	Rang
32,5	9,11	12,63	40
11	7,19	7,09	9
14	7,31	8,9	29
1	6,05	8,89	28
16	7,39	10,46	38
22	8	6,56	4,5
18	7,52	8,37	23
7	6,97	9,07	31
4,5	6,56	10,23	37
6	6,87	7,6	19
30	9	13,91	42
3	6,36	7,27	13
36	9,73	7,81	20
10	7,15	8,49	24
2	6,17	7,32	15
39	11,85	9,37	35
8	7,06	9,11	32,5
17	7,48	8,64	25
41	13,57	9,22	34
12	7,2	8,67	26
21	7,89	8,88	27

Tab. 7 zeigt den Vergleich zwischen den im beschwerdefreien Intervall gemessenen NSE-Konzentrationen und den NSE-Konzentrationen aus der Kontrollgruppe in µg/l nach Whitney.



$H_0$ : B ist gleich C;  $H_1$  : B ist größer C

Summe der Ränge B =  $T_1 = 351$

Summe der Ränge C =  $T_2 = 552$

Berechnung der U-Werte:

$$U_1 = 672 - 351 = 321$$

$$U_2 = 672 - 552 = 120$$

Erwarteter Durchschnittswert  $\mu$  für U bei Gültigkeit von  $H_0 = 220,5$  (siehe oben)

u-Wert der Standardnormalverteilung (Formel siehe oben):

$$u = 2,53$$

Bei  $\alpha = 0,05$  muss u außerhalb  $\pm 1,96$  liegen, um  $H_0$  verwerfen zu können.

**→ Entscheidung gegen  $H_0$**

**(Somit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den NSE-Konzentrationen im beschwerdefreien Intervall der Migränepatienten und den Konzentrationen der Kontrollgruppe.)**



### 8.2.1. Vergleich zwischen Anfall und Intervall nach Wilcoxon

A = Anfall	B = Intervall	D = A - B	Rangwert D
0	0,03	-0,03	-16,5
0,05	0,16	-0,11	-21
0,11	0,18	-0,07	-19,5
0	0,07	-0,07	-19,5
0,03	0,05	-0,02	-13
0,06	0,07	-0,01	-7
0,07	0,09	-0,02	-13
0,06	0,03	0,03	16,5
0,06	0,04	0,02	13
0,05	0,04	0,01	7
0,05	0,05	0	(3+1)/2
0,05	0,09	-0,04	-18
0,06	0,08	-0,02	-13
0,05	0,05	0	(3+1)/2
0,07	0,08	-0,01	-7
0,04	0,05	-0,01	-7
0,07	0,08	-0,01	-7
0,07	0,06	0,01	7
0,06	0,07	-0,01	-7
0,03	0,05	-0,02	-13
0,06	0,06	0	(3+1)/2

Tab. 8 zeigt den Vergleich zwischen den S100 $\beta$ -Konzentrationen in  $\mu\text{g/l}$  im Migräneanfall mit denen im beschwerdefreien Intervall

### **Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon:**

$H_0$  : A ist gleich B ;  $H_1$  : A ist größer B

Summe der positiven Ränge  $T_+ = 46,5$

Summe der negativen Ränge  $T_- = 184,5$

Bei  $N = 21 - 1$  ergibt sich für die Prüfgröße  $T$  ein Schwellenwert von 60  
(wird dieser unterschritten, kann man  $H_0$  verwerfen).

Prüfgröße  $T = 46,5$

**→  $H_0$  wird verworfen**

**(Somit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den S100 $\beta$ -Konzentrationen im Migräneanfall und den Konzentrationen im beschwerdefreien Intervall.)**

Da jedoch die Werte von A über denen von B liegen, kann auch keine Entscheidung für  $H_1$  erfolgen. Es ist jedoch von einem signifikanten Unterschied zwischen A und B auszugehen. Ersetzt man  $H_1$  mit „B ist größer A“ und wiederholt den statistischen Test, (was wissenschaftlich eigentlich nicht statthaft ist), so ergibt sich folgendes:

$H_0$  : A ist gleich B ;  $H_1$  : B ist größer A

Summe der positiven Ränge  $T_+ = 46,5$

Summe der negativen Ränge  $T_- = 184,5$

**Beim Schwellenwert von 60 wird  $H_0$  erneut verworfen.**

## S100 $\beta$ im Anfall versus Intervall

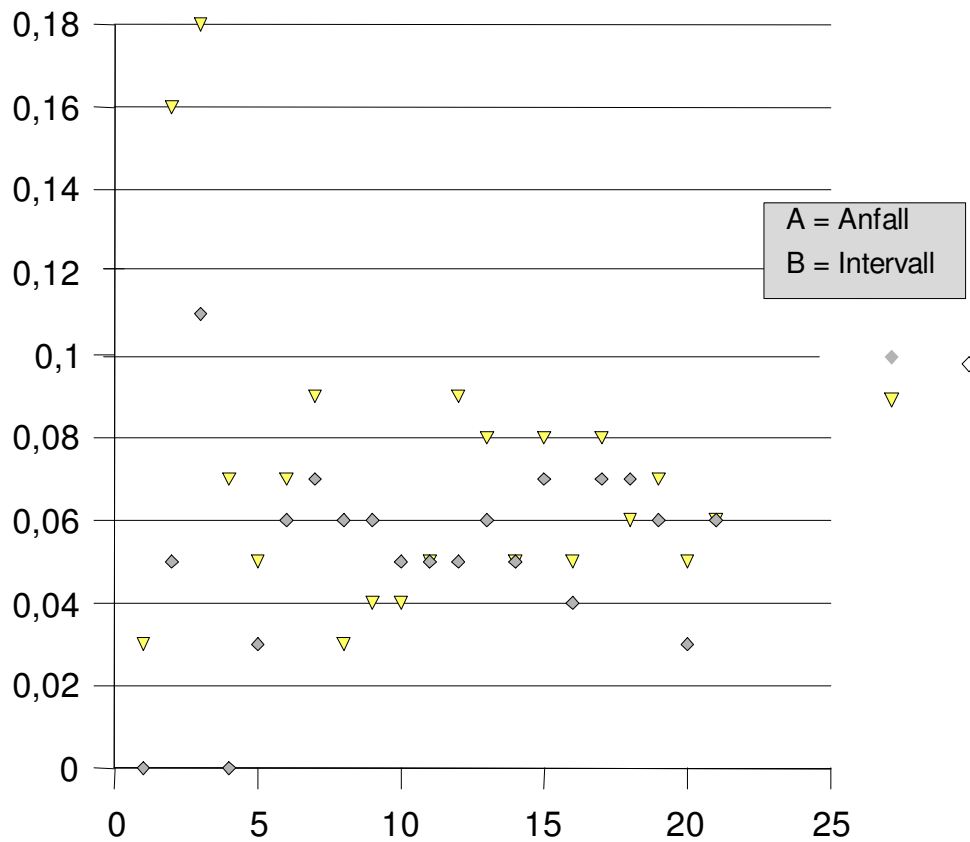


Abb. 22 zeigt graphisch die unterschiedlichen S100 $\beta$ -Konzentrationen in  $\mu\text{g/l}$  der Migränepatienten im Migräneanfall sowie im beschwerdefreien Intervall. Dabei stehen die grauen Rauten für S100 $\beta$ -Konzentrationen im Migräneanfall; die gelben Dreiecke stehen für die Konzentrationen im beschwerdefreien Intervall.

### 8.2.2. Vergleich der Kontrollgruppe mit den Migränepatienten nach Mann-Whitney

Rang	A = Anfall	C=Kontrolle	Rang
3	0	0,02	6,5
27	0,05	0,04	19
42	0,11	0,05	27
3	0	0,03	11
11	0,03	0,04	19
34	0,06	0,02	6,5
39,5	0,07	0,03	11
34	0,06	0	3
34	0,06	0,03	11
27	0,05	0,04	19
27	0,05	0,04	19
27	0,05	0	3
34	0,06	0,05	27
27	0,05	0,04	19
39,5	0,07	0,04	19
19	0,04	0,06	34
39,5	0,07	0,04	19
39,5	0,07	0,04	19
34	0,06	0	3
11	0,03	0,03	11
34	0,06	0,03	11

Tab. 9 zeigt den Vergleich zwischen den S100 $\beta$ -Konzentrationen im Migräneanfall und denen aus der Kontrollgruppe in  $\mu\text{g/l}$  nach Mann-Whitney.

H0 : A ist gleich C ; H1: A ist größer C

Summe der Ränge A = T1 = 586

Summe der Ränge C = T2 = 317

N = 21

Berechnung der U-Werte:

$$U1 = N1 \times N2 + ( N1 \times (N2 + 1) ) / 2 - T1 = 672 - 344 = 328$$

$$U2 = N1 \times N2 + ( N2 \times (N1 + 1) ) / 2 - T2 = 672 - 559 = 113$$

$$U1 = 672 - 568 = 86$$

$$U2 = 672 - 317 = 355$$

Gilt H0, so wird für U ein Durchschnittswert von

$$\mu = (N1 \times N2) : 2 = 220,5 \text{ erwartet.}$$

Im Falle von H0 sind die U-Werte um  $\mu$  mit einer Streuung von

$$\sigma = \text{die Wurzel aus } N1 \times N2 \times (N1 + N2 + 1) / 12$$

asymptotisch normalverteilt.

Der empirische U-Wert lässt sich mit der folgenden Gleichung in einen u-Wert der Standardnormalverteilung überführen:

$$u = (U - \mu U) / \sigma U$$

$$u = 3,38$$

Bei  $\alpha = 0,05$  und N = 21 muss u außerhalb +/- 1,96 liegen, um H0 verwerfen zu können.

**→ Entscheidung gegen H0**

**(Somit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den S100 $\beta$ -Konzentrationen im Migränenafall und denen aus der Kontrollgruppe.)**

## S100 $\beta$ im Anfall versus Kontrollen

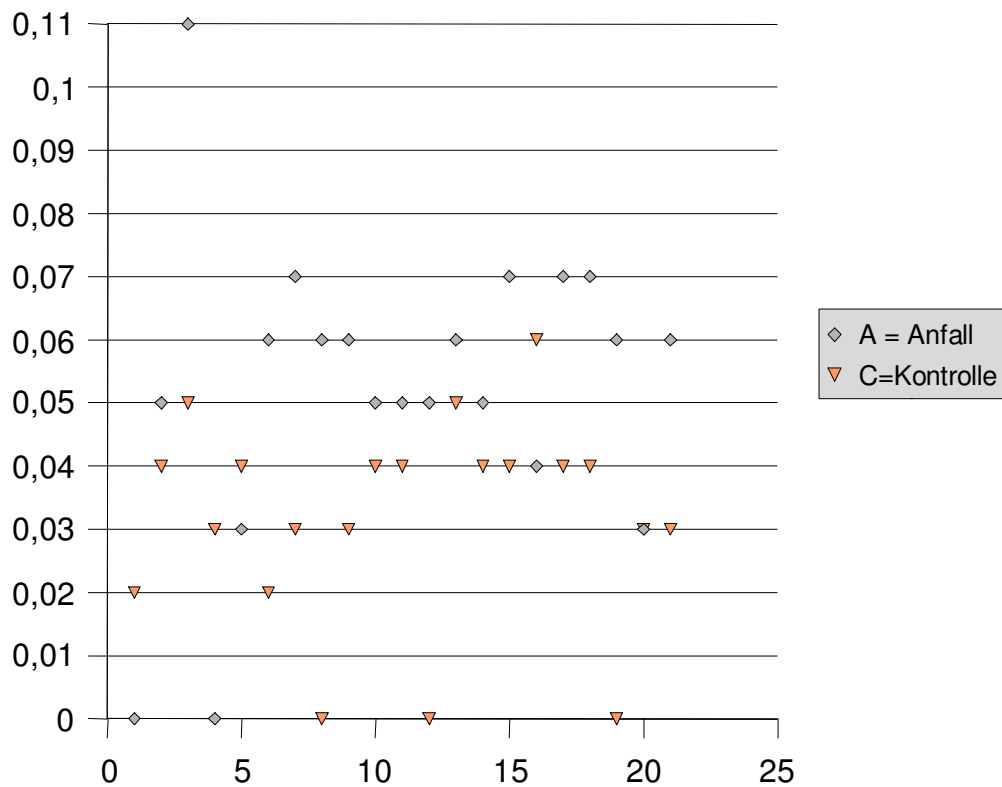


Abb. 23 zeigt graphisch die unterschiedlichen S100 $\beta$ -Konzentrationen im Migräneanfall und in der Kontrollgruppe in  $\mu\text{g/l}$ . Dabei stehen die grauen Rauten für die Konzentrationen im Migräneanfall; die roten Dreiecke stellen die Konzentrationen aus der Kontrollgruppe dar.



Rang	B = Intervall	C=Kontrolle	Rang
9	0,03	0,02	4,5
41	0,16	0,04	17,5
42	0,18	0,05	26
34	0,07	0,03	9
26	0,05	0,04	17,5
34	0,07	0,02	4,5
39,5	0,09	0,03	9
9	0,03	0	2
17,5	0,04	0,03	9
17,5	0,04	0,04	17,5
26	0,05	0,04	17,5
39,5	0,09	0	2
37	0,08	0,05	26
26	0,05	0,04	17,5
37	0,08	0,04	17,5
26	0,05	0,06	31
37	0,08	0,04	17,5
31	0,06	0,04	17,5
34	0,07	0	2
26	0,05	0,03	9
31	0,06	0,03	9

**Tab. 10 zeigt den Vergleich der S100 $\beta$ -Konzentrationen in  $\mu\text{g/l}$  der Migränepatienten im beschwerdefreien Intervall und den Konzentrationen aus der Kontrollgruppe nach Mann-Whitney.**

$H_0$  : B ist gleich C ;  $H_1$  : B ist größer C

Summe der Ränge B =  $T_1 = 620$

Summe der Ränge C =  $T_2 = 283$

Berechnung der U-Werte ( Formel siehe oben):

$$U_1 = 672 - 620 = 52$$

$$U_2 = 672 - 283 = 389$$

Erwarteter Durchschnittswert  $\mu$  für U bei Gültigkeit von  $H_0 = 220,5$  (siehe oben)

u-Wert der Standardnormalverteilung (Formel siehe oben):

$$u = 4,24$$

Bei  $\alpha = 0,05$  und  $N = 21$  muss u außerhalb  $\pm 1,65$  liegen, um  $H_0$  verwerfen zu können.

**→ Entscheidung gegen  $H_0$**

**(Somit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den S100 $\beta$ -Konzentrationen bei Migränepatienten im beschwerdefreien Intervall und den Konzentrationen der Kontrollgruppe.)**

## S100 $\beta$ im Anfall versus Kontrollen

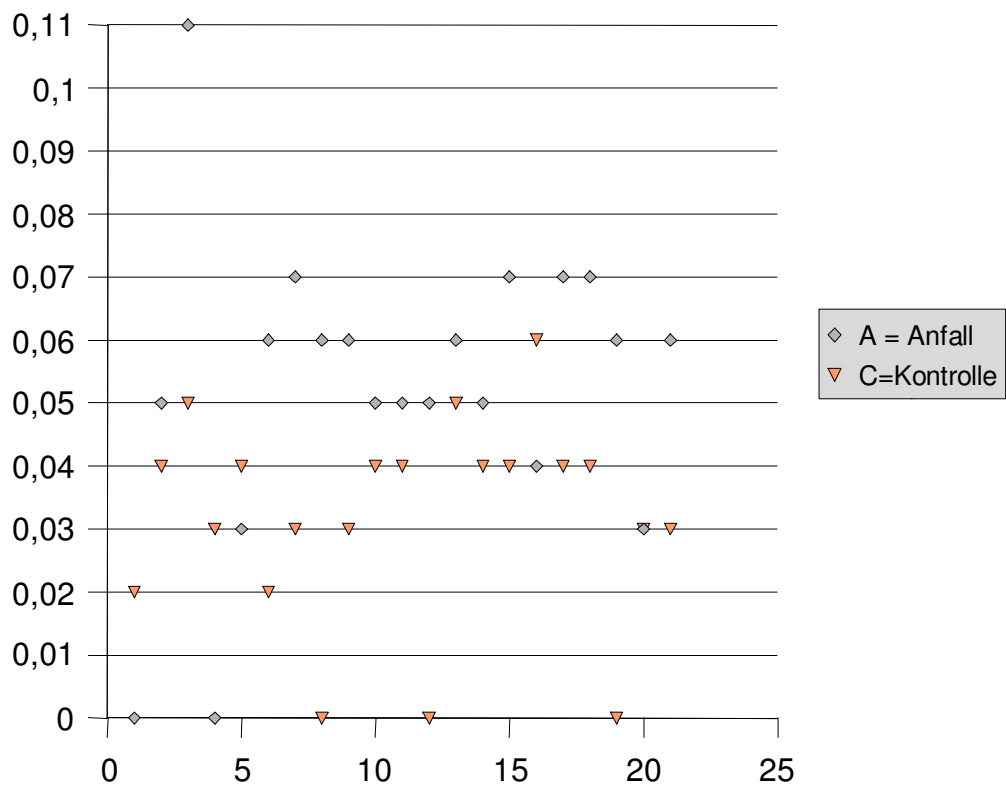


Abb. 24 zeigt graphisch die S100 $\beta$ -Konzentrationen der Migränepatienten im Migräneanfall und den Konzentrationen aus der Kontrollgruppe in  $\mu\text{g/l}$ . Dabei stehen die grauen Rauten für die Konzentrationen im Migräneanfall; die roten Dreiecke stellen die Konzentrationen aus der Kontrollgruppe dar.

## 8.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

**Für NSE gilt: Keine signifikanten Unterschiede zwischen Anfall (A) und beschwerdefreiem Intervall (B)**

**Jedoch unterscheiden sich die beiden Migränegruppen (A und B) signifikant von der Kontrollgruppe.**

**Dabei liegen die Konzentrationen der Migränepatienten (A und B) unter denen der Kontrollgruppe (C).**

**Für S100 $\beta$  gilt: Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen.**

**Dabei sind die Konzentrationen der Migränepatienten im beschwerdefreien Intervall (B) signifikant höher als im Migräneanfall (A) und die Konzentrationen im Migräneanfall (A) signifikant höher als in der Kontrollgruppe (C). (B > A > C)**

Abb. 25 Zusammenfassung der Auswertung: Während sich bei NSE zwischen den Patienten im Migräneanfall (A) und den Migränepatienten im Intervall (B) keine signifikanten Unterschiede zeigen, existiert ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen und den Personen aus der Kontrollgruppe (C). Dabei scheint der NSE-Spiegel bei den Migränepatienten niedriger als in der Kontrollgruppe zu sein. Für den S100 $\beta$ -Spiegel liegen die Werte der Migränepatienten im Intervall (B) signifikant über denen der Patienten im Anfall (A). Die S100 $\beta$ -Werte der Migränepatienten im Anfall sind wiederum signifikant höher als die Werte der Kontrollgruppe (C).

## **9. Diskussion**

Diese Ergebnisse können auf unterschiedliche Weise interpretiert werden. (Siehe hierzu auch die Kapitel 3.5., 4.2.6. und 4.3.)

### **9.1. NSE**

Die Tatsache, dass die NSE-Konzentration der Migränepatienten die der Kontrollgruppe signifikant unterschreiten, weist laut einer Theorie von Kapural auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke hin. So könnte das Protein entlang seines Konzentrationsgefälles ins Gehirn diffundieren, was zu einem Abfall der Serumkonzentration führen würde. Diese Theorie wurde zwar von Kapural et al. aufgestellt, konnte jedoch durch ihre Studien nicht bewiesen werden (Kapural et al., 2002). Dennoch sind die Ausführungen von Kapural durchaus plausibel und physikalisch einleuchtend. Selbst wenn man dieser These keine Gültigkeit einräumt, so darf anhand der vorliegenden Ergebnisse zumindest darauf geschlossen werden, dass bei den Migränepatienten kein neurogener Zellschaden auftritt.

### **9.2. S100 $\beta$**

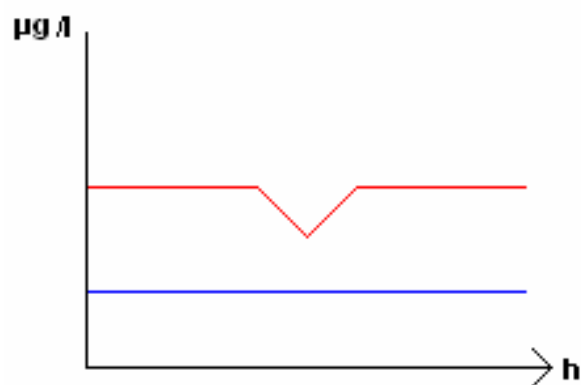
Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die S100 $\beta$ -Spiegel zu deuten. Sie stellen jeweils nur eine kurze Momentaufnahme dar.

#### **9.2.1. Mögliche S100 $\beta$ -Spiegelverläufe**

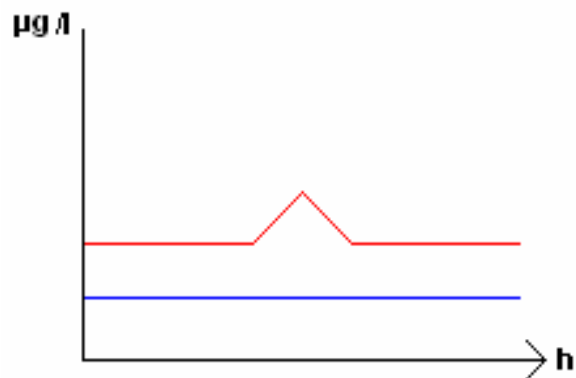
Zunächst können die Ergebnisse auf unterschiedlichen Spiegelverläufen beruhen. Zum einen könnte der S100 $\beta$ -Serumspiegel bei Migränepatienten generell über dem der gesunden Kontrollpersonen liegen und nur im Migräneanfall absinken, ohne dabei die Konzentration der Kontrollgruppe zu erreichen.

Zum anderen könnte ein bei Migränepatienten ohnehin erhöhter Serumspiegel erst nach dem Migräneanfall zusätzlich ansteigen.

Als Alternative wäre es denkbar, dass die S100 $\beta$ -Spiegel der Migränepatienten sowie der Kontrollgruppe im Normalfall im selben Bereich liegen und es erst im Migräneanfall und danach zu einem Anstieg der Serumkonzentration kommt, der dann jedoch die Kopfschmerzphase um einen längeren als den für die zweite Messung gewählten Zeitraum überdauert (also länger als mindestens 48 h).



**Abb.26** Möglicher Verlauf des S100 $\beta$ -Spiegels: Im Anfall kommt es zu einem Abfall der S100 $\beta$ -Konzentration.



**Abb. 27** Möglicher Verlauf des S100 $\beta$ -Spiegels: Die S100 $\beta$ -Konzentration steigt während des Anfalls an.

Um auf den wahren Spiegelverlauf schließen zu können, werden weitere Studien mit häufigeren Messungen benötigt. Die vorliegenden Messungen

erlauben jedoch die Aussage, dass sich der S100 $\beta$ -Spiegel der Migränepatienten von dem Gesunder signifikant unterscheidet.

Je nachdem, welchen Spiegelverlauf man nun als den wahrscheinlichsten erachtet, lassen sich unterschiedliche Hypothesen generieren. Diese möglichen Hypothesen sollen im Folgenden näher erklärt und anhand hierzu bereits vorhandener Literatur diskutiert werden.

### **9.2.2 Interpretation der S100 $\beta$ -Spiegelverläufe als Abbild der Proteinsekretion im Rahmen der neurogenen Entzündung**

Nach Rothermundt et al. ist es unter anderem denkbar, dass das Protein entlang eines Konzentrationsgefälles über eine intakte Blut-Hirn-Schranke ins Serum gelangen kann. Die Ursache erhöhter S100 $\beta$ -Serumspiegel könnte somit in einer gesteigerten Expression oder auch Sekretion des Proteins innerhalb des Gehirns liegen (Rothermundt et al., 2003). So deuteten auch Papandreou und Kollegen ihre Beobachtung, dass es bei Kindern im Migräneanfall und wenige Stunden danach zu einem Anstieg des S100 $\beta$ -Serumspiegels kommt, als Abbild einer vermehrten S100 $\beta$ -Sekretion (Papandreou et al., 2005).

Diese könnte nun bei Migränepatienten generell vorliegen und im Anfall absinken (beispielsweise durch Verbrauch oder verminderte Produktion) oder aber erst im Migräneanfall auftreten und diesen für einen ungewissen Zeitraum überdauern. Beides ließe an eine Beteiligung des Proteins an der Migräneentstehung oder aber an einen Kompensationsmechanismus denken.

So werden S100 $\beta$  eine Vielzahl von intra- sowie extrazellulären Funktionen und Interaktionen zugeschrieben (Zimmer et a., 1995; Donato 2001 und 2003; Rothermundt et al., 2003), von denen einige auch eine Rolle bei der Migräne spielen könnten (siehe hierzu auch Kapitel 1.6). S100 $\beta$  verhindert beispielsweise die Phosphorylierung bestimmter Proteine, wie MARCKS, Annexin II, Neuromodulin, Caldesmon, T-Protein, GFAP und p53. Ferner beeinflusst S100 $\beta$  verschiedene Enzymaktivitäten, die Kalziumhomöostase sowie wichtige Bestandteile des Zytoskeletts. Extrazellulär führt es je nach

Konzentration zu neuroprotektiven oder auch neurotoxischen Effekten (Donato, 2003).

Zu erwähnen wäre auch, dass sich die Sekretion von S100 $\beta$  durch Serotonin steigern lässt (Rothermundt et al., 2003). Serotonin ist je nach Rezeptortyp in der Lage, einen Migräneanfall auszulösen oder aber zu beenden (Goadsby et al., 2002). So lässt sich ein Migräneanfall durch die Gabe eines 5-HT<sub>1D</sub>1B-Agonisten durchbrechen, wohingegen bei der Entstehung der Migräne eher die 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren eine Rolle zu spielen scheinen (Srikiathachorn et al., 2002). Allerdings lässt sich der S100 $\beta$ -Spiegel eher über 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren beeinflussen (Rothermundt et al., 2003). Ob und inwieweit diese Rezeptoren ebenfalls eine Rolle bei der Migräneentstehung oder aber ihrer Verarbeitung spielen, ist - ebenso wie die genaue Funktion des Serotonins im Migräneanfall - bisher unbekannt.

Extrazelluläres S100 $\beta$  verursacht an Ratten eine Expression sowie Sekretion von Interleukin-6 (Donato, 2001). Da bei einigen Patienten im Migräneanfall ein Abfall des IL-6-Spiegels beobachtet wurde (Kemper et al., 2001), würde dies für einen vorübergehenden Abfall des Proteins bei ansonsten erhöhten Spiegeln sprechen. Allerdings wäre hier im Anfall ein Abfall des Proteins unter den Spiegel der Kontrollgruppe zu erwarten.

Selbiges gilt für einen möglichen Zusammenhang mit Interleukin-1 $\beta$ , welches in einer Astrozytenkultur des menschlichen Temporallappens in der Lage ist, den Gehalt an S100 $\beta$  zu erhöhen (Davies et al., 2000; Rothermundt et al., 2003). An einigen Migränepatienten konnten interiktal erhöhte Serumspiegel nachgewiesen werden, die im Migräneanfall auf Normalwerte absanken (Kemper et al., 2001). Andere Studien wiederum weisen hingegen auf eine Erhöhung der Interleukin-1 $\beta$ -Produktion der Monozyten im Anfall hin (Galai et al., 1994; Empl und Straube, 2001), was die These einer erst im Anfall erhöhten S100 $\beta$ -Konzentration stützen würde.



Andererseits ist S100 $\beta$  auch in der Lage, die Sekretion von NO durch Astrozyten und Microglia zu stimulieren (Donato, 2003). NO wiederum wird, wie in Kapitel 1.6.4 bereits erwähnt, bei der Migräneentstehung eine wichtige Schlüsselrolle zugeschrieben (Olesen et al., 1994; Thomsen und Olesen, 1998; Messlinger et al., 2000). So konnten Olesen und seine Kollegen bei Migränepatienten nach der Verabreichung von Nitroglycerin - einem potenten NO-Donor - eine Dilatation der mittleren Zerebralarterie nachweisen, die bei gesunden Probanden nicht auftritt (Olesen et al., 1994; Sandler, 1995).

Durch Infusion oder sublinguale Applikation von Nitroglycerin lassen sich starke pulsierende Kopfschmerzen hervorrufen (Dalsgaard-Nielsen, 1955; Olesen et al., 1993; Iversen, 2001; Koulchisky et al. 2004). Dabei werden bei Migränepatienten höhere Schmerzintensitäten erreicht als bei gesunden Personen (Olesen et al., 1993; Koulchisky et al., 2004). Ferner lassen sich Migräneanfälle durch Infusion eines NO-Syntheseinhibitors beenden (Lassen et al., 1997 und 1998; Olesen und Jansen-Olesen, 2000; Koulchitsky et al., 2004). Am Gehirn von Ratten konnten Interaktionen des NO mit IL-6 sowie IL-1 $\beta$  nachgewiesen werden, was NO in enge Verbindung zur Entstehung der neurogenen Entzündung bringt (Reuter et al., 2001).

Eine weitere mögliche Verbindung zwischen NO und Migräne liefern Untersuchungen an Zellkulturen, wonach eine Spreading Depression in den Zellen des zerebralen Endothels einen Anstieg der NO-Freisetzung bewirkt (Read and Parson, 2000) sowie Untersuchungen, bei denen am Rattengehirn durch Gabe eines NO-Donors die Aktivität von trigeminalen Hirnstammneuronen gesteigert und durch Gabe eines NO-Syntheseinhibitors gemindert werden konnte (Koulchitsky et al., 2004).

Anhand unserer für S100 $\beta$  gemessenen Daten könnten bei Migränepatienten entweder generell erhöhte NO-Serumspiegel bzw. aufgrund der Kurzlebigkeit des NO erhöhte Spiegel seiner Stoffwechselprodukte zu finden sein oder es müsste im Anfall zu einem Anstieg kommen, der die Kopfschmerzphase überdauert. Zwar ließen sich in einer Studie von Shukla et al. keine Unterschiede zwischen Migränepatienten im Intervall und Kontrollpersonen nachweisen (Shukla et al., 2001), doch wurden in anderen Studien bei einigen Patienten erhöhte Nitrit- und Nitratspiegel beobachtet, die im Anfall zusätzlich anstiegen (Shimomura et al., 1999; Reuter et al., 2001). Es ist jedoch anzumerken, dass diese Messungen durch die kurze Halbwertszeit des NO und die Störanfälligkeit der Konzentrationen seiner Metabolite deutlich erschwert sind und bisher nur wenige Messungen im Anfall existieren (Sarchielli et al., 2000).

S100 $\beta$  interagiert somit mit mehreren Elementen, die als Bausteine in der Pathogenese der Migräne gehandelt werden. Alles in allem wäre es daher durchaus möglich, dass es sich bei den gewonnenen Daten um das Abbild einer vermehrten S100 $\beta$ -Sekretion - nur im Anfall oder aber auch zwischen den Anfällen - handelt und S100 $\beta$  in der Pathogenese der Migräne eine Rolle spielt. Da es hierbei Einfluss auf Metabolite nimmt, die die Blut-Hirn-Schranke beeinflussen, wäre auch eine vermehrte Sekretion des Proteins ungeachtet seines Markereffektes mit einem im Rahmen der Migräne auftretenden BHS-Defekt vereinbar.

So spräche beispielsweise die Tatsache, dass die S100 $\beta$ -Liquorspiegel im Gegensatz zu den Serumspiegeln sowohl alters- als auch geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen (Nygaard et al., 1997; Wiesmann et al., 1998; de Krujik et al., 2001), klar gegen die These einer vermehrten Sekretion als alleinige Ursache des S100 $\beta$ -Anstiegs, da sich in diesem Falle die altersspezifischen Konzentrationsschwankungen im Liquor auch im Serum widerspiegeln müssten. Auch dürfte das Protein aufgrund seiner Größe eigentlich nicht in der Lage sein, eine intakte Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen. Eine vermehrte Sekretion des Proteins alleine dürfte daher bei intakter BHS nicht ausreichen, um die im Serum erhöhten Werte zu erklären.

### **9.2.3. Interpretation der Spiegelverläufe als Marker der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität**

Folgt man den Veröffentlichungen von Kanner, Kapural sowie Marchi und ihren Kollegen, so ist eine Erhöhung des S100 $\beta$ -Spiegels bei gleichzeitig unverändertem oder auch erniedrigten NSE-Spiegel als Marker für eine defekte Blut-Hirn-Schranke ohne Zellzerstörung anzusehen (Kapural et al., 2002; Kanner et al., 2003; Marchi et al., 2003).

Dies könnte nach den vorliegenden Daten zum einen nur im zeitlichen Zusammenhang mit dem Migräneanfall auftreten und diesen dann für eine noch ungewisse Zeit überdauern, zum anderen bei Migränepatienten generell der Fall sein. Ferner könnte diese Störung als Ursache des Migräneanfalls oder aber auch als Folge desselben interpretiert werden.

#### **9.2.3.1. Dauerhafte Störung der Blut-Hirn-Schranke**

Geht man von einer dauerhaften Störung der Blut-Hirn-Schranke aus, so hätte dies zur Folge, dass Metaboliten aus dem Blutkreislauf, denen sonst der Zutritt zum Gehirn verwehrt bliebe, Wirkungen auf das Gehirn entfalten könnten. Hierdurch wiederum könnten bestimmte Metaboliten in der Lage sein, einen Migräneanfall auszulösen. Dies könnte auch erklären, wieso einige Nahrungsmittel bei Migränepatienten einen Anfall auslösen können, wohingegen sie dies bei gesunden Personen nicht tun (Harper et al., 1977).

Auch würde eine dauerhafte Störung der Blut-Hirn-Schranke bestimmten Medikamenten, wie beispielsweise den ansonsten nicht Blut-Hirn-Schrankengängigen Triptanen, den Zutritt in das Gehirn und somit eine zentrale Wirkung ermöglichen (Kaube et al., 1993). Im Migräneanfall wiederum wird den Triptanen diese zentrale Wirkung am Hirnstamm des Menschen zugeschrieben. Da bestimmte Triptane jedoch normalerweise nicht durch die Blut-Hirn-Schranke gelangen können, wurde in diesem Zusammenhang schon oft eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vermutet (Kaube et al., 1993; Göbel, 2004; Ferrari, 1998).

Wäre diese Störung tatsächlich von Dauer und nicht nur auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt, so eröffneten sich bei Migränepatienten neue pharmakologische Möglichkeiten - nicht nur die Behandlung der Migräne, sondern auch ihre Prophylaxe sowie vielleicht sogar die Behandlung anderer Erkrankungen betreffend. Medikamente könnten dann beim Migränepatienten leichter ins Gehirn gelangen, wo sie jedoch neben ihren Wirkungen auch neue Nebenwirkungen entfalten könnten. Vermehrte zentrale Nebenwirkungen speziell bei Migränepatienten sind jedoch bisher nicht beschrieben. Dies könnte zum einen gegen die These einer dauerhaft gestörten Blut-Hirn-Schranke sprechen, zum anderen daran liegen, dass solche Zusammenhänge noch nicht gezielt untersucht wurden.

Gegen eine dauerhafte Störung der Blut-Hirn-Schranke sprechen auch die bisher vorliegenden Ergebnisse aus craniellen MRT- und CT-Untersuchungen an Migränepatienten. So sind die meisten bei Migränepatienten durchgeführten craniellen MRT- und CT-Untersuchungen, die in einer kopfschmerzfreien Phase aufgenommen wurden, unauffällig (Jain und Ahuja, 1986). In einer Studie von Cuetter und Aita zeigten 434 von 435 CCT-Aufnahmen im Migräneintervall keinerlei Auffälligkeiten (Cuetter und Aita, 1983). Laut einer Untersuchung von Kaplan et al. waren 4 von 5 craniellen MRT- und CT-Untersuchungen im Migräneintervall unauffällig, wobei sich in einer CCT ein fragliches Artefakt und in einer craniellen MRT eine Läsion in der weißen Hirnsubstanz zeigte, welche nicht zwingend in einem Zusammenhang mit der Migräne stehen muss (Kaplan et al., 1987). In einer weiteren Studie von Ziegler et al. waren 12 von 18 bei Migränepatienten aufgenommenen craniellen MRT-Aufnahmen ebenfalls komplett unauffällig; in lediglich 4 Fällen zeigten sich Läsionen, wobei hier nicht dokumentiert wurde, wie weit der letzte Anfall zurücklag (Ziegler et al., 1991). Die Mehrheit der im Intervall aufgenommenen CCT- und craniellen MRT-Untersuchungen sind also unauffällig.

Die Studien, die von einem größeren Anteil an Auffälligkeiten - z. B. bis zu 39,8 % auffälliger MRT-Aufnahmen (Igarashi et al., 1991) oder aber dem Nachweis eines Hirnödems bei 21 von 43 Migränepatienten (Cala und Mastaglia, 1976) - berichten, dokumentieren meist nicht den zeitlichen Abstand zum letzten Migräneanfall oder aber differenzieren erst gar nicht zwischen der Zeit im Anfall und der im Intervall, so dass nicht sicher ist, ob diese Auffälligkeiten nicht nur in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem Migräneanfall auftraten. Eine dauerhafte Störung der BHS würde mehr Einigkeit bei den bildgebenden Verfahren oder zumindest ein Überwiegen der auffälligen Befunde im Intervall erwarten lassen.

### **9.2.3.2 Vorübergehende Störung der Blut-Hirn-Schranke**

Nimmt man an, dass die Blut-Hirn-Schranke nur vorübergehend während des Migräneanfalls gestört ist (Harper et al., 1977; Alvarez-Cermeno et al., 1986; Jain und Ahuja, 1986; Müller et al., 1987; Gursoy-Ozdemir et al., 2004), so ergeben sich auch hier wieder verschiedene Möglichkeiten. So könnte sich die BHS durch bisher unbekannte Faktoren bereits vor dem eigentlichen Anfallsbeginn öffnen und so Stoffen aus dem Blutkreislauf den Zutritt ins Gehirn gewähren, die dann in der Lage sind, den eigentlichen Migräneanfall auslösen. Die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke wäre somit für die Entstehung des Migräneanfalls mitverantwortlich (Harper et al., 1977).

Möglich wäre aber auch, dass sich die Blut-Hirn-Schranke erst im Anfall öffnet (Gursoy-Ozdemir et al., 2004). Hierbei könnte es sich um eine Folge der (vielleicht MMP-9-induzierten) lokalen Entzündung (Gursoy-Ozdemir et al., 2004; Leira et al., 2007) oder aber der Gefäßdilatation handeln (Mayhan, 2001). Auch hier könnten im Anfall vermehrt Stoffe aus dem Blut ins Gehirn gelangen, jedoch handelte es sich dann nicht um die Ursache, sondern lediglich eine der Auswirkungen des Migräneanfalls oder aber um einen Teilschritt in der Pathogenese der Erkrankung.

Auch durch diese vorübergehende Öffnung ließen sich mögliche Effekte des Sumatriptans am Hirnstamm des Menschen erklären (Kaube et al., 1993; Ferrari, 1998; Göbel, 2004). Ferner ließe sich diese vorübergehende Störung ebenso wie die dauerhafte pharmakologisch nutzen. Vermehrte zentrale Nebenwirkungen könnten dann nur im Migräneanfall bzw. für einen bestimmten Zeitraum danach auftreten. Auch hierzu fehlen bisher Studiendaten.

Dabei ließe sich die Annahme einer vorübergehenden Störung der BHS, die den Anfall jedoch um eine unbestimmte Zeit überdauert, auch mit den jüngsten Beobachtungen von GURSOY-OZDEMIR et al. in Deckung bringen. Sie konnten als Folge einer am Rattengehirn erzeugten Cortical Spreading Depression eine vermehrte Durchlässigkeit der BHS nachweisen, die nach etwa 3 bis 6 Stunden begann, ihr Maximum nach 24 Stunden erreichte und mindesten 48 Stunden andauerte. Dabei ist bei der Störung der Störung der Blut-Hirn-Schranke von einem MMP-9-abhängigen Mechanismus auszugehen (GURSOY-OZDEMIR et al., 2004). Erhöhte MMP-9-Spiegel lassen sich wiederum auch bei Migränepatienten nachweisen, wobei die Spiegel im Anfall über denen im Intervall (IMAMURA et al., 2007), die im Intervall über denen der gesunden Kontrollpersonen liegen (IMAMURA et al., 2007; LEIRA et al., 2007). Während IMAMURA und Kollegen in ihrer Studie bei den Messungen im Intervall den zeitlichen Abstand zum letzten Anfall nicht dokumentierten (IMAMURA et al., 2007), fanden die Messungen bei LEIRA und Kollegen ausschließlich nach dem Anfall statt. Dabei lagen die Werte an Tag 4 signifikant über denen an den Tagen 5 bis 10 (LEIRA et al., 2007), was auf einen allmählichen Abfall der MMP-9-Konzentration nach dem Anfall schließen lässt. Dies lässt auch ein Absinken auf normale Werte vermuten. Messungen hierzu existieren bislang nicht. Dennoch unterstützen die vorliegenden Untersuchungen die These einer vorübergehenden Störung der Blut-Hirn-Schranke. Sie deuten jedoch auch darauf hin, dass eine mögliche vorübergehende Öffnung der Blut-Hirn-Schranke die Symptome der Migräne mehrere Tage überdauert. Um dies durch die S100 $\beta$ -Messung zu erfassen, müsste diese in größerem zeitlichen Abstand zum Migräneanfall erfolgen. Da diese Daten jedoch zum Zeitpunkt des Studiendesigns sowie der Studiendurchführung noch nicht vorlagen, konnten sie hierbei auch nicht berücksichtigt werden.

Ähnliche Hinweise lassen sich aus den Ergebnissen einiger CCT- und craniellen MRT-Studien an Migränepatienten ableiten. So existieren einige Fallbeschreibungen, die von CCT-Auffälligkeiten im Migräneanfall oder kurz danach berichten, die sich später nicht mehr nachweisen ließen (Alvarez-Cermeno et al., 1984 und 1986; Jain und Ahuja, 1986; Müller et al., 1987). Alvarez-Cermeno et al. waren die ersten, denen es gelang, bei einem Jungen in zwei Migräneanfällen mit visueller Aura eine Läsion mit irregulärem Kontrastmittelenhancement im Occipitallappen der gegenüberliegenden Seite der Symptome nachzuweisen. Diese waren jeweils in der einige Monate später durchgeführten Kontroll-CT verschwunden (Alvarez-Cermeno et al., 1984). Ähnliches beobachteten Jain und Ahuja bei einem 32-jährigen Migränepatienten. Sie konnten wenige Stunden nach einer Migräneattacke ebenfalls eine Läsion im Occipitallappen mit Kontrastmittelenhancement nachweisen, die sich im Kontroll-CT nach zwei Monaten komplett zurückgebildet hatte (Jain und Ahuja, 1986). Müller et al. konnten ähnliche Auffälligkeiten mehr als 24 Stunden nach einer Migräneattacke beidseits in der Frontoparietalregion beobachten, die sich 10 Tage nach dem Kopfschmerzereignis nicht mehr nachweisen ließen (Müller et al., 1987).

Eine weitere Fallbeschreibung zeigte eine BHS-Störung im Kontrastmittel-MRT bei einer 66-jährigen Patientin etwa 48 Stunden nach Beginn der Migräneaura. 4 Tage später hatte sich diese komplett zurückgebildet (Smith et al., 2002).

Bei einer 35-jährigen Patientin mit familiär-hemiplegischer Migräne wurde in der hemiplegischen Phase Diffusionsstörungen in der craniellen MRT nachgewiesen, die einige Tage danach in einer MRT-Kontrolle nicht mehr vorlagen (Teepker et al., 2002).

Alle diese Autoren deuteten ihre Beobachtungen als vorübergehende Störung der Blut-Hirn-Schranke.

In einer anderen Studie werden die oben beschriebenen Auffälligkeiten jedoch widerlegt. So führten Barnes und seine Kollegen MRT-Untersuchungen an vier Migränepatientinnen durch. Diese wurden jeweils zwei bis drei Stunden nach Anfallsbeginn sowie einen Monat danach angefertigt. Weder in den T1- noch den T2-gewichteten Aufnahmen waren hierbei auffällige Befunde zu beobachten (Barnes et al., 1991). Möglich wäre nun, dass die MRT-Untersuchungen im Anfall zu früh durchgeführt wurden, die BHS also erst im Verlauf des Anfalls beschädigt wird, oder aber, dass das Ausmaß der Schädigung in diesen wenigen Fällen zu klein war, um es mittels MRT darzustellen.

### **9.3. Schlussfolgerung**

In Zusammenschau der zu diesem Thema existierenden Studien und Hinweise scheint eine vorübergehende Öffnung der BHS im Migräneanfall als Ursache der in dieser Studie gemessenen Laborwerte am wahrscheinlichsten (siehe auch Kapitel 2.7). So sprechen eine Vielzahl der CT- und MRT-Beobachtungen sowie die Ergebnisse der Studien von Gursoy-Ozdemir et al. sowie Imamura und Kollegen (s.o.) dafür, dass der Zeitpunkt für die zweite Blutentnahme bei den Migränepatienten mit mindestens 48 Stunden nach dem Anfall immer noch zu früh gewählt war, da die Öffnung der BHS den Migräneanfall um einen längeren Zeitraum überdauert. Wann diese genau beginnt, wie lange sie andauert und ob es sich hierbei um eine mögliche Ursache, eher eine Reaktion oder aber einen Pathomechanismus handelt, bleibt zunächst unklar.

Alles in allem ist es aber gelungen, einen weiteren Hinweis für eine im Rahmen der Migräne undichte Blut-Hirn-Schranke zu liefern. Dabei können die Ergebnisse zwar, wie oben bereits erwähnt, unterschiedlich interpretiert werden, die BHS scheint jedoch wie bereits oft vermutet, tatsächlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Migräne zu spielen.



## **10. Ausblick**

Um die Rolle des Proteins S100 $\beta$  bei der Migräneentstehung genauer zu klären, werden noch weitere Studien durchgeführt werden müssen. Diese sollten, um den Spiegelverlauf der Proteine genau dokumentieren zu können, häufigere Messungen enthalten. Ferner wäre es sinnvoll, die Messungen mit anderen die BHS untersuchenden Verfahren, wie craniellen MRT- und CT-Aufnahmen sowie parallelen Liquoruntersuchungen zu kombinieren.

Um dies alles koordinieren zu können, benötigt man jedoch eine Vielzahl an Probanden mit einem sehr hohen Maß an Flexibilität und Einsatzbereitschaft. Ideal wären hierbei Patienten, die ihre Anfälle selbst auslösen können, da man hier die Untersuchungen zu standardisierten Zeitpunkten durchführen könnte.



## 11. Literaturverzeichnis

Abbott N. J.

Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability  
Cellular and Molekular Neurobiology 20 (2): 131-147 (2000)

Abbott N. J., Ronnback L., Hansson E.

Astrozyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier  
Nature Reviews Neuroscience 7 (1): 41-53 (2006)

Asahi M., Wang X., Mori T., Sumii T., Jung J. C., Moskowitz M. A., Fini M. E.,  
Lo E. H.

Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-  
brain barrier and white matter components after cerebral ischemia  
The Journal of Neuroscience 21 (19): 7724-7732 (2001)

Ali M.S., Harmer M., Vaughan R.

Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery  
British Journal of Anaesthesia 85 (2):287-98 (2000)

Alvarez-Cermeno J. C., Gobernado J. M., Freije R., Zaragoza E., Gimeno A.  
Cranial computed tomography in pediatric migraine

Pediatric Radiology 14: 195-197 (1984)

Alvarez-Cermeno J, Gobernado J. M., Zaragoza E., Aimen A.

Transient blood-brain barrier (BBB) damage in migraine  
Headache 26 (8): 437 (1986)

Anderson R. E., Hansson L. O., Nilsson O., Dijlai-Merzoug R., Settergren G.

High serum S100B levels for trauma patients without head injuries  
Neurosurgery 48(6): 1255-1258 (2001a)

Anderson R. E., Hansson L. O., Nilsson O., Liska J., Settergren G., Vaage J.  
Increase in serum S100A1-B and S100 BB during cardiac surgery arises from  
extracerebral sources

The Annals of Thoracic Surgery 71(5): 1512-1517 (2001b)

Arulmozhi D. K., Veeranjanyulu A., Bodhankar S. L.

Migraine: Current concepts and emerging therapies

Vascular Pharmacology 43: 176-187 (2005)

Barnes D., Blau J. N., Kingsley D. P. E., Kendall B. E.

Magnetic resonance imaging during and between migraine attacks

The Lancet 377: 1349- 1350 (1991)

Bento M. S., Esperanca P.

Migraine with prolonged aura

Headache 40: 52- 53 (2000)

Boveri M., Kinsner A., Berezowski V., Lenfant A. M., Draing C., Cecchelli R.,  
Dehouk M., P., Hartung T., Prieto P., Bal-Price A.

Highly purified lipoteichoic acid from gram-positive bacteria induces in vitro  
blood-brain barrier disruption through glia activation: role of proinflammatory  
cytokines and nitric oxide

Neuroscience 137 (4): 1193-1209 (2006)

Braga C. W., Martinez D., Wofchuk S., Portela L. V., Souza D. O.

S100B and NSE serum levels in obstructive sleep apnoe syndrome

Sleep Medicine 7 (5): 431-435 (2006)

Buttner T., Lack B., Jager M., Wunsche W., Kuhn W., Muller T., Przuntek H.,  
Postert T.

Serum levels of neuron-specific enolase and S-100 Protein after single tonic-  
clonic seizures

Journal of neurology 246(6):459-61 (1999)

Buzzi M. G., Moskowitz M. A.

The pathophysiology of migraine: year 2005

The Journal of Headache and Pain 6: 105-111 (2005)

Byk sangtec diagnostica GmbH und Co. KG

Liason user manual

Dietzenbach (2003)

Cady R., Dodick D.

Diagnosis and treatment of migraine

Mayo Clinic Proceedings 77: 255-261 (2002)

Cala L. A., Mastaglia F. L.

Computerized axial tomography findings in patients with migrainous headache

British Medical Journal (BMJ) 2: 149- 150 (1976)

Cavaglia M., Seshdri S. G., Marchand J. E., Ochocki C. L., Mee R. B., Bokesch P. M.

Increased transcription factor expression and permeability of the blood brain barrier associated with cardiopulmonary bypass in lambs

The Annals of Thoracic Surgery 78 (4): 1418-25 (2004)

Celtik C., Acunas B., Oner N., Pala O.

Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy

Brain and Development 26 (6): 398-402 (2004)

Chapman L. F., Ramos A. O., Goodell H., Silverman G. and Wolff H. G.

A Humoral Agent Implicated in Vascular Headache of the Migraine Type

Archives of Neurology 3 , Sept., 15 – 21: 223 – 229 (1960)

Chandler S., Miller K. M., Clements J. M., Lury J., Corkill D., Anthony D. C.,  
Adams S. E., Gearing A. J.

Matrix metalloproteinases, tumor necrosis factor and multiple sclerosis : An  
overview

Journal of Neuroimmunology 72: 155-161 (1997)

Cipolla M. J.

Stroke and blood-brain interface

In: Blood-brain barriers – from ontogeny to artificial interfaces, Volume 2

WILEY-VCH Verlag, Weinheim (2006)

Cohen Z., Bonvento G., Lacombe P., Hamel E.

Serotonin in the regulation of brain microcirculation

Progress in Neurobiology 50 (4): 335-362 (1996)

Cooper E. H.

Neuron-specific enolase

International journal of biological markers 9 (4): 205-10 (1994)

Crawford J. S., Konkol R. J.

Familial hemiplegic migraine with crossed cerebellar diaschisis and unilateral  
meningeal enhancement (case report)

Headache 37: 590- 593 (1997)

Cuetter A. C., Aita J. F.

CT scanning in classic migraine

Headache 23: 195 (1983)

Cunningham R. T., Young I. S., Winder J., O'Kane M. J., McKinstry S., Johnston  
C. F., Dolan O. M., Hawkins S. A., Buchanan K. D.

Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage  
in patients with cerebral infarction

European Journal of Clinical Investigation 21 (5): 497- 500 (1991)

Dalkara T., Zervas N. T., Moskowitz M. A.

From spreading depression to the trigeminovascular system

Neurological Science 27: 86-90 (2006)

Dalsgaard-Nielsen T.

Migraine diagnostics with special reference to pharmacological tests

International Archives of Allergy and Immunology 7: 312- 322 (1955)

Davies D. L., Niesmann I. R., Boop F. A., Phelan K. D.

Heterogeneity of astroglia cultured from adult human temporal lobe

Neuroscience 18: 151- 160 (2000)

Delgado P., Alvarez Sabin J., Santamarina E., Molina C. A., Quintana M., Rosell A., Montaner J.

Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage

Stroke 37 (11): 2837-2839 (2006)

Diener, H. C.

Positron emission tomography studies in headache

Headache 37: 622- 625 (1997)

Diener, H. C.

Migräne: Taschenatlas spezial

2. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag (2006)

Donato R.

Perspectives in S-100 protein biology

Cell Calcium 12: 713- 726 (1991)

Donato R.

S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with Intracellular and extracellular functional roles

The international Journal of Biochemistry and Cell Biology 33: 637-668 (2001)

Donato R.

Intracellular and extracellular roles of S100 proteins

Microscopy Research and Technique 60: 540-551 (2003)

Dreier J. P., Jurkat-Rott K., Petzold G. C., Tomkins O., Klingebiel R., Kopp U.

A., Lehmann-Horn F., Friedman A., Dichgans M.

Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM typ II

Neurology 64: 2145-2147 (2005)

Durham P. L.

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and Migraine

Headache 46 (1): 3-8 (2006)

Dzwonek J., Rylski M., Kaczmarek L.

Matrix metaloproteinases and their endogenous inhibitors in neurol physiology of the adult brain

FEBS Letters 567: 129-135 (2004)

Easton A. S., Abbott N. J.

Bradykinin increases permeability by calcium and 5-lipoxygenase in the

ECV304/C6 cell culture model of the blood-brain barrier

Brain research 953 (1-2): 157-169 (2002)

Ebersberger A., Schaible H. G., Averbek B., Richter F.

Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation and nociception that might cause migraine headache ?

Annals of Neurology 49 (1): 7 – 13 (2001)

Edvinsson, L.

Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of migraine

Cephalalgia 24 (8): 611-622 (2004)



Edvinsson L., Goadsby P.J.

Neuropeptide in migraine and cluster headache

Cephalalgia 14: 320-7 (1994)

Edvinsson L., Goadsby P.J.

Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache

Cephalalgia, 15: 272-6 (1995)

Erbar P.

Onkologie-Compactlehrbuch

Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumore

4. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart (2002)

Empl M., Straube A.

Immunsystem und primäre Kopfschmerzsyndrome

Der Anaesthesist 50:783-791 (2001)

Engelen B. G. van, Lamers K. J., Gabreels F. J., Wevers R. A., Geel W. J. van  
and Borm G. F.

Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic  
protein concentrations in cerebrospinal fluid

Clinical chemistry 38:813-816 (1992)

Engelhardt B.

Physiologie der Blut-Hirn-Schranke - Bedeutung für die Neuroimmunmodulation

in: Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer

Erkrankungen - Band 1: Physiologische Grundlagen

Herausgeber: Straub R. H.

Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen (2006)

Faustmann, P. M., Haase C. G.

Inflammatory response of the blood-brain barrier

in: Blood-Brain Barriers – from ontogeny to artificial interfaces, Volume 2

Herausgeber: Dermietzel R., Spray D. C., Nedergaard M.

WILEY-VCH Verlag, Weinheim (2006)

Ferrari M. D.

Migraine

The Lancet 351: 1043- 1051 (1998)

Fujii E. Y., Kozuki M., Mu J., Ino Y., Ushioda N., Tomimatsu T., Fukuda H.,  
Kanzaki T., Nakayama M., Murata Y.

Correlation of neuron-specific enolase and S100B with histological cerebral  
damage in fetal sheep after severe asphyxia

Brain research 1018 (1): 136- 140 (2004)

Furman J. M., Marcus D. A., Balaban C. D.

Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured  
diagnostic interview

Current Opinion in Neurology 16: 5-13 (2003)

Fusco M., Andrea G.D.´, Micciche`F. , Stecca A., Bernardini D., Cananzi L.A.

Neurogenic inflammation in primary headaches

Neurological Sciences 24: 61-64 (2003)

Galai V., Sarchialli P., Floridi A, Franceschini M, Trequattrini A, Firenze C.

Monocyte function in migraine patients with and without aura

Headache Q 5: 214- 227 (1994)

Gazerani P., Pourpak Z., Ahmandiani A., Gemmati A., Kazemnejad A.

A correlation between migraine, histamine and immunoglobulin E

Scandinavian Journal of Immunology 57: 286-290 (2003)

Goadsby, P. J.

Current Concepts of the pathophysiology of migraine

Neurologic Clinics 15 (1):27-42 (1997)

Goadsby P. J.

Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and  
therapeutics

Trends in Molecular Medicine 13(1): 39-44 (2006)

Goadsby P. J., Lipton R. L., Ferrari M. D.

Migraine-current understanding and treatment

The New England Journal of Medicine (NEJM) 346 (4): 257-267 (2002)

Göbel, H.

Die Kopfschmerzen: Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der  
Praxis

2. Auflage

Springer Verlag, Berlin (2004)

Graham J. R. and Wolff H. G.

Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate

Archives of Neurology and Psychiatry 39: 737 d

Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D., Bakker D., Fischl B., Kwong K. K., Cutrer F. M., Rosen B. R., Tootell R. B., Sorensen A. G., Moskowitz M. A.

Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex  
Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America  
98 (8): 4687-4692 (2001)

Hargreaves R. J., Shepherd S. L.

Pathophysiology of migraine – new insights  
Canadian Journal of Neurological Science 26 (3): 12 – 19 (1999)

Harper A. M. , McKenzie E. T., McCulloch J., Pickard J. D.

Hypothesis: migraine and the blood-brain barrier  
The Lancet 14: 1034-1036 (1977)

Hawkins R. A., Peterson D. R., Vina J. R.

The complementary membranes forming the blood-brain barrier  
IUBMB Life 54: 101-107 (2002)

Heinze A. und Heinze-Kuhn K.

Kasuistik Migräne- Schädel im Schraubstock  
Via medici, 3: 36- 38 (2001)

Heizmann C. W., Cox J. A.

New perspectives on S100 proteins: a multi-functional  $Ca^{2+}$ -,  $Zn^{2+}$  and  $Cu^{2+}$ -  
binding protein family  
BioMetals 11: 383-397 (1998)

Heo J. H., Lucero J., Abumiya T., Koziol J. A., Copeland B. R., del Zoppo G. J.

Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral  
ischemia  
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 19: 624-633 (1999)

Hieble, J. P.

Adrenoreceptor subclassification: an approach to improved cardiovascular therapeutics

Pharmazie 55: 163-171 (2000)

Igarashi H., Sakai F., Kan S., Okada J., Tazaki Y

Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine

Cephalalgia 11: 69- 74 (1991)

Imamura K., Takeshima T., Fusayasu E., Nakashima K.

Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs

Headache 48: 135-139 (2007)

Iversen H. K.

Human migraine models

Cephalalgia, 21:781-785 (2001)

Jain S, Ahuja G. K.

Unusual transient high and low density CT lesion in migraine: A case report

Headache 26: 19- 21 (1986)

Jander S., Schroeter M., Peters O., Witte O. W., Stoll G.

Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain

Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 21: 218-225 (2001)

Jost W., Selbach O

Therapie der Migräne

Auflage

Uni-Med, Bremen (2001)

Kaniecki R. G.

Migraine and tension type headache

An assessment of challenges in diagnosis

Neurology 58 (6):15-20 (2002)

Kanner A. A., Marchi N. , Facio V. , Mayberg M. R., Koltz M. T.,

Siomin V., Stevens G. H. J., Masaryk Th., Ayumar B., Vogelbaum

M. A., Barnett G. H., Janigro D.

Serum S100 $\beta$  A noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain  
Lesions

Cancer 97: 2806-13 (2003)

Kaplan R. D., Solomon G. D., Diamond S., Freitag F. G.

The role of MRI in the evaluation of a migraine population: Preliminary data

Headache 27: 315- 318 (1987)

Kapural M., Krizanac-Bengez Lj., Barnett G., Perl J., Masaryk T., Apollo D.,

Rasmussen P., Mayberg M.R., Janigro D.

Serum S-100 $\beta$  as a possible marker of blood-brain barrier disruption

Brain Research 940:102-104 (2002)

Kaube H., Hoskin K. L., Goadsby P. J.

Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood-brain  
barrier disruption

British Journal of Pharmacology (BJP) 109: 788- 792 (1993)

Kemper R. H. A, Meijler W. J., Korf J. and Ter H. G .J.

Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literatur  
published between 1966 and 1999

Cephalagia 21 (5), 549-557 (2001)

Kleine Tilmann O., Benes Ludwig, Zöfel Peter  
Studies of the brain specificity of S100B and neuron-specific enolase (NSE) in  
blood serum of acute care patients  
Brain Research Bulletin 61:265-279 (2003)

Kligman D., Hilt D. C.  
The S100 protein family  
Trends in Biochemical Science 13 (11): 437-443 (1988)

Kniesel U., Wolburg H.  
Tight junctions and the blood-brain barrier  
Cellular and Molecular Neurobiology 20, (1), 57- 76 (2000)

Koulchitsky S, Fischer M. J. M., De Col R., Schlechtweg P. M., Messlinger K.  
Biphasic response to nitric oxide of spinal trigeminal neurons with meningeal  
input in rat – possible implications for the pathophysiology of headaches  
Journal of Neurophysiology 92: 320 – 1328 (2004)

Kortekaas R., Leenders K. L., van Oostrom J. C., Vaalburg W., Bart J.,  
Willemsen A. T., Hendrikse N. H.  
Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo  
Annals of Neurology 57 (2): 176-179 (2005)

Krause D., Lohmann C.  
Metalloproteinases and the brain microvasculature  
in: Blood-brain barriers – from ontogeny to artificial interfaces  
Volume 1  
Herausgeber: Dermietzel R., Spray D. C., Nedergaard M.  
WILEY-VCH Verlag, Weinheim (2006)

de Kruijk J.R., Leffers P., Menheere P. P. C. A., Meerhoff S., Twijnstra A.  
S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury  
patients - A comparison with healthy controls  
Acta neurologica Scandivanica 103: 175-179 (2001)

Ku M., Silverman B., Prifti N., Ying W., Persaud Y., Schneider A.  
Prevalence of migraine headaches in patients with allergic rhinitis  
Annals of Allergy, Asthma and Immunology 9 (2): 226-230 (2006)

Kuschinsky W.

Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis, Hirndurchblutung und  
Hirnstoffwechsel

in: Lehrbuch der Physiologie

5. Auflage

Herausgeber: Klinke R., Pape H. C., Silbernagel S.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2005)

Lamers K. J. B., Vos P., Verbeek M. M., Rosmalen F., van Geel W. J. A., van  
Engelen B. G. M.

Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and  
glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of  
neurological patients

Brain Research Bulletin 61: 261- 264 (2003)

Lassen L. H., Ashina M., Christiansen I., Ulrich V., Olesen J.

Nitric oxide synthase inhibition in migraine

The Lancet 349: 401-402 (1997)

Lassen L. H., Ashina M., Christiansen I., Ulrich V., Grover R., Donaldson J,  
Olesen J.

Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine  
attacks

Cephalalgia 18 (1): 27 - 32 (1998)

Lassen L. H., Haderslev P. A., Jacobsen V. B., Iversen H. K., Sperling B., Olesen  
J.

CGRP may play a causative role in migraine

Cephalalgia 22 (1): 54-61 (2002)



Launer L. J., Terwindt G. M., Ferrari M. D.  
The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM Study  
Neurology 53 (3): 537-542 (1999)

Lauritzen, M.  
Long-lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO<sub>2</sub> response  
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 4: 546- 554 (1984)

Lauritzen M, Olesen J  
Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon-133 inhalation and emission tomography  
Brain 107: 447- 461 (1984)

Leão A. A. P.  
Spreading depression of activity in the cerebral cortex  
Journal of Neurophysiology 7: 359- 390 (1944)

Leira R., Sobrino T., Rodriguez-Yanez M., Blanco M., Arias S., Castello J.  
MMP-9 Immunoreactivity in acute migraine  
Headache 47: 698-702 (2007)

Leppert D., Waubant E., Galardy R., Bunnett N. W., Hauser S. L.  
T cell gelatinases mediate basement membrane transmigration in vitro  
Journal of Immunology 154: 4379-4389 (1995)

Lewszuk P., Sobaniec W.  
Increased level of S-100 Protein in serum confirms a possible dysfunction of the blood-brain barrier  
Epilepsia 39 (Suppl. 2): 28 (1998)

Madlener, M.

Matrixproteinasen – vielfältige Modulatoren der Wundheilung

Dissertation, Universität München (1998)

Marchi N., Angelov L., Masaryk T., Fazio V., Granata T., Hernandez N.,

Hallene K., Diglaw T., Franic L., Najm I., Janigro D.

Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption

Epilepsia 48 (4): 732-742 (2007)

Marchi N., Cavaglia M., Bhudia S., Hallene K., Janigro D.

Peripheral markers of blood-brain barrier damage

Clinica Chimica Acta 342: 1-12 (2004)

Marchi N., Rasmussen P., Kapural M., Fazio V., Kight K., Mayberg M. R.,

Kanner A., Ayumar B., Albensi B., Cavaglia M., Janigro D.

Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction

Restorative Neurology and Neuroscience 21:109 –121 (2003)

Marcussen R. M. and Wolff H. G.

Studies on headache

1. Effects of carbon dioxide-oxygen mixtures given during preheadache phase of the migraine attack

2. Further analysis of the pain mechanisms in headache

Archives of Neurology and Psychiatry, 63: 42-51 (1950)

Markowitz S. Saito K. and Moskowitz M. A.

Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain

The Journal of Neuroscience, 7 (12): 4129-4136 (1987)

Mayhan W.G.

Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase

Brain Research 792: 353- 357 (1998)

Mayhan W. G.

Regulation of blood-brain barrier permeability

Microcirculation 8: 89- 104 (2001)

McClintock K. A., Shaw G. S.

A logical sequence search of S100B target proteins

Protein Science 9:2043-2046 (2000)

McNutt N. S.

The S100 family of multipurpose calcium-binding proteins

Journal of Cutaneous Pathology 25 : 521-529 (1998)

Messlinger K., Suzuki A., Pawlak M., Zehnter A., Schmidt R. F.

Involvement of nitric oxide in the modulation of dural arterial blood flow in the rat

British Journal of Pharmacology 129: 1397 – 1404 (2000)

Moore, B. W.

A soluble protein characteristic of the nervous system

Biochemical and Biophysical Research Communications 19 (6): 739- 744 (1965)

Mortimer M. J., Kay J., Gawkrödger D. J., Jaron A., Barker D. C.

The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice

Headache 33: 427-431 (1993)

Moskowitz, M. A.

The neurobiology of vascular head pain

Annals of Neurology 16: 157-168 (1984)

Moskowitz M. A.

Basic mechanisms in vascular headache

Headache 8 (4): 801-815 (1990)

Müller N., Ackenheil M.

Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: Relationship to negative symptomatology

Schizophrenia Research 14 (3): 223- 228 (1995)

Müller J.-P., Destée A., Lozes G., Pruvo J.-P., Jomin M. and Warot P.

Transient cortical contrast enhancement on CT scan in migraine

Headache 27: 578-579 (1987)

Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V. and Centonze V.

Immunological aspects in migraine: Increase of IL-10 plasma levels during attack

Headache 41: 764-767 (2001)

Murphy G., Knäuper V.

Relating matrix metalloproteinase structure to function: why the “hemopexin” domain?

Matrix Biology 15: 511- 518 (1997)

Nagata E., Shibata M., Hamada J., Shimizu T., Katoh Y., Gotoh K., Suzuki N.

Plasma 5-Hydroxytryptamine (5-HT) in migraine during an attack-free period

Headache 46: 592-596 (2006)

Niklasson F., Agren H.

Brain energy metabolism and blood-brain barrier permeability in depressive patients: Analyses of creatine, creatinine, urate, and albumin in CSF and blood

Biological Psychiatry 19 (8): 1183- 1206 (1984)

Nygaard O., Langbakk B. and Rommer B.

Age- and sex-related changes of S-100 Protein concentration in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder

Clinical Chemistry 43: 541-543 (1997)

Nygaard O., Langbakk B., Rommer B.

Neuron-specific enolase concentrations in serum and cerebrospinal fluid in patients with no previous history of neurological disorder

Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 58: 183-186 (1998)

Oertel M., Schumacher U., McArthur D. L., Kastner S., Boker D. K.

S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome

Journal of Clinical Neuroscience 13 (8): 834-840 (2006)

Olesen J.

Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCFB in classic migraine

Annals of Neurology 9: 344- 352 (1981)

Olesen J., Diener H. C., Husstedt I. W., Goadsby P. J., Hall D., Meier U., Pollentier S., Lesko L. M.

Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine

The New England Journal of Medicine 350: 1104-1110 (2004)

Olesen J., Iversen H. K., Thomsen L. L.

Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain

NeuroReport 4: 1027 – 1030 (1993)

Olesen J., Jansen-Olesen I.

Nitric oxide mechanism in migraine

Pathologie Biologie (Paris) 48: 648 – 657 (2000)

Olesen J., Thomsen L. L., Iversen H.

Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches

Trends in Pharmacological Science 15: 149 – 153 (1994)

Olsen T. S.

Spreading oligemia in the migraine aura – most likely an artifact due to scattered  
Radiation

Cephalalgia 13: 86- 88 (1993)

Otto M., Zerr I., Wiltfang J., Weber Th., Kretzschmar H. A., Poser S.,  
Felgenhauer K.

Laborchemische Verfahren in der Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-  
Krankheit

Deutsches Ärzteblatt 96 (48): A-3097-3102 (1999)

Özge A., Özge C., Öztürk C., Kalegasi H., Özgan M., Yalcinkaya D. E.,  
Özveren N., Yalcin F.

The relationship between migraine and atopic disorder – the contribution of  
pulmonary function tests and immunological screening

Cephalalgia 26: 172-179 (2005)

Palmio J., Peltola J., Vuorinen P., Laine S., Suhonen J., Keranen T.

Normal CSF neuron-specific enolase and S-100 protein levels in patients with  
recent non-complicated tonic-clonic seizures

Journal of Neurological Science 183:27-31 (2001)

Papandreou O., Soltatou A., Tsitsika A., Kariyannis C., Papandreou T.,  
Zachariadi A., Papassotiriou I., Chrousos G. P.

Serum 100 $\beta$  protein in children with acute recurrent headache : a potentially  
useful marker of migraine

Headache 45 : 1313-1316 (2005)

Parson A. A., Strijbos Paul J. L.

The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading  
depression

Current Opinion in Pharmacology 3:73-77 (2003)

Passel R. van, Schlooz W. A., Lamers K. J., Lemmens W. A., Rotteveel J. J.  
S100 protein, glia and Gilles de la Tourette syndrome  
European Journal of Pediatric Neurology 5 (1): 15-9 (2001)

Paulson O. B.  
Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow  
European Neuropsychopharmacology 12: 495- 501 (2002)

Petty M. A., Lo E. H.  
Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in  
neuroinflammation  
Progress in Neurobiology 68:311-323 (2002)

Perontka S. J.  
Dopamin and migraine  
Neurology 49: 650-656 (1997)

Pradalier A. , Launay J. M.  
Immunological aspects of migraine  
Biomedicine & Pharmacotherapy 50:64-70 (1996)

Rasmussen B. K.  
Epidemiology of headache  
Cephalalgia, 21:774-777 (2001)

Ray, B. S. and Wolff H. G.  
Experimental studies on headache: Pain sensitive structures of the head and their  
significance in headache  
Archives of Surgery 41: 813-856 (1940)

Read S. J. and Parsons A. A.  
Researche report – sumatriptan modifies cortical free radical release during  
cortical spreading depression - A novel antimigraine action for sumatriptan ?  
Brain Research 870: 44 – 53 (2000)

Reuter U., Bolay H., Jansen-Olesen I., Chiarugi A., Sanchez del Rio M.,  
Letourneau R., Theoharides T. C., Waeber Ch., Moskowitz M. A.  
Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine  
pathophysiology  
Brain 12: 2490 – 2502 (2001)

Rieckmann P., Engelhardt B.  
Building up the blood-brain barrier  
Nature Medicine 9 (7): 828-829 (2003)

Rosenberg G.A., Cunningham L. A., Wallace J., Alexander S., Estrada E. Y.,  
Grossetete M., Razhagi A., Miller K., Gearing A.  
Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat  
brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures  
Brain research 893: 104-112 (2001)

Rothermundt M., Peters M., Prehn J. H. .M. and Arolt V.  
S100B in brain damage and neurodegeneration  
Microscopy Research and Technique 60:614-632 (2003)

Savola O., Pyhtinen J., Leino T. K., Siitonen S., Niemela O., Hillborn M.  
Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma  
patients  
The Journal of Trauma - Injury Infection and Critical Care 56 (6): 1229-1234  
(2004)

Sanchez del Rio M., Reuter U. , Moskowitz M. A.  
Central and peripheral mechanism of migraine  
Functional Neurology 15 (Supl.): 157-162 (2000)

Sandler M.  
Migraine to the year 2000  
Cephalalgia 15: 259-04 (1995)



Santanello N. C. , Davis G. , Allen C. , Kramer M. and Lipton R.  
Determinants of migraine-specific quality of life  
Cephalalgia 22: 680-685 (2002)

Sarchielli P., Alberti A., Codini M., Floridi A. und Galai V.  
Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in  
internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks  
Cephalalgia 20: 907-918 (2000)

Schaf D. V., Tort A. B., Fricke D., Schestatsky P., Portela L. V., Souza D. O.,  
Rieder C. R.  
S100B and NSE serum levels in patients with parkinson´s disease  
Parkinsonism and Related Disorders 11 (1): 39-43 (2005)

Schäfer B. W. and Heizmann C. W.  
The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology  
Trends in biochemical sciences 21, 134 - 140 (1996)

Schäfer U. und Kitze B.  
Migräne und andere Kopfschmerzen – Information und Anleitung zur  
Bewältigung  
Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen (2007)

Schenatto C. B., Xavier R. M., Bredemeier M., Portela L. V., Tort A. B., Dedavid  
e Silvia T. L., Souza D. O., Brenol J. C.  
Raised serum S100B protein level in neuropsychiatric lupus  
Annals of Rheumatic Diseases 65 (6): 829-831 (2006)

Scherrmann, J.-M.  
Drug delivery to brain via the blood-brain barrier  
Vascular Pharmacology 38:349-354 (2002)

Schmidt S.

S100B: Pathogenetische und pathophysiologische Bedeutung in der Neurologie

Der Nervenarzt 69: 639-646 (1998)

Schuhmacher G. A. and Wolff H. G.

Experimental studies on headache

A: Contrast of histamine headache with headache of migraine and that associated with hypertension

B: Contrast of vascular mechanisms in preheadache phenomena of migraine

Archives of Neurology and Psychiatry, Feb., 45 (2): 199-214 (1941)

Sharma H. S., Wiklund L., Badgaiyan R. D., Mohanty S., Alm P.

Intracerebral administration of neuronal nitric oxide synthase antiserum attenuates traumatic brain injury-induced blood-brain barrier permeability, brain edema formation, and sensory motor disturbances in the rat

Acta Neurochirurgica (Supplement) 96: 288-294 (2006)

Shcherbakova I., Neshkova E., Dotsenko V., Platonova T., Shcherbakova E., Yarovaya G.

The possible role of plasma kallikrein-kinin system and leukocyte elastase in pathogenesis of schizophrenia

Immunopharmacology 43 (2-3): 273- 279 (1999)

Shigeromi Y., Katayama Y., Mori T., Maeda T., Kawamata T.

Matrix metalloproteinase-9 is associated with blood-brain barrier opening and brain oedema formation after cortical contusion in rats

Acta Neurochirurgica (Supplement) 96: 130-133 (2006)

Shimomura T, Murakami F, Kotani K, Ikawa S, Kono S.

Platelet nitric oxide metabolites in migraine

Cephalalgia 19 (4): 218 - 222 (1999)

Shukla R., Barthwal M. K., Srivastava N., Nag D., Seth P. K., Srimal R. C.,  
Dikshit M.

Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period  
Headache 41: 475 – 481 (2001)

Silberstein, S. D.

Migraine

The Lancet 363, 381 – 391 (2004)

Smith M., Cros D., Sheen V.

Hyperperfusion with vasogenic leakage by fMRI in migraine with prolonged aura  
Neurology, 58 (8): 1308- 1310 (2002)

Soyka, D.

60 Jahre Migränerforschung-Retrospektive und Synopsis  
Der Schmerz 13:87-96 (1999)

Soyka D., Spitzer M.

Teil 1: Primäre Kopfschmerzkrankungen – Migräne  
Nervenheilkunde 22: 545 –556 (2003)

Spierings Eglesius L. H.

Pathogenesis of migraine attack

The Clinical Journal of Pain 19:255-262 (2003)

Srikiatkachorn A., Suwattanasophon Ch., Ruangpattanatawee U.,

Phansuwan-Pujito P.

5-HT<sub>2A</sub> rezeptor activation and nitric oxide synthesis: A possible mechanism  
determining migraine attacks

Headache 42: 566-574 (2002)

Steiner J., Bielau H., Bernstein H.-G., Bogerts B., Wunderlich M. T.  
Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first-onset  
schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic  
protein, myelin basic protein and neuron-specific enolase from glia or neurones  
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 77: 1284-1287 (2006)

Teepker M., Bandmann O., Shiratori K., Pape H., Wefing H., Schepelmann K.,  
Back T., Oertel W.  
Reversible MRT Diffusionsstörungen bei familiär hemiplegischer Migräne  
Abstract, 19. Jahrestagung ANIM, Kassel (2002)

Thomsen L. L. and Olesen J.  
Nitric oxide theory of migraine  
Clinical Neuroscience 5 (1): 28 - 33 (1998)

Wiesmann M., Missler U., Gottmann D. and Gehring S.  
Plasma S-100b Protein concentration in healthy adults is age- and sex-  
independent  
Clinical Chemistry 44: 1056-1058 (1998)

Wimmer-Greinecker G., Matheis G., Brieden M., Dietrich M., Oremek G.,  
Westphal K., Winkelmann B. R. and Moritz A.  
Neuropsychological changes after cardiopulmonary bypass for coronary artery  
bypass grafting  
The Thoracic and Cardiovascular Surgeon 46:207-212 (1998)

Winkler T., Sharma H. S., Stalberg E., Olsson Y., Dey P. K.  
Impairment of blood-brain barrier function by serotonin induces  
desynchronization of spontaneous cerebral cortical activity: experimental  
observations in the anaesthetized rat  
Neuroscience 68 (4): 1097-1104 (1995)

Wolburg H., Lippoldt A.

Tight junctions of the blood-brain barrier: Development, composition and regulation

Vascular pharmacology 38: 323-337 (2002)

Wolff, H. G.

Headache and other head pain

Oxford University Press, Oxford (1963)

Wu J., Yang S., Luo H., Zeng L., Ye L., Lu Y

Quantitative evaluation of monocyte transmigration into the brain following chemical opening of the blood-brain barrier in mice

Brain Research 1098 (1): 79-85 (2006)

Zausinger S., Lumenta D. B., Pruneau D., Schmid-Elsaesser R., Plesnila N., Baethmann A.

Effects of LF 16-0687 MS, a bradykinin B2 receptor antagonist, on brain oedema formation and tissue damage in a rat model of temporary focal cerebral ischemia

Brain research 950, 268-278 (2003)

Zhao B. Q., Wang S., Kim H. Y., Storrer H., Rosen B. R., Mooney D. J., Wang X., Lo E. H.

Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical response after stroke

Nature Medicine 12 (4): 441-445 (2006)

Ziegler D. K., Batnitzky S., Barter R., McMillan J. H.

Magnetic resonance image abnormality in migraine with aura

Cephalalgia 11: 147- 150 (1991)

Zimmer D. B.; Cornwall E. H., Landar, A. and Song W.

The S100 protein family: History, function, and expression

Brain Research Bulletin 37 (4):417-429 (1995)

Zimmer D. B., van Eldik L. J.

Tissue distribution of rat S100 $\alpha$  and S100 $\beta$  and S100-binding proteins

American journal of physiology 252 (Cell. Physiology 21): C285-C289 (1987)

## 12. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ATP	Adenosintriphosphat
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BOLD-Signal	blood oxygenation level-dependent
bzw.	beziehungsweise
CCT	cranielle Computertomographie
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CSD	Cortical Spreading Depression
CT	Computertomographie
Da	Dalton
KDa	Kilodalton
et al.	et alii
h	Stunde
H1/H2-Rezeptor	Histamin1/2-Rezeptor
5-HT	Serotonin
Ig	Immunglobulin
IHS	International Headache Society
IL	Interleukin
l	Liter
MARCKS	Myristyliertes Alanin-reiches PKC Substrat
µg	Mikrogramm
min.	Minuten
µl	Mikroliter
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NSE	Neuronenspezifische Enolase

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PKC	Proteinkinase C
s	Sekunden
s. o.	siehe oben
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
Tab.	Tabelle
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
trigemino-vasc.	trigemino-vasculär
u. a.	unter anderem
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
z. B.	zum Beispiel



## 13. Anhang

### 13.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Marburg:

Amon, Arnold, Aumüller, Austermann, Aziz, Back, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Besedovsky, Beyer, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Ehrhardt, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Flores de Jacoby, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Gotzen, Graul, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Gudermann, Habermehl, Hamer, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Hemmer, Hennis, Hesse, Hering, Herpertz-Dahlmann, Herzum, Heß, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hofmann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jacob, Janke, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knauff, Knoll, Köhler, Koolman, Koransky, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lennartz, Lill, Lippert, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martini, Mannheim, Massarrat, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Peter, Petry, Pfeiffer, Pieper, Pohlen, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Riedmiller, Riße, Rodeck, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Schachtschabel, Schäfer, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schumacher, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Stempel, Sturm, Tampé, Thomas, Vogelmeier, Voigt, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, von Wichert, Wiegandt, Wolf, Wulf, Ziegler

sowie in Aschaffenburg:

Engemann, Fischbach, Friedl, Schneider und Uebis



## 13.2. Danksagung

Ich danke

- meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Schepelmann für die Überlassung des Themas und seine allzeit freundliche und sehr gute Betreuung sowie die Erstellung des Gutachtens.
- meinen lieben Eltern für ihre finanzielle und moralische Unterstützung.
- meinem lieben Mann Harald Munk für seine Hilfe bei der Umsetzung des Layouts, der Rechtschreibkorrektur und für seine Geduld.
- allen Patienten und Probanden, die sich zur Teilnahme an der Studie bereits erklärt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.
- Frau Doris Schmitt, Herrn Karl-Heinz Schmitt und Herrn Walter Zahn für ihre freundliche Unterstützung bei der Erstellung und Optimierung der Bildgrafiken.
- Herrn PD Dr. med. Matthias Munk für seine freundliche und schnelle Hilfe bei der Beschaffung zahlreicher neuerer Literaturtexte.
- Frau Alexandra Carvelli für ihre freundliche und schnelle Hilfe bei der Rechtschreibkorrektur.
- Herrn Dr. med. Michael Teepker für seine nette Hilfe bei der Suche nach geeigneten Patienten und die Verfügungstellung einiger Literaturtexte.
- den Mitarbeitern des Labors der Neurologischen Klinik Marburg für ihre freundliche Einführung in die Benutzung der Zentrifuge und die Nutzung der dortigen Räumlichkeiten.
- dem Institut für Biomathematik, vor allem Herrn O. Hartmann, für die gute Beratung bei der Auswahl der statistischen Verfahren.
- dem Institut für Virologie, stellvertretend Herrn Prof. Dr. Radsak, für die Benutzung des Liason Analysers.
- der Firma Byk Sangtec für die zur Verfügungstellung der Liason-Bedienungsanleitung und die stets freundliche Art der Mitarbeiter im Falle von den Test betreffenden Rückfragen.
- Herrn Prof. Dr. med. Weihe sowie Herrn Prof. Dr. med. Dodel für die Erstellung der Zweitgutachten.



### **13.3. Ehrenwörtliche Erklärung über die selbstständige Anfertigung der Dissertation**

Hiermit erkläre ich, Karoline Munk, geborene von Brocke ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „S100β und NSE bei Migränepatienten – Eine Studie über die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke im Migräneanfall“ in der Klinik für Neurologie unter Leitung von Herrn PD Dr. med. Schepelmann ohne sonstige Hilfe durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate wurden als solche gekennzeichnet. Ich habe die Dissertation weder in der vorliegenden noch in einer anderen Form an einer anderen in- oder ausländischen Hochschule zu Promotions- oder Prüfungszwecken eingereicht. Auch gab es bisher keinen früheren Versuch einer Promotion.

Neuberg, den 01.02.2008

Karoline Munk