

„Beyond CGRP“ – Neuropeptid PACAP im Fokus

Ein Neuropeptid namens PACAP könnte eine besondere Rolle bei den trigemino-autonomen Kopfschmerzen einnehmen.

Neben CGRP ist in letzter Zeit PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) in den Fokus des Interesses gerückt. PACAP ist ein Neuropeptid mit Verwandtschaft zum parasymphatischen Transmitter VIP (vaso-intestinal peptide). Es bindet an den Rezeptor PAC1 und findet sich im Ganglion trigeminale, Ganglion sphenopalatinum, im kaudalen Nucleus trigeminale, Hypothalamus, aber auch ubiquitär im Körper. Im Ganglion trigeminale kommt es an den Satellitenzellen und A-delta-Fasern vor. Das Polypeptid wird aktiv über die Blut-Hirnschranke transportiert und rasch abgebaut. Bei einer Migräne- oder Clusterkopfschmerzattacke kommt es zu

einem Anstieg im Plasma, der durch die Gabe von Sumatriptan verhindert werden kann. Die Infusion von PACAP löst bei Gesunden Kopfschmerzen und bei Migränepatienten eine verzögert beginnende Attacke aus. Auch Prodromalsymptome können so ausgelöst werden. Im Gefäßgebiet der Arteria carotis externa führt PACAP zu einer Vasodilatation, wie sie auch bei Migräne beobachtet werden kann, sodass es mehrere Hinweise für eine Rolle von PACAP bei der Entstehung von Migräneattacken gibt. Eine erste Studie zum Effekt eines PAC1-Rezeptor-Antikörpers (AMG 301) war aber bezüglich der Verminderung von Migräneattacken negativ. Eine zweite Studie

mit einem PACAP-Liganden-Antikörper (ALD1910) ist noch nicht veröffentlicht.

Kommentar

PACAP ist ein weiteres Polypeptid mit Verbindung zum trigemino-vaskulären System. Ähnlich wie CGRP hat es im Körper multiple Funktionen und ist unter anderem an Thermoregulation, Nahrungsaufnahme, reproduktiven Funktionen, Neuroprotektion sowie Retina- und Osteogenese beteiligt. Die Verbindung mit dem parasymphatischen System lässt vermuten, dass PACAP eine besondere Rolle bei den trigemino-autonomen Kopfschmerzen einnimmt.

*Prof. Dr. med. Andreas Straube,
Dr. med. Ozan Eren*

Rustichelli C, Lo Castro F, Baraldi C et al. Targeting pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) with monoclonal antibodies in migraine prevention: a brief review. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29:1269–75

Kopfschmerz bei COVID-19

Inzwischen liegt eine Reihe von Berichten über Kopfschmerzen im Rahmen von COVID-19-Infektionen vor, mit einer großen Spannweite der Häufigkeiten. Forscher in Madrid untersuchten nun Kopfschmerzsymptome bei Patienten mit COVID-19-Infektion über einen Zeitraum von vier Wochen.

Kollegen aus Madrid, einer von der Pandemie stark betroffenen Region, untersuchten im April 2020 Patienten mit gesicherter beziehungsweise hochwahrscheinlicher COVID-19-Infektion über einen Zeitraum von vier Wochen in Bezug auf Kopfschmerzsymptome. Von den 145 Patienten berichteten 70 % über Kopfschmerzen. Patienten mit einer gesicherten Infektion hatten häufiger Anosmie und Pneumonie. Bei den meisten trat der Kopfschmerz zeitgleich mit anderen Zeichen der Infektion (Fieber, Fatigue usw.) auf. Der Kopfschmerz hatte eine moderate bis hohe Intensität und war holozephal beziehungsweise frontal verteilt. Migränesymptome wie Licht-/Lärmempfindlichkeit und Verstärkung durch körperliche Anstrengung waren häufig. Insbesondere Patienten mit positiver Migräneanamnese hatten früher einsetzende und stärkere Kopfschmerzen, sowie eher migränetypische Symptome. Zur Behand-

lung wurden hauptsächlich klassische Analgetika (Paracetamol, NSAID, Metamizol) eingesetzt. In einigen Studien wurde von einer gewissen Wirkungslosigkeit der Standardtherapie berichtet. Andere fanden einen Zusammenhang mit Ageusie und Anosmie, wie sie bei gesicherten Fällen häufiger vorkommen.

Kommentar

Mittlerweile liegt eine Reihe von Berichten über Kopfschmerzen im Rahmen von COVID-19-Infektionen vor. Dabei findet sich eine weite Spannweite der Häufigkeiten (von 6,8% bis über 70%). Als Ursache für die Kopfschmerzen werden zum einen ein direkter Befall der Meningen beziehungsweise des Gehirns durch den Virus selbst diskutiert, wobei dies bei in der Regel unauffälligem Liquor und nur seltenem Nachweis des Virus im Zentralnervensystem eher auszuschließen ist. Eine weitere Theorie ist, dass Mikrothromben, bedingt durch eine Hyperko-

agulopathie, den Schmerz verursachen. Unterstützende Befunde gibt es dafür nicht und eine erhöhte Thromboseneigung ist jeder viralen Infektion gemein. Eine Auslösung durch die Hypoxie aufgrund eingeschränkter Lungenfunktion ist denkbar, trifft aber für die Mehrzahl nicht zu, da auch Patienten ohne Atembeschwerden über Kopfschmerzen klagen. Die vermutlich wahrscheinlichste Erklärung ist, dass die im Rahmen der systemischen Entzündung freigesetzten Zytokine (IL-2, IL-6, TNF alpha usw.) proinflammatorisch sind und den Kopfschmerz triggern. Diese erklären auch warum, bei einer Influenza A/B 30–50% der Patienten Kopfschmerzen berichten. Die IHS-Klassifikation definiert dies unter dem Kapitel 9.2.2 „Kopfschmerz zurückzuführen auf eine systemische virale Infektion“. Letztlich ist die Situation bezüglich der Kopfschmerzen bei COVID-19-Infektion vergleichbar mit beispielsweise Influenzainfektionen. Hinweise, dass Kopfschmerzen für den Krankheitsverlauf als prognostisch negativ zu bewerten sind, gibt es keine.

*Prof. Dr. med. Andreas Straube,
Dr. med. Ozan Eren*

Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre Met al. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache* 2020 [E-Pub ahead of print]; doi: 10.1111/head.13967