



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Aus dem Institut für
Systemische Neurowissenschaften
Zentrum für experimentelle Medizin
Prof. Dr. med. Christian Büchel

**Zentrale Verarbeitung repetitiver trigemino-nozizeptiver Reize
bei Patienten mit Migräne**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

David Julian Lewin Aderjan
aus Heidelberg

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 24.07.2012

Veröffentlicht mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der / die Vorsitzende: Prof. Dr. A. May

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. U. Bingel

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. T. Magnus

Publikationen

- Aderjan D, Stankewitz A, May A. Neuronal mechanisms during repetitive trigemino-nociceptive stimulation in migraine patients. *Pain* 2010; 151: 97-103.
- Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *Journal of Neuroscience* 2011; 31: 1937-43.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Migräne - Klinik und Diagnose	2
1.1.1	IHS – Klassifikation des Kopfschmerzes	2
1.1.2	Migräne mit und ohne Aura	3
1.1.3	Der Migränezyklus	5
1.2	Pathophysiologie der Migräne	6
1.2.1	Das trigemino-vaskuläre System	7
1.2.1.1	Anatomische Grundlagen	7
1.2.1.2	Pathophysiologische Grundlagen der Migräne	8
1.2.2	Habituation und kortikale Erregbarkeit bei Migränepatienten	10
1.2.3	Bildgebung in der Kopfschmerzforschung	14
1.3	Die Magnetresonanztomographie	18
1.3.1	Magnetresonanz	18
1.3.2	T1 und T2 Relaxation	19
1.3.3	T2*-Relaxation	20
1.3.4	Entstehung von Bilddatensätzen	21
1.3.5	Funktionelle Bildgebung	22
1.4	Motivation und Zielsetzung	23
2	Material und Methoden	26
2.1	Stichprobenbeschreibung	26
2.1.1	Gesunde Probanden	28
2.1.2	Patienten mit Migräne	29
2.2	Stimulationsmethode	30
2.3	Der Versuchsaufbau	32
2.3.1	Das Studiendesign	32
2.3.2	Das Stimulationsparadigma	33
2.4	Analyse der behaviorale Daten	34
2.5	fMRT-Daten	35
2.5.1	Bild-Akquisition	35
2.5.2	Verarbeitung und statistische Analyse der fMRT-Bilder	36
2.6	Fragebögen und Erhebung soziodemographischer Daten	41
3	Ergebnisse	42
3.1	Behaviorale Daten	42
3.1.1	Behaviorale Antwort auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation	42
3.2	Migräneattacken während der Messreihe	45
3.3	Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	46

3.3.1	BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag	46
3.3.2	Ergebnisse des longitudinalen Vergleichs der BOLD-Antworten auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation	48
4	Diskussion	51
4.1	Longitudinaler Vergleich der behavioralen Antwort auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation	51
4.2	BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag	54
4.3	Longitudinaler Vergleich BOLD-Antworten nach repetitiver trigemino-nozizeptiver Stimulation	55
4.4	Einfluss des Kopfschmerzes	58
4.5	Ausblick: Einfluss der Attackennähe?	59
5	Zusammenfassung	61
6	Abkürzungsverzeichnis	62
7	Literaturverzeichnis	64
8	Danksagung	73
9	Lebenslauf	74
10	Anhang	75
	Fragebogen zur Studienteilnahme	75
11	Eidesstattliche Erklärung	78

1 Einleitung

Die Migräne ist mit einer Prävalenz von 10-20% eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt. Die Betroffenen leiden unter einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Zwar war es möglich, das therapeutische Angebot für Patienten in den letzten Jahren stark auszuweiten (Goadsby and Sprenger, 2010), doch sind die subjektiven und gesellschaftlichen Auswirkungen immer noch beträchtlich. Es entstehen durch Migräne allein in Europa direkte und indirekt jährliche medizinische Kosten in Höhe von 27 Millionen Euro (Andlin-Sobocki et al., 2005).

Das Leitsymptom der Migräne ist ein episodisch-attackenförmig auftretender Kopfschmerz, dessen Ausprägung starke interindividuelle Unterschiede aufweist. Darüber hinaus klagen die Patienten über weitere neurologische bzw. vegetative Symptome, zu denen Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit oder auch Sehstörungen zählen. Diese Phänomene verstärken zum einen das Leid der Patienten und zum anderen spiegeln sie die pathophysiologische Komplexität der Erkrankung wider.

Die bisherigen Forschungsergebnisse lassen auf der einen Seite eine genetische Disposition vermuten (Wessman et al., 2007). Zum anderen sind offensichtlich eine Vielzahl endo- und exogener Auslösefaktoren wie Stress, Hormone, Änderungen des Schlaf-Wachrhythmus etc. an der Entstehung einer Attacke beteiligt. Diese Faktoren scheinen die Balance der *kortikalen Erregbarkeit* bei Migräne zu stören, welche aller Wahrscheinlichkeit nach in engem Zusammenhang mit einem elektrophysiologisch nachgewiesenen Habituationsdefizit bei Migräne steht (Stankewitz and May, 2009). Mittels struktureller und funktioneller Bildgebungsverfahren wurde die wichtige Rolle der anatomischen Strukturen der Kopfschmerzverarbeitung (*trigemino-vaskulären System*) sowie einiger nozi- und antinozizeptiver *Hirnstammstrukturen* bei der Entstehung der Migräne belegt. So konnte die Theorie des neurovaskulären Kopfschmerzes in den letzten Jahren weiter gefestigt werden (May, 2009). Doch trotz der intensiven Bemühungen ist das Zusammenspiel dieser Faktoren bis heute nicht vollständig geklärt. Es bleibt weiterhin unklar, ob es sich bei den beschriebenen Auffälligkeiten um krankheitsverursachende Me-

chanismen, oder nur um pathophysiologische Epiphänomene handelt. Um sich den Ursachen neurovaskulären Kopfschmerzen zu nähern, bietet sich der Vergleich der zentralen Schmerzverarbeitung von Migränepatienten und gesunden Probanden während repetitiver trigeminaler Stimulation an. Zur Darstellung und Untersuchung der neuronalen Aktivität in nozizeptiven und antinozizeptiven Hirnnetzwerken eignet sich insbesondere die funktionelle Magnetresonanztomographie.

Zur Einführung in die Thematik wird zunächst das klinische Bild der Migräne beschrieben, anschließend wird auf die pathophysiologischen Zusammenhänge der Erkrankung und auf die Erkenntnisse der bildgebenden Forschung eingegangen. Wichtig für die Erarbeitung der Ergebnisse ist darüber hinaus das Verständnis der physikalischen Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie und der Möglichkeiten, mit dieser Methode Kopfschmerzerkrankungen zu untersuchen.

1.1 Migräne - Klinik und Diagnose

Klinisch steht in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit Migräne der Kopfschmerz im Vordergrund. Charakteristischerweise fallen Migräniker jedoch durch eine Reihe assoziierter klinischer Symptome auf, welche die Abgrenzung zu anderen Kopfschmerzerkrankungen möglich machen. Die diagnostische Einordnung all dieser Erkrankungen in Klinik und Wissenschaft basiert auf der internationalen Klassifikation der „*International Headache Society*“ (IHS) (Olesen, 2004).

1.1.1 IHS – Klassifikation des Kopfschmerzes

1981 wurde in Großbritannien die „*International Headache Society*“ (IHS) gegründet. Seit dieser Zeit engagiert sich die Gesellschaft für die Erforschung der verschiedenen Kopfschmerzarten, sowie deren bessere Behandlung. Mit der „IHS – Classification“ (ICHD-II) stellt sie, seit 2003 in der zweiten Auflage, ein weltweit anerkanntes Schema zur Einteilung der unterschiedlichen Ausprägungsformen zur Verfügung, das gleichzeitig zur klinischen Diagnosestellung dient (Olesen, 2004).

Nach hierarchischem Prinzip werden primäre und sekundäre, sowie einige weitere Kopfschmerzerkrankungen unterscheiden. Zu Ersteren zählen neben der *Migräne* (IHS-1 / ICD-10 G43) unter anderem *Kopfschmerzen vom Spannungstyp* (IHS-2 / G44.2), der *Clusterkopfschmerz* (IHS-3 / G44.0) und sowie *andere trigemino-autonome Typen* (IHS-4 / G44.8). Die Klassifikation der sekundären Kopfschmerzerkrankungen umfasst eine ganze Reihe weiterer Arten, wie z.B. Kopfschmerzen nach HWS-Trauma, bei vaskulären Pathologien im Kopf- / Halsbereich oder nichtvaskulären intrakraniellen Störungen wie Neoplasien oder erhöhtem Liquordruck. Darüber hinaus werden kraniale Neuralgien und viele weitere Ursachen primärer und zentraler Gesichtsschmerzen unterschieden.

Der Migräne-Kopfschmerz selbst wird in verschiedene Untergruppen untergliedert: *Migräne ohne Aura* (IHS-1.1 / G43.0), *Migräne mit Aura* (IHS-1.2 / G43.1), *Periodische Syndrome in der Kindheit* (IHS-1.3 / G43.82) (in der Regel Vorläufer einer Migräne), *Retinale Migräne* (IHS-1.4 / G43.81), *Migränekomplikationen* (IHS-1.5 / G43.3/2) und die *Wahrscheinliche Migräne* (IHS-1.6 / G43.83). (www.ihs-classification.org)

1.1.2 Migräne mit und ohne Aura

Die Diagnose einer Migräne mit (IHS-1.1) oder ohne Aura (IHS-1.2) unterschieden wird in der Regel klinisch gestellt (Olesen, 2004). In beiden Fällen präsentiert sich die Erkrankung als wiederkehrendes Kopfschmerzereignis mäßiger bis starker Intensität mit einer typischen Attackendauer von 4 - 72 Stunden. Charakteristisch ist ein einseitig pulsierender Kopfschmerz, der sich durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Treppensteigen) verstärkt und von vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- Lärm- und / oder Geruchsempfindlichkeit begleitet wird. Bei Frauen ist gehäuft eine Assoziation zur Menstruation zu beobachten. Üblicherweise unterliegt die klinische Ausprägung der Erkrankung erheblichen interindividuellen Schwankungen, so dass die Auswirkung auf die Lebensqualität von den Betroffenen sehr unterschiedlich wahrgenommen wird. Meist halten die Attacken einige Stunden, nicht selten den ganzen Tag und mitunter auch bis zu drei Tage an. Im Bezug auf die Attackenhäufigkeit spricht man bei weniger als 15 Kopfschmerztagen pro Monat von einer episodischen Migräne. Tritt die Erkrankung über einen Zeitraum von drei Monaten an mehr als 15 Tagen pro Monat auf, ist die Rede von

einer chronischen Migräne (IHS-1.5.1). Als Voraussetzung muss ein Medikamentenübergebrauch (Schmerzmittel an mehr als 10 Tagen / Monat) ausgeschlossen werden. Um die Diagnose „**Migräne ohne Aura**“ (G43.0 / IHS-1.1) zu stellen zu dürfen, werden mindestens fünf Attacken gefordert, welche die in Tabelle 1.1 angeführten Kriterien erfüllen.

Tabelle 1.1: Diagnostische Kriterien der IHS - Migräne ohne Aura (G43.0 / IHS-1.1) (Olesen, 2004)

<p>A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen :</p>
<p>B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten</p>
<p>C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. einseitige Lokalisation 2. pulsierender Charakter 3. mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
<p>D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie
<p>E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen</p>

In ca. 20-30% der Fälle berichten Migränepatienten im Vorfeld einer Attacke von neurologischen Reiz- oder Ausfallsymptomen, die als „Aura“ bezeichnet werden. Charakteristischerweise beschreiben die Patienten reversible visuelle oder sensible Sinneswahrnehmungen, wie beispielsweise Lichtflackern, Sehverlust, oder Kribbelmissempfindungen. In einigen Fällen werden auch Sprachstörungen beobachtet. Üblicherweise treten die Symptome allmählich in Erscheinung und bilden sich spätestens im Laufe einer Stunde wieder zurück. In der Mehrzahl der Fälle tritt im Anschluss an diese Erscheinungen (nach maximal 60 min) ein Kopfschmerz ein, der den Kriterien einer Migräne ohne Aura (IHS-1.1) entspricht. In Tabelle 1.2 sind die Diagnosekriterien einer „**Typischen Aura mit Migränekopfschmerz**“ (IHS-1.2.1 / G43.10) zusammengefasst.

Darüber hinaus existieren weitere Auraformen, die jedoch im Hinblick auf die Einschlusskriterien dieser Studie von nachgeordneter Relevanz sind und deshalb nur der Vollständigkeit halber genannt werden sollen. Diese Formen umschließen die „*Typischen Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen*“ (IHS-

1.2.2) und der „*Typischen Aura ohne Kopfschmerz*“, besser bekannt als „migraine-sans-migraine“ (IHS-1.2.3). Des Weiteren werden andere Krankheitsausprägungen wie die „*Migräne vom Basilaristyp*“ (IHS-1.2.6), oder die „*Familiäre hemiplegische Migräne*“ (IHS-1.2.4), bei der es auf Grund von Genmutationen in den Regionen CACNA1A und ATP1A2 zu typischen Lähmungserscheinungen kommt, als Migräneformen mit Aura bezeichnet (Ophoff et al., 1996; Riant et al., 2005).

Tabelle 1.2: Diagnostische Kriterien der IHS - Aura mit Migränekopfschmerz (IHS-1.2.1 / G43.10) (Olesen, 2004)

<p>A. Mindestens zwei Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen</p>
<p>B. Die Aura besteht aus mindestens einem der folgenden Symptome, nicht aber aus einer motorischen Schwäche</p> <ol style="list-style-type: none">1. vollständig reversible visuelle Symptome mit positiven (z.B. flackernde Lichter, Punkte oder Linien) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Sehverlust). Ein zusätzlicher Verlust oder eine Unschärfe des zentralen Sehens kann auftreten.2. vollständig reversible sensible Symptome mit positiven (d.h. Kribbelmissempfindungen) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Taubheitsgefühl)3. vollständig reversible dysphasische Sprachstörung
<p>C. Wenigstens zwei der folgenden Punkte sind erfüllt</p> <ol style="list-style-type: none">1. homonyme visuelle Symptome und/oder einseitige sensible Symptome2. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome treten nacheinander in Abständen von ≥ 5 Minuten auf3. Jedes Symptom hält ≥ 5 Minuten und ≤ 60 Minuten an
<p>D. Kopfschmerzen, die die Kriterien B-D für eine Migräne ohne Aura (IHS-1.1) erfüllen, beginnen noch während der Aura oder folgen der Aura innerhalb von 60 Minuten</p>
<p>E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen</p>

1.1.3 Der Migränezyklus

Die Entwicklung einer Migräneattacke zeichnet sich durch einen wellenförmigen Verlauf aus. Die Symptome steigern sich schleichend bis hin zum Kopfschmerz, um dann langsam wieder auszuklingen. Zwar präsentiert sich die Erkrankung im Einzelfall sehr unterschiedlich, doch lässt sich bei den meisten Patienten eine charakteristische Symptomfolge beobachten. Demzufolge bietet sich die Einteilung in fünf verschiedene Phasen an:

- Interiktale Phase
- Prodromalphase
- Auraphase (fakultativ)
- Schmerzphase
- Remissionsphase

In der *Interiktalen Phase* sind die Patienten beschwerdefrei. Die *Prodromalphase* geht der Aura bzw. dem Kopfschmerz meist um einige Stunden, unter Umständen aber auch bis zu zwei Tage (48h) voraus (Waelkens, 1985). Bei etwa 30% der Patienten kündigt sich hierbei eine Attacke durch das Auftreten unspezifischer Vorbotensymptome wie Stimmungsschwankungen, Müdigkeit, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, Appetitsteigerung oder gesteigertem Verlangen nach bestimmten Lebensmitteln aus. Auch Verschwommensehen, Gähnen, Blässe oder Nackensteifigkeit werden beschrieben (Kelman, 2004; Olesen, 2004).

Streng abzugrenzen von diesen Prodromi ist die *Phase der Aura*, die sich durch das Auftreten neurologischer Plus- oder Minus-Symptome auszeichnet (siehe Tabelle 1.2). Sie geht der Schmerzphase um maximal 60 Minuten voraus, lässt sich jedoch nur in weniger als einem Drittel der Fälle beobachten.

Die *Schmerzphase* bildet den Höhepunkt der Attacke und ist klassischerweise durch den einseitig pulsierenden Kopfschmerz mäßiger bis starker Intensität gekennzeichnet. Regelmäßig lassen sich vegetative Begleiterscheinungen beobachten. Diese Phase bildet die Basis für die diagnostischen Kriterien der IHS. In der *Remissionsphase* bilden sich allmählich alle Symptome zurück und mit dem Übergang in die interiktale Phase schließt sich der episodische Kreislauf der Erkrankung (Blau, 1982).

1.2 Pathophysiologie der Migräne

Trotz der langjährigen Forschungsbemühungen ist es bis heute nicht gelungen, die Ursachen der Migräne vollständig zu verstehen. Aktuell stehen drei Elemente im Zentrum der wissenschaftlichen Diskussion, die für die Entstehung der Erkrankung von entscheidender Bedeutung zu sein scheinen:

Zu Beginn werden die anatomischen Strukturen der Kopfschmerzverarbeitung, sowie die zugehörigen pathophysiologischen Mechanismen beschrieben, die dem sogenannten *trigemino-vaskulären System* und der Theorie des *neurovaskulären Kopfschmerzes* zu Grunde liegen (1.3.1). Anschließend wird der Kenntnisstand zur *kortikalen Erregbarkeit und Habituation* bei Migränapatienten dargestellt (1.3.2). Im letzten Abschnitt des Kapitels wird auf die bildgebenden Verfahren in der Kopfschmerzforschung eingegangen und im Zuge dessen auf die besondere Rolle des *Hirnstammes* bei Migräne (1.3.3).

1.2.1 Das trigemino-vaskuläre System

1.2.1.1 Anatomische Grundlagen

Für das Verständnis primärer Kopfschmerzsyndrome ist das trigemino-vaskuläre System von herausragender Bedeutung. Es beschreibt die anatomischen und pathophysiologischen Grundlagen, auf denen das Konzept der Migräne als einem *neurovaskulären Kopfschmerz* basiert (Moskowitz, 1984). Demnach kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Dilatation kranialer Gefäße primär für die Schmerzwahrnehmung verantwortlich ist (Vaskuläre Hypothese (Wolff et al., 1948)). Vielmehr deutet die aktuelle Studienlage daraufhin, dass die Erweiterung der zerebralen Gefäße Zeugnis einer Gefäß-Nerven-Interaktion ist, die lediglich als Begleiterscheinung eines zentral generierten Kopfschmerzes erachtet werden kann (Goadsby, 2009; Schreiber, 2006).

Die Empfindung von Kopfschmerzen wird weitestgehend über den Nervus Trigemini vermittelt. Seine drei Hauptästen (N. Mandibularis / N. Maxillaris / N. Ophthalmicus) sind für die sensible Innervation der Gesichtsregion und der Hirnhäute verantwortlich. Eine Vielzahl an myelinisierten und unmyelinisierten Axonfortsätzen entspringen aus den pseudounipolaren Nervenzellen des Ganglion trigeminale und versorgen ipsilateral die jeweilige Gesichtshälfte. Darüber hinaus werden Rami meningeales an die harte und weiche Hirnhaut (Pia und Dura mater), sowie deren Gefäße abgegeben. Sie alle projizieren die sensiblen bzw. nozizeptiven Informationen mit ihrem zentralen Anteil in die gleichseitigen Nervenkerne im Hirnstamm bzw. hohen Zervikalmark (Nucl. spinalis n. trigemini) (Feindel et al.,

1960; Goadsby and Hoskin, 1997; Hu et al., 1981; Jacquin et al., 1993; Upadhyay et al., 2008; Usunoff et al., 1997). Die ramifizierenden Axone des ophthalmischen Astes wurden in Tracerstudien als die afferenten Hauptträger der meningealen bzw. meningo-vaskulären Schmerzinnervation identifiziert (Mayberg et al., 1984). Die sekundären und tertiären Neuronen der trigemino-thalamo-kortikalen Bahnen vermitteln die nozizeptiven Informationen über eine Reihe medialer und lateraler thalamischer Kernen (Borsook et al., 2004; Dostrovsky, 2000) in den primären sensorischen Kortex (S I) im postzentralen Gyrus, wo das Gesicht durch einen inversen Homunkulus repräsentiert wird (Servos et al., 1999). Insbesondere auf Hirnstammebene bestehen Verschaltungen zu vegetativen Nervenkernen. Diese stehen in enger Verbindung zu ihrem übergeordneten Integrationszentrum, dem Hypothalamus.

1.2.1.2 Pathophysiologische Grundlagen der Migräne

Klinische Beobachtungen zeigen, dass bis zu 40% aller Migränepatienten während einer Attacke unter einer Sensibilisierung und Allodynie leiden (Goadsby, 2009). Die trigeminalen Nozizeptoren entwickeln eine verstärkte Empfindsamkeit für sonst nicht schmerzhaft Reize, wie beispielsweise Gefäßpulsation oder Lagewechsel. Daraufhin sensibilisieren die trigeminalen Neurone, was die typischerweise pulsierende Schmerzqualität erklären soll.

Einige Studien lassen vermuten, dass dies primär das Resultat einer *peripheren Sensibilisierung* ist (Strassman et al., 1996). In den Zellkörpern trigeminaler Neuronen konnten einige vasoaktive Neuropeptide wie Substanz P (SP), Neuropeptid Y (NPY), Vasoactive Peptide (VIP), Neurokinin A oder das wohl bedeutendste, Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP), nachgewiesen werden (Edvinsson and Goadsby, 1994; Goadsby et al., 1988; Uddman and Edvinsson, 1989). Gemäß der neuroinflammatorischen Hypothese werden diese vasoaktiven Substanzen aus sensiblen trigeminalen Nervenendigungen ausgeschüttet. Demzufolge führt eine Mastzelldegranulation zur Vasodilatation und Plasmaextravasation in duralen Gefäßen (Buzzi et al., 1995). Dieses Modell könnte die Schmerzentstehung bei Migräne durch eine Sensibilisierung der meningealen Neuronen erklären. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass eine Vielzahl potenter vasodilatatorisch wirksamer Peptide

an der Entstehung von primären Kopfschmerzsyndromen beteiligt sind (May and Goadsby, 1999). Der Arbeitsgruppe um Goadsby gelang es darüber hinaus, dem Trigeminus unter pathophysiologischen Bedingungen eine zusätzliche efferente Komponente nachzuweisen, welche die oben beschriebene neuronale Ausschüttung vasoaktiver Substanzen an meningealen Gefäßen erklären könnte (Goadsby and Duckworth, 1987). Jedoch fehlt bisher der Beweis, dass eine durale Plasma-Protein-Extravasation während einer Migräneattacke stattfindet und folglich für die Entstehung von Kopfschmerz verantwortlich gemacht werden kann (Peroutka, 2005). Auch wenn dies überzeugend in Tierversuchen suggeriert wird und viele der klinischen Facetten der Migräne (pulsierender Charakter etc.) erklären würde, bleibt offen, ob der nozizeptive Input tatsächlich aus den duralen Gefäßen kommt. Die Tatsache, dass die Infusionen vasodilatatorischer Substanzen nicht zwingend zu einer Migräneattacke führen, spricht zumindest gegen die Gefäßerweiterung als alleinige Ursache der Schmerzempfindung (Goadsby, 2009; Rahmann et al., 2008).

Neben den oben beschriebenen peripheren Vorkommnissen lässt sich noch ein weiteres Phänomen beobachten: Etwa zwei Drittel der Patienten klagen im Verlauf und sogar nach dem Abklingen einer Attacke über die Manifestation einer „kutanen Allodynie“ (Lipton et al., 2008). Im Bereich des Kopfes und oft auch der oberen Extremität, also in einem Areal, das nicht primär mit dem Kopfschmerz in Verbindung gebracht wird, empfinden Patienten die Einwirkung primär mechanischer Reize als schmerzhaft (Burstein et al., 2000; Kaube et al., 2002). Dieser Umstand lässt vermuten, dass neben den peripheren Ereignissen auch auf Höhe der sekundären trigeminalen Neuronen eine sogenannte „zentrale Sensitisierung“ stattfindet (Burstein et al., 2000). Die Tatsache, dass Triptane ihre Wirksamkeit unmittelbar vor einer Attacke, jedoch fast nie nach dem Eintreten der Allodynie entfalten, unterstreicht die herausragende Bedeutung der zentralen Sensitisierung bei Migräne (Burstein et al., 2004). Die Frage, ob der Schmerz auf einer peripheren oder zentralen Dysfunktion des trigeminalen Schaltkreises beruht und welches Phänomen welchem vorausgeht, ist nicht abschließend geklärt (Dodick and Silberstein, 2006; Olesen et al., 2009). Der therapeutisch wirksamen Substanzgruppe der CGRP-Antagonisten werden jedenfalls zentrale und periphere Angriffspunkte nachgesagt,

so dass sehr wahrscheinlich beide Komponenten entscheidend zur Pathogenese der Erkrankung beitragen (Goadsby, 2008).

Zusammenfassend basiert das aktuelle Verständnis des *neurovaskulären Kopfschmerzes* auf zwei wesentlichen Komponenten: Auf der einen Seite steht das Wissen um die Rolle der vasoaktiven Substanzen. Andererseits ist mittlerweile bekannt, dass die Vasodilatation kranialer Gefäße nicht als ursächlich für die Entstehung des Kopfschmerzes angesehen werden darf, sondern eher ein Epiphänomen der pathophysiologischen Vorgänge bei Migräne darstellt (Goadsby, 2009; Van-DenBrink et al., 2009). Die trigeminalen Neuronen sind an der Vermittlung nozizeptiver Informationen beteiligt. Es mehren sich jedoch die Hinweise dafür, dass modulatorische Systeme in subkortikalen Arealen für die Generierung der Schmerzwahrnehmung verantwortlich gemacht werden müssen (Goadsby, 2009). Im Falle der Migräne scheint dabei vor allem der Hirnstamm von herausragender Bedeutung zu sein. Auf die Rolle des Hirnstammes wird in diesem Zusammenhang in Kapitel 1.3.3 eingegangen.

1.2.2 Habituation und kortikale Erregbarkeit bei Migräne

Indem das zentrale Nervensystem auf die wiederholte Einwirkung monotoner Sinnesreize mit einer abgeschwächten Antwort reagiert, schützt es sich vor der Überflutung mit Umweltreizen und selektiert wichtige Informationen von unwichtigen. Dieses Phänomen wurde erstmals von Thompson und Spencer im Jahre 1966 als *Habituation* definiert (Thompson and Spencer, 1966). Demnach ist Habituation eine voranschreitende Abnahme des Antwortverhaltens auf wiederholte Darbietung eines gleich bleibenden Reizstimulus. Das Phänomen ist dabei von sensorischer bzw. motorischer Ermüdung oder peripherer Rezeptoradaptation abzugrenzen und kann zugleich als einfachste Form des Lernens bezeichnet werden (Rankin et al., 2008). Des Weiteren muss zwischen Langzeithabituation (Stunden / Tage / Wochen) und Kurzzeithabituation (Sekunden / Minuten) unterschieden werden, da davon auszugehen ist, dass den Prozessen qualitativ andere Zellmechanismen zu Grunde liegen (Rankin et al., 2008). In einigen Fällen beginnen physiologische Habituationsprozesse mit einem initialen Anstieg der Reizantwort (Sensibilisierung), um im Anschluss abzufallen. Dieser Vorgang wird durch die „Dual-

Prozess-Theorie“ beschrieben (Rankin et al., 2008). Im diesem Zusammenhang lässt sich erwähnen, dass aktuelle Studien darauf hindeuten, dass zentrale bzw. periphere Sensitisierungsvorgänge auch eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzzuständen spielen (Bolay and Moskowitz, 2002).

In den letzten 30 Jahren konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, dass der oben beschriebene Anpassungsmechanismus bei Migränikern gestört ist. Erste Anhaltspunkte dafür bietet die Beobachtung, dass Migräniker nicht nur während der Attacke unter einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Umweltreizen leiden. In einigen Studien wurden bei Patienten auch im attackenfreien Intervall für visuelle akustische bzw. schmerzhaft Reize erniedrigte sensorisch Schwellen im Vergleich zu gesunden Probanden nachgewiesen, so dass außerhalb der Attacke über eine generelle Hypersensitivität bei Migräne diskutiert werden kann (Gierse-Plogmeier et al., 2009; Kroner-Herwig et al., 2005; Main et al., 1997; Sand et al., 2010; Schwedt et al.; Vanagaite et al., 1997). Diese Schwellen scheinen im Verlauf des Migränezyklus zu variieren und sich vor allem kurz vor der Attacke erniedrigen (Sand et al., 2008).

Insbesondere die Ergebnisse elektrophysiologischer Studien stützen die Vermutung, dass diese Beobachtungen kortikalen Ursprungs sind. Für unterschiedlichste Sinnesmodalitäten konnte bei Migränepatienten nach repetitiver Stimulation mittels „evozierter“ bzw. „ereigniskorrelierter Potentiale“ ein interiktales Habitationsdefizit festgestellt werden:

- 1.) OEP – olfaktorisch (Grosser et al., 2000)
- 2.) AEP – akustisch (Afra, 2005; Ambrosini et al., 2003; Wang and Schoenen, 1998; Wang et al., 1996)
- 3.) VEP – visuell (Afra et al., 1998; Bohotin et al., 2002)
- 4.) SEP – somatosensorisch (Coppola et al., 2005)
- 5.) LEP – laser = nozizeptiv (de Tommaso et al., 2005; de Tommaso et al., 2005; Valeriani et al., 2003)

Darüber hinaus wurde das Phänomen in Potentialen der „contingent negative variation“ (CNV) entdeckt. Den langsamen ereigniskorrelierten CNV-Ableitungen werden höhere mentale Funktionen wie zum Beispiel Erwartung, Aufmerksamkeit oder

Motivation zugeschrieben. Sie waren zugleich die ersten methodischen Ansätze, die diese Auffälligkeiten bei Patienten mit Migräne beschrieben (Kropp and Gerber, 1993; Schoenen and Timsit-Berthier, 1993). Interessanterweise zeigte sich das Defizit auch bei der Untersuchung der nozizeptiven Hirnstammreflexe auf der subkortikalen Ebene des trigeminalen Systems (De Marinis et al., 2003; Katsarava et al., 2003).

Das Antwortverhalten normalisiert sich kurz vor und während einer Attacke (Kropp and Gerber, 1995; Siniatchkin et al., 2006), so dass die interiktal gestörte Habituation aller Wahrscheinlichkeit nach ein zentrales Element in der Migränepathophysiologie darstellt. In der gegenwärtigen Literatur werden diese Auffälligkeiten bei Migränikern im Wesentlichen durch eine interiktale Störung der kortikalen Erregbarkeit bei Migräne erklärt. Ob dem Defizit der Migränepatienten jedoch eine *neuronale Hyperexzitabilität* oder eine *Hyperresponsivität* auf Basis eines *erniedrigten kortikalen Präaktivierungsniveau* zu Grunde liegt, ist Gegenstand einer kontroversen Diskussion (Ambrosini et al., 2003; Aurora and Wilkinson, 2007; Coppola et al., 2007; Stankewitz and May, 2009), deren einzelnen Standpunkte im Folgenden kurz erläutert werden.

Einige Autoren plädieren für ein *erniedrigtes Präaktivierungsniveau* und stützen sich dabei auf eine Vielzahl an elektrophysiologischen Studien (evozierten und ereigniskorrelierten Potenzialen), in denen die über mehrere Versuchsblöcke gemittelten Amplituden zwar erhöht waren, initial jedoch erniedrigte Amplituden beobachtet wurden (Ambrosini et al., 2003). Von einigen Arbeitsgruppen wurden nach transkranielle Magnetstimulation (TMS) signifikant höhere motorische bzw. Phosphen-Schwellen gefunden (Afra et al., 1998; Bohotin et al., 2003). Die Ergebnisse dieser, sowie einiger Studien, die „intensitäts-abhängige auditorische Potenziale“ (IDAP) untersuchten (Afra, 2005; Ambrosini et al., 2003), wurde von den Autoren, als ein Indiz für ein erniedrigtes kortikales Erregungslevel interpretiert. Auch andere Arbeiten, die mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) gezielt die kortikale Erregbarkeit modulierten, konnten diese Annahme weiter untermauern. Bemerkenswerterweise dishabituieren die gesunden Probanden auf inhibitorische Stimulation mit niedrigen Impulsraten (ca. 1Hz), wohingegen bei Migränepatienten nach exzitatorischer Stimulation (5-20Hz) eine abgeschwächte Re-

aktion (Habituation) beobachtet werden konnte (Bohotin et al., 2002; Fumal et al., 2006).

Andere Arbeitsgruppen favorisieren das Konzept einer *kortikalen Hyperexzitabilität* (Welch et al., 1990). Im Gegensatz zu den oben genannten Ergebnissen beschrieben diese Autoren nach okzipitaler TMS-Stimulation erniedrigte Phosphenschwellen (Aurora et al., 1998; Mulleners et al., 2001). Daraus wurde bei Migränikern eine kortikale Übererregbarkeit auf Basis einer dysfunktionalen Inhibition in den thalamo-kortikalen Bahnen abgeleitet (Aurora et al., 2005; Coppola et al., 2005). Ein weiterer Studienansatz, der diese These unterstützt, machte sich die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zur Abschwächung der kortikalen Erregbarkeit zunutze. Im Gegensatz zu gesunden Probanden zeigten Migränepatienten ein fehlendes Ansprechen auf die kathodal-inhibitorische Stimulation (Chadaide et al., 2007). Auch diverse CNV-Studien zeigen eine erhöhte Amplitude im attackenfreien Zeitraum und sprechen für eine kortikale Hyperexzitabilität bei Migränepatienten (Bocker et al., 1990; Kropp and Gerber, 1993; Maertens de Noordhout et al., 1986; Mulder et al., 2001).

Diese widersprüchlichen Resultate lassen sich nur schwer integrieren (Ambrosini et al., 2003; Aurora and Wilkinson, 2007; Coppola et al., 2007). Modernere Erklärungsmodelle versuchen deshalb vielmehr die unterschiedlichen Standpunkte auf ihre Gemeinsamkeiten zu prüfen und erklären die Ursache für ein Habituationsdefizit bei Migränikern mit einem generell gestörten Gleichgewicht der kortikalen Erregbarkeit, welches innerhalb des Migränezyklus oszilliert (Stankewitz and May, 2009). Ob und in welcher Form eine gestörte Balance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Neuronen für diese Phänomene verantwortlich gemacht werden kann, bleibt weiterhin ungeklärt. Denkbar ist ein oszillatorischer Wechsel zwischen Über- und Untererregbarkeit als Ausdruck einer allgemeinen Vulnerabilität des Filtersystems bei Migräneerkrankten. Offensichtlich sind viele intrinsische und extrinsische Faktoren für den zyklischen Charakter des Krankheitsbildes verantwortlich. Die Klärung der Frage, in welche genauen zell- und molekularbiologischen Mechanismen diese Einflussfaktoren eingreifen, bleibt jedoch unklar und bedarf weiterer Erforschung. In jedem Falle scheint der zeitliche Verlauf der Migräne in engem Zusammenhang mit dem Aktivierungsniveau des neuronalen Kortex zu stehen.

Habituationsdefizite sind keineswegs eine migränespezifische Erscheinung. Bei vielen anderen chronisch verlaufenden Erkrankungen wie Rückenschmerz (Flor, 2002; Flor et al., 2004; Peters et al., 1989), Tinnitus (Walpurger et al., 2003), Schizophrenie (Meincke et al., 2004) oder Morbus Parkinson (Schestatsky et al., 2007) konnte ein Defizit beobachtet werden, so dass sich die Frage stellt, in wie weit dieses Phänomen bei Migräne lediglich Ausdruck eines generellen Chronifizierungsprozesses ist (Stankewitz and May, 2009). Interessant ist in dieser Hinsicht, dass der Wandel der episodischen zur chronischen Form der Migräne offenbar in engem Zusammenhang mit zentralen Sensibilisierungsprozessen steht (Aurora, 2009). In wie weit diese jedoch mit den Habituationsauffälligkeiten in Verbindung gebracht werden können, ist unklar. Über ein Habituationsdefizit im Bezug auf längere Zeiträume ist bei Migräne bisher wenig bekannt.

1.2.3 Bildgebung in der Kopfschmerzforschung

Auf Grund der bahnbrechenden Fortschritte auf dem Gebiet der modernen Bildgebung wurde auch die zentrale Antwort auf Schmerz intensiv untersucht (Apkarian et al., 2005; Ingvar, 1999; Peyron et al., 2000; Tracey, 2008). Zahlreiche Studien zeigten mit Hilfe von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), während der Darbietung nozizeptiver Reize Hirnaktivierungen in einem nicht abschließend definierten Muster, das als sogenanntes „schmerzverarbeitendes Netzwerk“ oder auch „*Schmerzmatrix*“ in die Literatur einging (Ingvar, 1999) (siehe Abb. 1.1). Vereinfacht kann diese Matrix in eine laterale (sensorisch-diskriminative) und mediale (affektiv-kognitiv-evaluierende) Komponente unterteilt werden. Die Ausprägung der Aktivierungen ist je nach Studie variabel. Antwortsignale im *insulären Kortex*, *sensorischen Arealen (SI / SII)*, dem *Anterioren Cingulären Kortex (ACC)* und dem *Thalamus* können als Hinweis auf einen suffizienten Schmerzreiz gedeutet werden. Darüber hinaus sind einige weitere Areale in die Schmerzverarbeitung involviert, so dass sich regelhaft auch Aktivierungen in *präfrontalen Kortexrealen*, den *Basalganglien*, der *Amygdala*, dem *Hippokampus*, aber auch in *temporalen* und *parietalen Feldern* beobachten lassen (Tracey, 2005). Die meisten dieser schmerzverarbeitenden Strukturen sind auch an anderen kognitiven Prozessen beteiligt.

Auch die Schmerzverarbeitung über den Gesichtsnerven wurde in den letzten Jahren detailliert untersucht (Borsook et al., 2004). In einer PET-Studie zeigten sich nach subkutaner Injektion von Capsaicin in den Stirnbereich typische Schmerzaktivierungsmuster (May et al., 1998). Kernspintomographisch ist es mittlerweile mehrfach gelungen, das trigeminale System durch die nozizeptive Stimulationen darzustellen, mit Hitze (DaSilva et al., 2002), intranasal mit CO₂ (Boyle et al., 2007) oder mit Ammoniak (Stankewitz et al., 2009). Einige fMRT-Studien wiesen neben den klassischen Schmerzarealen sogar Aktivierungen im *trigeminalen Ganglion* (Borsook et al., 2003) sowie den *trigeminalen Kernen* (Mainero et al., 2007; Stankewitz et al., 2009) nach.

Weitreichende Fortschritte hat die Bildgebung auch auf dem Gebiet der Kopfschmerzforschung gemacht (May, 2009). Einige MR-angiographischen Studien konnten beispielsweise einen vasodilatatorischen Effekt der trigeminalen Neuronen auf intrakranielle Gefäße belegen und stützen das Konzept des primären neurovaskulären Kopfschmerzes (May et al., 2001).

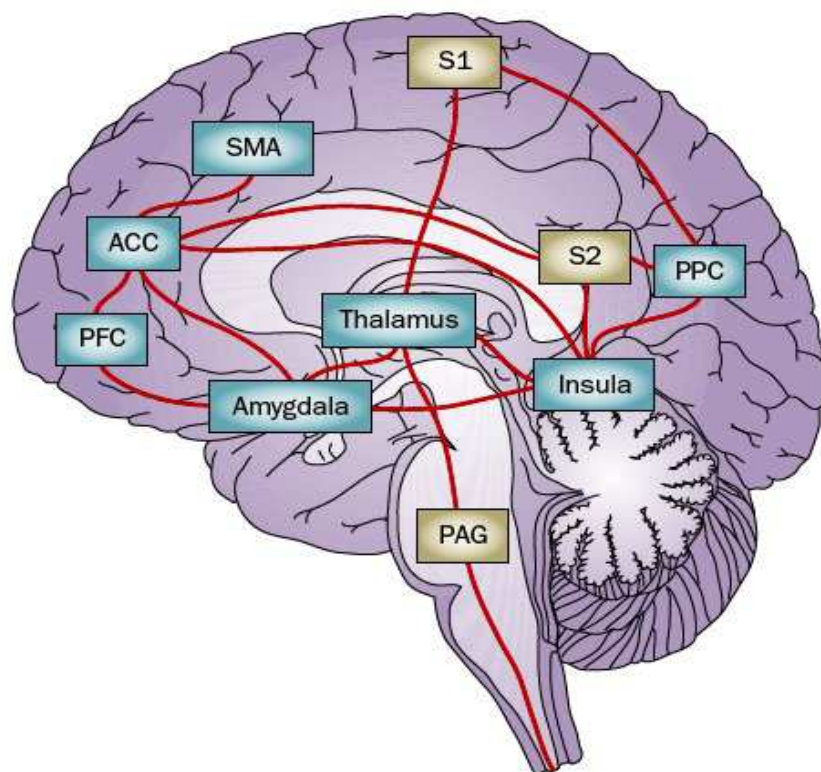


Abbildung 1.1: schematische Darstellung der Schmerzmatrix: Thalamus, Amygdala, Inselrinde (Insula), supplementären Motorkortexareale (SMA), posterior parietaler Kortex (PPC), präfrontaler Kortex (PFC), anteriores Cingulum (ACC), periaquäduktales Grau (PAG), Basalganglien, cerebellärer Kortex (beide nicht gezeigt), primärer (S1) und sekundärer (S2, nicht gezeigt) sensorischer Kortex. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Arne May; aus (May, 2009)

Die Ergebnisse einer PET-Studie lieferten erstmals überzeugende Hinweise für die klinisch vermutete zentrale Genese der Migräne (Weiller et al., 1995). Die Arbeitsgruppe wies während einer spontanen Migräneattacke eine spezifische Aktivität des *Hirnstamms* nach. Interessanterweise persisierten die Aktivierungen nach der Gabe von Sumatriptan, obwohl alle Symptome der Attacke verschwunden waren. Auch andere Arbeiten konnten im Bereich der *dorsalen rostralen Pons* einen gesteigerten zerebralen Blutfluss (rCBF) zum Zeitpunkt der Attacke nachweisen (Afridi et al., 2005; Afridi et al., 2005; Bahra et al., 2001). Diese Studien führten zu der Hypothese, dass diesem speziellen Hirnstammareal die Funktion eines *Migräne-Generators* zukommt. Darüber hinaus wurden bei Migränepatienten in einigen tiefen Hirnkernen (Nukleus ruber, periaquäduktales Grau, Basalganglien) eine verstärkte Eisenkumulation gefunden, die eine sensorische Dysmodulation bei Migräne erklären könnten (Kruit et al., 2009; Welch et al., 2001). Es ist jedoch unklar, ob der Eisenanreicherung eine kausale Rolle beigemessen werden kann, oder ob sie nur Ausdruck der häufigeren Aktivierung in diesen Zentren sind. In einer fMRT-Studie wurde bei interiktalen Patienten verminderte Aktivierungen auf Höhe des Nucleus cuneiformis (NCF) gefunden, woraus die Autoren auf eine Dysfunktion modulatorischer Areale im Hirnstamm schlossen (Moulton et al., 2008). Den Autoren zufolge könnte die Fehlfunktion, auf Basis einer verminderten inhibitorischen Aktivität, die Entstehung der zentralen Sensibilisierung bei Migräne erklären.

Über die Funde im Hirnstamm hinaus wiesen auch weitere Strukturen, wie das ACC, der Cuneus, einige assoziative Rindenareale sowie der Hypothalamus, während einer akuten Migräneattacke signifikante Veränderungen des rCBF beim Vergleich mit interiktalen Daten auf (Denuelle et al., 2007; Matharu et al., 2004). Eine Rolle des Hypothalamus bei Migräne ist hinsichtlich der Bedeutung von vegetativen Begleitsymptomen und Triggerfaktoren schon rein klinisch sehr wahrscheinlich (Alstadhaug, 2009). Jedoch scheint dieser Struktur bei der Entstehung von Clusterkopfschmerzattacken eine höhere Bedeutung zu zukommen (May, 2009).

Auch strukturelle Veränderungen wurden bei Migränepatienten mit Hilfe Voxelbasierter-Morphometrie (VBM) beschrieben. Rocca et al. berichteten erstmals erhöhte Dichtewerte im periaquäduktalen Grau (PAG) und der dorsalen Pons (Rocca

et al., 2006). Darüber hinaus wurde mehrfach eine verminderte Dichte im Cingulum, dem Temporallappen und der Inselrinde gezeigt (Kim et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2008; Schmitz et al., 2008; Valfre et al., 2008).

Einige fMRT-Experimente konnten bei Migränepatienten in relativ kleinen Stichproben nach visueller Stimulation des okzipitalen Kortex erhöhte BOLD- Aktivität (siehe Abschnitt 1.3.5) im interiktalen Intervall nachweisen (Huang et al., 2003; Vincent et al., 2003). Eine weitere Studie mit ähnlichen Stimulationsansätzen zeigte MR-spektroskopisch erhöhte Laktat-Spiegel bei Migränikern (Sandor et al., 2005). Dem gegenüber konnten (Bramanti et al., 2005) nach kurzer Reizung mit einem Schachbrett-Musters eine Hypoaktivität des visuellen Kortex feststellen. Diese Ergebnisse deuten auf eine gesteigerte zentrale Antwort bei Migräne hin und wurden im Zuge der Habituations-Debatte als Bestätigung eines kurzfristigen Habituationsdefizits bei Migräne interpretiert (Coppola et al., 2008).

Die Vermutung, dass es sich bei der Migräneaura um das menschliche Korrelat der Cortical Spreading Depression (CSD) handelt (Lauritzen, 1994), wurde mit fMRT als eine sich über dem zerebralen Kortex ausbreitende Hypoperfusion bestätigt (Hadjikhani et al., 2001). Trotz allem ist es bis heute nicht gelungen die kausale Verbindung zwischen Aura und Kopfschmerz zu beweisen.

Zusammenfassend hat die funktionelle Bildgebung in den letzten 20 Jahren das pathophysiologische Verständnis der Migräne entscheidend beeinflusst. War man in den 30er Jahren noch von einem vaskulären bzw. peripheren Geschehen ausgegangen, weiß man heute, dass die Veränderungen des Gefäßdiameters während der Migräneattacke nur ein Epiphänomen der Attacke darstellen. Im Hirnstamm konnte ein Areal identifiziert werden, das Zeugnis einer (u.a. genetisch bedingten) zentralen Verarbeitungsstörung ist. Diese Veränderung wird nicht nur als Reaktion auf den Migräneschmerz interpretiert, sondern vielmehr ursächlich für die Entstehung einer Migräneattacke verantwortlich gemacht.

1.3 Die Magnetresonanztomographie

Das bildgebende Verfahren der Kernspin- oder auch Magnetresonanztomographie (MRT) wurde Anfang der 80er Jahre von Paul C. Lauterbur und mit wesentlichen Beiträgen von Sir Peter Mansfield entwickelt (Lauterbur, 1973). Im Jahre 2003 erhielten die Beiden für ihre gemeinsamen Errungenschaften den Nobelpreis für „Physiologie oder Medizin“. Das komplexe Messverfahren und seine physikalischen Grundlagen sind für die Nachvollziehbarkeit des Experimentes wesentlich. Die folgende Darstellung basiert auf dem Studium von Übersichts- und Einführungsarbeiten (Boesch, 1999; Dössel, 1999; Hendrix, 2003; Pykett et al., 1982; Schneider, 2006). Zur weiteren Vertiefung sei auf Standardwerke verwiesen (Abragam, 1961; Ernst, 1987; Slichter, 1990).

1.3.1 Magnetresonanz

Die physikalische Grundlage der Kernspintomographie, die *Magnetresonanz*, wurde 1946 von Bloch und Purcell entdeckt (Bloch, 1946; Purcell, 1946). Das Phänomen basiert auf einer quantenmechanischen Eigenschaft von Atomkernen, dem „Spin“. Demnach rotieren die positiv geladenen Wasserstoffprotonen konstant um eine innere magnetische Achse (*Spin*), die sich im Normalfall zufällig und in beliebiger Richtung im Raum orientiert (Dössel, 1999).

Wirkt auf die Protonen eine statische Magnetkraft ein, so richten sich die magnetischen Vektoren parallel (Spin-Up) oder antiparallel (Spin-Down) zu den Feldlinien aus (Estermann, 1933). Da sich die Energiezustände der Spinrichtungen unterscheiden, orientiert sich die Mehrzahl der Vektoren in der energetisch günstigeren Up-Position und die Summe der Vektoren addiert sich zu einer *Magnetisierung* der Protonengemeinschaft in Spin-Up-Richtung (Paramagnetismus). Die Spins verhalten sich im statischen Magnetfeld jedoch nicht ruhig, sondern beschreiben eine kegelförmig-kreiselnde Bewegung um die Feldrichtung (Dössel, 1999). Diese von rotierenden Kreiseln her bekannte Eigenschaft wird *Präzession* genannt. Die Geschwindigkeit, mit der die Rotationsachse des Spins einen Kegel beschreibt, hängt vom Kerntyp des Atoms und der Stärke des Magnetfeldes (B) ab und wird durch die *Larmorfrequenz* ω charakterisiert (Dössel, 1999):

$$\omega = \gamma \cdot B; (\gamma = \text{gyromagnetisches Verhältnis})$$

Ohne weitere Einflüsse kreiseln alle Spins im Magnetfeld phasenverschoben, das heißt, sie nehmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche Positionen auf dem Präzessionskegel bzw. im Raum ein. Im Kernspintomographen werden nun die im statischen Magnetfeld präzessierenden Spins mit einem *Hochfrequenzpuls* (HF-Puls) in Phase gebracht und aus dem Magnetfeld gekippt (Bloch, 1946; Purcell, 1946). Wenn die Frequenz des HF-Pulses der Larmorfrequenzen der Protonen entspricht, geraten die Spins in Resonanz, kreiseln gemeinsam in Phase und summieren ihre magnetischen Vektoren zu einer kreiselnden Magnetisierung. Wie weit die in Phase gebrachten Spins gekippt werden, hängt von der Energie des HF-Pulses ab. Der Vektor der Magnetisierung lässt sich durch die sogenannte *Längs-* und *Quermagnetisierung* beschreiben und ist Ergebnis der durch den HF-Puls erzeugten Magnetresonanz (Dössel, 1999). Diese kann im Kernspintomographen durch Spulen registriert und in einem MR-Signal umgewandelt werden, welches die Basis für die Entstehung eines Bilddatensatzes bildet (Dössel, 1999). Hierfür sind die Relaxationszeiten wichtig, mit denen die in Phase gebrachten Spins ihre energieärmeren Ausgangslagen wieder einnehmen (siehe nächster Abschnitt, 1.3.2.). Abbildung 1.2 zeigt den schematischen Aufbau eines Kernspintomographen mit Kopfspule.

1.3.2 T1 und T2 Relaxation

Nachdem die Spins mittels des HF-Pulses ausgelenkt wurden, beginnen sie sich unter dem Einfluss des statischen Magnetfeldes wieder in den energieärmeren Gleichgewichtszustand zurückzugeben (Bloch, 1946; Purcell, 1946).

Entsprechend einer exponentiellen Funktion richten sich die Spins zunehmend wieder aus ihrer Kippung auf und formieren sich auf ihrem ursprünglichen Präzessionskegel. Das Spinensemble strebt wieder seinem energetischen Gleichgewichtstand entgegen. Dieses Phänomen wird als *Längs-* oder auch *Spin-Gitter-Relaxation* bezeichnet, da die frei werdende Energie an die Gitterstruktur des umliegenden Festkörpers abgegeben wird (Dössel, 1999). Zur Bildgebung macht die man sich die unterschiedlichen Längsrelaxationszeiten von Körperbestandteilen

wie Fett (kurz), Proteine oder Wasser (lang) durch die sogenannte *T1-Wichtung* zunutze (Bloembergen, 1948).

Die Geschwindigkeit, mit der die einzelnen Spins wieder außer Phase geraten, ist im Gegensatz zur Längsrelaxation wesentlich schneller und abhängig von der Gewebeszusammensetzung. Dieses als *Quer- oder Spin-Spin-Relaxation* bezeichneten Phänomens bedient sich die *T2-gewichtete Bildgebung* (Dössel, 1999). Durch die Dephasierung der einzelnen Spins nimmt die Quermagnetisierung exponentiell ab und mit ihr die Stärke des MR-Signals. Auch hier gilt, Fette haben eine relativ kurze, Flüssigkeiten eine längere T2-Zeit (Bloembergen, 1948).

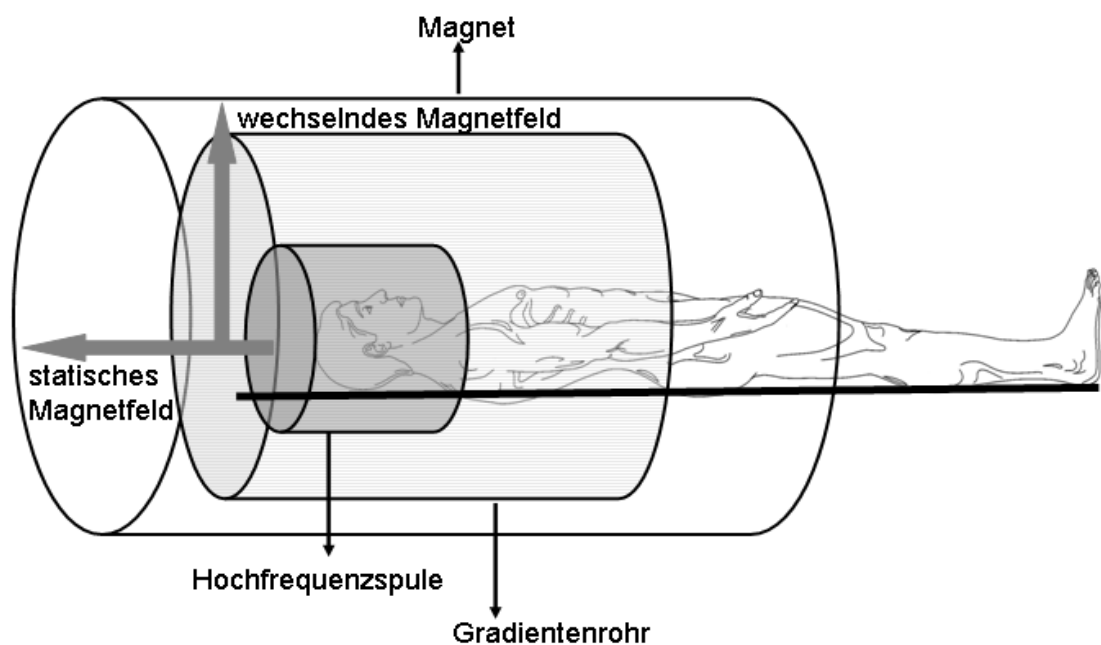


Abbildung 1.2 Schematische Darstellung eines MRT-Scanners mit Kopfspule. Der außen liegende Magnet erzeugt das statische Magnetfeld um das sich die Spins im Ausgangszustand orientieren. Die Kopfspule erzeugt die Hochfrequenzpulse zur Anregung der ausgerichteten Atome. Das Gradientenrohr ermöglicht die Selektion einzelner Schichten, welche zur Erfassung eines dreidimensionalen Datensatzes nötig ist (Aus (Gauggel, 2007) mit freundlicher Genehmigung der Autoren Michael Rose & Christian Büchel).

1.3.3 T2*-Relaxation

Lokale Inhomogenitäten im Magnetfeld bewirken, dass die Spins effektiv wesentlich schneller dephasieren als eigentlich zu erwarten wäre (Hendrix, 2003). Durch einen 180°-HF-Puls können die Spins dazu gebracht werden wieder zu rephasieren (Hahn, 1950). Durch stetig wiederholte HF-Pulse entsteht ein sogenanntes *Spinecho* ($T2^*$), dessen Signalstärke sich mit der ursprünglich zu erwartenden T2-

Relaxationszeit abschwächt. Die einzelnen schnellen Echos können als jeweils selbst als MR-Signale aufgezeichnet werden, so dass die Erhebung von Bilddaten in wesentlich kürzerer Zeit möglich ist. Die Zeitspanne zwischen zwei Spinechos wird als *Echozeit (TE)* bezeichnet (Dössel, 1999). Auch durch die wiederholte Umpolung des Magnetfeldgradienten kann eine Rephasierung erwirkt werden. Dieser Ansatz benötigt etwas weniger Zeit und wird als *Gradientenecho* bezeichnet (Elster, 1993). Die sehr kurzen T2*-Relaxationen erzeugen MR-Signale, die unter anderem zur funktionellen Bildgebung (fMRT) benutzt werden können (Mansfield, 1977).

1.3.4 Entstehung von Bilddatensätzen

Um ein Objekt mittels MR-Bildgebung darzustellen, wird es in sogenannte Volumenpixel (*Voxel*) untergliedert. Um die räumliche Aufgliederung des Untersuchungsobjektes in allen drei Dimensionen zu bewältigen, bedient sich die Kernspintomographie magnetischer Gradienten (Lauterbur, 1973). Durch Verzerrung der Magnetfeldstärken in eine bestimmte Richtung ändern sich in den verschiedenen Abschnitten die zur Resonanz benötigten Larmorfrequenzen, so dass ein HF-Puls gezielt die einzelnen Schichten mit gleicher Feldstärke bzw. Larmorfrequenz anregen kann. Die Dicke einer Schicht kann durch die Bandbreite des HF-Pulses bestimmt werden (Dössel, 1999). Mittels hintereinander geschalteter Gradienten in x-, y- und z-Richtung kann das gesamte Volumen des Objektes abgetastet und die einzelnen Voxel lokalisiert werden (Lai and Lauterbur, 1981). Durch Nutzung des *Schichtselektionsgradienten* sowie der *Phasen- und Frequenzkodierung* entstehen räumlich und zeitlich komplex überlagerte MR-Signale, die von den Spulen des Topographen aufgezeichnet und dann zu einer Rohdatenmatrix zusammengesetzt werden (Dössel, 1999). Dieser Datensatz beschreibt den *k-Raum* (Dössel, 1999), aus dem mit Hilfe der *Fourier-Transformation* (Ernst, 1966; Kumar et al., 1975), einem anspruchsvollem mathematischen Rechenverfahren, ein Bilddatensatz errechnet wird. Die Zeit, die der Scanner zur Akquirierung eines Volumensatzes benötigt, wird als *Repetitionszeit (TR-Zeit)* bezeichnet (Dössel, 1999).

Sowohl die TR als auch die TE können vom Untersucher modifiziert werden und stellen die wichtigsten Parameter zur Kontraststeuerung einer Spinecho-Sequenz dar. Durch Variation von TR und TE-Zeit können auf Grund der unterschiedlich

raschen Quer- bzw. Längsrelaxation bevorzugt T1 (TR kurz, TE kurz), T2 (TR lang, TE lang) oder sogenannte Protonen-gewichtete Bilder (TR lang, TE kurz) dargestellt werden (Bloembergen, 1948; Dössel, 1999).

Entsprechend der unterschiedlichen Relaxationseigenschaften von Fetten und Flüssigkeiten verhalten sich Gewebe in den verschiedenen Wichtungen gegenseitig. Flüssigkeiten besitzen eine lange T2-Relaxationszeit und erscheinen im T2-gewichteten Bild hell. Im Gegensatz dazu stellen sich in der T1-Wichtung Fette hell dar (Dössel, 1999).

1.3.5 Funktionelle Bildgebung

Zur Darstellung der Gehirnaktivität mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) wird die sogenannte EPI-Bildgebungstechnik (Echoplanar Imagining) genutzt (Mansfield, 1977). Dieses sehr schnelle Einzelschuss-Verfahren (single shot) basiert auf dem schnellen Abfall des T2*-Signals und ermöglicht die Messung von Diffusion und Hirnperfusion. Aktivitätssteigerungen in Hirnarealen können mit Hilfe des Blood-Oxygen-Level-Deependent Effekts (BOLD-Effekt) indirekt nachgewiesen (Ogawa et al., 1990), dem die Zusammenhänge von neuronaler Aktivität, Stoffwechsel und lokaler Blutperfusion im menschlichen Gehirn zu Grunde liegen (Logothetis and Pfeuffer, 2004). Physiologischerweise deckt das Gehirn seinen Energiebedarf mit Glucose. Da Glucose in der Regel oxidativ abgebaut wird, kann der lokale Sauerstoffverbrauch als Maß für neuronale Aktivität herangezogen werden (Sokoloff, 1981). Bei Neuronenaktivität steigt mit dem Verbrauch von Glucose auch der Sauerstoffbedarf der Zellen. Da der Transport des Sauerstoffs über im Blut gelöstes Hämoglobin erfolgt (Hb), steigt in einem aktiven Hirnareal der lokale Blutfluss (regional cerebral bloodflow = rCBF) stark an. Dabei steigert sich die regionale Durchblutung überproportional, so dass auch die Sauerstoffversorgung überproportional ansteigt (Fox et al., 1988). Als Folge ist paradoxerweise eine Zunahme an oxygeniertem Hämoglobin statt einer Abnahme zu verzeichnen. Diese metabolisch gesteuerte Zunahme des Blutflusses setzt üblicherweise mit einer Verzögerung von etwa zwei Sekunden ein und erreicht nach etwa 5-6 Sekunden ihr Maximum, um dann wieder abzufallen. Der Verlauf dieser Durchblutungsänderungen wird durch die sogenannte hämodynamische Antwortfunktion beschrieben (haemodynamic response function = HRF) (Friston, 1994).

Entscheidend für die Bildgebung ist die Tatsache, dass die Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin in diesem Molekül veränderte magnetische Eigenschaften induziert (Ogawa and Lee, 1990). Während die desoxygenierte Form von Hb paramagnetische Eigenschaften hat und Inhomogenitäten in einem Magnetfeld erzeugt, besitzt die oxygenierte Form diamagnetische Eigenschaften. Diese üben nur wenig Einfluss auf das lokale Magnetfeld aus. Eine erhöhte Desoxy-Hb Konzentration führt zu einer Abschwächung der Bildintensität in den T2*-Aufnahmen einhergehen (Schneider, 2006). Im Umkehrschluss bewirkt eine stoffwechselbedingte Erhöhung der Oxy-Hb-Konzentration eine Signalintensivierung. Da exzitatorische und inhibitorische Nervenzellaktivität gleichermaßen zu einem erhöhten Metabolismus führt, bleibt zu berücksichtigen, dass mit dieser Methode keine qualitative Aussage über die Art der Erregung gemacht werden kann, sondern nur über die Aktivität von Nervenzellen generell (Schneider, 2006).

Die funktionelle Magnetresonanztomographie stellt eine sehr elegante Methode zu nicht-invasiven Untersuchung der neuronale Aktivität dar. Im Vergleich zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeichnet sie sich durch ein höheres räumliches und zeitliches Auflösungsvermögen aus.

1.4 Motivation und Zielsetzung

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass Migränepatienten bei der wiederholten Reizung der verschiedenen Sinnesmodalitäten mittels evozierter Potentiale ein Habituationsdefizit aufweisen und auch in einigen bildgebenden Arbeiten zeigten sich damit vereinbare Ergebnisse (Coppola et al., 2008). In keiner Studie ist es bisher gelungen, die zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen mit bildgebenden Verfahren darzustellen. Nahezu all diese Studien beschränkten sich auf einzelne, relativ kurze Untersuchungseinheiten. Basierend auf der Überlegung, dass regelmäßig wiederkehrende Schmerz- oder Beeinträchtigungszustände über mehrere Tage hinweg am ehesten den pathophysiologischen Chronifizierungsprozessen einer Erkrankung wie Migräne entsprechen (Stankewitz and May, 2009), stellt sich die Frage ob ein Habituationsdefizit bei Migränikern auch während wiederholter Reizung über einen längeren Zeitraum besteht.

Bingel et. al (2007) konnten zeigen, dass eine repetitive Hitzeschmerzreizung über acht Tage hinweg bei gesunden Probanden zu einer kontinuierlichen Abnahme der Schmerzwahrnehmung sowie zu einem signifikanten Anstieg der Schmerzschwellen führte. Anlehnend an diese behavioral messbare Habituation auf den Schmerzreiz konnte mittels funktioneller Bildgebung (fMRT) eine Abnahme der BOLD-Antwort in klassischen Schmerzarealen gezeigt werden. Darüber hinaus konnte ein signifikanter Anstieg der Aktivierungen in antinozizeptiven Arealen wie dem rostralen (rACC) und insbesondere dem subgenualen anterioren Cingulum (sgACC) und dem PAG gezeigt werden. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass Habituation auf Schmerz mit einer erhöhten Aktivität in antinozizeptiven Arealen einhergeht.

Daran knüpft das Konzept der vorliegenden Studie an. Es wurde geplant, die trigeminale Schmerzwahrnehmung von Migränikern und Gesunden über einen Zeitraum von acht aufeinander folgenden Tagen und einer follow-up Messung nach 90 Tagen mit einander zu vergleichen. Am ersten, achten und 90. Tag sollten die Patienten während einer funktionellen Magnetresonanztomographie-Messung (fMRT) einer randomisierten Abfolge von 15 standardisierten trigeminalen nozizeptiven Reizen (gasförmiges Ammoniak (Stankewitz et al., 2009)) sowie 15 reizfreien Luftstößen als Kontrollbedingung ausgesetzt werden. Das Ziel der Stimulationsmethode sollte es sein, bei den Probanden eine tolerierbare, unschädliche und doch effektive trigeminale Schmerzreaktion während des Experimentes hervorzurufen und gleichzeitig die kortikale Verarbeitung mittels funktioneller Bildgebung zu messen.

An den Tagen 2-7 umfasste das randomisierte Paradigma 25 Kontrollbedingungen und 25 trigemino-nozizeptive Stimuli. Die Teilnehmer wurden instruiert, bei jeder Stimulation die Schmerzstärke einzuschätzen. Basierend auf der aktuellen wissenschaftlichen Literatur, wurden folgende **Hypothesen** formuliert:

1. **Longitudinaler Vergleich der behavioralen Antwort auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation:** Die behavioralen Intensitätsratings zeigen in der Gruppe der Kontrollprobanden eine stetige Abnahme (Habituation) während diese in der Gruppe der Migränepatienten unverändert bleibt (Habituationsdefizit) bzw. ansteigen (Sensitisierung).

2. **BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag:** Die nasal applizierten Schmerzstimuli führen in beiden Gruppen zu einer Aktivierung der schmerzverarbeitenden kortikalen Netzwerke.

3. **Longitudinaler Vergleich der BOLD-Antworten auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation:** Als funktionelles Korrelat des behavioralen Habitationsverhaltens der gesunden Kontrollen (Abnahme der Intensitätsratings) steigt die Aktivität in antinozizeptiven Hirnarealen signifikant über die Stimulationstage hinweg an. Die Hirnaktivität in sensorisch-deskriptiven und emotional-evaluierenden Gehirnarealen während der Stimulationstage sinkt. In der Gruppe der Migränepatienten wird, sofern ein Habitationsdefizit über die Zeit vorliegt, einen Aktivitätsabfall in antinozizeptiven Hirnarealen bei gleichzeitigem Anstieg in sensorisch und emotional verarbeitenden Hirnarealen erwartet.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt nahmen fünfundvierzig Probanden bzw. Patienten an den Experimenten teil. Von diesen fünfundvierzig wurden fünfzehn Migräniker mit und ohne Aura sowie fünfzehn gesunde Probanden in die endgültige Analyse eingeschlossen.

Fünfzehn von fünfundvierzig mussten auf Grund der folgenden zuvor festgelegten Ausschlusskriterien von der Datenauswertung ausgeschlossen werden (Siehe auch Abb. 2.1 – Stichprobenzusammensetzung):

- Widerspruch zu den Diagnosekriterien einer Migräne nach IHS-Kriterien (IHS, 2004)
- zu niedriges Schmerzrating (siehe unten)
- technische Scannerdefekte
- Abbruch der Messreihe durch den Probanden
- Starke, ruckartige Kopfbewegungen während der fMRT-Messungen (Cut-off: Translation in x / y / z - Richtung >3 mm; Rotation >3°).

Weitere Ausschlusskriterien waren jede relevante Form einer neurologischen, internistischen oder psychiatrischen Erkrankung. Chronische Schmerzerkrankungen oder Schmerzzustände (Insbesondere primäre / sekundäre Kopfschmerzsyndrome bei Gesunden) wurden im Vorfeld der Untersuchung ausgeschlossen. Die Teilnahme während Schwangerschaft, Stillzeit, mit Klaustrophobie oder Alter <18 / >55 Jahre war nicht erlaubt.

Die demographischen und klinischen Details sind in Abschnitt 2.1.1 (Gesunde Probanden) bzw. 2.1.2 (Patienten mit Migräne) sowie in Tabelle 2.1 / 2.2 dargestellt.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer mit einem positiven Votum bedacht. Teilnehmer wurden am Uniklinikum Eppendorfs (UKE) über die Probandendatenbank des Instituts für Neurowissenschaften (Prof. Dr. med. C. Büchel), sowie über die Kopfschmerzambulanz der Abteilung für Neurologie (Lei-

tung: Prof. Dr. med. Arne May) rekrutiert. Einige Patienten wurden online über ein Portal für klinischen Studien gewonnen (www.clinlife.de; Clariness-GmbH; CiM - Centrum für innovative Medizin, Falkenried 88-E, 20251 Hamburg). Jeder Teilnehmer erhielt für die insgesamt neuntägige Studienteilnahme eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 160 Euro.

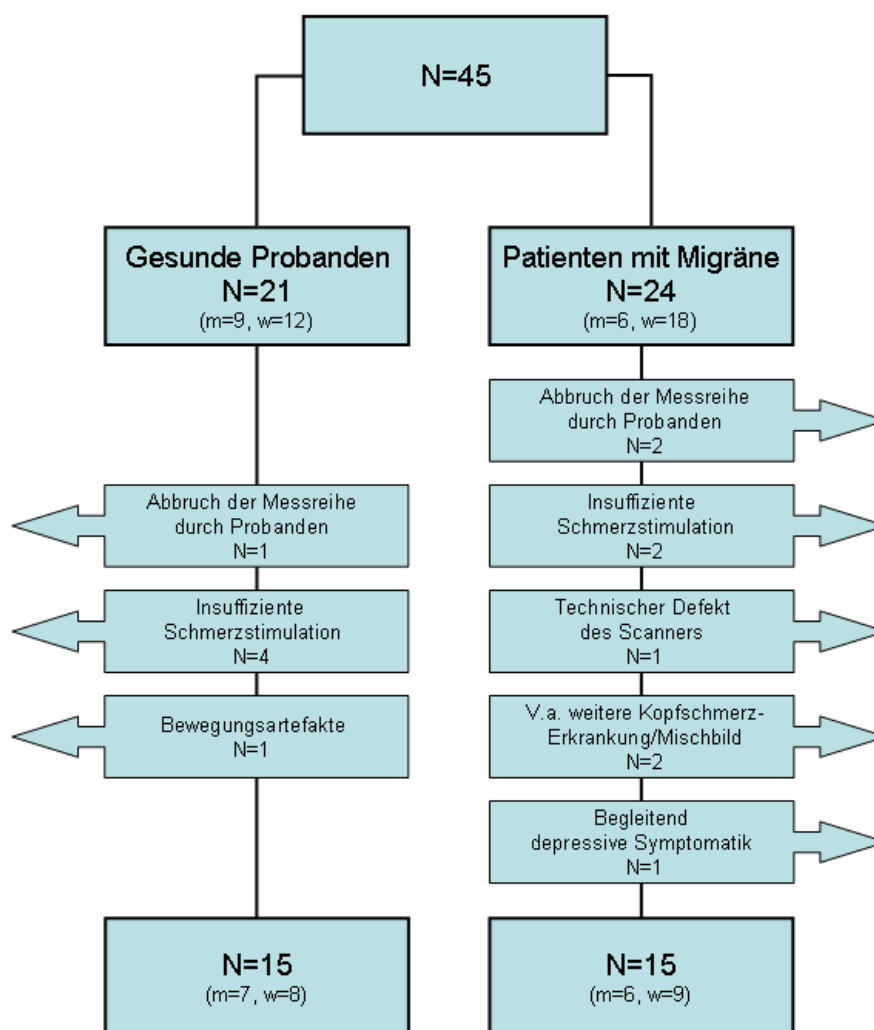


Abbildung 2.1 – Stichprobenszusammensetzung: Das Flussdiagramm stellt die Zahl der ursprünglich rekrutierten Probanden (n gesamt $(45) = n$ Gesund $(21) + n$ Migräne (24)), die Gründe für den Ausschluss, sowie die Zahl der endgültig in die Analyse aufgenommenen Teilnehmer dar (Gesunde $n=15$; Migräniker $n=15$).

Jeder Proband / Patient erklärte sich nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch zur freiwilligen Teilnahme an den Schmerzexperimenten bereit und unterzeichnete eine schriftliche Einwilligungserklärung. Die genauen zeitlichen und inhaltlichen Abläufe wurden dargestellt sowie die Möglichkeit, das Experiment jeder-

zeit unbegründet abubrechen. Unmittelbar vor dem Zutritt zum Tomographen wurde sichergestellt, dass sich keine metallischen Gegenstände in oder an den Teilnehmern befanden. Bei jedem Probanden wurde in einem einmaligen Probelauf die ausreichende und zugleich tolerierbare subjektive Schmerzwahrnehmung durch den Stimulus getestet (siehe Abschnitt 2.3.1). Im Analyseprozess wurden Probanden ausgeschlossen, die am ersten Stimulationstag ein durchschnittliches Schmerzrating $\leq 3,5$ angaben.

2.1.1 Gesunde Probanden

Es wurden 15 gesunden Probanden ($n = 8$ weibliche) mit einem Altersdurchschnitt von 28,8 (SD = 7,73; zwischen 21 – 48 Jahren) eingeschlossen (Siehe Tabelle 2.1). Alle Probanden stimmten mit den oben beschriebenen Einschlusskriterien überein.

Tabelle 2.1 – Gesunde Probanden: Charakterisierung der eingeschlossenen gesunden Probanden: (m = männlich / w = weiblich)

Gesunde Probanden:					
<i>Nr.</i>	<i>Geschlecht:</i>	<i>Alter:</i>	<i>Migräne:</i>	<i>sonstige chronische Schmerzkrankungen:</i>	<i>regelmäßige Medikamenteneinnahme:</i>
1.	<i>m</i>	26	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
2.	<i>m</i>	31	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
3.	<i>m</i>	24	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
4.	<i>m</i>	21	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
5.	<i>w</i>	23	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
6.	<i>w</i>	28	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
7.	<i>w</i>	32	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
8.	<i>w</i>	29	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
9.	<i>m</i>	25	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
10.	<i>w</i>	24	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
11.	<i>m</i>	24	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
12.	<i>w</i>	23	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
13.	<i>m</i>	30	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
14.	<i>w</i>	44	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
15.	<i>w</i>	48	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
Mittleres Alter:		28,8			
Standardabw.:		7,73			

2.1.2 Patienten mit Migräne

Es wurden 15 Patienten nach den diagnostischen Kriterien der IHS für Migräne mit oder ohne Aura eingeschlossen (ICD10 - G43; Internationale Headache Society (IHS), ICHD II Diagnose: IHS 1.1 / 1.2.1, siehe Abschnitt 1.1). Das durchschnittliche Alter betrug 32,13 Jahre (zwischen 22 – 53 Jahren). Die Häufigkeit der Migräneattacken variierte zwischen einer bis maximal 6 Attacken / Monat. Sechs von 15 Probanden litten unter Migräne mit Aura, die Übrigen konnten über keine neurologischen Reiz- oder Ausfallsymptome berichten (Siehe Tabelle 2.2). Keiner der Patienten litt unter chronischer Migräne (>15 Kopfschmerztage / Monat) oder nahm zum Zeitpunkt der Studie eine medikamentöse Attackenprophylaxe ein. Alle Attacken in einem Zeitraum von 72 Stunden vor und nach dem Experiment wurden aufgezeichnet. Aus ethischen Gründen war es den Migränepatienten im Falle einer Attacke während der Messreihe vorbehalten, bis zu acht Stunden vor der Messung ein Schmerzmittel (z.B. ASS, Ibuprofen) einzunehmen.

Tabelle 2.2 – Übersicht Migränepatienten: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten mit Geschlecht (m = männlich / w = weiblich), Alter, Attackenhäufigkeit pro Monat, der Seite des Kopfschmerzes, der üblichen Attackenstärke (Intensität auf der NRS) und Angaben zur Aura (visuell / sensibel / dysphasisch).

Migräne Patienten:						
<i>Nr.:</i>	<i>Geschlecht:</i>	<i>Alter:</i>	<i>Attacken / Monat</i>	<i>Kopfschmerzseite:</i>	<i>Intensität:</i>	<i>Aura:</i>
1.	w	42	2-3x	unilateral li./re.	10	visuell
2.	m	30	3x	unilateral re.	6	-
3.	m	22	3-5x	unilateral li.	6	-
4.	m	40	<1x	bilateral	4	visuell
5.	w	45	2x	unilateral li./re.	9	-
6.	w	24	1x	unilateral li./re.	7	visuell
7.	w	24	3-6x	unilateral re.	7	-
8.	w	27	1x	unilateral li./re.	7	-
9.	m	25	2x	unilateral li./re.	8	visuell / sensibel
10.	w	25	2x	unilateral li.	7	-
11.	m	26	3-4x	unilateral re.	7	-
12.	w	24	2x	bilateral	8	-
13.	m	53	4x	bilateral	8	-
14.	w	44	2x	unilateral li./re.	7	sensibel
15.	w	39	3-4x	bilateral	6	visuell / sensibel / dysphasisch
Mittlers Alter:		32,13				
Standardabw.:		9,95				

2.2 Stimulationsmethode

Die intranasale Applikation von gasförmigem Ammoniak als Methode zur Schmerzstimulation bringt einige entscheidende Vorteile mit sich. Im Gegensatz zur Verabreichung von Hitzereizen mit einer Thermode, zeichnet sich dieser Ansatz durch eine sehr geringe taktile Komponente aus. Zudem besteht nicht – wie bei Nutzung eines Laserreizes – die Gefahr einer ernsthaften Verletzung der Augen (z. B. bei Verrutschen eines Lasers im Scanner). Als Alternative bietet sich die intranasale Applikation von CO₂ als Schmerzreiz an. Die Interpretation der fMRT mit dieser Stimulation sollte jedoch wegen der Möglichkeit eines reaktiv gesteigerten globalen Blutflusses bei CO₂-Gabe (und damit verbundene Artefakte) nur unter Vorbehalt erfolgen. Durch die intranasale Applikation von gasförmigem Ammoniak (NH₃) ist eine unbedenkliche Reizung der trigeminalen Nervenendigungen der Nasenschleimhaut möglich (Hummel et al., 2005; McKeegan, 2004). In der vorliegenden Studie wurden die rezeptiven Felder der ersten beiden Äste des trigeminalen Nerven (V1 und V2) mit einem Olfaktometer stimuliert (Stankewitz et al., 2009). Dieser Reiz löste bei den teilnehmenden Probanden eine kurzzeitig stechende Schmerzempfindung aus. Als Kontrollbedingung wurde ein geruchloser Luftstoß genutzt. Gleichzeitig wurden die zentralnervösen Vorgänge unter fMRT-Kontrolle beobachtet.

Der genutzte Olfaktometer (siehe Abb. 2.2) setzt sich aus einem luftdichten Teflon-Schlauchsystem (Polytetrafluoroethylen, PTFE) zusammen, in dem zwei parallele Schlaucharme hinter eine konstante Druckluftquelle von 6 kPa (= 60mbar) geschaltet sind. Jeder dieser Arme ist mit einer hermetisch abgedichteten Gaswaschflasche verbunden. Während eine der beiden Flaschen mit 25 ml einer 4,3%-igen Ammoniak-Lösung (Hersteller: Klinikumsapotheke des UKE) befüllt wurde, enthielt der zweite Behälter reizlose Luft. Über magnetisch gesteuerte Ventile kann der Ausstrom von entweder verdampfender Ammoniak-Lösung oder reizfreier Luft aus je einem der beiden Arme kontrolliert werden. Mit Hilfe eines Stimulations-Programms (Presentation®; <http://www.neurobs.com>, Version 13.0) wurden elektronische Induktoren angesteuert, die über den wechselnden Öffnungszustand von Ventilen zwischen Flaschen und Schläuchen entschieden. Über einen dünnen Schlauch (8m Länge und 4mm innerer Durchmesser) gelangt der Stimulus aus

dem Olfaktometer (NH_3 / Luft) durch eine Schleuse vom Kontrollraum in den Scanner. Ein am Ende des Schlauches anzusteckendes Nasenstück wurde mit einem entsprechenden Pflaster im jeweils linken Nasenloch der Probanden befestigt. Abbildung 2.2 zeigt den technischen Aufbau des Olfaktometers.

Während des Experimentes wurden die Probanden gebeten, ruhig durch den Mund ein und aus zu atmen, um Konzentrationsfluktuationen durch den respiratorischen Luftstrom zu vermeiden. Im randomisierten Wechsel wurden die Stimulationsbedingungen Ammoniak und Luft präsentiert (Die genauen Ansteuerungszeiten der Ventile sind im Abschnitt 2.3.2). Zu den Stimulationszeitpunkten konnte am Schlauchende stabile Ammoniakkonzentrationen von 2,5% gemessen werden (Stankewitz et al., 2009). Die konstanten Luftdrücke, die gleichbleibende Ammoniak-Konzentration und die präzise elektronische Ansteuerung der Ventile gewährleisteten das zuverlässige Verabreichen des Stimulus während des gesamten Experimentes (Stankewitz et al., 2009).

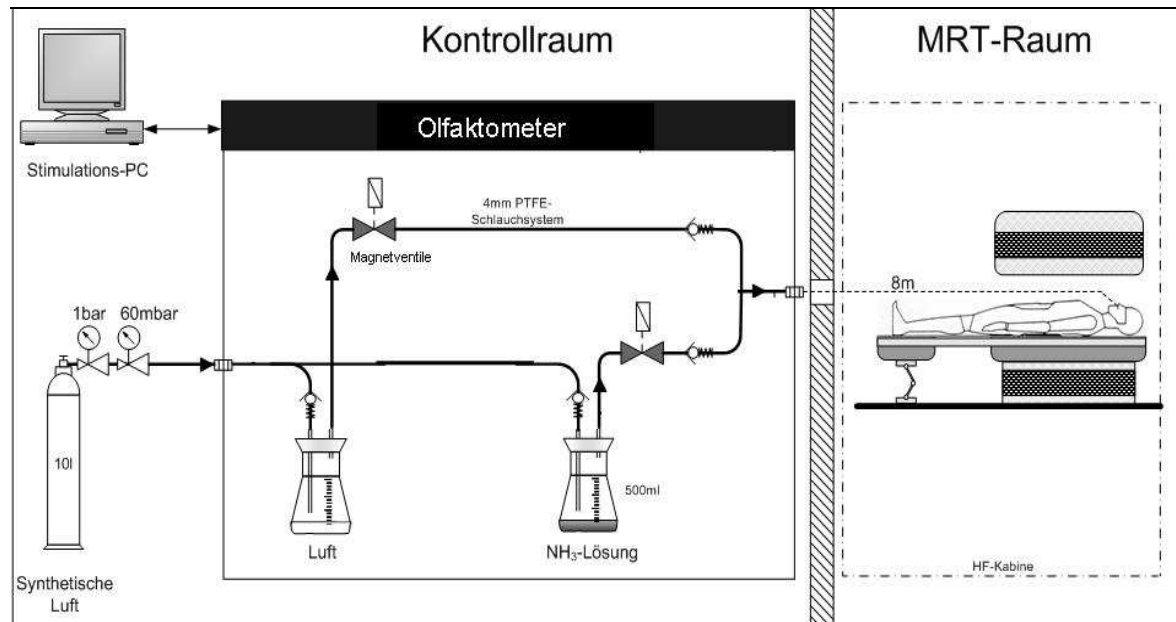


Abbildung 2.2 – Aufbau des Olfaktometers: Der Olfaktometer besteht aus einem Teflonschlauchsystem (PTFE) mit elektrisch geregelten Magnetventilen, die über einen Stimulus-PC im Kontrollraum gesteuert werden. Den im MRT liegenden Probanden werden im Wechsel die Stimulationsbedingungen NH_3 (Schmerz) bzw. Luft intranasal an den rezeptiven Feldern des N.V (Trigeminus) präsentiert (modifiziert nach (Stankewitz et al., 2009)).

2.3 Der Versuchsaufbau

2.3.1 Das Studiendesign

Abbildung 2.3 zeigt den Aufbau der Studie. Das Experiment umfasste einen Zeitraum von acht aufeinander folgenden Tagen, sowie eine follow-up Messung ca. 90 Tage nach Beginn der Messreihe. Während des ersten, achten und 90. Tages wurden die Probanden / Patienten während der funktionellen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie einer randomisierten Abfolge von 15 trigeminalen nozizeptiven Reizen (Ammoniak) sowie als Kontrollbedingung 15 reizfreien Luftstößen ausgesetzt. An den Tagen zwei bis sieben wurden ausschließlich Verhaltensdaten außerhalb des Scanners erhoben. Jede Session umfasste 25 Kontroll- und 25 trigemino-nozizeptive Stimuli in zufälliger Reihenfolge.



Abbildung 2.3 – Studiendesign: Die Probanden durchliefen ein achttägiges Experiment sowie eine weitere Kontrollmessung nach ca. 90 Tagen. An den Tagen eins, acht und 90 wurden sie im fMRT 15mal der Bedingung Ammoniak und 15mal reizfreier Luft ausgesetzt. An Tag 2-7 wurden außerhalb des Scanners ausschließlich behaviorale Daten mit je 25x Ammoniak bzw. Luft erhoben.

Vor dem Beginn des fMRT-Experimentes wurden die Teilnehmer in den genauen Ablauf des Paradigma eingewiesen. Am ersten Tag wurden alle Probanden in einer Trainingseinheit außerhalb des Scanners gebeten, den Stimulationsschlauch in ihr linkes Nasenloch einzulegen. Einmalig wurde (außerhalb des Scanners) die Tolerierbarkeit der Schmerzstimulation (Ammoniak) getestet. Um eine ausreichende Stimulation der zentralen Schmerzverarbeitung während der funktionellen Messungen zu gewährleisten, war die Angabe einer Stimulusintensität von mindestens vier Punkten auf einer Numerischen-Rating-Skala (NRS) Voraussetzung für die Teilnahme am Experiment (0 = keine Empfindung; 10 = maximal vorstellbare Schmerzintensität). Die Bedienung der entsprechenden Buttonbox wurde erklärt. Die Probanden konnten der subjektiv

empfundene Reizintensität mittels Daumen und Zeigefinger ein Zahlenwert zwischen 0 und 10 auf der NRS zuweisen und diesen mit Hilfe des Mittelfingers elektronisch eingeloggt.

2.3.2 Das Stimulationsparadigma

Der exakte zeitliche Ablauf des Experimentes wurde über Stimulationscomputer gesteuert. Auf Basis von Presentation® (<http://www.neurobs.com> Version 13.0) wurde ein Paradigma (siehe Abb. 2.4) programmiert, das die Abstimmung von Olfaktometer und fMRT-Messung gewährleistete. Im Scanner beinhaltete das Paradigma 30 Stimulationsintervalle (15x Ammoniak und 15x Luft). Zu Beginn jedes Intervalls durchliefen die Probanden einen Aufmerksamkeits-test. Auf einem Bildschirm wurde ein rotes Fixationskreuz präsentiert. Nach dem Ablauf einer „gejitterten“ Zeit von 8-10s (Varianz der Dauer) wechselte das Kreuz von rot auf gelb und die Teilnehmer waren angewiesen einmalig die Buttonbox zu betätigen. Daraufhin verschwand das Fixationskreuz und der Bildschirm wurde schwarz.

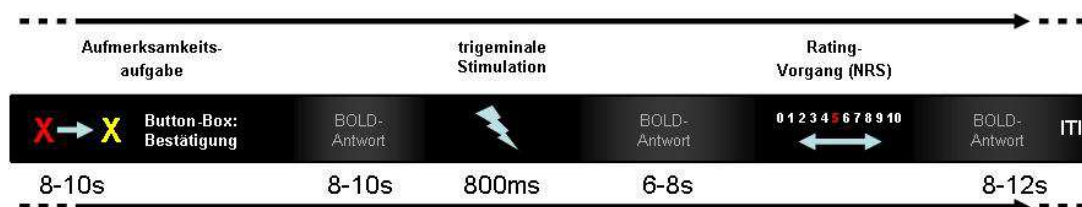


Abbildung 2.4 – Schmerzparadigma im Scanner: Jedes der 30 Stimulationsintervalle (15mal NH³ / 15mal Luft) besteht aus einer Aufmerksamkeits-Kontrolle, der trigeminalen Stimulation und dem Ratingvorgang: Zu Beginn ist der Proband angewiesen die Buttonbox zu betätigen, sobald das rote Kreuz auf „gelb“ wechselt. Nach einer gejitterten Zeitverzögerung wird in randomisierter Reihenfolge eine der beiden Bedingungen verabreicht. Im Anschluss soll mit Hilfe der Buttonbox die Reizintensität auf einer Numerischen-Rating-Skala (NRS) eingeschätzt werden. Danach folgt ein „gejittertes“ Interstimulusintervall (ITI).

Nach weiteren 8-10s wurden die Probanden für die Dauer von etwa einer Sekunde einem der beiden trigeminalen Stimuli (NH³ oder Luft) ausgesetzt. Jede Bedingung wurde im Scanner 15mal in randomisierter Reihenfolge verabreicht. Die elektrisch getriggerte Magnetventile wurden für 800 ms geöffnet und einer der beiden Stimulationsbedingungen wurde in das Schlauchsystem abgegeben. Nach dem Ablauf von etwa vier Sekunden erreichten die Reize die Nase der Probanden und

lösten im Fall von Ammoniak einen Schmerzreiz aus, dessen Dauer ein Sekunde nicht überschritt. Im Anschluss wurde der Olfaktometer für drei Sekunden mit reizfreier Luft gespült. Sechs bis acht Sekunden später wurde die NRS von null bis 10 (0 = keine Empfindung; 10 = maximal vorstellbare Schmerzintensität) eingeblendet, auf der die subjektive Reizwahrnehmung eingeschätzt werden sollte. Ein NRS-Wert von vier wurde als Orientierungspunkt für die subjektive Schmerzschwelle vorgegeben (Stankewitz et al., 2009).

An den Tagen zwei bis sieben wurden die Reize 25mal präsentiert und die Messungen erfolgten außerhalb des Scanners in einem Nebenraum. Es wurde auf die Bildschirmpräsentation sowie die Buttenbox verzichtet. Die Bewertungen der 50 Durchläufe (25x Ammoniak / 25x Luft) wurden von den Probanden mündlich übermittelt. Die Eingabe der Schmerzratings wurde von der Studienleitung übernommen. Alle Onsets wurde mit genauer Zuordnung zu den jeweiligen Ereigniszeitpunkten (Onsets) in einer Presentation®-Logfile gespeichert und zur Auswertung ausgelesen.

2.4 Analyse der behaviorale Daten

Die behavioralen Daten (psychophysikalische Schmerzbewertung) wurden aus den Logfiles extrahiert und mit Hilfe von Microsoft® Office Excel 2003 und „Statistical Program for Social Sciences“ (SPSS; Version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Für beide Stichproben wurden Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes ($M \pm SEM$) der Schmerzratings an den jeweiligen Messtage errechnet.

An den Tagen eins, acht und 90 (fMRT-Messungen) wurden die beiden Kollektive mit Hilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen auf Zeit und Gruppeneffekte sowie deren Interaktion untersucht. Die drei Messzeitpunkte (1. / 8. / 90. Tag) wurden als Innersubjektfaktor (Zeit) festgelegt, während der Zwischensubjektfaktor (Gruppe) die Stichprobe in gesunde Probanden ($n = 15$) und Patienten mit Migräne ($n = 15$) unterteilte. Um festzustellen, ob sich die Ratingverläufe in der ANOVA zwischen dem ersten und achten oder dem ersten und 90.

veränderten, wurden ALM-Kontraste (Allgemeinen Linearen Modell) aufgestellt und die einzelnen Messtage einander gegenübergestellt.

Der Verlauf der Ratings zwischen den Tagen eins bis acht wurde in einer linearen Regressionsanalyse auf Signifikanz überprüft. Darüber hinaus wurden die Verläufe der Schmerzratings innerhalb der einzelnen Messtage auf Regression untersucht. Bei der Analyse der behavioralen Daten diente ein p-Wert $< 0,05$ als Schwelle für statistische Signifikanz.

2.5 fMRT-Daten



Abbildung 2.5 – Scanner: 3T-MRT des Institutes für systemische Neurowissenschaften, am UKE Hamburg (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Jürgen Finsterbusch).

2.5.1 Bild-Akquisition

Die Erhebung der MRT-Daten wurde mit Hilfe eines drei Tesla MRT (Siemens-Trio; Siemens, München, Germany, siehe Abbildung 2.5) und einer standardmäßigen 12-Kanal Kopfspule unternommen. Für die funktionellen

Messungen wurden die folgenden Parameter genutzt: Es wurden 42 axiale Schichten (Slices) mit je 3mm Dicke gemessen, Schichtabstand (gap) = 1mm, die Voxelgröße entsprach $3 \times 3 \times 3 \text{mm}^3$, Kippwinkel = 80° , TE = 30ms (time to echo), TR = 2,62s (repetition time), Beobachtungsfeld (field of view) = $192 \times 192 \times 192 \text{mm}^3$. Zusätzlich wurden mittels einer MPRAGE-Sequenz hochaufgelöste T1-gewichtete strukturelle Aufnahmen gewonnen (Voxelgröße = $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$).

2.5.2 Verarbeitung und statistische Analyse der fMRT-Daten

Zur Verarbeitung und Auswertung der funktionellen Kernspinaufnahmen wurde Statistical Parametric Mapping (SPM5; Wellcome Department for Imaging Neuroscience, London, UK) auf Basis des mathematischen Matrizenprogramm Matlab verwendet (Version 7.5; The MathWorks Inc.).

Vor dem Beginn der ersten Verarbeitungsschritte, wurden die ersten fünf der funktionellen Aufnahmen verworfen (Dummies), um eine ausgeglichene Magnetisierung aller Protonen in der Aufnahme-region zu garantieren. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Experimentlänge, wurde das Bildmaterial um überflüssige fMRT-Aufnahmen gekürzt. Die einzelnen Verarbeitungsschritte sind in Abbildung 2.6 dargestellt.

Zunächst erfolgte die zeitliche Homogenisierung (**Slice-Timing**) der jeweiligen Datenvolumen auf den Aufnahmezeitpunkt einer Referenzschicht (42 Bildschichten; Akquisitionszeit / TR = 2,62s; Referenz = mittlere 21. Schicht). Daraufhin wurde die Korrektur von Bewegungsartefakten (**Realignment**) vorgenommen und der Umfang von Rotation und Translation im Bezug auf das erste gewonnene Bildvolumen ermittelt. Im Anschluss wurden die einzelnen Datenvolumen für die Gruppenanalyse vorbereitet. Mit Hilfe des MNI-Templates (Montreal Neurological Institut) wurden die individuellen Datensätze durch Verwendung spezieller Transformationsverfahren auf ein Standardgehirn nach Talairach und Tournoux angepasst (**Normalisierung**) (K.J. Friston, 1995; Talairach and Tournoux, 1988). In einem letzten Vorverarbeitungsschritt wurden die Aufnahmen mit einem Gauß'schen Filter geglättet (**Smoothing**). Durch die Verwendung einer Halbwertsbreite von $10 \times 10 \times 10 \text{mm}^3$ (FWHM = full-width at

half-maximum) wurde zum einen die anatomische Variabilität zwischen den Probanden verringert, zum anderen das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert (Kiebel et al., 1999).

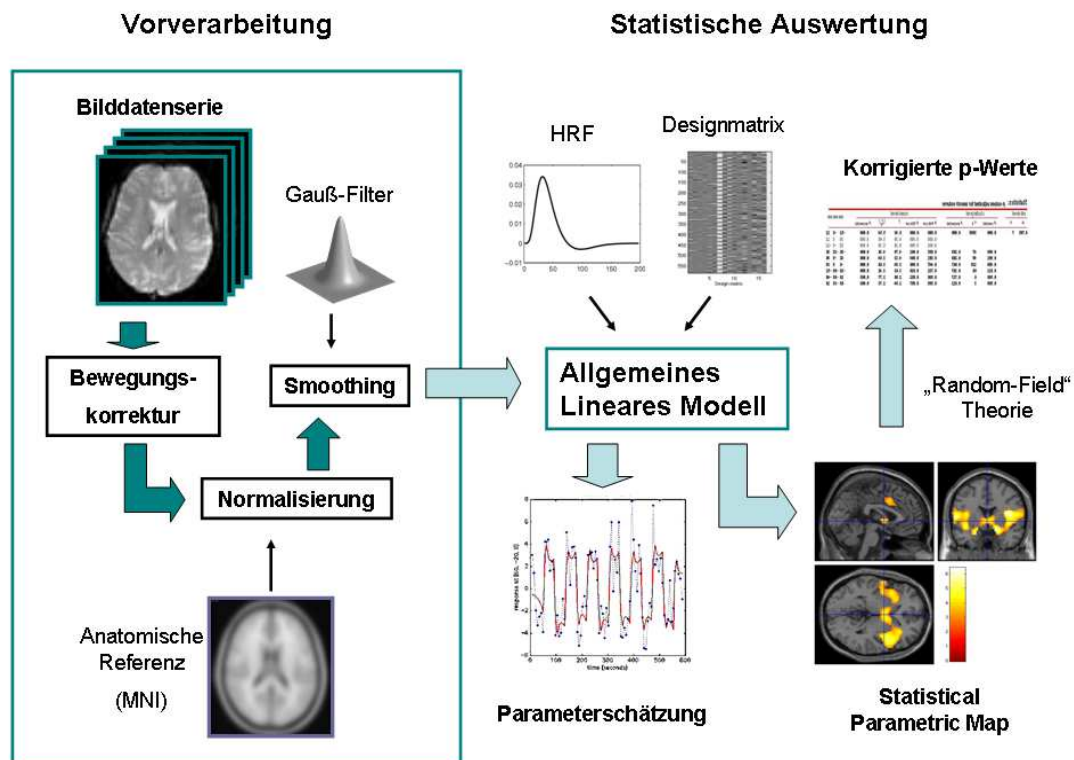


Abbildung 2.6 – Bildverarbeitung: Übersicht über die Verarbeitungsschritte der Bilddaten und deren statistische Analyse (nach (Frackowiak, 2003)).

Die statistische Analyse der individuellen Bilddaten erfolgte zunächst durch den Aufbau einer Auswertungshypothese auf Basis des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) (Friston et al., 1995). Dabei wurden die einzelnen Ereignisse im Experiment durch mathematische Regressoren vertreten und unter Berücksichtigung der in SPM5 implementierten zeitlichen Deviation, an eine hämodynamische Antwortfunktion (canonical-HRF) angepasst. Es wurde eine ereigniskorrelierte Design-Matrix aufgestellt (Event-Related-Design) (Friston et al., 1998; Friston et al., 1998) und darin folgende Regressoren zugewiesen:

- (1) Ammoniak (Schmerz)
- (2) Luft (Kontrollbedingung)
- (3) Aufmerksamkeitstest (Fixationskreuz: „rot“ → „gelb“ → Bestätigung mit Buttonbox)
- (4) Ratingvorgang (Bewertung der Stimulusintensität mit Hilfe der Buttonbox)

(5) Bewegungsparameter (Translation / Rotation um x/y/z-Achse)

Nach Ablauf des Experimentes wurden die jeweiligen Ereigniszeitpunkte (Onsets) aus der Presentation®-Logfile ausgelesen und mit den Bilddaten verrechnet. Während der **First-Level-Analyse** wurde mit Hilfe eines mathematischen Vorhersagemodells (ALM) versucht, die Varianz der Bildinformation möglichst genau durch das Studiendesign zu erklären:

$$y = X_{\text{Ammo}} * \beta_{\text{Ammo}} + X_{\text{Luft}} * \beta_{\text{Luft}} + X_{\text{Aufmerksamkeit}} * \beta_{\text{Aufmerksamkeit}} + X_{\text{Rating}} * \beta_{\text{Rating}} + X_{\text{Bewegung}} * \beta_{\text{Bewegung}} + \epsilon$$

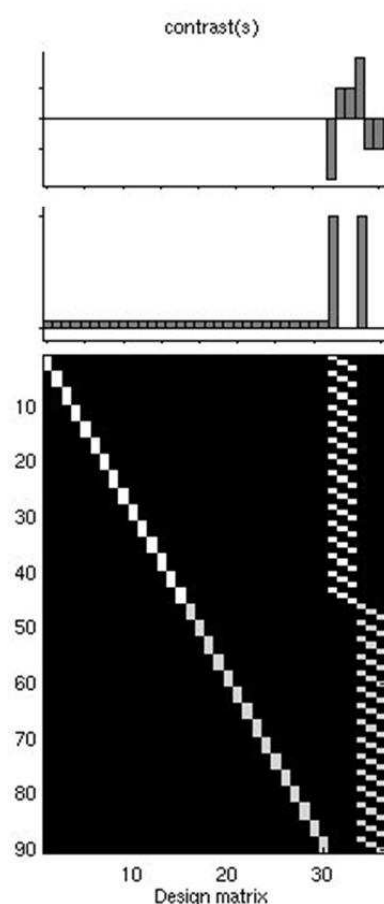
(y = Wert des Voxels; x = Vorhersagewert für ein Ereignis; β = Einflussgröße der Regressoren; ϵ = Fehlerterm)

Mit dem voranstehenden Term wurde die Einflussgröße der einzelnen Regressoren (β -Gewichte) auf die BOLD-Antwort geschätzt und anschließend zu statistischen Analyse verwendet. In einer t-Statistik wurden die β -Gewichte in jedem Voxel berechnet und die Ergebnisse in einer Statistical-Parametric-Map (SPM) zusammengefasst. Die SPM repräsentiert die statistische Einflusswahrscheinlichkeit der verschiedenen Regressoren am BOLD-Signal durch einen gesonderten t-Wert für jeden einzelnen Voxel. Zur Korrektur der Signifikanzschwelle wurde die Anzahl der von einander unabhängigen Volumenelemente (resels = resolution elements) anhand der Theorie der Gauß'schen Felder ermittelt und bei der Analyse berücksichtigt (Random-Field Theory). Im Anschluss daran wurden für jeden der drei fMRT-Messtage (1. / 8. / 90. Tag) lineare Kontraste zwischen den Bedingungen „Ammoniak“ und „Baseline“ aufgestellt, so dass für jeden der 30 Probanden drei funktionelle Aktivierungsbilder (con-Images, für contrast) entstanden. Diese „con-Images“ repräsentierten die subjektive Schmerzverarbeitung der Probanden am jeweiligen Messtag.

Zur Analyse des Gruppeneffektes wurden die individuellen Kontrastbilder (con-Images der Bedingung „Ammoniak gegen Baseline“) in einem **Second-Level-Modell** ausgewertet (Friston et al., 1999).

Die Bilddaten wurden in einem 2 x 3 flexible-factorial-Design zusammengeführt (Glascher J., 2008). In der Designmatrix wurden zwei Gruppen (Migräniker und Gesunde) und drei Bedingungen (1. / 8. / 90. Messtag) erstellt. Es wurde ein Haupteffekt (main effect) für Faktor „subject“ und eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren „group“ und „condition“ festgelegt (Siehe Abbildung 2.7 –

Designmatrix und Kontraste) Die einzelnen Faktoren wurden in SPM folgendermaßen konfiguriert: Faktor „subject“: independence – yes, variance – equal; Faktor „group“: independence – yes, variance – unequal; Faktor „condition“: independence – no, variance – equal (Glascher J., 2008).



Oben – Kontrastmanager: Die verschiedenen Gruppen und Messzeitpunkte werden gewichtet und mit einander verglichen.

Der obere Kontrast beschreibt die *Interaktionsanalyse* der beiden Gruppen. Dieser Kontrast wurde in Anlehnung an die Ergebnisse der behavioralen Ratings erstellt. Ergebnis dieser Analyse sind diejenigen Areale, die bei gesunden Probanden im Verlauf der Messreihe (1. / 8. / 90. Messtag) eine Zunahme zeigen und gleichzeitig bei Patienten abnehmen. (Longitudinaler Vergleich der BOLD-Antworten auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation).

Der zweite Kontrast stellt eine *Conjunction-Analyse* zur Untersuchung des Haupteffektes der Schmerz Wahrnehmung bei Gesunden und Patienten am ersten Messtag dar. Jedes einzelne „subject“ wurde anteilig mitgewichtet. (BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag)

Unten – SPM-Designmatrix: Gruppenanalyse (flexible factorial design) Im linken Anteil werden die dreißig „subjects“ von links nach rechts absteigend als Haupteffekt repräsentiert. Der rechte Anteil spiegelt die Interaktion des Gruppenfaktors mit den drei jeweiligen Messzeitpunkten wider (1. / 8. / 90. Messtag).

Abbildung 2.7 – Designmatrix und Kontrastmanager: Basierend auf der wissenschaftlichen Fragestellung, sowie den Ergebnissen der behavioralen Analysen wurden Interaktions- und Conjunction-Analysen berechnet.

Das Studiendesign setzte eine ausreichende Schmerzstimulation zu Beginn der Messreihe voraus. Zur Darstellung gemeinsamer Schmerznetzwerke („Schmerzmatrix“) wurden die Aktivierungsbilder der beiden Gruppen am ersten Messtag in einer **Conjunction-Analyse** zusammengeführt (Nichols et al., 2005):

- BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag. (siehe Abb. 2.7 - unten)

Von besonderem Interesse war der Effekt des Paradigmas über die Zeit. Um den Unterschied zwischen den beiden Kollektiven im Verlauf der drei fMRT-Messungen darzustellen wurden Interaktionsanalysen gerechnet. Die Kontrastgewichte basierten auf den Ergebnissen der behavioralen Analysen. Die Ratings sanken vom ersten zum achten Tag hin ab und verweilten bis zum Tag 90 etwa auf dem erniedrigten Level. Schlussfolgernd wurde in SPM getestet, welche Areale sich bei Patienten mit Migräne entsprechend diesem Muster verhalten (von Tag eins zu Tag acht abfallen und an Tag 90 unverändert bleiben) und gleichzeitig bei gesunden Probanden eine umgekehrte Tendenz zeigen. Genauso wurde der spiegelbildliche Kontrast gerechnet. Folgende **Interaktionsanalysen** wurden erstellt:

- Longitudinalen Vergleich der BOLD-Antworten auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation:
 - Im Verlauf der Messreihe bei gesunden Probanden ansteigende (antinozizeptive) Aktivierungen mit gleichzeitig abfallendem Trend bei Patienten mit Migräne (siehe Abb. 2.7 - oben).
 - Interaktion mit spiegelbildlichem Effekt (Absteigende Areale bei Gesunden im Gegensatz zu Patienten; nicht gesondert abgebildet).

Die Patienten nahmen an dem Experiment zu den unterschiedlichsten Zeitpunkten vor oder nach einer Migräneattacke teil. Ein akutes Kopfschmerzereignis während der Messungen beeinflusst aller Wahrscheinlichkeit nach die zentrale Schmerzverarbeitung von Patienten mit Migräne. Aus diesem Grund wurde ein gesondertes 2 x 3 flexible-factorial-Design gerechnet (n=9), bei dem all diejenigen die Patienten ausgeschlossen wurden, die während mindestens einer fMRT-Messung unter akuten Kopfschmerzen litten (n=7) (siehe Abschnitt 3.2).

Die statistische Schwelle der Conjunction-Analyse wurde auf einen p-Wert < 0,05 festgelegt und für mehrfache Messwiederholungen FWE-korrigiert (familywise error rate). Da besonderes Interesse an schwierig zu nachzuweisenden subkortikalen Arealen sowie an kleinen Hirnstammstrukturen bestand, wurden die Ergebnisse zwischen der Interaktion ab einem unkorrigierten p-Wert < 0,005 berichtet (Stankewitz et al., 2009).

Als örtliche Referenz der Aktivierungen dienten die standardisierten Repräsentationskarten des „International Consortium for Brain Mapping“ (MNI and ICBM). Zur Identifikation von Strukturen auf Hirnstammebene wurde der Duvernoy-Atlas benutzt (Naidich T, 2009).

Die lokalen Maxima der Interaktionsanalysen wurden mit den „effects of interest“ geplottet, um die Aktivierungsstärken der beiden Gruppen an den drei Messtagen zueinander in Relation zu setzen.

2.6 Fragebögen und Erhebung soziodemographischer Daten

In Kombination zu der ausführlichen Anamnese wurden in einem selbsterstellten Fragebogen die soziodemographischen Daten der Probanden, diagnostische Kriterien zur Abklärung der Kopfschmerzerkrankung, sowie die Voraussetzungen zum Einschluss in die Studie erhoben und dokumentiert (siehe Anhang). Einmalig gaben die Probanden ihre schriftliche Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an dem Experiment ab.

3 Ergebnisse

3.1 Behaviorale Daten

3.1.1 Behaviorale Antwort auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation

Die trigemino-nozizeptive Stimulation führte in beiden Gruppen (gesunde Probanden $n = 15$; Patienten mit Migräne $n = 15$) zu einer ausreichend starken Schmerzstimulation. Die durchschnittliche psychophysikalische Schmerzbewertung auf der Numerischen-Rating-Skala (NRS) lag am ersten Messtag bei 5,96 (SEM = 0,37) für gesunde Probanden bzw. bei 5,40 (SEM = 0,32) für Patienten mit Migräne.

Im Verlauf der Messreihe kam es zu einer Abnahme der Schmerzbewertung. Beide Kollektive wiesen in einer ANOVA für mehrfache Messwiederholungen einen signifikanten Effekt des Faktors „Zeit“ auf ($F_{(1,13)} = 15,47$, $p < 0,05$). Im direkten Vergleich konnte kein signifikanter Effekt des Faktors „Gruppe“ festgestellt werden. Des Weiteren bestand kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen „Zeit“ und „Gruppe“, so dass in beiden Stichproben von einer Habituation auf die repetitive trigeminale Schmerzstimulation ausgegangen werden muss (siehe Abb. 3.1(a)). Die im ALM definierten Kontraste belegten eine signifikante Reduktion der Ratings zwischen Tag eins und acht, sowie zwischen Tag eins und Tag 90 ($p < 0,05$).

Abbildung 3.1 (b) stellt die sukzessive Abnahme der Schmerzratings im Verlauf der acht Messtage dar. Eine lineare Regressionsanalyse über alle zusammenhängenden Messtage (eins bis acht), zeigte eine signifikante Abnahme bei gesunden Probanden ($\beta = -0,20$, $p < 0,05$) und Patienten mit Migräne ($\beta = -0,185$, $p < 0,05$). Regressionsanalysen innerhalb der einzelnen Messtage zeigten keine signifikant auf- oder absteigenden Verläufe.

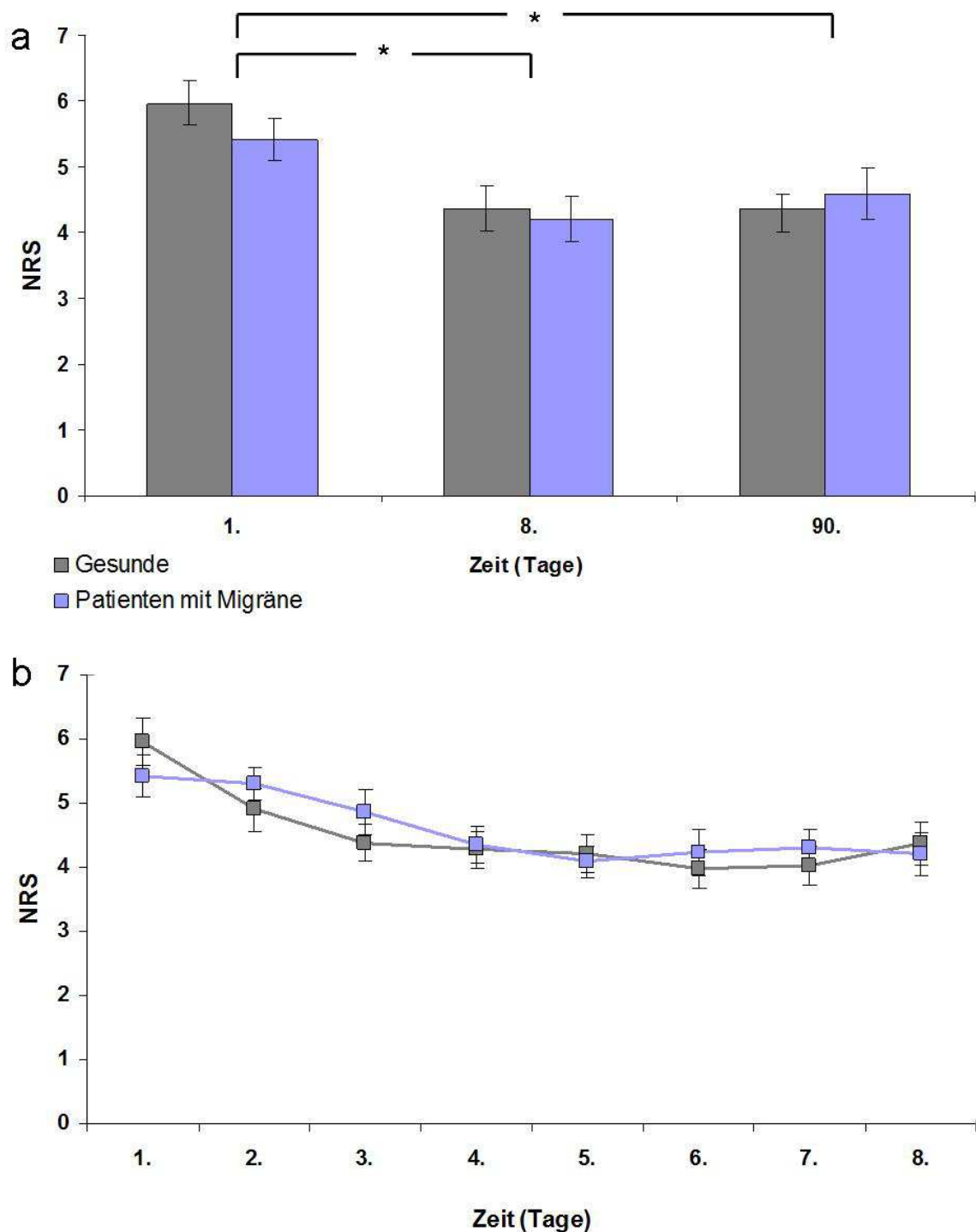


Abbildung 3.1 – Behaviorale Antwort auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation

(a): Mittlere psychophysikalische Schmerzbewertung von gesunden Probanden und Patienten mit Migräne auf der NRS während der fMRT-Messungen an den Messtagen eins, acht und 90. In beiden Gruppen ist ein signifikanter Rückgang der Ratings zu verzeichnen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden (ANOVA für mehrfache Messwiederholungen). Der Fehlerbalken stellt den Standardfehler des Mittelwertes dar (SEM). * $p < 0,05$.

(b): Mittlere Schmerzratings (NRS) im Verlauf der behavioralen Sessions zwischen den Tagen eins und acht. Die Messungen an Tag zwei bis sieben wurden außerhalb des Scanners vorgenommen. In beiden Gruppen sinken die mittleren Ratings schrittweise ab. Der Fehlerbalken stellt den Standardfehler des Mittelwertes dar (SEM). Eine lineare Regressionsanalyse, zeigt eine signifikante Abnahme bei gesunden Probanden ($\beta = -0,20$, $p < 0,05$) und Patienten mit Migräne ($\beta = -0,185$, $p < 0,05$) (Die Regressionsgrade ist nicht abgebildet).

Gesunde Probanden: Die NRS-Ratings der gesunden Probanden sanken über einen Zeitraum von acht aufeinander folgenden Tagen von einem Mittelwert von 5,96 am ersten Tag (SEM = 0,37) auf 4,37 an Tag acht signifikant ab (SEM = 0,34) ($p < 0,05$). Zwischen der durchschnittlichen Bewertung des Schmerzes am achten und neunzigsten Tag (NRS 4,37; SEM = 0,22) stellten sich keinen signifikanten Unterschied dar (siehe Abb. 3.1 (a)).

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Probanden über die acht Folgetage, zeigte sich bei 13 von 15 gesunden Probanden eine abnehmende, bei zwei Probanden eine zunehmende Tendenz der Schmerzbewertung (nicht gesondert abgebildet).

Patienten mit Migräne: Die trigeminale Stimulation wurde am ersten Tag von den Patienten mit einem durchschnittlichen NRS-Wert von 5,40 (SEM = 0,32) bewertet. Zum achten Tag hin sank die mittlere Schmerzbewertung auf einen Wert von 4,20 (SEM = 0,34) ab. Zwischen Tag acht und 90 (NRS = 4,59; SEM = 0,38) stiegen die Ratings leicht an. Die Zunahme war nicht signifikant (siehe Abb. 3.1 (a)).

Bei der Aufschlüsselung der individuellen Verläufe konnte bei 12 von 15 Migränpatienten ein abnehmender Verlauf der Schmerzratings beobachtet werden. Drei Patienten reagierten mit einer ansteigenden Tendenz auf die repetitive Stimulation (nicht gesondert abgebildet).

3.3 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

Im Folgenden werden die BOLD-Antworten in der funktionellen Bildgebung zum Zeitpunkt der intranasalen Schmerzstimulation mit Ammoniak näher beschrieben, sowie deren Koordinaten und t-Werte angegeben. Die Koordinaten der aktivierten Hirnareale basierend auf dem MNI Atlas (MNI and ICBM).

3.3.1 BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag

In der Conjunction-Analyse der fMRT-Daten beider Gruppen des ersten Messtages zeigte sich nach trigemino-nozizeptiver Stimulation ein signifikanter Anstieg der BOLD-Aktivität in den Kortexarealen, die im Zusammenhang mit der Verarbeitung von Schmerz bzw. als „Schmerzmatrix“ beschrieben wurden (Apkarian et al., 2005; Ingvar, 1999; Peyron et al., 2000). Dabei handelte es sich um bilaterale Aktivierungen im operkulären Kortex, in den vorderen und hinteren Anteilen der Inselrinden, den Amygdala-Kernen und dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex beidseits (SI / SII). Darüber hinaus wurde verstärkte Aktivität im linken mittleren cingulären Kortex (MCC), dem linken Cerebellum, dem Globus pallidus beidseits, sowie dem supramarginalen und inferioren frontalen Gyrus gefunden. (Siehe Abbildung 3.2). Diese Ergebnisse decken sich mit den formulierten Hypothesen. Tabelle 3.2 gibt Aufschluss über die MNI-Koordinaten der Peak-Voxel, sowie über deren t-Werte ($p < 0.05$; FWE-korrigiert).

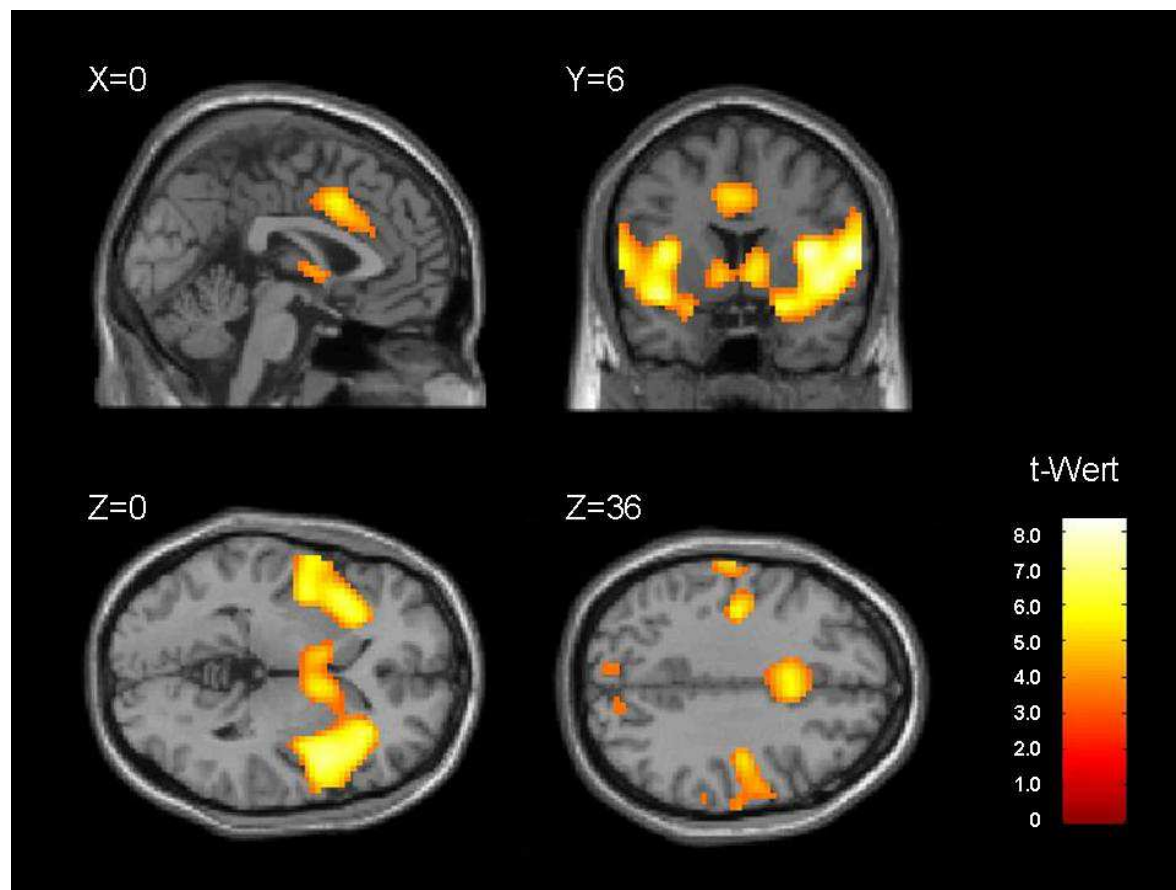


Abbildung 3.2 – BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag (Conjunction-Analyse): Oben links: Sagitaler Schnitt durch $X = 0$; Oben rechts: Frontalschnitt durch $Y = 6$ Untere Reihe: Transversale Schnitte in der Ebenen $Z = 0$ und $Z = 36$. Visualisierungsschwelle $p < 0,001$ unkorrigiert. Aktivierungen zeigen sich im operkulären Kortex, der Inselrinde, der Amygdala, dem postzentralen Kortex (S I / II), frontalen Kortexarealen, dem Kleinhirn, Pallidum und dem mittleren cingulären Kortex.

Tabelle 3.2 – BOLD-Antworten nach trigemino-nozizeptiver Stimulation am ersten Messtag (Conjunction-Analyse): Koordinaten der aktivierten Hirnareale basierend auf dem MNI Atlas (MNI and ICBM). SI: primärer somatosensorischer Kortex, SII: sekundärer somatosensorischer Kortex.

Region	Koordinaten der Peak-Voxel (x, y, z in mm)							t-Wert	
	links			rechts				links	rechts
Conjunction-Analyse: BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag, $p < 0.05$ (FWE-korrigiert).									
Operkulärer Kortex	-54	-6	12		60	6	9	8.43	7.98
Inselrinde	-39	6	-12		39	3	12	7.10	7.72
Amygdala	-18	-3	-18		21	0	-18	6.13	7.42
Postzentraler Gyrus / SII	-63	-15	21		66	-12	18	7.24	6.64
Frontaler Kortex					36	24	9		7.22
Supramarginaler Gyrus					60	-18	24		6.53
Postzentraler Gyrus / SI	-39	-15	36		45	-12	39	5.82	5.82
Cerebellum	-18	-66	-51					5.76	
Mittleres Cingulum	0	12	39					5.72	
Pallidum	-9	3	-3		9	3	0	5.05	5.47

3.3.2 Ergebnisse des longitudinalen Vergleichs der BOLD-Antworten auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation

In Interaktionsanalysen wurden die Bildgebungsserien der beiden Gruppen verglichen (2 x 3 flexible factorial):

Der definierte Kontrast „Im Verlauf der Messreihe bei gesunden Probanden ansteigende (antinozizeptive) Aktivierungen mit gleichzeitig abfallendem Trend bei Patienten mit Migräne“ (Bei Gesunden ansteigend von Tag eins zu Tag acht und konstant an Tag 90 und bei Migränikern absteigend von Tag eins zu Tag acht und konstant an Tag 90) zeigte folgende regionale Blutflussunterschiede zwischen den Gruppen: Im rechten anterolateralen präfrontalen Kortex (alPFC) (39, 36, 12; $t_{(56)} = 3,55$), bilateral im rostralen anterioren Cingulum (rACC) (12, 48, 0; $t_{(56)} = 3,27$), im Mittelhirn auf Höhe des Nucleus ruber (NR) (-6, -24, -6; $t_{(56)} = 3,01$), sowie der im rostralen Anteil der ventralen Medulla oblongata (0, -36, -51; $t_{(56)} = 2,89$). Des Weiteren im rechten Cerebellum (24, -42, -48; $t_{(56)} = 3,38$) im rechten okzipitalen Kortex (33, -81, -3; $t_{(56)} = 3,24$), im Gyrus calcarinus beidseits (-15, -51, 6; $t_{(56)} = 3,07 / 18, -48, 9$; $t_{(56)} = 3,27$) sowie dem frontalen Kortex (15, 51, 18; $t_{(56)} = 3,23$). Die gesamten MNI-Koordinaten der Peak-Voxel, sowie deren t-Werte sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

In Abbildung 3.3 sind die Aktivierungen der Interaktionsanalyse dargestellt. Zur besseren Verständlichkeit der Ergebnisse wurde der Beitrag der einzelnen Mess-tage aufgeschlüsselt, indem die lokalen Maxima in ausgewählten Arealen mit den „effects of interests“ geplottet wurden (rACC, alPFC, NR, RVM).

Da davon auszugehen ist, dass eine akute Migräneattacke das Experiments beeinflusst (Afridi et al., 2005; Lambert and Zagami, 2009; May, 2009), wurden in einer post-hoc Untersuchung mittels eines 2 x 3 flexible-factorial-Design, all diejenigen Patienten ausgeschlossen, die während mindestens einer der fMRT-Messungen an akuten Kopfschmerzen litten ($n = 7$, siehe Abschnitt 3.2). In dieser Analyse ($n = 9$) zeigten sich die gleichen Signalmuster wie in der ursprünglichen Konstellation.

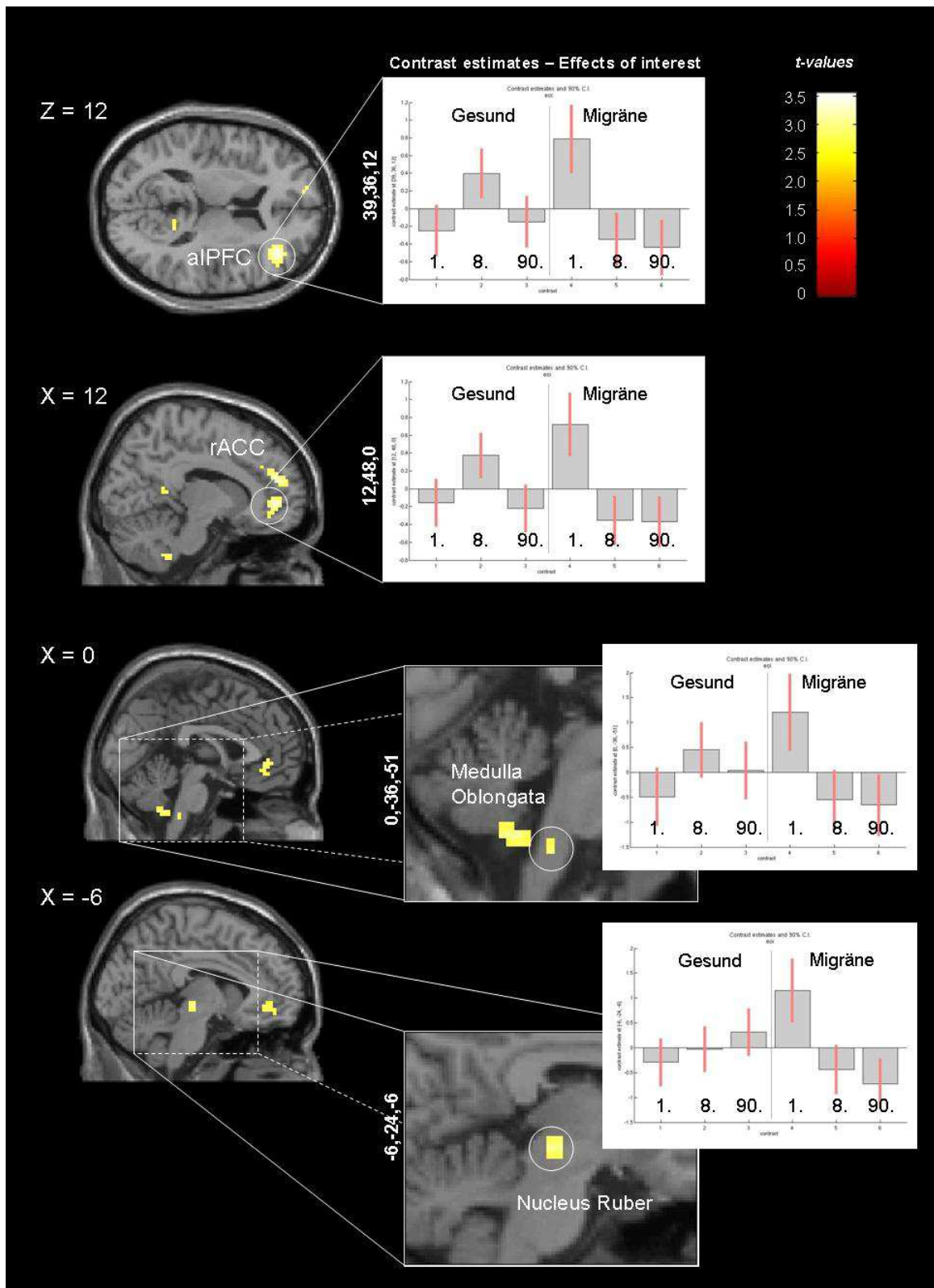


Abbildung 3.3 – Longitudinaler Vergleich der BOLD-Antworten auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation (Interaktionsanalyse): Areale die bei gesunden Probanden unter trigeminaler Stimulation signifikant von Tag eins zu Tag acht ansteigend und an Tag 90 konstant bleiben und gleichzeitig bei Patienten mit Migräne absteigen. Es werden ein transversaler Schnitt durch $z = 12$, sowie drei sagittale Schnitte in den Ebenen $x = 0$, $x = -6$ und $x = 12$ abgebildet. Signifikante BOLD-Signaländerungen wurden unter anderem im anterolateralen präfrontalen Kortex (aIPFC), im rostralen anterioren cingulären Kortex (rACC), im Mittelhirn (Nucleus ruber), sowie in der Medulla oblongata gefunden. Die lokalen Maxima wurden geplottet und nach „Gesund“ und „Migräne“, sowie nach den einzelnen Messtagen (eins, acht und 90) aufgeschlüsselt. Visualisierungsschwelle $p < 0,005$. (t-values = t-Werte)

Im gegenteiligen Kontrast, der absteigende Aktivierungen bei gesunden Probanden von Tag eins zu Tag acht und gleichzeitig ansteigende Areale bei Migränepatienten repräsentiert, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,005$; unkorrigiert).

Tabelle 3.3 - Longitudinaler Vergleich der BOLD-Antworten auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation (Interaktionsanalyse): Ergebnisse der Interaktionsanalyse im Verlauf der Tage eins, acht und 90. Die Koordinaten der aktivierten Hirnareale basierend auf dem MNI Atlas (MNI and ICBM).

Region	Koordinaten der Peak-Voxel (x, y, z in mm)						t-Wert			
	links			rechts			links	rechts		
Interaktionsanalyse: Im Verlauf der Messreihe bei gesunden Probanden ansteigende (antinozizeptive) Aktivierungen mit gleichzeitig abfallendem Trend bei Patienten mit Migräne, $p < 0.005$ (unkorrigiert).										
Präfrontaler Kortex	-36	15	18		39	36	12		3.23	3.55
Cerebellum					24	-42	-48			3.38
Rostrales anteriores Cingulum (rACC)	0	42	-3		12	48	0		2.96	3.27
Okzipitaler Kortex					33	-81	-3			3.24
Frontaler Kortex					15	51	18			3.23
Gyrus calcarinus	-15	-51	6		18	-48	9		3.07	3.06
Nucleus ruber	-6	-24	-6						3.01	
Medulla oblongata	0	-36	-51							2.89
Interaktionsanalyse: Areale mit absteigender Aktivität bei Gesunden von Tag eins zu Tag acht/90, die gleichzeitig bei Migränepatienten ansteigen ($p = 0,005$; unkorrigiert).										
→ Keine signifikant überschwelligen Voxel										

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, die Reaktion von Migräne Patienten auf wiederholte trigemino-nozizeptive Reize über einen längeren Zeitraum mit gesunden Probanden zu vergleichen. Zum einen wurde untersucht, ob die beiden Gruppen im Verlauf der Studie sensibilisieren oder habituieren (psychophysikalische Messungen) und zum anderen, ob mittels funktioneller Bildgebung (fMRT) ein spezifisches BOLD-Verhalten in nozizeptiven bzw. antinozizeptiven Systemen gefunden werden kann, welches spezifisch für eine der beiden Gruppen ist.

Analog zu zuvor beschriebenen Daten konnte gezeigt werden, dass die gesunde Kontrollgruppe über einen Zeitraum von acht Tagen auf die wiederholte Applikation von nozizeptiven Reizen im trigeminalen Innervationsgebiet habituiert (siehe Abb. 3.1). Obwohl in der Literatur ein Habituationsdefizit bei Migränikern diskutiert wird, fanden sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Migränikern und gesunden Kontrollen. Migränapatienten habituieren genau wie Gesunde auf repetitive Schmerzreize über den Zeitraum von acht Tagen. Demgegenüber deuten die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung eine unterschiedliche zentrale Verarbeitung dieser Reize hin. Es zeigten sich vor allem im anterolateralen präfrontalen Kortex, dem rostralen anterioren Cingulum (rACC), dem Nucleus ruber und der rostralen ventralen Medulla oblongata signifikante Aktivierungsunterschiede. Die meisten dieser Strukturen wurden im Zusammenhang mit den neuronalen Netzwerken der Schmerzinhibition, der Aufmerksamkeitsmodulierung, der kognitiven Verarbeitung und Bewertung von Schmerz, sowie der Planung von motorischen Antworten als Reaktion auf Schmerzreize beschrieben.

4.1 Longitudinaler Vergleich der behavioralen Antwort auf repetitive trigemino-nozizeptive Stimulation

Bezug nehmend auf eine Studie von Bingel et al. (2007), die zeigen konnten, dass gesunde Kontrollprobanden auf über acht Folgetagen applizierte Hitzereize habituieren, konnte in der hier vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Kontrollpro-

banden auf repetitive nozizeptive Reizung des trigeminalen Systems vergleichbar reagieren. Im Gegensatz zu dem erwarteten Habituationsdefizit bei Migräne, wurde bei Patienten eine ähnlich starke Abnahme der subjektiven Schmerzwahrnehmung beobachtet. In den Verhaltensdaten konnte zu keinem Zeitpunkt im Experiment ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen gefunden werden.

Diverse Untersuchungen konnten ein Habituationsdefizit bei Migräne nach der repetitiven Reizung unterschiedlichster Sinnesorgane bei den Ableitungen von „evozierten Potentialen“ zeigen. Das Phänomen konnte in den „Contingent negative variation“-Potentialen (CNV), im Bezug auf Schmerzwahrnehmung (Laser-induziert) (de Tommaso et al., 2005; de Tommaso et al., 2005; Valeriani et al., 2003), nozizeptive Hirnstammreflexe (Katsarava et al., 2003)), sowie im Bezug auf olfaktorische (Grosser et al., 2000), akustische (Afra, 2005; Ambrosini et al., 2003; Wang and Schoenen, 1998; Wang et al., 1996), visuelle (Afra et al., 1998; Sand et al., 2008) und somatosensorische (Coppola et al., 2005) Reizmodalitäten nachgewiesen werden. Diese Experimente belegten mit einem breiten elektrophysiologischen Methodenspektrum, dass Patienten mit Migräne über einen relativ kurzen Stimulationszeitraum mit höheren Antwortpotentialen auf repetitive Stimuli reagieren als Gesunde. Es ist hervorzuheben, dass alle genannten Studien kurzfristige Antworten auf repetitive Reize während einzelner Session untersuchten.

Ein Habituationsdefizit über einen längeren Zeitraum zeigt sich in den Verhaltensdaten dieser Studie nicht. Dieses Ergebnis könnte damit erklärt werden, dass sich Habituation neben Abhängigkeit von Intensität und Häufigkeit, in der Regel vor allem durch eine Frequenzabhängigkeit auszeichnet. Die Frequenz einer Stimulation während einer Session bestimmt die Geschwindigkeit der spontanen Rückbildung des Antwortverhaltens (Rankin et al., 2008). Schnellere Reizapplikationsfrequenzen resultieren üblicherweise in einer schnelleren Erholung als langsamere Frequenzen. Studien die nozizeptiv-evozierte Potentiale zum Nachweis des kurzzeitigen Habituationsdefizits nutzen, wiesen eine behaviorale Zunahme der Schmerzsensitivität bei einem Interstimulusintervall von 10 Sekunden nach (de Tommaso et al., 2005). Das Interstimulusintervall zwischen den insgesamt 15 bzw. 25-mal wiederholten Stimulationen einer Session betrug in der vorliegenden Studie durch-

schnittlich zwei bis drei Minuten. Stimulationsintervall zwischen den einzelnen Sessions bzw. Messtagen lag im Mittel bei 24 Stunden. Darin unterscheidet sich dieses Paradigma entscheidend von elektrophysiologischen Studien (CVN, LEP, AEP, VEP, OEP, SEP), die im Zeitrahmen von Sekunden aufzeichneten und deren Stimulationen meist nur Minuten dauerten.

Auch im Bezug auf die Stimulationshäufigkeit ist ein gewichtiger Unterschied im vorliegenden Paradigma zu verzeichnen. Die Autoren der oben genannten Studie verwendeten Reizhäufigkeiten von mindestens 60 trigeminalen Stimulationen. Im hier vorgestellten Paradigma wurden insgesamt 180 trigemino-nozizeptive Reize über einen Zeitraum von acht Tagen appliziert. In den täglichen Messdurchläufen dieses Experimentes wurden jedoch lediglich 15 bzw. 25 tägliche Schmerzreize mit der erheblich niedrigeren Frequenz verabreicht. Aller Voraussicht nach ist davon auszugehen, dass Lang- und Kurzzeithabituationsqualitativ unterschiedliche zelluläre / neuronale Mechanismen zu Grunde liegen (Rankin et al., 2008).

Neben den diesen methodischen Unterschieden, war in dieser Studie eine erhebliche intraindividuelle Streuung bei der Bewertung der nasal applizierten Schmerzreize zu beobachten. Die Regressionsanalyse einzelner Untersuchungseinheiten (Messtag) ließ dessen ungeachtet keine auf- oder absteigenden Muster erkennen, welche auf ein kurzfristiges Habituationsdefizit während der einzelnen Messtage hingewiesen hätten.

Dass über den gesamten Zeitraum keine Habituationsdefizit bei Migränepatienten zu finden war, könnte zusammenfassend damit erklärt werden, dass die methodische Herangehensweise bezüglich Stimulushäufigkeit und Frequenz nicht mit publizierten Daten zur Habituations bei Migränikern zu vergleichen ist. Die Mechanismen der Kurzzeithabituations sind andere als die der Habituations über längere Zeiträume. Offensichtlich muss über diesen Zeitraum von anderen zentralen Verarbeitungssystemen ausgegangen werden als bei den Ergebnissen der elektrophysiologischen Studien mit kürzeren Untersuchungseinheiten. Diese Studie legt nahe, dass nur ein System (die Kurzzeithabituations) bei Migränepatienten defizitär ist.

4.2 BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation am ersten Messtag

Als Antwort auf trigeminale nozizeptive Reizung konnten in beiden Gruppen robuste Aktivierungen in Arealen gezeigt werden, die in der Literatur schon häufig im Zusammenhang mit der zentralen Verarbeitung von Schmerz, beziehungsweise als „Schmerzmatrix“ beschrieben wurden (Ingvar, 1999; Peyron et al., 2000). Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate einer vorangegangenen Studie, bei der die gleiche Stimulationsmethode verwendet wurde (Stankewitz et al., 2009). Die Analyse der Verhaltensdaten belegt, dass beide Kollektive am ersten Tag einem überschweligen Schmerzreiz ausgesetzt waren. Hinsichtlich der subjektiven Schmerzbewertung am ersten Messtag unterschieden sich gesunde Probanden und Patienten mit Migräne erwartungsgemäß nicht. In einer „Conjunction-Analyse“ zur Darstellung des Haupteffektes der trigemino-nozizeptiven Stimulation in beiden Gruppen am ersten Messtag zeigten sich folgende Regionen als deutliche Zeichen der zentralen Schmerzverarbeitung:

Zum einen konnten bilaterale Aktivierungen in Hirnarealen detektiert werden, die mit sensorisch-diskriminativer Funktion in Zusammenhang gebracht werden. Dazu zählen Aktivierungen im Operculum (OP4 / SII), in der hinteren Inselrinde sowie im primären und sekundären somatosensorischen Kortex (SI / SII). Zum Anderen fand sich verstärkte Hirnaktivität in Arealen mit affektiv-kognitiv-evaluierender Funktion, wie der vorderen Inselrinde, der Amygdala oder dem linken mittleren und anterioren Cingulum (MCC / ACC). Darüber hinaus aktivierten einige Hirnstrukturen, die ebenfalls zu den schmerzverarbeitenden Netzwerken gezählt werden, darunter das Cerebellum und das Pallidum, die wohl am ehesten in motorische Reaktionsprozesse während der Schmerz Wahrnehmung involviert sind.

4.3 Longitudinaler Vergleich BOLD-Antworten nach repetitiver trigemino-nozizeptiver Stimulation

Obwohl sich im Verlauf des Experimentes in den psychophysikalischen Verhaltensdaten kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Migräne und gesunden Probanden darstellen ließ, zeigten sich beim Vergleich fMRT-Daten auffällige Aktivierungsunterschiede zwischen Gesunden und Patienten. Die gesunden Probanden wiesen in der Interaktions-Analyse ansteigende Aktivierungstrends in Arealen auf, die mit dem antinozizeptiven System in Verbindung gebracht werden. Darunter befanden sich präfrontale Kortexareale (PFC), das rostrale anteriore Cingulum (rACC), Aktivierungen im Mittelhirn auf Höhe des Nucleus ruber (NR), sowie im rostralen ventralen Bereich der Medulla oblongata. All diese Areale wurden im Zusammenhang mit schmerzinhibitorischen Netzwerken, Modulierung von Aufmerksamkeit, der kognitiven Evaluation von Schmerz, sowie der Planung motorischer Schmerzreaktionen beschrieben (Bantick et al., 2002; Basbaum and Fields, 1984; Bingel et al., 2002; Bingel et al., 2007; Lieberman et al., 2004; Moulton et al., 2010; Rainville et al., 1997; Wiech et al., 2006). Da sich die Aktivierungen in diesen Arealen sich zwischen Patienten und gesunden Probanden interessanterweise unterschieden, wurde das Zustandekommen der Aktivierungen eruiert. Dazu wurden die lokalen Maxima geplottet und beiden Gruppen nach den drei jeweiligen Messtagen aufgeschlüsselt.

Der stärkste Aktivierungskontrast zeigte sich im *präfrontalen Kortex*. Die Aktivität in diesem Hirnareal stieg bei Gesunden von Tag eins zu Tag acht an, wohingegen sie bei Migräne Patienten über alle drei Messungen stetig abfiel (siehe Plots in Abb. 3.3). Frontale Areale werden während der Schmerzwahrnehmung generell in Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsprozessen beschrieben. Darüber hinaus werden präfrontalen Hirnarealen mit modulierenden Eigenschaften auf subkortikale nozizeptive Signalwege in Verbindung gebracht (Lieberman et al., 2004; Lorenz et al., 2003; Wiech et al., 2008). Die unterschiedliche BOLD-Antwort in den frontalen Hirnarealen entspricht am ehesten dem anterolateralen präfrontalen Kortex (alPFC). Dieses Areal wurde in Verbindung mit der subjektiven Kontrolle und Neubewertung von Schmerz beschrieben und könnte bei Gesunden plausibel mit der

verstärkten Rekrutierung des antinozizeptiven Netzwerkes im Verlauf der Messreihe erklärt werden (Wiech et al., 2006).

Ähnlich wie im PFC konnte auch im *rostralen anterioren Cingulum (rACC)* bei Gesunden eine Aktivierungszunahme von Tag eins hin zu Tag acht gefunden werden. Diese Daten sind ähnlich den Ergebnissen der Vorstudien zur Habituation (Bingel et al., 2007) und können mit der verstärkten Aktivierung antinozizeptiver Hirnareale nach achttägiger Schmerzstimulation begründet werden. Das rACC ist für die endogene Schmerzhemmung von entscheidender Bedeutung. Beispielsweise wurden Aktivierungen in diesem Areal im Zusammenhang mit Schmerzreduktion bei Hypnose (Rainville et al., 1997), veränderter Aufmerksamkeit (Bantick et al., 2002), Erwartung von Schmerz (Ploghaus et al., 2003), sowie interessanterweise bei Placebo-Analgesie (Petrovic et al., 2002) gefunden. Bei all diesen Studien war das rACC in kognitive Modulierungsprozesse während der Schmerzwahrnehmung involviert, vermutlich unter Einbeziehung opioidergener Neurone (Eippert et al., 2009). Bemerkenswert ist, dass Patienten mit Migräne auch in diesem Areal einen entgegengesetzten Trend zeigten. Die starke Aktivierung des ACC an Tag eins wird von schrittweise abfallenden Signalen an den Tagen acht und 90 gefolgt.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich darüber hinaus auf Höhe des rechten *Nucleus ruber (NR)*. In diesem Areal fand sich ein konstanter Anstieg der Aktivierungsstärke über die drei Messzeitpunkte wohingegen Migränepatienten einen kontinuierlich abfallenden Trend aufwiesen. Der NR ist eine wichtige subkortikale Relaisstation absteigender motorischer Fasersysteme (Rubrospinaler Trakt). Die Signale in diesem Kern, wie auch im Cerebellum könnten eine schmerzassoziierte Aktivität des motorischen Systems widerspiegeln (Matsumoto and Walker, 1991; Moulton et al., 2010). Des Weiteren wurde gesteigerte Aktivität im Zusammenhang mit der motorischen Reaktion auf konditionierte Reize beschrieben (Büchel et al., 1998). Der Nucleus ruber ist in der Vergangenheit auch mit schmerzmodulatorischen Funktionen in Verbindung gebracht worden (Bingel et al., 2002; Wang et al., 2008).

Neben der generellen Bedeutung bei der Verarbeitung von Schmerz ist auch die pathophysiologische Rolle des NR bei Migräne interessant. Zum einen konnte in einer fMRT-Studie neuronale Aktivität im NR und der Substantia nigra (SN) wäh-

rend visuell getriggerten Attacken nachgewiesen werden (Cao et al., 2002). Zum Anderen wurden in mehreren tiefen Hirnkernen (PAG, NR, Pallidum) bei Patienten mit Migräne erhöhte Anreicherungen von Eisen gefunden (Kruit et al., 2009; Welch et al., 2001). Da der Eisengehalt mit der Häufigkeit der Attacken korrelierte, wurde auf eine mögliche Schädigung dieser Hirnstrukturen durch vermehrten oxidativen Stress bei Migräne geschlossen. In einer kürzlich erschienenen MRT-Studie wurden 213 MR-Datensätze (138 Migräniker und 75 gesunde Kontrollen) untersucht (Kruit et al., 2010). Nach Bereinigung des Altersunterschiede fanden sich keine Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten, auch nicht zwischen Migränepatienten mit (n=58) und ohne Aura (n=80). Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied in der Altersgruppe unter 50 Jahren ausgemacht werden. Migräniker wiesen stärkere Eisenanreicherungen im posterioren Anteil des Putamens, des Globus pallidus und NR auf. Daraus schlossen die Autoren, dass wiederholte Migräneattacken mit einer verstärkten Eisenakkumulation in diesen tiefen Hirnkernen einhergehen und diese Strukturen in der Pathophysiologie der Migräne eine Rolle spielen (Kruit et al., 2009). Viele dieser Strukturen (PAG, NR, SN) sind in zentrale nozizeptive Netzwerke involviert (Dunckley et al., 2005). Die Eisenanreicherung könnten den Autoren zufolge eine sensorische Dysmodulation bzw. eine beeinträchtigte Kontrolle des trigeminalen Systems bei Migräne erklären. Die im Gegensatz zu Gesunden abnehmende Aktivität des Nucleus ruber bei Migräne könnte auf eine defizitäre Rekrutierung des Kernes in dieser Studie schließen lassen. Angesichts der Komplexität des Interaktionskontrastes und der fehlenden behavioralen Untermauerung der Daten bleibt diese Interpretation jedoch spekulativ.

Wie die Aktivierungen des rACC und des PFC kann auch die *rostrale ventrale Medulla oblongata* (RVM) in engen Zusammenhang mit dem absteigenden schmerzmodulierenden System in Verbindung gebracht werden (Basbaum and Fields, 1984; Millan, 2002). Der RVM wurde im Tiermodell eine Verantwortung für zentrale Sensitisierungsprozesse bei Migräne während kutaner Allodynie zugeschrieben (Edelmayer et al., 2009). Im diesem Zusammenhang wären Aktivitätsänderungen bei behavioraler Habituation im Verlauf der Messreihe durchaus denkbar. Da beide Gruppen habituierten, spräche der gegensätzliche Aktivierungstrend zumindest für eine unterschiedliche Rekrutierung dieser Struktur.

Auch bezüglich des Cerebellums wurden neben der motorischen Funktion ebenfalls integrative und modulatorische Eigenschaften bei der Schmerzverarbeitung beschrieben (Moulton et al., 2010).

Die beiden Kollektive unterscheiden sich durch das Vorliegen bzw. die Abwesenheit einer Migräne. Dessen ungeachtet ist die Scherzbewertung beider Gruppen identisch, hinsichtlich der Schmerzverarbeitung unterscheiden sie sich jedoch signifikant. Theoretisch sind andere Störgrößen wie Attackenhäufigkeit, aktueller Kopfschmerz oder Nähe zur nächsten Kopfschmerzattacke denkbar (siehe Abschnitt 4.4). All dies ist jedoch der Biologie der Migräne inhärent. Da keiner der Migränepatienten eine regelmäßige Medikation einnahm, ist eine Beeinflussung der Befunde durch migränespezifische Schmerzmittel oder Prophylaxen ausgeschlossen. Somit bleibt die (genetische) Disposition zur Migräne als alleinige Erklärung der Unterschiede bestehen.

Folglich können die Bildgebungsdaten die These unterstützen, dass Patienten mit Migräne eine Dysfunktion antinozizeptiver Hirnstrukturen aufweisen, welche die Vulnerabilität für Migräneattacken beeinflusst. Bei Migräne Patienten ging der verminderten Rekrutierung im Verlauf der Studie jedoch eine signifikant stärkere Aktivierung an Tag eins voraus, so dass nicht von einer generellen Dysfunktion der schmerzhemmenden Netzwerke gesprochen werden kann (Aderjan et al., 2010). Genauso scheinen die gegenläufigen Aktivierungstrends (Im Studienverlauf ansteigend bei gesunden Probanden und abfallend bei Patienten mit Migräne) nicht in relevante Effekte auf Verhaltensebene (Schmerzratings) übertragbar zu sein. Letztendlich können diese Ergebnisse als Zeugnis einer veränderten zentralen Verarbeitung repetitiver nozizeptiver Reize interpretiert werden, die auf dysfunktionale sensorisch-neuronale Filtersysteme als eine wesentliche Grundlage der Migräne hinweisen (Aderjan et al., 2010).

4.4 Einfluss des Kopfschmerzes

Wie die Attackenverläufe zeigen (siehe Tab. 3.1), litten viele Patienten unmittelbar im Vorfeld, während oder nach Ablauf der Studie unter Kopfschmerzen. Ange-

sichts der Tatsache, dass an einer solchen aufwändigen Studie über mehrere Tage hinweg üblicherweise nur Patienten mit einem hohen Leidensdruck und einer damit einhergehenden höheren Attackenfrequenz teilnehmen, war dies zu erwarten. Es ist wahrscheinlich, dass die Reizung des Trigeminus während einer Kopfschmerzattacke anderes wahrgenommen wird als in einer schmerzfreien Phase. In dieser Studie litten die Patienten während insgesamt neun der 45 funktionellen Messungen (3 fMRT-Messtage x 15 Patienten) unter akuten Kopfschmerzen (siehe Abb. 3.1). Um diesen besonderen Umstand gerecht zu werden, wurden alle Patienten, die an mindestens einem der drei fMRT-Messtage (1. / 8. / 90. Tag) unter einer akuten Migräneattacke litten, aus dem flexible-factorial-Design ausgeschlossen und die Übrigen in einer gesonderten Analyse ($n = 9$) berücksichtigt. Hierbei konnte allerdings kein Einfluss des Kopfschmerzes auf eine der drei Messungen im fMRT gefunden werden.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Stichprobe hinsichtlich ihrer Attackenverläufe heterogen war. Möglicherweise würde ein größeres Patientenkollektiv die Daten aussagekräftiger machen. Das Leiden unter einer Attacke und die allgemeine Hypersensitivität der Migränepatienten während der Kopfschmerzphase erschwert die Rekrutierung für eine Schmerzstudie dieser Art jedoch erheblich.

4.5 Ausblick

Die Biologie der Migräne zeichnet sich durch ihren wellenförmigen Verlauf aus, mit einer Prodromalphase, unter Umständen einer Auraphase, einer Phase des Kopfschmerzes, sowie einer Remissionsphase. Vieles deutet darauf hin, dass die Nähe zu einer Attacke einen signifikanten Einfluss auf die neuronalen Verarbeitungsprozesse von Migränikern hat. Einige Studien konnten mittels „Contingent negative variation“ (CNV) eine Normalisierung des Habituationsdefizits während einer Attacke beschreiben (Kropp and Gerber, 1995; Siniatchkin et al., 2006). Auf Grundlage der vielfältigen und teilweise kontroversen elektrophysiologischen Studienergebnisse, ist eine Diskussion über das kortikale Erregungsniveau bei Migränepatienten entbrannt. Diese Debatte dreht sich um die Frage, ob das Habituationsdefizit auf eine kortikale „Hyperexzitabilität“ oder „Hyperresponsivität“ bei erniedrigtem Präaktivierungsniveau zurückzuführen ist. Kürzlich wurden die sehr gegensätzli-

chen Standpunkte durch Stankewitz et al. erneut aufgearbeitet. Die Arbeitsgruppe stellte die Frage nach einer generellen Oszillation des Erregungsniveaus im Migränezyklus (Stankewitz and May, 2009). Auch weitere Autoren deuten die Studienlage dahingehend, dass die Fluktuation der kortikalen Erregbarkeit bei Migräne im engen Zusammenhang mit dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung steht (Coppola et al., 2008). Diese Thesen legen Augenmerk darauf, dass bei der statistischen Analyse und Interpretation von experimentellen Daten der Einfluss der Attackennähe berücksichtigt werden muss.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass im Zuge der trigeminalen Stimulation die oben beschriebene Oszillation des Nervensystems beeinflusst wurde. Die Patienten, die an diesem Experiment teilnahmen, befanden sich zu den einzelnen Messzeitpunkten in den unterschiedlichsten Zyklusstadien ihrer Erkrankung. Da der genaue Zeitpunkt der nächsten Migräneattacken in dieser Studie nicht von Beginn an konsequent verfolgt wurde, war eine statistische Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs im Migränezyklus nicht möglich. Die Hypothese und das daraus abgeleitete Studiendesign, sowie die Größe der Stichproben eignen sich schlecht für eine Korrelation der fMRT-Daten mit der Dauer zur nächsten / letzten Migräneattacke. In dieser Hinsicht wäre es ein interessanter Untersuchungsansatz, bei der Analyse der BOLD-Antwort auf Schmerz die Attackennähe in einem weniger komplexen Studienansatz zu berücksichtigen. Des Weiteren sollten zukünftige Experimente die Kurzzeithabituation in evozierten Potentialen mit der Untersuchung von Langzeithabituation mittels fMRT kombinieren. Schließlich sollten andere primäre Kopfschmerzkrankungen mit hoher Attackenfrequenz, z.B. Clusterkopfschmerzen, mittels der hier vorgestellten Methode untersucht werden, um herauszuarbeiten, ob die gefundenen Unterschiede zwischen den Gruppen kopfschmerzspezifisch, oder tatsächlich migränespezifisch sind.

5 Zusammenfassung

Bei Patienten mit Migräne konnte in der Vergangenheit mit unterschiedlichen experimentellen Ansätzen ein Habituationsdefizit bezüglich unterschiedlicher Sinnesmodalitäten nachgewiesen werden. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind immer noch nicht abschließend geklärt. Elektrophysiologische Studien konzentrierten sich bislang auf Habituation während einzelner, kurzer Untersuchungseinheiten.

In der vorliegenden Arbeit liegt das Interesse vorrangig auf der Frage, wie wiederholte Schmerzreize von Migränikern im Verlauf mehrerer Tage wahrgenommen und zentral verarbeitet beziehungsweise moduliert werden.

Fünfzehn Migränepatienten und fünfzehn gesunde Kontrollprobanden wurden über acht aufeinander folgende Tage einem repetitiven trigeminalen Schmerzparadigma ausgesetzt. Während des ersten und achten Tages, sowie während einer Folgemessung nach Ablauf von drei Monaten, wurde die zentrale Verarbeitung in nozizeptiven und antinozizeptiven Netzwerken mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie verglichen (fMRT). Die psychophysikalischen Daten verdeutlichen, dass sich die Schmerzbewertung beider Gruppen zu keinem Zeitpunkt im Experiment signifikant unterschied. Mit Hilfe der funktionellen Bildgebung zeigten sich jedoch im Verlauf der Messreihe in einigen Hirnarealen signifikante Unterschiede. Die neuronale Aktivität in präfrontalen Kortexarealen (PFC), dem rostralen anterioren Cingulum (rACC), sowie in einigen weiteren Regionen wie dem Mittelhirn und Hirnstamm stieg bei Gesunden im Verlauf der Messreihe an, während sie bei Migränikern abfiel.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Hirnstrukturen, die im Zusammenhang mit der endogenen Schmerzkontrolle beschrieben werden, nach repetitiver nozizeptiver Stimulation bei Patienten mit Migräne ein gegensätzliches Antwortverhalten im Vergleich zu Gesunden aufweisen. Die Funktion der schmerzhemmenden Netzwerke scheint nicht grundsätzlich gestört zu sein. Vielmehr deutet die veränderte zentrale Verarbeitung im Verlauf mehrerer Tage auf eine Dysfunktionalität sensorisch-neuronaler Filtersysteme hin, die der Migräne als pathophysiologisches Korrelat zu Grunde zu liegen scheint.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb. = Abbildung
ACC = Anteriorer Cingulärer Kortex / anteriores Cingulum
AEP = auditorisch evozierte Potentiale
ALM = Allgemeines Lineares Modell
alPFC = anterolateraler präfrontaler Kortex
ANOVA = Analysis of variance / Varianzanalyse für Messwiederholungen
ASS = Aspirin
Att./Mo. = Attackenhäufigkeit pro Monat
B = Magnetfeldes
BOLD-Effekt = Blood-Oxygen-Level-Dependent Effekt
CGRP = Calcitonin-gene-related-peptide
CiM = Centrum für innovative Medizin
CNV = contingent negative variation Potentiale
CO₂ = Kohlenstoffdioxid
con-Image = Kontrastbilder
CSD = Cortical Spreading Depression
EPI = Echoplanar Imaging
F_(x,y) = statistischer F-Wert einer F-Verteilung
fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE = familywise error rate
FWHM = full width at half maximum
Geschl. = Geschlecht
Hb = Hämoglobin
HF-Puls = Hochfrequenzpuls
HRF = Haemodynamic Response Function / hämodynamische Antwortfunktion
HWS = Halswirbelsäule
ICBM = International Consortium for Brain Mapping
ICD-10 = Internationale Klassifikation der Krankheiten 10. Revision
ICHD II = Kopfschmerz-Klassifikation der IHS (zweite Auflage)
IDAP = intensitäts-abhängige auditorische Potenziale
IHS = International Headache Society
Insula = Inselrinde / insulärer Kortex
ITI = Interstimulusintervall
k-Raum = digitale Repräsentation der MRT-Rohdaten vor Fourier- Transformation
KS-Seite = Seite des Kopfschmerzes
LEP = Laser / = nozizeptiv evozierte Potentiale
li. = links
m = männlich
M = Mittelwert
MCC = mittlerer cingulärer Kortex / mittleres Cingulum
Med. oblongata = Medulla oblongata
MNI = Montreal Neurological Institut
MPRAGE = magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MR = Magnetresonanz
n = Anzahl
N.V = Nervus trigeminus (V1 / V2 / V3 = Äste des trigeminalen Nerven (Nervus ophthalmicus / maxillaris / mandibularis))

NCF = Nucleus cuneiformis
NH₃ = Ammoniak
NPY = Neuropeptid Y
NR = Nucleus ruber
Nr. = Nummer
NRS = numerische (Schmerz-) Rating Skala
OEP = olfaktorisch evozierte Potentiale
OP = Operculum
PAG = periaquäduktales Grau
PET = Positronen-Emissions-Tomographie
PFC = präfrontaler Kortex
PPC = posterior parietaler Kortex
PTFE = Polytetrafluoroethylen
p-Wert = Signifikanzwert
rACC = rostrales anteriores Cingulum
rCBF = regional cerebral bloodflow / regionaler zerebralen Blutfluss
re. = rechts
resels = resolution elements
rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation
RVM = rostrale ventrale Medulla oblongata
S I = primärer sensorischer Kortex
S II = sekundärer sensorischer Kortex.
SD = standard deviation / empirische Standardabweichung
SEM = Standardfehler des Mittelwertes
SEP = somato-sensorisch evozierte Potentiale
sgACC = subgenuales anteriores Cingulum
SMA = supplementärer Motorkortex
SN = Substantia Nigra
SP = Substanz P
SPM = Statistical Parametric Map
SPSS = Statistical Program for Social Scienses
Standardabw. = Standardabweichung (= SD)
T1 und T2 = Relaxationsform der Magnetresonanz
T2* = Spinecho
Tab. = Tabelle
TAG = trigemino-autonome Kopfschmerzen
tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation
TE = Echozeit
TMS = transkranielle Magnetstimulation
TR-Zeit = Repetitionszeit
t-Wert = Testprüfgröße
UK = United Kingdom
UKE =Uniklinikum Eppendorf
VBM = Voxel-basierte-Morphometrie
VEP = visuell evozierte Potentiale
VIP = Vasoactive Peptide
w = weiblich
 β = Einflussgröße der Regressoren
 γ = gyromagnetisches Verhältnis
 ε = Fehlerterm
 ω = Larmorfrequenz

7 Literaturverzeichnis

- Abragam A. *The Principle of Nuclear Magnetism*, Clarendon Press, Oxford, GB. 1961.
- Aderjan D, Stankewitz A, May A. Neuronal mechanisms during repetitive trigemino-nociceptive stimulation in migraine patients. *Pain* 2010; 151: 97-103.
- Afra J. Intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. Changes in the peri-ictal period. *Funct Neurol* 2005; 20: 199-200.
- Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain* 1998; 121 (Pt 2): 233-41.
- Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 1998; 44: 209-15.
- Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005; 62: 1270-5.
- Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128: 932-9.
- Alstadhaug KB. Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia* 2009; 29: 809-17.
- Ambrosini A, de Noordhout AM, Sandor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 2003; 23 Suppl 1: 13-31.
- Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain* 2003; 126: 2009-15.
- Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12 Suppl 1: 1-27.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9: 463-84.
- Aurora SK. Spectrum of illness: understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. *Neurology* 2009; 72: S8-13.
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998; 50: 1111-4.
- Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005; 45: 546-52.
- Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 1442-53.
- Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357: 1016-7.
- Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 2002; 125: 310-9.
- Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7: 309-38.
- Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 2002; 99: 313-21.

- Bingel U, Schoell E, Herken W, Buchel C, May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain* 2007; 131: 21-30.
- Blau JN. Resolution of migraine attacks: sleep and the recovery phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 223-6.
- Bloch F. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* 1946; 70: 460-474.
- Bloembergen N, Purcell, E.M., Pound, R.V. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. *Phys. Rev.* 1948; 73: 679-712.
- Bocker KB, Timsit-Berthier M, Schoenen J, Brunia CH. Contingent Negative Variation in migraine. *Headache* 1990; 30: 604-9.
- Boesch C. Molecular aspects of magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Mol Aspects Med* 1999; 20: 185-318.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia* 2003; 23: 264-70.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gerard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002; 125: 912-22.
- Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 59: S2-7.
- Borsook D, Burstein R, Becerra L. Functional imaging of the human trigeminal system: opportunities for new insights into pain processing in health and disease. *J Neurobiol* 2004; 61: 107-25.
- Borsook D, DaSilva AF, Ploghaus A, Becerra L. Specific and somatotopic functional magnetic resonance imaging activation in the trigeminal ganglion by brush and noxious heat. *J Neurosci* 2003; 23: 7897-903.
- Boyle JA, Heinke M, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T. Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chem Senses* 2007; 32: 343-53.
- Bramanti P, Grugno R, Vitetta A, Marino S, Di Bella P, Nappi G. Ictal and interictal hypoactivation of the occipital cortex in migraine with aura. A neuroimaging and electrophysiological study. *Funct Neurol* 2005; 20: 169-71.
- Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 1998; 20: 947-57.
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19-26.
- Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123 (Pt 8): 1703-9.
- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-24.
- Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995; 15: 277-80.
- Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology* 2002; 59: 72-8.
- Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 833-9.
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia* 2007; 27: 1427-39.
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* 2008.
- Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L, Ambrosini A, Fumal A, De Pasqua V, et al. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain* 2005; 128: 98-103.

- DaSilva AF, Becerra L, Makris N, Strassman AM, Gonzalez RG, Geatrakis N, et al. Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. *J Neurosci* 2002; 22: 8183-92.
- De Marinis M, Pujia A, Natale L, D'Arcangelo E, Accornero N. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 889-93.
- de Tommaso M, Libro G, Guido M, Losito L, Lamberti P, Livrea P. Habituation of single CO2 laser-evoked responses during interictal phase of migraine. *J Headache Pain* 2005; 6: 195-8.
- de Tommaso M, Lo Sito L, Di Fruscolo O, Sardaro M, Pia Prudenzano M, Lamberti P, et al. Lack of habituation of nociceptive evoked responses and pain sensitivity during migraine attack. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1254-64.
- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47: 1418-26.
- Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache* 2006; 46 Suppl 4: S182-91.
- Dössel O. Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung, Springer, Berlin/Heidelberg. 1999: 278-364.
- Dostrovsky JO. Role of thalamus in pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 245-57.
- Dunckley P, Wise RG, Fairhurst M, Hobden P, Aziz Q, Chang L, et al. A comparison of visceral and somatic pain processing in the human brainstem using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2005; 25: 7333-41.
- Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, Zhang ET, Fioravanti B, De Felice M, et al. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Ann Neurol* 2009; 65: 184-93.
- Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 320-7.
- Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 2009; 63: 533-43.
- Elster AD. Gradient-echo MR imaging: techniques and acronyms. *Radiology* 1993; 186: 1-8.
- Ernst RR, Anderson, W.A. Application of fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev. Sci. Instrum.* 1966; 37: 93-102.
- Ernst RR, Bodenhausen, G., Wokaun, A. Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions, Clarendon Press, Oxford GB. 1987.
- Estermann I, Stern, O. Ueber die magnetische Ablenkung von Wasserstoffmolekuelen und das magnetische Moment des Protons. *Z. Phys.* 1933; 85: 17-24.
- Feindel W, Penfield W, Mc NF. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960; 10: 555-63.
- Flor H. The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27: 215-27.
- Flor H, Diers M, Birbaumer N. Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci Lett* 2004; 361: 147-50.
- Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988; 241: 462-4.
- Frackowiak RSJaF, K.J. and C. Frith and R. Dolan and C.J. Price and S. Zeki and J. Ashburner and W.D. Penny. *Human Brain Function.* 2003; 2nd.
- Friston K, Jezzard, PJ, and Turner, R. Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping* 1994; 1: 153-171.

- Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage* 1998; 7: 30-40.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 1995; 2: 45-53.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ. How many subjects constitute a study? *Neuroimage* 1999; 10: 1-5.
- Friston KJ, Josephs O, Rees G, Turner R. Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magn Reson Med* 1998; 39: 41-52.
- Fumal A, Coppola G, Bohotin V, Gerardy PY, Seidel L, Donneau AF, et al. Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia* 2006; 26: 143-9.
- Guggel SH, M. *Handbuch der Neuro- und Biopsychologie*, Göttingen: Hogrefe Verlag. 2007.
- Gierse-Plogmeier B, Colak-Ekici R, Wolowski A, Gralow I, Marziniak M, Evers S. Differences in trigeminal and peripheral electrical pain perception in women with and without migraine. *J Headache Pain* 2009; 10: 249-54.
- Glascher J. GD. Contrast weights in flexible factorial design with multiple groups of subjects. http://www.sbirc.ed.ac.uk/cyril/downloads/Contrast_Weighting_Glascher_Gitelman_2008.pdf 2008.
- Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists and migraine: is this a new era? *Neurology* 2008; 70: 1300-1.
- Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 335-60.
- Goadsby PJ, Duckworth JW. Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *Am J Physiol* 1987; 253: R270-4.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23: 193-6.
- Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat* 1997; 190 (Pt 3): 367-75.
- Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010; 9: 285-98.
- Grosser K, Oelkers R, Hummel T, Geisslinger G, Brune K, Kobal G, et al. Olfactory and trigeminal event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 621-31.
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4687-92.
- Hahn EL. Spin echoes. *Phys. Rev.* 1950; 80: 580-594.
- Hendrix A. *Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*, Siemens AG Medical Solutions, Erlangen. 2003.
- Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). I. Responses to oral-facial noxious and nonnoxious stimuli and projections to thalamus and subnucleus oralis. *J Neurophysiol* 1981; 45: 173-92.
- Huang J, Cooper TG, Satana B, Kaufman DI, Cao Y. Visual distortion provoked by a stimulus in migraine associated with hyperneuronal activity. *Headache* 2003; 43: 664-71.
- Hummel T, Doty RL, Yousem DM. Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chem Senses* 2005; 30 Suppl 1: i205-6.

- IHS. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9-160.
- Ingvar M. Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1347-58.
- Jacquin MF, Renehan WE, Rhoades RW, Panneton WM. Morphology and topography of identified primary afferents in trigeminal subnuclei principalis and oralis. *J Neurophysiol* 1993; 70: 1911-36.
- K.J. Friston JA, C. Frith, J.B. Poline, J. D. Heather, and R.S.J. Frackowiak. Spatial Registration and Normalization of Images. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 165-189.
- Katsarava Z, Giffin N, Diener HC, Kaube H. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine--evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia* 2003; 23: 814-9.
- Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002; 58: 1234-8.
- Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44: 865-72.
- Kiebel SJ, Poline JB, Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ. Robust smoothness estimation in statistical parametric maps using standardized residuals from the general linear model. *Neuroimage* 1999; 10: 756-66.
- Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 2008; 28: 598-604.
- Kroner-Herwig B, Ruhmland M, Zintel W, Siniatchkin M. Are migraineurs hypersensitive? A test of the stimulus processing disorder hypothesis. *Eur J Pain* 2005; 9: 661-71.
- Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation--findings and perspectives in migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 33-6.
- Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia* 1995; 15: 123-8; discussion 78-9.
- Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia* 2009; 29: 351-9.
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129-36.
- Kumar A, Welti D, Ernst RR. NMR Fourier zeugmatography. *J Magn Reson* 1975; 213: 495-509.
- Lai CM, Lauterbur PC. True three-dimensional image reconstruction by nuclear magnetic resonance zeugmatography. *Phys Med Biol* 1981; 26: 851-6.
- Lambert GA, Zagami AS. The mode of action of migraine triggers: a hypothesis. *Headache* 2009; 49: 253-75.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117 (Pt 1): 199-210.
- Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples of Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973; 242: 190 - 191.
- Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, et al. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage* 2004; 22: 447-55.
- Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 2008; 63: 148-58.

- Logothetis NK, Pfeuffer J. On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magn Reson Imaging* 2004; 22: 1517-31.
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003; 126: 1079-91.
- Maertens de Noordhout A, Timsit-Berthier M, Timsit M, Schoenen J. Contingent negative variation in headache. *Ann Neurol* 1986; 19: 78-80.
- Main A, Dowson A, Gross M. Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. *Headache* 1997; 37: 492-5.
- Mainero C, Zhang WT, Kumar A, Rosen BR, Sorensen AG. Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. *Neuroimage* 2007; 35: 1201-10.
- Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J. Phys.C: Solid State* 10 1977: L55-L58.
- Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuro-modulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004; 127: 220-30.
- Matsumoto RR, Walker JM. Inhibition of rubral neurons by noxious and non-noxious pressure. *Brain Res* 1991; 556: 78-84.
- May A. New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 199-209.
- May A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1171-6.
- May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 115-27.
- May A, Kaube H, Buchel C, Eichten C, Rijntjes M, Juptner M, et al. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 1998; 74: 61-6.
- Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol* 1984; 223: 46-56.
- McKeegan DE. Mechano-chemical nociceptors in the avian trigeminal mucosa. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 146-54.
- Meincke U, Light GA, Geyer MA, Braff DL, Gouzoulis-Mayfrank E. Sensitization and habituation of the acoustic startle reflex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 126: 51-61.
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
- MNI, ICBM. International Consortium for Brain Mapping.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-68.
- Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One* 2008; 3: e3799.
- Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Rev* 2010; 65: 14-27.
- Mulder EJ, Linssen WH, Passchier J, de Geus EJ. Interictal and postictal contingent negative variation in migraine without aura. *Headache* 2001; 41: 72-8.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* 2001; 41: 565-72.
- Naidich T DH, Delman B, Sorensen A, Kollias S, Haacke E. Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum: High-Field MRI, Surface Anatomy, Internal Structure, Vascularization and 3 D Sectional Anatomy. Springer, Wien 2009.

- Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline JB. Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage* 2005; 25: 653-60.
- Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 1990; 16: 9-18.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 9868-72.
- Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) - The Classification of Headache Disorders. 2nd edn. *Cephalalgia (Suppl 1)* 2004; 24: 1-160.
- Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 679-90.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-52.
- Peroutka SJ. Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics. *Mol Interv* 2005; 5: 304-11.
- Peters ML, Schmidt AJ, Van den Hout MA. Chronic low back pain and the reaction to repeated acute pain stimulation. *Pain* 1989; 39: 69-76.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737-40.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 263-88.
- Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 197-200.
- Purcell HCT, and R. V. Pound. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.* 1946; 69: 37 - 38.
- Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, et al. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology* 1982; 143: 157-68.
- Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 226-36.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277: 968-71.
- Rankin CH, Abrams T, Barry RJ, Bhatnagar S, Clayton DF, Colombo J, et al. Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem* 2008.
- Riant F, De Fusco M, Aridon P, Ducros A, Ploton C, Marchelli F, et al. ATP1A2 mutations in 11 families with familial hemiplegic migraine. *Hum Mutat* 2005; 26: 281.
- Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 2006; 37: 1765-70.
- Sand T, Nilsen KB, Hagen K, Stovner LJ. Repeatability of cold pain and heat pain thresholds: The application of sensory testing in migraine research. *Cephalalgia* 2010; 30: 904-9.
- Sand T, Zhitniy N, Nilsen KB, Helde G, Hagen K, Stovner LJ. Thermal pain thresholds are decreased in the migraine preattack phase. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1199-205.
- Sand T, Zhitniy N, White LR, Stovner LJ. Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1020-7.
- Sandor PS, Dydak U, Schoenen J, Kollias SS, Hess K, Boesiger P, et al. MR-spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura. *Cephalalgia* 2005; 25: 507-18.

- Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007; 4: 2162-9.
- Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May A. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 2008; 28: 1-4.
- Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008; 48: 1044-55.
- Schneider F, Fink, GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie; Springer, Berlin/Heidelberg. 2006; 1. Auflage: 689.
- Schoenen J, Timsit-Berthier M. Contingent negative variation: methods and potential interest in headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 28-32.
- Schreiber CP. The pathophysiology of migraine. *Dis Mon* 2006; 52: 385-401.
- Schwedt TJ, Krauss MJ, Frey K, Gereau RWt. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*; 31: 6-12.
- Servos P, Engel SA, Gati J, Menon R. fMRI evidence for an inverted face representation in human somatosensory cortex. *Neuroreport* 1999; 10: 1393-5.
- Siniatchkin M, Averkina N, Andrasik F, Stephani U, Gerber WD. Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neurosci Lett* 2006; 400: 121-4.
- Slichter CP. Principles of Magnetic Resonance, Springer, Berlin. 1990.
- Sokoloff L. Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1: 7-36.
- Stankewitz A, May A. The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific--a unifying thesis. *Pain* 2009; 145: 14-7.
- Stankewitz A, Voit HL, Bingel U, Peschke C, May A. A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI. *Cephalalgia* 2009.
- Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996; 384: 560-4.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme 1988.
- Thompson RF, Spencer WA. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev* 1966; 73: 16-43.
- Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 478-87.
- Tracey I. Imaging pain. *Br J Anaesth* 2008; 101: 32-9.
- Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989; 1: 230-52.
- Upadhyay J, Knudsen J, Anderson J, Becerra L, Borsook D. Noninvasive mapping of human trigeminal brainstem pathways. *Magn Reson Med* 2008; 60: 1037-46.
- Usunoff KG, Marani E, Schoen JH. The trigeminal system in man. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1997; 136: I-X, 1-126.
- Valeriani M, de Tommaso M, Restuccia D, Le Pera D, Guido M, Iannetti GD, et al. Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO(2) laser evoked potential study. *Pain* 2003; 105: 57-64.
- Valfre W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008; 48: 109-17.
- Vanagaite J, Pareja JA, Storen O, White LR, Sand T, Stovner LJ. Light-induced discomfort and pain in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 733-41.
- VanDenBrink AM, Duncker DJ, Saxena PR. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2009; 132: e112; author reply e113.

- Vincent M, Pedra E, Mourao-Miranda J, Bramati IE, Henrique AR, Moll J. Enhanced interictal responsiveness of the migraineous visual cortex to incongruent bar stimulation: a functional MRI visual activation study. *Cephalalgia* 2003; 23: 860-8.
- Waelkens J. Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implications. *Cephalalgia* 1985; 5: 223-8.
- Walpurger V, Hebing-Lennartz G, Denecke H, Pietrowsky R. Habituation deficit in auditory event-related potentials in tinnitus complainers. *Hear Res* 2003; 181: 57-64.
- Wang W, Schoenen J. Interictal potentiation of passive "oddball" auditory event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18: 261-5; discussion 241.
- Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 1996; 46: 1404-9.
- Wang Z, Wang J, Li X, Yuan Y, Fan G. Interleukin-1 beta of Red nucleus involved in the development of allodynia in spared nerve injury rats. *Exp Brain Res* 2008; 188: 379-84.
- Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658-60.
- Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990; 8: 817-28.
- Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629-37.
- Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* 2007; 6: 521-32.
- Wiech K, Kalisch R, Weiskopf N, Pleger B, Stephan KE, Dolan RJ. Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *J Neurosci* 2006; 26: 11501-9.
- Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 306-13.
- Wolff HG, Marcussen RM, Kunkle EC. Studies on headache; analysis of the contractile state of the cranial vascular tree in migraine. *Trans Am Neurol Assoc* 1948; 73: 14-7.

8 Danksagung

Für die Fertigstellung meiner Dissertation möchte ich vielen Menschen ein herzliches Dankeschön aussprechen! Zuerst möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Arne May bedanken, der mir jederzeit mit Rat und Tat beiseite stand. Mit einer bestechenden Mischung aus „Fordern und Fördern“ hat er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Allerhöchstem Dank bin ich Frau Dr. Anne Stankewitz verpflichtet, ohne die dieses Projekt wohl kaum in dieser Form zustande gekommen wäre und die mir mit Ihrer Kompetenz und außergewöhnlichen Unterstützung ein optimales Arbeitsumfeld geboten hat. Tausend Dank, liebe Anne!

Des Weiteren möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie bedanken. Ohne Eure Liebe, Zuneigung und Euren Rückhalt wären mein Studium und diese Doktorarbeit wohl nur ein sehr unwahrscheinliches Szenario unter tausenden von möglichen Werdegängen geblieben. Danke, dass ich diesen Weg wählen durfte!

Ein riesiges Dankeschön geht an all die Mitarbeiter des Instituts für Systemische Neurowissenschaften am UKE. Die exzellente Zusammenarbeit und Unterstützung im Institut war für mich, genau wie die angenehme Arbeitsatmosphäre, ein Meilenstein bei der Erstellung dieser Dissertation. Viele liehen mir Ihr fundiertes Fachwissen, gaben wichtige Anregungen und darüber hinaus am Kickertisch die essentiell nötige und kreativitätsfördernde Ablenkung. Insbesondere danke ich Dr. Tim Jürgens und Dr. Wiebke Grashorn für die lehrreiche Zeit in der Kopfschmerzambulanz; Dr. Falk Eippert, PD Dr. med. Ulrike Bingel und Dr. Matthias Gamer für die vielen Antworten auf fachliche Fragen; den MRTAs Katrin Müller, Kathrin Wendt, Gesine Müller, die einem die Zeit beim Messen versüßten. Dank und herzliche Grüße geht natürlich auch an meine lieben Mitdoktoranden Amelie Schulte, Antonella Ciupe, Kristin Ihle und Alexander Sawatzki. „Greift nach den Sternen!“

Last but not least: Ein riesiges Dankeschön an alle Probanden und Patienten, die die mehrtägigen „Strapazen“ dieser aufwändigen Kopfschmerzstudien auf sich genommen haben und mit Ihrer ausnahmslos ausgezeichneten Mitarbeit glänzten. Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle meinen Freunden und Kommilitonen Simon Molz, Cora Bartels, Constantin Boes, Matthias Baumeister und Urs Naber danken, die sich freiwillig als gesunde Teilnehmer zur Verfügung stellten. „Ihr greift am besten... regelmäßig zum Telefonhörer!“ ☺

Euch allen noch einmal herzlich: DANKE!

9 Lebenslauf

- Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen -

10 Anhang

Fragebogen zur Studienteilnahme

Datum:

Persönliche Angaben / Kontakt:

Name:

Vorname:

Geb.datum:

Adresse:

Tel. privat:

Tel. mobil:

Email:

Soziodemographische Daten:

(Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- *Geschlecht:*

m w

- *Nationalität:*

deutsch andere:

- *Beruf / Tätigkeit:*

Schüler Azubi Student Berufstätig als:

erwerbslos/arbeitsuchend Rente /Ruhestand sonstiges:

Ausbildung:

Hauptschule Mittlere Reife Abitur Keine

abgeschl. Studium abgeschl. Ausbildung sonstiges:

- *Familienstand:*

ledig/alleinstehend verheiratet/feste Beziehung geschieden/verwitwet

Kinder:

- *Alkoholkonsum / Drogenkonsum::*

Alkohol: keinen gelegentlich häufiger
(z.B. 1-2x pro Woche)

Sonstige Drogen: keine ja:

- *Raucher:*

nein ja → Zigaretten / Tag

- *Händigkeit:*

links rechts

- *Zusätzliche studienrelevante Angaben (nur Frauen):*

- *Letzte Monatblutung (Beginn):*

- *Zykluslänge(Tage):*

- *Schwangerschaft / Stillzeit:* nein ja

- *Orale Kontrazeption:* nein ja

Bemerkungen:

Erkrankungsspezifische Daten:

(Bitte Zutreffendes ankreuzen)

Kopfschmerz:

- *Beginn der Kopfschmerzen:*

- attackenartig (1-2h) schleichender Beginn über mehrer Stunden

- *Durchschnittliche Häufigkeit pro Monat (im letzten halben Jahr):*

- <1x/Mo. 1-2x/Mo 3-6x/Mo 6-15x/Mo >15x/Mo genau:

- *Dauer des Kopfschmerzereignisses (ohne Medikamenten Einnahme):*

- <12h 12-24h 24-72h >72h weiß ich nicht!

- *Qualität der Kopfschmerzen (Mehrfachnennung möglich):*

- pulsierend bohrend drückend stechend ziehend
 hämmernd

- *Verstärkung der Kopfschmerzattacke durch körperliche Aktivität:*

- nein ja

- *Begleitsymptome des Kopfschmerzes :*

- Lichtempfindlichkeit Geräuschempf. Geruchsempf.
 sonstiges: Schwindel (Dreh- / Schwank-)
 Übelkeit / Unwohlsein Erbrechen Keine Begleitsymptome

- *Triggerfaktoren:*

- Alkohol Schokolade Käse Nikotin Sonstige:

- *Lokalisation:*

- beidseitig einseitig → (links / rechts / wechselnd)
 Stirn Schläfen hinter den Augen Hinterkopf Nacken
 ganzer Schädel Sonstige:

- *Aura / Erscheinungen unmittelbar vor der Migräneattacke:*

- Keine Aura
 visuell (Flimmern / Lichtblitze / Gesichtsfeldausfälle o.ä.)
 sensibel (Missempfindungen / Kribbeln / Taubheit etc.)
 Sprachstörungen sonstige Erscheinungen:
Dauer der Aura: <20 min 20-30 min 30-60 min >60 min

- *Prodromalphase / Vorahnung einer Migräneattacke (Reizbarkeit, Heißhunger o.ä.)*

- nein ja:

- *übliche Kopfschmerzintensität (von min.=0 bis max.= 10):*

- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- *Therapie der Migräne:*

Prophylaxe: ja nein

Medikamente: _____ Dosierung: _____

letzte Einnahme: _____

Einnahmehäufigkeit: nie 1-5 Tage/Monat 5-10 Tage/Monat

>10 Tage/Monat

Angaben zur Komorbidität:

- *weitere regelmäßige Medikamenteneinnahme:*

nein ja: _____ warum: _____

- *neurologische Erkrankung (Epilepsie, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma o.ä.):*

gesund Begleiterkrankung: _____

Zeitraum: _____ Behandlung: _____

- *internistisch Erkrankungen (Herz/Nieren/Lungenerkrankungen, Diabetes o.ä.):*

gesund Begleiterkrankung: _____

Zeitraum: _____ Behandlung: _____

- *psychiatrisch Erkrankungen: (Psychose, Depression, Schizophrenie o.ä.)*

gesund Begleiterkrankung: _____

Zeitraum: _____ Behandlung: _____

- *vorherige depressive Episode:*

nein ja (→ Zeitraum: _____ Behandlung: ja nein)

- *Chronische Schmerzen (z.B. Rückenschmerzen, Knieschmerzen o.ä.)*

keine ja: _____

Zeitraum: _____ Behandlung: _____

- *Hör- oder Sehschäden:*

keine ja: _____

Angaben durch die Studienleitung:

Schlauchlage: links rechts Lageunterstützung unter Kinn?

BDI SCL Einverständniserklärung

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich, David Julian Lewin Aderjan, versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

