

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für systemische Neurowissenschaften
Zentrum für experimentelle Medizin

Prof. Dr. med. Christian Büchel

Mechanismen trigeminaler Schmerzverarbeitung auf Hirnstammebene bei Patienten mit chronischer Migräne- eine 3 Tesla fMRT-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Angie Allers
aus Neu Kaliß

Hamburg 2016

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.07.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

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

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. C. Zöllner

~~Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:~~

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Diagnose, Klinik und Differentialdiagnosen der chronischen Migräne	4
1.1.1	Diagnose: Migräne	4
1.1.2	Chronische Migräne	7
1.1.3	Differentialdiagnosen der chronischen Migräne	10
1.2	Pathophysiologie der Migräne	12
1.2.1	Zyklus einer Migräneattacke	12
1.2.2	Das trigemino-vaskuläre System - Fokus auf Diencephalon und Hirnstamm	14
1.2.2.1	Anatomische Strukturen	15
1.2.2.2	Mechanismen der Schmerzverarbeitung	17
1.2.3	Theorie der Cortical Spreading Depression - pathophysiologisches Korrelat der Migräneaura?	22
1.2.4	Genetische Prädispositionen	24
1.3	Stimulationsmethoden und Bildgebung in der Kopfschmerzforschung	26
1.3.1	Trigeminaler Stimulationsmethoden	27
1.3.2	Paradigma zur standardisierten trigemino-nozizeptiven Reizung	28
1.3.3	Die Magnetresonanztomographie	29
1.3.4	Funktionelle Bildgebung	30
1.4	Motivation und Zielsetzung	32
2	Material und Methoden	35
2.1	Stichprobenbeschreibung	35
2.1.1	Patienten mit chronischer Migräne	35
2.1.2	Gesunde Probanden	37

2.2	Stimulationsmethode	38
2.2.1	Das Olfaktometer	39
2.2.2	Versuchsvorbereitungen	42
2.3	Stimulationsparadigma	43
2.4	Analyse behavioraler Daten	45
2.5	fMRT- Datenerhebung und Auswertung	46
2.5.1	Bild-Akquise	46
2.5.2	Statistische Analyse der fMRT-Bilder	47
2.6	Fragebögen und Erhebung soziodemographischer Daten	51
<hr/>		
3	Ergebnisse	52
3.1	Klinische Charakteristika der Studienpopulation	52
3.2	Ergebnisse der behavioralen Auswertung	54
3.2.1	Behaviorale Antwort auf die Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden	54
3.3	Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	57
3.3.1	BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden	58
3.3.1.1	Trigemino-nozizeptive Stimulation mit Ammoniak	58
3.3.1.2	Olfaktorische Stimulation mit Rosenduft	59
3.3.1.3	Visuelle Stimulation mit einem Schachbrettmuster	60
3.3.2	BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Areale mit Korrelation zur Kopfschmerzintensität	61
<hr/>		
4	Diskussion	63
4.1	Behaviorale Antwort auf die Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden	63

4.2 BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden	65
4.2.1 Trigemino-nozizeptive Stimulation mit Ammoniak	65
4.2.2 Olfaktorische Stimulation mit Rosenduft	68
4.2.3 Visuelle Stimulation mit einem Schachbrettmuster	69
4.3 BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Areale mit Korrelation zur Kopfschmerzintensität	70
4.4 Fazit	72
<hr/>	
5 Zusammenfassung	74
<hr/>	
6 Abkürzungsverzeichnis	76
<hr/>	
7 Literaturverzeichnis	78
<hr/>	
8 Danksagung	89
<hr/>	
9 Lebenslauf	90
<hr/>	
10 Anhang	91
<hr/>	
11 Eidesstattliche Versicherung	

1 Einleitung

Der Kopfschmerz überfällt attackenartig: pochend, stechend, pulsierend. Oft einseitig, manchmal beidseitig. Sicher in stärkster Intensität. Angekündigt durch Zacken, Blitze, verschwommenes Sehen. Seltsame Skulpturen. Sie machen unfähig, das Angefangene zu beenden. Begleitet von Lichtempfindlichkeit, Abschottung in dunklen Räumen. Übelkeit und Erbrechen isolieren. Jede körperliche Tätigkeit wird zur Qual. Jeder Geruch ist zu viel. Jedes Geräusch klingt zu laut. Alles, was noch gut tut, ist Ruhe. Nur Ruhe. So schnell wie der Schmerz kommt, wird er nicht wieder gehen. Er wird bleiben, vielleicht sogar drei Tage. Der Versuch, ihn einfach wegzuschlafen, wird kaum gelingen. Immer und immer wieder. Keine Erholungspause in Sicht. Leben, Arbeit, Familie finden statt - ohne einen.

Eine seltene Erkrankung, eine Einzellerscheinung, die keine Auswirkungen auf unser tägliches Miteinander hat? Vorstellbar. Jedoch ist dem mitnichten so. Was sich liest wie ein seltenes neurologisches Phänomen, ist in Wahrheit Migräne, die 15 % aller Erwachsenen der westlichen Industriestaaten betrifft (Stovner and Andree, 2010). Während einer Attacke sind drei Viertel aller Migränepatienten unfähig, ihrem Alltag nachzugehen, ein Drittel ist gezwungen, das Bett zu hüten (Lipton et al., 2007). Die Kosten für den Sozialstaat sind immens: allein 27 Milliarden Euro in Europa (Mennini et al., 2008; Stovner et al., 2008). Studiendaten aus dem Jahr 2006 zeigen den verheerenden Einfluss auf die Lebensqualität: 15 % aller Erwachsenen waren arbeitsunfähig aufgrund von Kopfschmerzen (Stovner et al., 2006). Die Weltgesundheitsorganisation WHO stuft Migräne auf Rang 19 aller Gründe ein, die ein Leben mit Behinderung nach sich ziehen (WHO, 2004). Männer sind betroffen (8% aller Männer). Frauen sind betroffen - fast doppelt so häufig wie das andere Geschlecht (17 % aller Frauen) (Stovner and Andree, 2010). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr (Stovner et al., 2006). Doch wer denkt, dass die Migräne ausschließlich eine Erkrankung des Erwachsenenalters ist, irrt. Oftmals sind schon Kinder und Jugendliche betroffen. Während in der Kindheit

häufiger Jungen erkranken, verschiebt sich die Datenlage mit dem Eintritt in die Pubertät und Mädchen zeigen eine höhere Prävalenz. Rund 5 % aller 15-Jährigen leiden an Migräne (Hershey, 2010).

Migräne beeinträchtigt fast alle Facetten unseres Alltags: Arbeitsverhältnis, Haushalt, familiäres Leben, soziale Aktivitäten (Bloudek et al., 2012).

Die Migräne lässt sich nach der Häufigkeit der Attackenfrequenz in zwei Unterformen einteilen: die *episodische Migräne* und die *chronische Migräne*. Chronische Migräne bedeutet: noch mehr Attacken, noch mehr Leid, noch mehr Kopfschmerzen. Etwa 2 % der Bevölkerung sind betroffen (Natoli et al., 2010; Schwedt, 2014). Erkrankte zeigen der Definition nach an mindestens 15 Tagen im Monat Kopfschmerzsymptome, an mindestens acht Tagen davon haben die Kopfschmerzen migräniformen Charakter. 2,5 % aller Patienten mit episodischer Migräne erleben eine Chronifizierung ihrer Kopfschmerzen (Buse et al., 2012). Chronische Migräniker haben - im Gegensatz zu Patienten mit einer episodischen Verlaufsform - eine geringere Lebensqualität, einen niedrigeren sozioökonomischen Status, eine höhere Komorbidität zu anderen Erkrankungen und verursachen noch höhere Kosten für unser Gesundheitssystem (Buse et al., 2012).

Das komplexe Erkrankungsbild der Migräne geht weit über das eigentliche Kopfschmerzereignis hinaus. Patienten erleben eine Attacke als einen sich steigenden Prozess - bis hin zum eigentlichen Kopfschmerz. Typische Trigger, bekannte Vorbotensymptome, eine eventuell auftretende Aura, charakteristische vegetative Begleitphänomene und bestimmte Postdromalsymptome komplettieren das vielschichtige Bild.

Die Komplexität der Erkrankung lässt keinen simplen pathophysiologischen Erklärungsansatz zu. Die fast stereotype Symptomabfolge ist weitestgehend bekannt (Blau, 1992). Doch welcher Pathomechanismus hinter dem klinischen Vollbild einer Migräneattacke steht, ist Teil einer kontroversen Diskussion, die seit Jahrzehnten in der Wissenschaft existiert. Während Wolff und Kollegen 1948 den Begriff des vaskulären Kopfschmerzes definierten, interpretieren aktuelle

Forschungsergebnisse die Migräne als einen neurovaskulären Kopfschmerz (Moskowitz, 1984; Wolff et al., 1948). Das trigemino-vaskuläre System steht im Fokus der pathophysiologischen Betrachtungen und gilt als Schlüssel auf der Suche nach der Ursache der Migräne. Der Frage nach dem eigentlichen Generator der Erkrankung kommt eine herausragende Bedeutung zu. Die bekannte familiäre Häufung lässt eine genetische Komponente der Migräne erahnen. Eine Sonderform, die familiär hemiplegische Migräne, verlangt vielleicht sogar ein eigenes pathophysiologisches Korrelat.

Ein Großteil unseres Wissens um die pathophysiologischen Mechanismen der Migräne basiert neben Erkenntnissen der Genetik und der Neurophysiologie auf Daten aus der funktionellen Bildgebung. Experimentelle Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) haben unser Verständnis zur zentralen Schmerzverarbeitung nachhaltig geprägt (Ingvar, 1999; Peyron et al., 2000; Tracey, 2008). Die herausragende Bedeutung des Nervus trigeminus in der Vermittlung von Migränekopfschmerzen sowie die Aktivität des Hirnstamms in der zentralen Schmerzmodulation konnten so identifiziert werden (May and Goadsby, 1999).

Um sich den Mechanismen der Migräne als trigemino-vaskulärem Kopfschmerz bildgebend weiter zu nähern, bietet sich ein experimentelles Studiendesign repetitiver trigeminaler Stimulation an (Kröger and May, 2014; Stankewitz et al., 2009). Die fMRT dient zur bildlichen Darstellung der neuronalen Aktivität und der Areale des nozizeptiven Netzwerkes.

Zu Beginn dieser Arbeit soll eine kurze Einführung in das Klassifikationssystem von Kopfschmerzen erfolgen, die Klinik der Migräne und chronischen Migräne sowie mögliche Differentialdiagnosen vorgestellt werden. Dies erfolgt in ihrer gesamten Ausführlichkeit, um das Vollbild der Erkrankung zu skizzieren und der Vielschichtigkeit gerecht zu werden. (1.1) Außerdem soll ein Überblick über die verschiedenen pathophysiologischen Erklärungsansätze gegeben werden, mit Fokus auf dem trigemino-vaskulären System und Strukturen des Hirnstamms.

(1.2) Im Anschluss werden unterschiedliche Methoden zur trigeminalen Stimulation und Mechanismen der funktionellen Bildgebung vorgestellt. (1.3) Motivation, Zielsetzung und Formulierung der Arbeitshypothesen bilden den Abschluss des Kapitels. (1.4)

1.1 Diagnose, Klinik und Differentialdiagnosen der chronischen Migräne

1.1.1 Diagnose: Migräne

Kopfschmerzerkrankungen werden sowohl in der Wissenschaft als auch in der klinischen Praxis nach der *Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (International Classification of Headache Disorders, ICHD)* der *International Headache Society (IHS)* eingeordnet. Ein Großteil wissenschaftlicher Studien beruht auf ihr, ebenso findet sie international ihre Verwendung in evidenzbasierten Behandlungsleitlinien. Erstmalig erschienen 1988 und revidiert in zweiter Auflage im Jahr 2004, ist die Kopfschmerz-Klassifikation seit 2013 in der dritten Version *ICHD-III beta* verfügbar (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Um von verschiedenen Ebenen der Spezialisierung genutzt werden zu können, wurde die Klassifikation hierarchisch aufgebaut. Zunächst erfolgt eine Einteilung in drei Hauptgruppen: primäre und sekundäre Kopfschmerzen sowie eine weitere Gruppe von kranialen Neuralgien, Gesichtsschmerzen und anderen Kopfschmerzen. Die Migräne ist in der ersten Hauptgruppe angesiedelt und gehört demnach zu den primären Kopfschmerzarten. Sie kann in sechs Migränesubtypen unterteilt werden. Diese sind Migräne ohne Aura (IHS-1.1), Migräne mit Aura (IHS-1.2), Chronische Migräne (IHS-1.3), Migränekomplikationen (IHS-1.4), Wahrscheinliche Migräne (IHS-1.5) und Episodische Syndrome, die mit Migräne assoziiert sind (IHS-1.6) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

Die Migräne ist eine rezidivierend auftretende, attackenförmige Kopfschmerzerkrankung - charakterisiert durch eine Attackendauer von vier bis

72 Stunden. Der Kopfschmerz ist häufig unilateral lokalisiert, die Kopfschmerzseite kann wechseln - auch innerhalb einer Attacke. Kennzeichnend ist ein pulsierend-pochender Schmerzcharakter moderater bis hoher Intensität, welcher sich durch körperliche Aktivität typischerweise verstärkt (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Als typische Begleitsymptome werden Phonophobie (50%), Photophobie (60%), Osmophobie (10%) und Nausea (80%) bis hin zum Erbrechen (40-50%), genannt (Diener et al., 2012). Die Lichtempfindlichkeit stellt demnach eines der häufigsten Begleitsymptome dar und wird seitens vieler Patienten berichtet - sie tritt jedoch auch bei anderen Kopfschmerzarten auf. Dagegen gilt die Geruchsempfindlichkeit, welche seltener vorkommt, fast als Migränemarker. Die diagnostischen Kriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Mögliche Migräne-Trigger werden in der neurologischen Praxis stets erhoben und oftmals selbstständig von Patienten mit ihren Kopfschmerzen in Zusammenhang gebracht. So weist die Migräne ohne Aura häufig eine Beziehung zur Menstruation auf. In der ICHD-III beta werden die rein menstruelle Migräne (IHS-A 1.1.1) und die menstruationsassoziierte Migräne (IHS-A 1.1.2) aufgeführt - wobei Unklarheit herrscht, ob es sich tatsächlich um zwei unterschiedliche Entitäten handelt (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Als weitere Trigger werden außerdem emotionaler Stress oder Erholungsphasen, unregelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus, Wetterwechsel, helles Licht, Alkoholkonsum oder bestimmte tyraminhaltige Lebensmittel wie Schokolade und Rotwein genannt. Obwohl diese Faktoren in verschiedenen epidemiologischen Studien untersucht wurden, ist eine Kausalität nicht zu beweisen. So wird vielmehr diskutiert, ob beispielsweise die Lust (Craving) auf bestimmte Nahrungsmittel nicht eher durch eine bereits beginnende Migräneattacke hervorgerufen wird - die Migräneattacke als Auslöser der Gelüste und nicht als Konsequenz (Goadsby and Silberstein, 2013; Hougaard et al., 2013; Marcus et al., 1997; Schulte et al., 2015).

Als Vorbotensymptome, auch Prodromi genannt, sind unter anderem Lichtempfindlichkeit, Hyper-/Hypoaktivität, depressive Verstimmtheit,

Heißhunger oder Appetitlosigkeit, aber auch vermehrtes Gähnen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und ein Steifigkeitsgefühl des Nackens bekannt (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Diese treten üblicherweise einige Stunde bis zwei Tage vor der Migräneattacke auf.

Tabelle 1 – Migräne ohne Aura: Diagnostische Kriterien der Migräne ohne Aura (IHS-1.1 / ICD-10 G43.0) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013)	
A	Mindestens fünf Attacken , welche die Kriterien B-D erfüllen
B	Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten
C	Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf: -einseitige Lokalisation -pulsierender Charakter -mittlere oder starke Schmerzintensität -Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
D	Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines : -Übelkeit und/oder Erbrechen -Photophobie und Phonophobie
E	Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Zwischen 10-30% aller Migränepatienten berichten über eine Aura-Symptomatik. Während bei der Migräne ohne Aura (IHS-1.1) der Kopfschmerz im Vordergrund steht, ist die Migräne mit Aura (IHS-1.2) durch zusätzlich auftretende transiente fokal neurologische Symptome charakterisiert. Sie gehen dem Kopfschmerz in der Regel voraus oder begleiten ihn. Als typische Ereignisse sind visuelle Erscheinungen (Photopsien, Flimmerskotome und Fortifikationen), Sensibilitätsstörungen, Paresen aber auch Schwindel und Dysphasie bekannt. Hervorzuheben ist die vollständige Reversibilität dieser Symptome (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Eine typische Aura tritt bis zu 60 Minuten vor dem eigentlichen

Kopfschmerzereignis auf und besteht für mindestens fünf Minuten. Sie kann aber auch deutlich länger anhalten - gerade beim Auftreten von Paresen wird dieses beobachtet (Viana et al., 2013).

Migräneattacken können mit schweren, wenn auch seltenen, Komplikationen einhergehen, wie beispielsweise dem Status migränosus (IHS-1.4.1). Dieser Zustand beschreibt eine Migräne schwerster Intensität, die länger als 72 Stunden anhält und zu einer starken Beeinträchtigung des Patienten führt. Häufig findet sich eine Assoziation zu einem Medikamentenübergebrauch (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

1.1.2 Chronische Migräne

Die vorliegende Studie befasst sich mit Patienten, die die Diagnose einer chronischen Migräne aufweisen. Eine chronische Migräne zeichnet einen Kopfschmerz aus, der für mindestens 15 Tage im Monat über einen Zeitraum von drei Monaten besteht und davon an mindestens acht Tagen migräniformen Charakter aufweist. Die diagnostischen Kriterien der IHS sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Laut epidemiologischen Studien liegt die Prävalenz der chronischen Migräne in der Bevölkerung bei 1,4% - 2,2% (Natoli et al., 2010). In Teilen der Welt wird eine Häufigkeit bis zu 5,1% beschrieben. Die Spannweite der Prävalenzangabe ist durch die Unterschiedlichkeit der untersuchten Bevölkerungsgruppen, aber auch in der Benutzung verschiedener Krankheitsdefinitionen begründet (Schwedt, 2014). Basierend auf US-amerikanischen Daten liegt der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung bei Frauen zwischen dem 18. und 49. Lebensjahr (Buse et al., 2012).

Tabelle 2 – Chronische Migräne: Diagnostische Kriterien der chronischen Migräne (IHS-1.3 / ICD-10 G43.3) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013)	
A	Kopfschmerz (wie Spannungskopfschmerz und/oder Migränekopfschmerz), der die Kriterien B und C an ≥ 15 Tagen/Monat über >3 Monate hinweg erfüllt
B	Auftreten bei einem Patienten, der mindestens 5 Attacken hatte, die die Kriterien B-D für 1.1 Migräne ohne Aura und/oder die Kriterien B und C für 1.2 Migräne mit Aura erfüllen
C	An ≥ 8 Tagen/Monat über >3 Monate hinweg eines der folgenden Charakteristika aufweist: -Kriterien C und D für 1.1 Migräne ohne Aura -Kriterien B und C für 1.2 Migräne mit Aura -Kopfschmerz, der zu Beginn von Patienten für Migräne gehalten und mit Triptanen/Ergotaminen behandelt wurde
D	Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Die meisten Patienten mit der Diagnose einer chronischen Migräne wiesen ursprünglich eine Migräne ohne Aura (IHS-1.1) auf (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Dieser Fakt verdeutlicht, dass die chronische Migräne in aller Regel aus einer episodischen Verlaufsform hervorgeht. Sie sollte demnach nicht als starres Gebilde, sondern als Komplikation der Migräne gesehen werden. Eine episodische Migräne kann in eine chronische Migräne transformieren und umgekehrt. Der Übergang verläuft oft schleichend. Jedes Jahr chronifizieren etwa 2,5 % aller Migränepatienten (Bigal et al., 2008).

Der wichtigste Faktor, der eine Chronifizierung bedingen kann, ist der Medikamentenübergebrauch. Der Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH, Medication overuse headache) stellt ein nicht zu verachtendes Problem in der Handhabbarkeit der Migräne dar. Die Hälfte der in Kopfschmerzzentren vorgestellten Patienten mit der Diagnose einer chronischen Migräne betreibt einen Medikamentenabusus (Davies, 2012). Dabei handelt es sich um unterschiedlichste Medikamentenklassen: Opiate, Barbiturate, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) und Triptane. Während Opiate ab acht und Barbiturate bereits ab fünf Einnahmetagen pro Monat eine Progression bewirken können,

sind NSAID bei niedrig-frequenter Migräne sogar protektiv. Bei bereits bestehender hoher Attackenfrequenz wandelt sich dies jedoch ins Gegenteil (Bigal and Lipton, 2008; Starling et al., 2011). Auch der Übergebrauch von speziellen Migränemedikamenten wie Triptanen erhöht die Wahrscheinlichkeit, einen *MOH* zu bekommen - ebenfalls bei hoher Attackengrundfrequenz, und zwar mit jedem einzelnen Einnahmetag mehr (Bigal and Lipton, 2008; Lipton et al., 2013; Schwedt, 2014). Die enge Verbindung zwischen chronischer Migräne und *MOH* zeigt auch folgender Sachverhalt: Bei 50 % der Patienten mit vermeintlicher chronischer Migräne liegt nach einem Medikamentenentzug eine episodische Migräne vor. Dieses zeigt zum einen, dass ein *MOH* durch Medikamentenentzug prinzipiell reversibel ist. Zum anderen aber auch, dass die Patienten demnach häufig eine falsche Ausgangsdiagnose haben. Die IHS empfiehlt, in diesen Fällen den ursprünglichen Kopfschmerz und einen *MOH* zu kodieren. Die korrekte Diagnosestellung ist von besonderer Bedeutung, da Patienten in der Regel schlechter auf eine medikamentöse Prophylaxetherapie ansprechen, wenn ein gleichzeitiger Übergebrauch von Schmerzmitteln stattfindet (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

Weitere Einflüsse, die eine Chronifizierung begünstigen, sind Adipositas, Schlafstörungen und Schnarchen, exzessiver Koffeinkonsum, aber auch weibliches Geschlecht und niedriger sozioökonomischer Status. Ein bekanntes Leiden an Nackenschmerzen, das Vorliegen einer hohen Grundfrequenz von Kopfschmerzattacken sowie eine bekannte kutane Allodynie steigern ebenfalls die Chronifizierungswahrscheinlichkeit. Psychische Faktoren wie geänderte Lebensumstände und psychiatrische Erkrankungen spielen außerdem eine Rolle. Aufgabe behandelnder Ärzte ist es, die Patienten auf diese teilweise vermeidbaren Risikofaktoren aufmerksam zu machen (Bigal et al., 2008; Bigal and Lipton, 2006; Louter et al., 2013; Scher et al., 2008, 2007; Schwedt, 2014). Wie zuvor erwähnt, ist auch eine gegenteilige Verlaufsform möglich, in der sich eine chronische Migräne wieder in eine episodische Form wandelt. Eine eingeleitete medikamentöse Prophylaxe-Therapie und körperliche Bewegung,

aber auch eine niedrige Attackenfrequenz und ein Fehlen kutaner Allodynie sind positive Prädiktoren (Manack et al., 2011; Scher et al., 2008).

1.1.3 Differentialdiagnosen der chronischen Migräne

Chronische Migräne ist nicht die einzige primäre Kopfschmerzerkrankung, die mit Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen im Monat über drei Monate einhergeht. Eine erste und gleichzeitig eindeutige Differenzierung erlaubt die Dauer der einzelnen Kopfschmerzattacken. Die Dauer einer Migräneattacke ist mit vier bis 72 Stunden definiert. So können alle differentialdiagnostisch in Frage kommenden Kopfschmerzen mit einer Attackendauer unter vier Stunden ausgeschlossen werden (Schwedt, 2014).

Primäre Kopfschmerzerkrankungen, die als Differentialdiagnose berücksichtigt werden müssen, sind der chronische Spannungskopfschmerz, die Hemikrania continua und der neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz. Zur Verdeutlichung wird auf die Abbildung 1 verwiesen.

Der chronische Spannungskopfschmerz ist wie die chronische Migräne ein nahezu täglich oder sehr häufig auftretender Kopfschmerz, der sich aus einem zuvor episodischen Spannungskopfschmerz entwickelt. Im Gegensatz zur chronischen Migräne ist der Schmerzcharakter dumpf-drückend, von meist moderater Intensität. Die Lokalisation des Kopfschmerzes ist typischerweise beidseitig. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zur chronischen Migräne ist außerdem, dass sich der Schmerz durch körperliche Aktivität nicht weiter verstärkt. Auch die klassischen Begleitsymptome einer Migräne wie Photo-, Phono- und Osmophobie sind allenfalls milde ausgeprägt bzw. fehlen ganz (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Erwähnenswert ist hierbei, dass auch der chronische Spannungskopfschmerz phasenweise migräniforme Symptome haben kann. Umgekehrt leiden Patienten mit chronischer Migräne an einzelnen Tagen auch an leichteren Kopfschmerzen, die einem Spannungskopfschmerz ähnlich sind (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

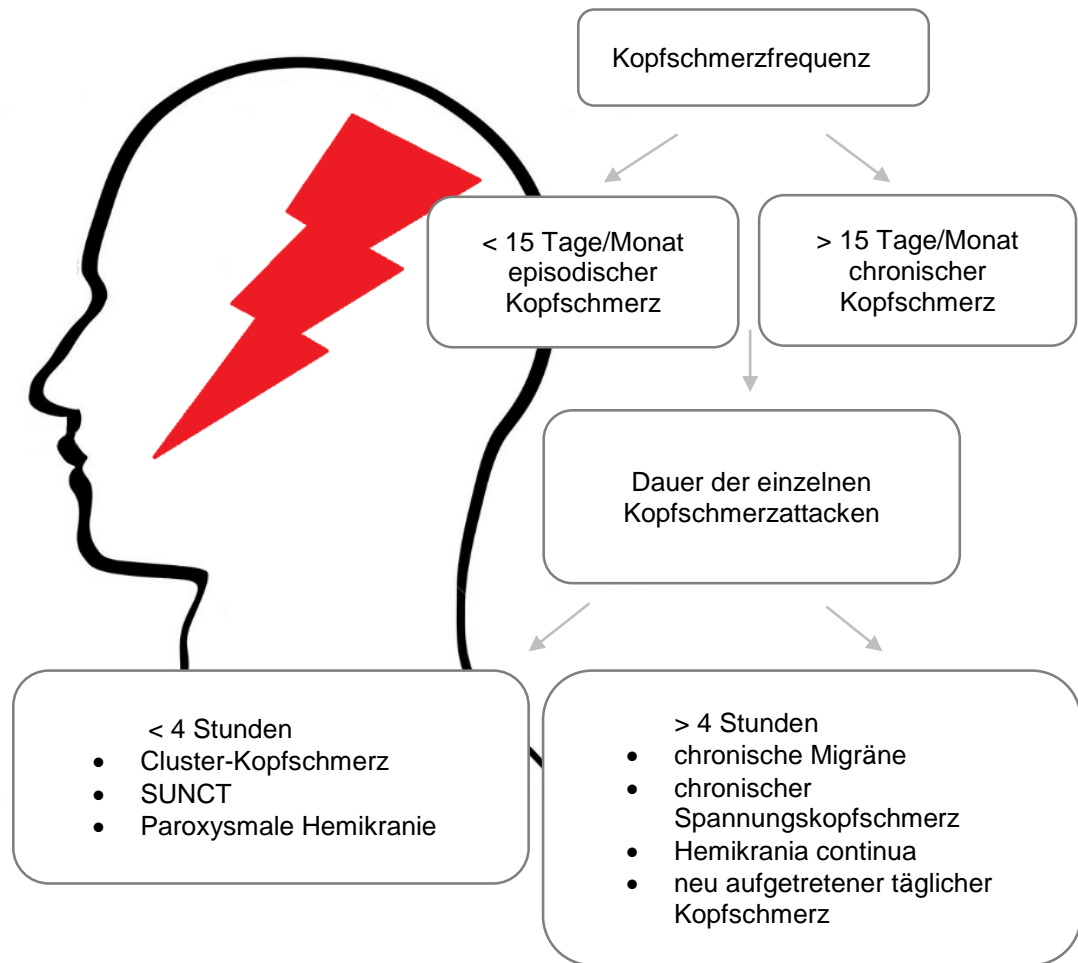


Abbildung 1 – Differentialdiagnosen der chronischen Migräne: als Differentialdiagnose der chronischen Migräne kommen der chronische Spannungskopfschmerz, die Hemikrania continua und der neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz in Betracht. Alle Kopfschmerzarten zeichnen sich durch eine Attackendauer von mindestens 4 Stunden und einem Auftreten an mindestens 15 Tagen im Monat aus. (modifiziert nach (Schwedt, 2014))

Eine Form der trigemino-autonomen Kopfschmerzen ist die Hemikrania continua. Diese zeichnet sich durch einen kontinuierlichen, streng einseitigen Kopfschmerz aus, der im Gegensatz zur Migräne nie seine Kopfschmerzseite wechselt. Auch die obligat auftretenden autonomen Symptome wie konjunktivale Injektion, Lakrimation und Miosis/Ptosis sind in ihrer Ausprägung nicht bei einer Migräne zu erwarten, wenn auch ebenso in abgeschwächter Form möglich (Obermann et al., 2007; Schwedt, 2014). Ein weiteres Klassifizierungsmerkmal ist das typische Ansprechen auf eine Therapie mit Indometacin, welches in der Migränetherapie keine Verwendung findet.

Der als dritte Differentialdiagnose aufgeführte neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz unterscheidet sich von der chronischen Migräne in der Hinsicht, dass er ein von seinem ersten Beginn an anhaltender Dauerkopfschmerz ist, ohne jegliche Remissionen. Ein klares Erinnern an solch ein abruptes Auftreten ist für die Diagnosestellung unerlässlich (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013; Rozen, 2014).

1.2 Pathophysiologie der Migräne

Die Migräne ist charakterisiert durch eine komplexe, wenn auch oftmals stereotype Abfolge von Symptomen. Der meist unilaterale, pochend-pulsierende Kopfschmerz steht als das beeinträchtigende Symptom klinisch im Vordergrund der Erkrankung. Aber auch Begleitsymptome wie Photo- und Phonophobie, das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen gehören zum Vollbild einer Attacke.

1.2.1 Zyklus einer Migräneattacke

Um sich der Pathophysiologie der Migräne zu nähern, soll an dieser Stelle auf die typische Symptomabfolge einer Migräneattacke aufmerksam gemacht werden. So nimmt der Zyklus einer episodischen Migräne einen wellenförmigen Verlauf, in dem sich die Symptome bis zum Kopfschmerzereignis langsam verdichten, der Kopfschmerz den Höhepunkt der Welle markiert und es im Anschluss zu einer langsamen Abnahme der Symptomatik kommt (Blau, 1992). So ist der Migränekopfschmerz nicht als starres, isoliertes Schmerzereignis zu betrachten. Er ist vielmehr eingebettet in ein größeres, klinisches Phänomen mit einer Vielzahl von Symptomen. Die Fokussierung auf die Symptome der Kopfschmerzphase ist vor allem für den klinischen Gebrauch wichtig. Hier findet die Kopfschmerz-Klassifikation der IHS Anwendung (Cady et al., 2002; Schreiber, 2006).

Der Ablauf ist nicht als Dogma zu verstehen, jedoch bei einem Großteil der Patienten vorzufinden. Der in der Literatur beschriebene Phasenverlauf wird in der Abbildung 2 veranschaulicht.

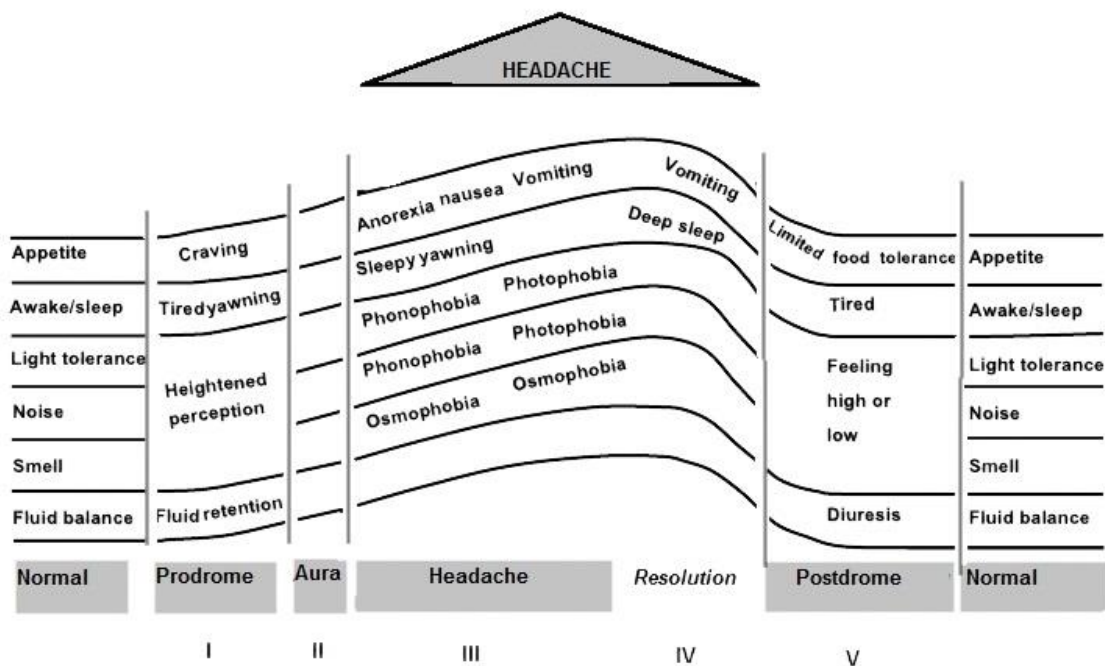


Abbildung 2 – Phasen einer klassischen Migräneattacke: Die klassische Migräneattacke besteht aus fünf Phasen: der Prodromalphase (I), der falkultativen Auraphase (II), der Schmerzphase (III), der Phase der Schmerzauflösung (IV) und der Postdromalphase (V). In der Interaktalen Phase ist der Patient beschwerdefrei. (modifiziert nach (Blau, 1992))

Die *Interiktale Phase* bezeichnet den Zeitraum, in dem die Patienten beschwerdefrei sind und weder an Kopfschmerzen noch an Vorboten oder Nachwehen der Migräneattacke leiden. In einem Zeitraum von einigen Stunden bis zwei Tagen vor dem Kopfschmerz kommt es häufig zu Vorbotensymptomen - den sogenannten *Prodromi* (I). Daran schließt sich fakultativ (10-30% aller Migränepatienten) eine *Auraphase* (II) an. Dieser Abschnitt reversibler fokal neurologischer Symptome ist von der Prodromalphase strengstens abzugrenzen und nicht zu verwechseln. Eine Aura tritt typischerweise in einem Zeitraum von fünf bis 60 Minuten vor dem Kopfschmerzereignis auf. Die folgende *Kopfschmerzphase* (III) ist in klassischer Weise durch einen pochend-pulsierenden Kopfschmerz mittlerer bis hoher Intensität charakterisiert. In der *Auflösungsphase* (IV) kommt es zum Abklingen des Kopfschmerzes. Oftmals erfolgt dies durch Schlaf. Migränekopfschmerz im Kindesalter wird sogar häufig mit Erbrechen beendet (Blau, 1992). Es schließt sich die *Postdromalphase* (V) an, in der aber häufig noch keine Beschwerdefreiheit herrscht. Physische, aber

auch psychische Auswirkungen der Migräneattacke sind in dieser Erholungsphase spürbar. Es bleiben muskuläre Schwäche, Müdigkeit und Stimmungsschwankungen. Schließlich kommt es wieder zu einem Übergang in die *Interiktale Phase*.

Auch Patienten mit der Diagnose einer chronischen Migräne weisen diesen wellenförmigen Phasenverlauf auf - wenngleich es hier zu einer Verkürzung und einer deutlich schlechteren Abgrenzbarkeit der Interiktalen Phase kommt (Schreiber, 2006). Viele Patienten können kaum oder nur wenige Tage im Monat angeben, an denen sie vollkommen beschwerdefrei sind.

1.2.2 Das trigemino-vaskuläre System - Fokus auf Diencephalon und Hirnstamm

Während im 20. Jahrhundert die *vaskuläre Hypothese* als Erklärungsansatz für die Pathophysiologie der Migräne dominierte, ist in den letzten drei Jahrzehnten die *Theorie des trigemino-vaskulären Systems* in den Fokus der Betrachtung gerückt.

Wolff und Kollegen prägten entscheidend den Begriff des vaskulären Kopfschmerzes. Basis für ihre Annahme, dass der Migränekopfschmerz durch eine Gefäßveränderung verursacht wird, ist die Beobachtung, dass es während der Kopfschmerzphase zu einer Vasodilatation kranialer Gefäße kommt (Wolff et al., 1948). Auch der meist als pochend-pulsierend beschriebene Kopfschmerz (als Ausdruck des Pulsdruckes) ließe sich so am ehesten erklären. Der Wirkmechanismus der in der Akut-Therapie der Migräne eingesetzten Ergotamine und Triptane würde dieses ebenfalls stützen – sie wirken vasokonstriktorisches (bei einer angenommenen Vasodilatation während der Kopfschmerzen). Auch eine Assoziation der Migräne mit Aura zu kardiovaskulären Ereignissen, beispielsweise ischämischen Infarkten, spräche für vaskuläre Faktoren in den Mechanismen der Migräne (Schurks et al., 2009). Nitroglycerin, eine Vorstufe von Stickstoffmonoxid (NO) ist bekannt dafür, einen starken migräneartigen Kopfschmerz auslösen zu können (Olesen, 2008). Es gilt

als sicher, dass NO eine Vasodilatation bewirkt. Der genaue Mechanismus, wie aber der Kopfschmerz in diesem Fall entsteht, ist bislang nicht geklärt.

Ereignisse, die über den Kopfschmerz hinausgehen, wie die Begleitphänomene der Migräne, Symptome der Pro- und Postdromalphase, aber auch die Aura werden in der vaskulären Theorie jedoch nicht berücksichtigt. Sie lassen sich durch sie nicht erklären.

Aktuelle Forschungsergebnisse interpretieren die Migräne als einen neurovaskulären Kopfschmerz - dieses Konzept wurde erstmals von Moskowitz im Jahr 1984 publiziert. Basis dessen ist das trigemino-vaskuläre System. Im Mittelpunkt dieser Betrachtung steht der fünfte Hirnnerv, der Nervus trigeminus (N. trigeminus). Dieser stellt eine Verbindung zwischen intrakraniellen Blutgefäßen bzw. den Hirnhäuten und dem Hirnstamm dar (Moskowitz, 1984). Die Theorie des trigemino-vaskulären Systems bietet insgesamt einen umfassenderen Blick auf die pathophysiologischen Mechanismen der Migräne. So ist die anfangs beschriebene Theorie, dass der Migränekopfschmerz eine rein vaskuläre Genese hat, mit dem aktuellen Kenntnisstand nicht mehr vereinbar. Die im Rahmen einer Attacke beobachtete Vasodilatation kranialer Gefäße ist laut gegenwärtiger Studienlage am ehesten als Epiphänomen eines zentral generierten Ereignisses zu betrachten (Akerman et al., 2011; Goadsby, 2012; Goadsby et al., 2009; Nosedá and Burstein, 2013).

Im Folgenden wird das trigemino-vaskuläre System als Grundlage der Theorie des neurovaskulären Kopfschmerzes in seiner Ausführlichkeit beschrieben. Ein besonderer Schwerpunkt wird auf Strukturen des Hirnstamms gelegt.

1.2.2.1 Anatomische Strukturen

Das trigeminovaskuläre System besteht im Wesentlichen aus zwei Komponenten: dem N. trigeminus (5. Hirnnerv) und den von ihm innervierten meningealen Blutgefäßen. Der fünfte Hirnnerv hat sowohl allgemein-somatosensible als auch speziell-viszeromotorische Faserqualitäten. Mit seinen sensiblen bzw. nozizeptiven Anteilen versorgt er das Gesicht, Mund- und Nasenschleimhaut sowie einen Großteil der Hirnhäute und deren umgebendes

Gefäßsystem. Mit seiner Radix motoria innerviert er die Kaumuskulatur. Nach dem Verlassen des Gehirns auf der Lateralseite des Pons bildet er ein sensibles Ganglion in der Duratasche, das Ganglion trigeminale. Hiernach teilt er sich in seine drei großen Äste, die ihm den umgangssprachlichen Namen *Drillingsnerv* eingehandelt haben - *N. ophthalmicus (V1)*, *N. maxillaris (V2)* und *N. mandibularis (V3)*. Die ersten beiden Äste (V1 und V2) sind rein sensibel, der dritte Ast (V3) führt neben sensiblen auch die motorischen Fasern für die Innervation der Kaumuskulatur. Dem N. trigeminus werden insgesamt vier Hirnnervenkerne im Hirnstamm bzw. im Zervikalmark zugeordnet. Diese stellen die primären Projektionsorte der sensiblen Fasern bzw. Ursprungsorte der motorischen Qualitäten dar. Einer dieser Kerne ist der Nucleus spinalis nervi trigemini (Ncl. spinalis n. trigemini), gelegen im Zervikalmark. In diesen projizieren vor allem Fasern der protopathischen Sensibilität: Schmerz- und Mechanorezeption (Trepel, 2012).

Der Vorstellung, dass das trigemino-vaskuläre System die entscheidende Struktur der pathophysiologischen Mechanismen der Migräne darstellt, liegt folgender anatomischer Sachverhalt zugrunde: Der N. trigeminus führt Afferenzen der Dura und Pia mater sowie von deren umgebendem intrakraniellen Gefäßsystem über das sensible Ganglion trigeminale bis hin zu ihrem ersten Projektionsort: dem Ncl. spinalis n. trigemini. Von dort aus kreuzen die Fasern auf die Gegenseite und verlaufen zusammen mit dem Tractus spinothalamicus, welcher die protopathisch-sensiblen Fasern aus dem Rückenmark führt, zum Thalamus. Im Ncl. ventralis posterior findet die Umschaltung auf das dritte Neuron statt. Von dort aus setzt sich die protopathisch-sensible Bahn bis zum Kortex fort. Nach Durchlaufen der Capsula interna enden die Fasern in somatotopischer Anordnung in der primären somatosensiblen Rinde (SI) im Gyrus postcentralis des Parietallappens (Trepel, 2012).

Alle drei Anteile des N. trigeminus geben Fasern zur Innervation der Hirnhäute und deren umgebende Gefäße ab, welche, im Gegensatz zum Gehirn selbst, äußerst schmerzempfindlich sind. Vor allem Fasern des N. ophthalmicus (V1)

wurden als Hauptträger der sensiblen bzw. nozizeptiven Information von diesem Bereich des Körpers identifiziert (Mayberg et al., 1984).

1.2.2.2 Mechanismen der Schmerzverarbeitung

Eine Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems gilt somit als der Schlüssel in der Vermittlung von Migränekopfschmerzen. Um sich den Fragen zu nähern, welcher Bestandteil dieses komplexen Gebildes als eigentlicher Generator in Betracht kommt und welche Struktur Ausgang für die Schmerzempfindung ist, sollen die beteiligten Komponenten genauer beleuchtet werden.

Verschiedenste Studien suggerieren, dass eine Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems zu einer Veränderung der peripheren Nerven-Gefäß-Interaktion führt. Gemeint ist die funktionelle Verbindung zwischen trigeminalen Fasern und den Gefäßen der Hirnhäute. Die Theorie der neurogenen Entzündung beschreibt die Annahme, dass dieses ein Aspekt in der Schmerzentstehung sein könnte: Eine Aktivierung des N. trigeminus hat die Freisetzung von Neuropeptiden wie Substanz P, Neurokinin A und CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) aus seinen Nervenendigungen zur Folge (Moskowitz, 1993; Uddman and Edvinsson, 1989). Studien an Menschen und Katzen konnten zeigen, dass es bei einer Stimulation des Ganglion trigeminale zu einem Anstieg der beschriebenen Transmitter im Blut kommt. Ein Anstieg des extrakraniellen Blutflusses ist die Folge (Goadsby and Duckworth, 1987; Tran Dinh et al., 1992). Eine Erhöhung des CGRP-Spiegels konnte nicht nur während schwerer Migräneattacken, sondern auch bei anderen primären Kopfschmerzsyndromen, wie dem Clusterkopfschmerz oder bei der paroxysmalen Hemikranie, festgestellt werden (Goadsby et al., 1990; Goadsby and Edvinsson, 1996, 1994).

Die Freisetzung dieser vasoaktiven Transmitter, besonders des CGRP, könnte demnach eine wichtige Komponente in der Schmerzentstehung während Migräneattacken sein (Goadsby et al., 2009). Dieses belegen Studien, die spezielle CGRP-Antagonisten untersuchen (Doods et al., 2000). Konsequenter Weise zeigte der spezifische CGRP-Antagonist *BIBN4096* eine sehr effektive

Wirkung in der akuten Behandlung einer Migräne (Olesen et al., 2004). Die Besonderheit liegt darin, dass dieser therapeutisch wirksam war ohne auf vaskulärer Ebene zu agieren- also ohne Vasokonstriktion (Petersen et al., 2005, 2004).

Afferenzen des trigeminalen System werden in mehrere Bereiche des Hirnstamms weitergeleitet: u.a. in Areale der rostralen ventromedialen Medulla (RVM), dem periaquäduktalen Grau (PAG) und dem dorsalen Raphe-Kern (Akerman et al., 2011). Eine Aktivierung dieser Areale konnte nach duraler Stimulation in experimentellen Tierstudien beobachtet werden (Burstein and Jakubowski, 2005; Hoskin et al., 2001; Knight et al., 2005).

Nozizeptiver Input gelangt so über den Hirnstamm bzw. das zervikale Rückenmark über den trigemino-thalamischen Trakt bis hin zum Thalamus, in dem die Umschaltung auf das dritte Neuron stattfindet (Liu et al., 2009; Matsushita et al., 1982; Shigenaga et al., 1983). Die nozizeptiven Informationen werden unter anderem im Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) verarbeitet (Zagami and Lambert, 1991, 1990).

Darüber hinaus werden somatosensible und viszero-nozizeptive Afferenzen über den trigemino-hypothalamischen-Trakt direkt zum Hypothalamus vermittelt (Burstein et al., 1987; Malick et al., 2000; Malick and Burstein, 1998). Auch Bereiche des Hippocampus und die Amygdala werden mit dem trigeminalen System in Verbindung gebracht (Jasmin et al., 1997; Kunkler and Kraig, 2003). Die in Tierversuchen entdeckte Aktivität des Hirnstamms wurde auch in diversen Bildgebungsstudien mit Migränepatienten belegt. So konnte eine neuronale Aktivierung in Hirnstamm, Hypothalamus und Thalamus nach trigeminaler Stimulation gesehen werden (Shazia K. Afridi et al., 2005; Géraud et al., 2005; Weiller et al., 1995). Diese Erkenntnisse ließen sich nicht nur während akuter Kopfschmerzattacken, sondern selbst nach Schmerzremission durch Sumatriptan darstellen (Akerman et al., 2011).

Der Thalamus agiert als wichtige Zwischenstelle, bevor Afferenzen ihren Weg zum primär somatosensiblen Cortex suchen. So findet in den Thalamuskernen nicht nur die Umschaltung auf das nächste Neuron statt, sondern auch eine Integration aller ankommenden nozizeptiven Informationen (Akerman et al., 2011). Die zentrale Schmerzverarbeitung ist ein Zusammenspiel vieler

verschiedener Areale. Der Thalamus, der primär und sekundär somatosensible Cortex (SI, SII), der anteriore cinguläre Cortex (ACC) und der präfrontale Cortex (PFC) bilden zusammen eine Einheit, die als sogenannte Schmerz-Matrix oder auch Salienz-Matrix bezeichnet wird (Legrain et al., 2011; Tracey, 2008). Eine Aktivierung dieser Bereiche konnte in diversen funktionellen Bildgebungsstudien gezeigt werden, so dass dieses Netzwerk als entscheidende funktionelle Struktur in der zentralen nozizeptiven Verarbeitung gilt (Akerman et al., 2011). Die Schmerz-Matrix wird in der Abbildung 3 veranschaulicht.

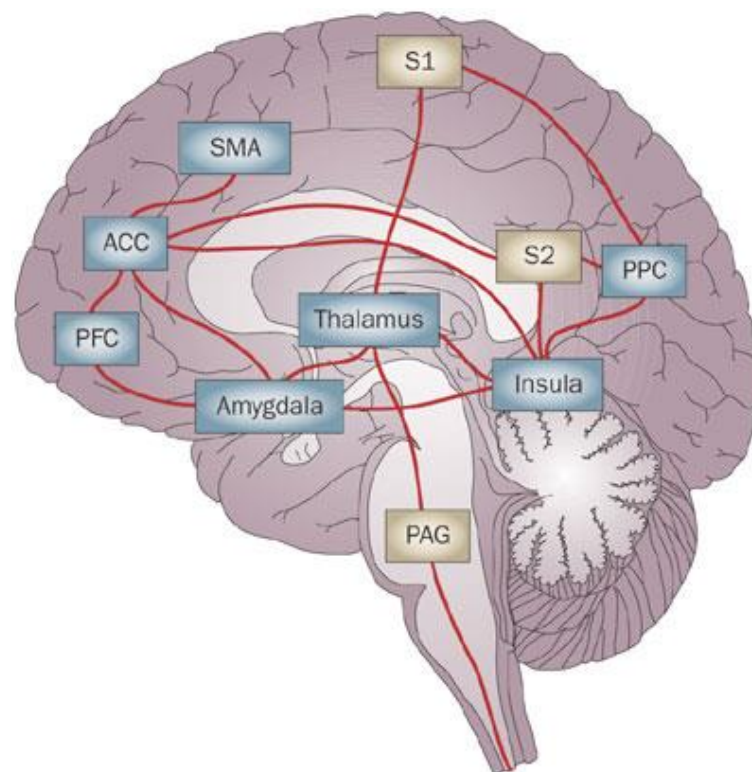


Abbildung 3 – Die Schmerzmatrix: Bestandteile der zentralen Schmerzverarbeitung sind Thalamus, Amygdala, Inselkortex, supplementärmotorischer Kortex (SMA), posterior parietaler Kortex (PPC), präfrontaler Kortex (PFC), anteriorer cingulärer Cortex (ACC), periaquäduktales Grau (PAG), Basalganglien und cerebellärer Kortex (nicht gezeigt), primär und sekundär somatosensibler Kortex (SI, SII). (aus (May, 2009))

Das trigemino-vaskuläre System mit seinen einzelnen Komponenten und komplexen aufsteigenden Strukturen gilt als Kern des Pathomechanismus der Migräne. Mit dem Wissen um die vielschichtige Verflechtung dieser Areale und

deren funktioneller Bedeutung im Gehirn lässt sich das umfassende Krankheitsbild der Migräne besser verstehen.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der funktionellen Bildgebung ist die Tatsache, dass der Hirnstamm Aktivierungen während einer Migräneattacke zeigt (Shazia K. Afridi et al., 2005; S. K. Afridi et al., 2005; Bahra et al., 2001; Denuelle et al., 2007; Weiller et al., 1995). So stellt er die Schnittstelle zwischen dem trigemino-vaskulären System und höheren Strukturen, wie dem Hypothalamus und Thalamus, dar (Akerman et al., 2011). Der Hirnstamm rückt damit in den Fokus der Betrachtung.

Wichtige Areale, in denen Aktivierungen gesehen werden konnten, sind das ventrolaterale periaquäduktale Grau (PAG) und Bereiche der rostralen ventromedialen Medulla (RVM) (Shazia K. Afridi et al., 2005; Denuelle et al., 2007; Weiller et al., 1995). In Tierstudien konnte durch eine elektrische bzw. chemische Aktivierung der Funktionsmechanismus der Neurone des PAG aufgezeigt werden: eine eigentliche Hemmung des afferenten trigeminalen Inputs. In einer weiteren Bildgebungsstudie konnte bei Patienten eine stärkere Verbindung zwischen dem PAG und anderen Hirnarealen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, gesehen werden als bei gesunden Probanden (Akerman et al., 2011; Mainero et al., 2011). Das PAG kann somit eine einzigartige Modulationsgröße im Pathomechanismus darstellen (Goadsby et al., 2009). Diese Studiendaten unterstützen die Hypothese, dass die Migräne auch auf einer Dysfunktion des Hirnstamms basieren könnte und es in diesem Fall zu einer Enthemmung des Eingangs nozizeptiver Afferenzen kommt (Knight et al., 2003; Knight and Goadsby, 2001). Die RVM kann ebenfalls einen Kontrollmechanismus in der Weiterleitung der Nozizeption einnehmen. On- und Off-Zellen sollen hierbei als hemmende bzw. enthemmende Modulatoren wirken (Fields et al., 1991; Fields and Heinricher, 1985).

Eine weitere involvierte Struktur ist der Nucleus salivatorius superior (SuS), welcher Verbindungen zum Ncl. spinalis n. trigemini aufweist (May and Goadsby, 1999). Der im Pons gelegene SuS ist einer der vier parasympathischen Zentren des Gehirns und stellt ein Kerngebiet des Nervus facialis dar. Die parasympathischen Fasern spalten sich im Verlauf vom Nervus facialis ab,

werden im Ganglion pterygopalatinum (SPG) verschaltet und innervieren schließlich kraniale Gefäße und Drüsen- wie beispielsweise die Glandula lacrimalis. Eine Aktivierung des SuS und des trigemino-autonomen Reflexes könnte einen Erklärungsansatz für Symptome wie Lakrimation oder Rhinorrhoe während Migräneattacken bieten. Diese autonomen Begleitsymptome werden von Patienten häufig geschildert (Akerman et al., 2011; Lai et al., 2009).

Funktionelle Bildgebungsstudien mit Migränepatienten konnten Aktivierungen in Arealen des Hypothalamus und Thalamus während Kopfschmerzattacken zeigen (Denuelle et al., 2007).

Der Hypothalamus übernimmt als oberstes Regulationszentrum die Kontrolle über alle endokrinen und vegetativen Vorgänge im Körper. Er steuert zirkadiane Rhythmik und somit den Schlaf-Wach-Zyklus unseres Körpers, aber auch Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, Kreislauf und sexuelle Erregung (Panda and Hogenesch, 2004; Settle, 2000). In der Prodromalphase der Migräne, welche bis zu 48 Stunden vor dem Kopfschmerzereignis stattfindet, werden häufig Symptome berichtet, die dem Regulationsmechanismus des Hypothalamus unterliegen. Patienten beschreiben Veränderungen im Durst- bzw. Hungergefühl, Harndrang, Müdigkeit und körperliche Abgeschlagenheit (Dalkvist et al., 1984; Giffin et al., 2003). Der Hypothalamus ist an der Modulation der trigeminalen nozizeptiven Afferenzen beteiligt. Über auf- bzw. absteigende Bahnen steht er in direkter Verbindung zu Strukturen, die in der Schmerzverarbeitung von entscheidender Größe sind - der RVM, dem PAG, den Raphe-Kernen und dem SuS (Akerman et al., 2011).

Der Thalamus weist eine besonders starke Verbindung zum Großhirn auf. Aufsteigende nozizeptiven Afferenzen werden hier verschaltet, bevor sie zum primären somatosensiblen Kortex gelangen (S. K. Afridi et al., 2005; Bahra et al., 2001). Zudem wird dem Thalamus noch eine andere Funktion zugesprochen. Der Kopfschmerz ist während Migräneattacken meist unilateral lokalisiert. Aber auch das Wechseln der Kopfschmerzseite ist möglich, sogar innerhalb einer Attacke. Der Thalamus wird mit der Verteilung der Schmerzen von der einen auf die kontralaterale Seite in Verbindung gebracht (Akerman et al., 2011).

Verbindungen des Thalamus zur Amygdala und zum Hippocampus sind außerdem erwähnenswert. Diese stellen entscheidende Strukturen in der Auswertung sensorischen Inputs dar und stehen funktionell für Emotionen, Gedächtnis und Kognition (Akerman et al., 2011).

Das große Spektrum an Symptomen im Verlauf einer Migräneattacke impliziert, dass ein simpler pathophysiologischer Ansatz dem gesamten Erkrankungsbild kaum gerecht würde. Das Vollbild einer Migräneattacke, mit einer Symptomatik, die weit über das eigentliche Kopfschmerzereignis hinausgeht, lässt sich nur als komplexe Funktionsstörung mehrerer Gehirnareale verstehen (Akerman et al., 2011). In der Wissenschaft wird die Rolle des Hirnstamms und des Diencephalons kontrovers diskutiert. Eine Aktivierung beschriebener Areale konnte in diversen funktionellen Bildgebungsstudien gezeigt werden und Erklärungsansätze für die Migränesymptomatik bieten. Dass Alterationen in der Funktionsweise des trigemino-vaskulären Systems die Hauptrolle im pathophysiologischen Mechanismus einnehmen, gilt als weithin akzeptiert. Die Frage, auf welchem Weg es initial aktiviert wird, ist jedoch umstritten. Es bleibt demnach die Suche nach dem eigentlichen Migränegenerator (Akerman et al., 2011).

1.2.3 Theorie der Cortical Spreading Depression - pathophysiologisches Korrelat der Migräneaura?

Während Veränderungen in der Funktionsweise des trigemino-vaskulären einen allgemeinen Erklärungsansatz für den Pathomechanismus bieten, scheint für eine assoziierte neurologische Symptomatik das Korrelat zu fehlen - für die der Aura. Etwa 10-30% aller Migränepatienten berichten vom Auftreten einer Aurasymptomatik - vor oder während der Kopfschmerzphase. Häufig sind diese vollständig reversiblen, fokal neurologischen Ausfallerscheinungen geprägt von visuellen Symptomen, Dysphasien und sensorischen Symptomen.

Studien haben gezeigt, dass es während dieser Phase zu Veränderungen des kortikalen Blutflusses im Okzipitallappen kommt. So folgt auf eine anfängliche Hyperämie eine prolongierte Oligämie. Genau jenes biphasische Phänomen wird

auch bei der sogenannten *Cortical Spreading Depression (CSD)* beobachtet (Akerman et al., 2011; Hadjikhani et al., 2001; Olesen et al., 1981; Sanchez del Rio et al., 1999). Die CSD wurde erstmals von Leao im Jahr 1944 beschrieben - beobachtet in einer experimentellen Studie an Kaninchen. Sie ist Synonym für eine Depolarisationswelle glialer und neuronaler Zellen, die sich mit einer Geschwindigkeit von 2-6 mm/min über den Kortex ausbreitet, gefolgt von einer länger anhaltenden Hyperpolarisation (15-30 min) (Leao, 1944, Smith et al., 2006). Dieses elektrophysiologische Phänomen wurde in diversen Studien als pathophysiologisches Korrelat der visuellen Migräneaura herangezogen. Funktionelle Bildgebungsstudien versuchen ebenfalls zu zeigen, dass es bei einer menschlichen Migräneaura zu einer CSD kommt (Hadjikhani et al., 2001; James et al., 2001; Lauritzen, 1994; Olesen et al., 1981; Sánchez-del-Rio and Reuter, 2004). Genetische Faktoren scheinen für die Anfälligkeit für eine CSD ebenfalls eine Rolle zu spielen. Dieses implizieren Studien, die ihren Fokus auf eine besondere Form der Migräne mit Aura gelegt haben: die der familiären hemiplegischen Migräne (FHM). Bei der FHM ist eine stark ausgeprägte Aurasymptomatik charakteristisch. Interessanterweise zeigten experimentelle Versuche mit Mäusen, die die Mutationen der FHM trugen, eine erhöhte Anfälligkeit, eine CSD auszubilden.

Experimentelle Studien implizieren darüber hinaus, dass die CSD direkt das trigemino-vaskuläre System aktivieren und somit eine Migräneattacke auslösen könnte (Bolay et al., 2002; Moskowitz et al., 1993). Dieser Mechanismus als Generator der Migräne, eine weitere Hypothese neben den bereits beschriebenen Theorien. Die CSD scheint auf molekularer Ebene in der Freisetzung von Neurotransmittern wie Adenosin, Glutamat, Kalium, CGRP, Stickstoffmonoxid und Wasserstoffionen beteiligt zu sein. Auf diesem Wege soll es zu einer Aktivierung der meningealen Nozizeptoren kommen und die neurogene Inflammation getriggert werden (Reuter et al., 1998; Wahl et al., 1994; Zhang et al., 2011, 2010).

Verschiedenste Publikationen setzen sich mit der Fragestellung, ob die CSD tatsächlich Auslöser des Migränekopfschmerzes sein kann, kontrovers auseinander (Ayata, 2010; Charles, 2010; Goadsby, 2001). So wird bei Migräne ohne manifeste Aurasymptomatik (mindestens 70% aller Migränepatienten) mit

einer *stummen Aura* in Arealen wie dem Kleinhirn, Hypothalamus und vorderen Hirnstamm argumentiert. Unspezifische Symptome wie Schwindel, Übelkeit oder Stimmungsschwankungen sollen in diesem Fall das Korrelat der CSD sein (Ebner and Chen, 2003; Géraud et al., 2005; Schürks, 2009).

Gegner der Theorie verweisen auf zahlreiche ungeklärte Aspekte, wenn man die CSD als Ursache des Migränekopfschmerzes heranzieht. Dieses setze voraus, dass sie am Anfang der pathophysiologischen Kaskade steht - bei Migräne mit Aura wie auch bei Migräne ohne Aura. So wird die Theorie der CSD in klinisch stummen Arealen in Frage gestellt. Auch für das Auftreten der Aura erst während oder nach der Kopfschmerzphase oder gar für das Vorkommen von isolierten Auren ohne Kopfschmerzen fehlt jegliche Erklärung (Goadsby, 2001). Ebenso lässt sich mit dieser Annahme der eigentliche Beginn einer Migräneattacke, die Phase der Prodromi, nicht begründen. So klagen Patienten unter anderem über Müdigkeit und Stimmungsschwankungen, lange bevor es zu einer Aura kommt (Sprenger and Goadsby, 2009). Auch ein beidseitiger Kopfschmerz kann mit diesem Ansatz nicht einfach erklärt werden, so tritt die CSD nur unilateral auf und wechselt nicht die Hemisphäre (Goadsby, 2001).

Der Annahme, dass die CSD in der Lage ist, direkt das trigemino-vaskuläre System zu aktivieren, fehlt bislang die wissenschaftliche Evidenz. Auch wenn es in Nagetierversuchen einen direkten Zusammenhang zwischen der CSD und der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems zu geben scheint, bleibt eine Übertragung dieses Mechanismus auf höher entwickelte Spezies, wie dem des Menschen, problematisch (Akerman et al., 2011; Goadsby, 2001).

1.2.4 Genetische Prädispositionen

Mit dem Wissen um den komplexen pathophysiologischen Mechanismus der Migräne bleibt die Frage: Gibt es genetische Prädispositionen für diese Erkrankung? Kann jeder Mensch eine Migräne entwickeln? Aus der klinischen Praxis ist bekannt, dass viele Patienten von ebenfalls an Migräne erkrankten Verwandten berichten. Auch die Studienlage belegt eine familiäre Häufung. Nachkommen ersten Grades eines Migränepatienten weisen ein 1,5- bis 4-fach erhöhtes Risiko auf, ebenfalls zu erkranken (Schürks, 2009).

Um sich der Fragestellung nach möglichen genetischen Veränderungen im Erbgut zu nähern, wurde als Forschungsmethode unter anderem auf Zwillingsstudien zurückgegriffen. Diese stellen in der Wissenschaft eine klassische Methode dar, um den Einfluss genetischer Faktoren und Umwelteinflüsse auf das individuelle Migränerisiko aufzuzeigen (Goadsby, 2012). Diverse bevölkerungsbezogene Zwillingsstudien haben in der Vergangenheit die Konkordanz der Migräne bei monozygoten Zwillingen untersucht. Eine Interpretation dieser Daten fällt schwer. So wurde die Migräne nicht einheitlich nach IHS-Kriterien diagnostiziert. In einer großangelegten Studie aus dem Jahr 2003 untersuchten Mulder und Kollegen mit dem *GenomeEUtwin Project* die Prävalenz und Erbllichkeit der Migräne in sechs europäischen Ländern – bei insgesamt 29.717 Zwillingspaaren. In zwei Studien der dänischen Zwillingskohorte konnte eine höhere Konkordanz für monozygote Zwillinge als für dizygote Paare festgestellt werden. Dieses weist darauf hin, dass genetische Faktoren einen wesentlichen Einfluss in der Pathogenese der Migräne einnehmen. Die geringe Stichprobengröße dieser beiden Studien muss jedoch Erwähnung finden. Sie erlaubt es nicht, weitere Schlüsse zu ziehen (Goadsby, 2012; Mulder et al., 2003; Wessman et al., 2007).

Andere Untersuchungen zur Genetik der Migräne konzentrieren sich auf eine Sonderform der Migräne mit Aura: die familiäre hemiplegische Migräne (FHM). Die FHM wird autosomal-dominant vererbt, tritt mit einer Häufigkeit von 1:10.000 auf und zeigt eine variable Symptomausprägung (Thomsen et al., 2002). Charakteristisch ist vor allem eine Aura, die durch eine - vollkommen reversible motorische Schwäche gekennzeichnet ist. Auch visuelle Symptome, Ataxie, Parästhesien und Dysphasien bis hin zu Fieberzuständen und Bewusstseinsstörungen können auftreten. Mindestens ein Verwandter ersten oder zweiten Grades ist ebenfalls erkrankt (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Durch neue genetische Daten kann diese Erkrankung in bislang drei Untergruppen kategorisiert werden. Bei der FHM Typ 1 wurden Mutationen in einem neuronalen Kalziumkanal gefunden (CACNA1A Gen, Chromosom 19). Die FHM Typ 2 ist durch eine

genetische Veränderung der Na⁺/K⁺-ATPase gekennzeichnet (ATP1A2 Gen, Chromosom 1). Die dritte Untergruppe, FHM Typ 3, zeigt eine Mutation eines neuronalen Natriumkanals (SCN1A Gen, Chromosom 2). Die Forschungsergebnisse rücken so den Fokus auf Dysfunktionen in Ionenkanälen, wenngleich angemerkt werden muss, dass diese spezifischen Genmutationen in anderen Migräneformen keine Rolle zu spielen scheinen. Die Vermutung besteht, dass diese eher mit der besonderen Aura der FHM assoziiert sind (Goadsby, 2012; Schürks, 2009; Wessman et al., 2007). Interessant ist der Fakt, dass darüber hinaus alle drei Genmutationen mit Epilepsie in Verbindung gebracht werden (Haan et al., 2008).

Entscheidende neue Erkenntnisse hinsichtlich der Frage, ob es für die Migräne genetische Prädispositionen gibt, konnten Anttila und Kollegen mit ihrer groß angelegten Studie aus dem Jahr 2013 schaffen: Sie verglichen insgesamt 29 genomweite Assoziationsstudien miteinander und konnten so 12 Genregionen identifizieren, die mit einer Disposition für Migräne einhergehen. Darunter fünf Regionen, die zuvor noch nicht mit dem Auftreten dieser Kopfschmerzkrankung verbunden waren (Anttila et al., 2013).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Migräne eine multifaktorielle und heterogene Erkrankung ist. Umweltfaktoren und Genetik spielen eine Rolle (Schürks, 2009). Studien zeigen eine familiäre Häufung. Darüber hinaus konnten erstmals prädisponierende Gene identifiziert werden (Anttila et al., 2013). Wahrscheinlich ist die genetische Komponente eine von vielen Faktoren, die die individuelle Schwelle für eine Migräneattacke zu senken vermag (Schreiber, 2006).

1.3 Stimulationsmethoden und Bildgebung in der Kopfschmerzforschung

In den letzten zwei Jahrzehnten haben funktionelle Bildgebungsverfahren unser Wissen über schmerzverarbeitende Strukturen des Gehirns nachhaltig beeinflusst. Erkenntnisse, die aus experimentellen Studien mittels fMRT oder

PET stammen, konnten so entscheidend zum pathophysiologischen Verständnis der Migräne beitragen (Cutrer et al., 2000; Sánchez del Rio and Alvarez Linera, 2004; Tracey, 2008, 2007). Verschiedenste Stimulationsmethoden wurden in der Vergangenheit genutzt, um den N. trigeminus zu stimulieren und so zentrale schmerzverarbeitende Strukturen darzustellen.

1.3.1 Trigemurale Stimulationsmethoden

Der PET, welche in der Vergangenheit häufig zur funktionellen Bildgebung in der Kopfschmerzforschung genutzt wurde, steht eine methodische Alternative gegenüber: die fMRT (S. K. Afridi et al., 2005; Aurora et al., 2007; May et al., 2000; Weiller et al., 1995). Die fMRT weist entscheidende Vorteile gegenüber ersterem Verfahren auf. Während die PET eine Methode der Nuklearmedizin ist und auf venöser Applikation eines Radiopharmakons beruht, stellt die fMRT eine nicht-invasive Alternative dar. Sie geht mit weniger Komplikationen für den Patienten einher. Auch das zeitliche und räumliche Auflösungsvermögen der fMRT ist dem der PET überlegen.

Zurückliegende Studien haben auf unterschiedliche Stimulationsmechanismen zurückgegriffen, um eine Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems und dessen assoziierte Strukturen hervorzurufen. Die nozizeptive Stimulation kann als besonders herausfordernd angesehen werden, denn das Innervationsgebiet des N. trigeminus gehört zu einem der empfindlichsten Regionen des Körpers überhaupt (Stankewitz et al., 2009).

Zu den möglichen Stimulationsmethoden zählt beispielsweise die thermische Reizung der Haut an Stirn, Ober- und Unterkiefer, den drei Ästen des N. trigeminus entsprechend (Becerra et al., 2006; DaSilva et al., 2002; Mainero et al., 2007). Nachteil dieser Methode ist die Vermischung von nozizeptiven und taktilen Reizen. Um diesen zu entgehen, wurde in anderen Studien eine Stimulation mittels Laserlicht versucht. Das setzt Versuchspersonen jedoch nicht unerheblichen Verletzungsgefahren im Augenbereich aus (Bingel et al., 2003; Bornhövd et al., 2002; Stankewitz et al., 2009). Eine weitere Methode stellt die intranasale Verabreichung von Kohlenstoffdioxid (CO₂) dar (Boyle et al., 2007; Hummel, 2005; Iannilli et al., 2008). Einer validen Datenauswertung steht der

Aspekt gegenüber, dass die Applikation von CO₂ einen reaktiv erhöhten zerebralen Blutfluss bewirken kann und somit eine Interpretation der Ergebnisse erschwert (Sedlacik et al., 2008). Die Möglichkeit einer lokalen Anwendung von Capsaicin im Innervationsbereich des N. trigeminus stellt ebenfalls eine effektive Variante der nozizeptiven Reizung dar. Beeinträchtigungen ergeben sich jedoch durch eine langanhaltende Wirkung des Medikaments und eine erschwerte präzise Applikation der Salbe (Mohr et al., 2008; Moulton et al., 2007; Stankewitz et al., 2009).

1.3.2 Paradigma zur standardisierten trigemino-nozizeptiven Reizung

Entscheidende Ansprüche an eine trigemino-nozizeptive Stimulationsmethode sind ausreichende Effektivität der Reizung, gute Tolerierbarkeit seitens der Probanden und eine valide Auswertungsmöglichkeit der Ergebnisse. Es galt demnach eine Stimulationsmöglichkeit zu entwickeln, die sämtliche Anforderungen vereint.

In früheren Versuchsreihen wurden sogenannte Olfaktometer genutzt, um das olfaktorische System des Menschen zu stimulieren. Duftreize konnten mit Hilfe dieser Geräte intranasal appliziert werden - mit dem Vorteil der direkten Reizung der Mucosa (Lorig et al., 1999; Lowen and Lukas, 2006). Mit dem Wissen jener Studien, deren Fokus auf das olfaktorische System begrenzt war, entwickelten Stankewitz und Kollegen 2009 ein neues trigeminales Stimulationsmodell. Die Nutzung eines Olfaktometers bietet den Vorteil, den N. trigeminus direkt zu stimulieren- ohne das Gesicht einer taktilen Komponente auszusetzen. Da bekannt war, dass die intranasale Applikation von CO₂ mit einem reaktiv erhöhten zerebralen Blutfluss assoziiert sein kann, entschieden sich Stankewitz und Kollegen für eine andere nozizeptive Stimulationssubstanz: niedrig dosiertes, gasförmiges Ammoniak (Stankewitz et al., 2009). Dieses führte bei den Probanden zu einem kurzen, stechenden Schmerzereignis.

1.3.3 Die Magnetresonanztomographie

Aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung bei gleichzeitig vertretbarer zeitlicher Auflösung hat sich die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) in den letzten Jahrzehnten als Bildgebungsverfahren in der Wissenschaft etabliert (Derntl et al., 2010). Zum pathophysiologischen Verständnis der Migräne konnte die fMRT Entscheidendes beitragen.

Unabhängig voneinander entdeckten im Jahr 1973 zwei Naturwissenschaftler die Methode der MRT: der britische Physiker Peter Mansfield und der amerikanische Chemiker Paul C. Lauterbur (Lauterbur, 1973; Mansfield and Grannell, 1973). Beide wurden hierfür 2003 mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet. Ohne jegliches Verständnis der MR-Physik ist eine Verarbeitung und Interpretation der fMRT-Daten kaum möglich (Stöcker and Shah, 2007). Grundlegendes Wissen soll an dieser Stelle daher in kurzer Form beschrieben werden.

Die MRT nutzt im Gegensatz zum Röntgen oder zur Computertomographie (CT) keine ionisierende Strahlung, sondern beruht auf einer Kombination aus Magnetfeld und dem Eigendrehimpuls von Protonen. 70% unseres Gehirns besteht aus Wasser. Die MRT macht sich die magnetische Eigenschaft eben dieser Wassermoleküle zunutze - genauer gesagt, die der Wasserstoffatome. Protonen und Neutronen der Wasserstoffatome verfügen über einen inhärenten Eigendrehimpuls, den sogenannten Spin (Kernspin). Diese Eigendrehung kann weder beschleunigt, noch abgebremst werden, sie ist immer vorhanden. Die Elektronen werden hierbei nicht beachtet. Da bewegte Ladungen im Allgemeinen ein magnetisches Moment haben, erzeugt auch das positiv geladene Wasserstoffproton durch seine Bewegung ein magnetisches Feld (Derntl et al., 2010).

Im Normalzustand ist die Orientierung der Spins vollkommen willkürlich. Die magnetischen Momente sind ungeordnet. Durch ein starkes Magnetfeld - zum Beispiel das eines MR-Tomographen - ändert sich die Ausrichtung. Die Protonen richten sich parallel oder antiparallel aus (Derntl et al., 2010). Welche Ausrichtung die Protonen annehmen, bestimmt das Energieniveau. Parallel ausgerichtete Protonen befinden sich in einem niedrigen Energiezustand, antiparallel ausgerichtete in einem höheren Energielevel. Viele Spins werden parallel

ausgerichtet. Es kommt zu einer Nettomagnetisierung in Richtung des externen Magnetfeldes. (Longitudinalmagnetisierung) Die Frequenz, mit der die Spins rotieren, hängt von der Stärke des äußeren Feldes ab (Derntl et al., 2010).

Das Entscheidende ist, dass die bevorzugte Ausrichtung der Wasserstoffprotonen durch einen kurzen Hochfrequenzpuls gestört werden kann. Die Folge ist, dass sich einige Spins daraufhin antiparallel ausrichten und kippen. Dieses Phänomen entdeckten bereits Felix Bloch und Edward Purcell in den fünfziger Jahren (Bloch, 1946; Purcell et al., 1946). Das Kippen wird gebraucht, um das für die MRT benötigte Signal zu erzeugen. Die optimale Höhe des Hochfrequenzpulses, welcher den Magnetisierungsvektor von der longitudinalen in die transversale Ebene lenkt, ist jeweils unterschiedlich. Nach Abschalten des Hochfrequenzpulses richten sich die Wasserstoffprotonen wieder in ihrer ursprünglich parallelen Richtung aus und kehren in ihren Gleichgewichtszustand zurück. Bei diesem Vorgang des Rückkippens (Relaxation) geben sie Energie ab (Derntl et al., 2010; Stöcker and Shah, 2007). Die Zeit, in der die Longitudinalmagnetisierung wieder auf ihren Ausgangswert zurückkehrt, nennt sich *longitudinale Relaxationszeit (T1)*. Die gleichzeitig abfallende Transversalmagnetisierung wird als *transversale Relaxationszeit (T2)* bezeichnet. Der Bildkontrast der MRT kommt schließlich durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten der einzelnen Gewebearten (graue und weiße Substanz, Liquor) zustande (Derntl et al., 2010; Schneider et al., 2007).

1.3.4 Funktionelle Bildgebung

Die fMRT ermöglicht es, Kontraste zwischen aktiven und ruhenden Hirnregionen darzustellen. Dieses kann durch verschiedene Methoden erfolgen: durch die Gabe von intravenös applizierten Kontrastmittel, durch perfusionsbasierte Methoden oder durch die BOLD-fMRT. In der funktionellen Hirnforschung ist das BOLD-Verfahren das derzeit am meisten verwendete. Es bietet den stärksten Kontrast aller drei Varianten und zeichnet sich gleichzeitig als nicht-invasives Verfahren aus (Stöcker and Shah, 2007).

Die BOLD-fMRT macht sich zu Nutze, dass der zerebrale Blutfluss einem körpereigenen Kontrastmittel gleicht und so für funktionelle Studien verwendet

werden kann (Stöcker and Shah, 2007). Hirnaktivierung geht im Allgemeinen mit einer Steigerung des zerebralen Blutflusses (rCBF) und der Sauerstoffzufuhr einher (Stöcker and Shah, 2007). Hierfür steht die Bezeichnung BOLD: *blood oxygenation level dependent*. Es entsteht also ein Bildsignal abhängig vom Sauerstoffgehalt der Erythrozyten.

Die Aktivierung kann hierbei durch verschiedene Stimulationen getriggert werden, zum Beispiel durch motorische, visuelle, olfaktorische oder auditive Reize (Derntl et al., 2010). Dieses grundlegende Phänomen wurde bereits in den neunziger Jahren von Ogawa und Kollegen beschrieben. Sie entdeckten bei der Entwicklung der MR-Angiographie, dass eine Aktivierung von Hirnarealen eine jeweilige Veränderung der Signalintensität nach sich zieht (Ogawa et al., 1990). Sauerstoff wird im Blut am Hämoglobin transportiert, gebunden an ein Eisenatom, welches gleichzeitig die magnetischen Eigenschaften des Moleküls bestimmt. Ist Sauerstoff gebunden, wird es als Oxyhämoglobin bezeichnet. Es weist ähnlich magnetische Eigenschaften wie die umliegende Hirnsubstanz auf. Desoxyhämoglobin, das keinen Sauerstoff gebunden hat, ist dagegen paramagnetisch (Derntl et al., 2010). Da Hirnaktivität mit Sauerstoffverbrauch einhergeht, wäre vermehrtes Vorkommen von Desoxyhämoglobin und damit ein vermindertes MR-Signal die logische Folge. Dem ist jedoch nicht so - im Gegenteil. Der erhöhte rCBF übersteigt bei Weitem den Anteil an desoxygenierten Hämoglobin. Dieses führt dementsprechend zu einer Erhöhung des MR-Signals. Die Zunahme des rCBF wird zeitlich verzögert nach neuronaler Aktivität beobachtet, nach etwa 4 Sekunden. Danach fällt dieser wieder ab und eine Phase der Deaktivierung folgt, bevor sich wieder ein Gleichgewicht zwischen Oxy- und Desoxyhämoglobin einstellt. Der Verlauf des zerebralen Blutflusses wird auch als hämodynamische Antwortfunktion (HRF, haemodynamic response function) beschrieben.

Die am häufigsten verwendeten Sequenzen der fMRT sind EPI-Sequenzen (echo-planar-imaging). Das Einzelschussverfahren gilt als schnelle Bildgebungsmethode und wird der Anzeige der Blutflussänderungen gerecht (Derntl et al., 2010; Stöcker and Shah, 2007).

Zudem stellt die abschließende Analyse der Daten einen der zeitaufwendigsten Aspekte von fMRT-Studien dar. Die Wahl des Auswertungsprozedere bzw. –

programms wird teilweise kontrovers diskutiert (Derntl et al., 2010). Die Verfahrensweise des für diese Zwecke am häufigsten genutzten Programms *SPM (Statistical Parametric Mapping)* wird in Kapitel 2.4.2 *Statistische Analyse der fMRT-Bilder* erläutert. Entwickelt vom britischen Neurowissenschaftler Karl Friston, bietet SPM eine geeignete Software für die Analyse von fMRT-Daten (Friston et al., 1994).

1.4 Motivation und Zielsetzung

In vergangenen Studien konnte wiederholt gezeigt werden, dass die funktionelle Bildgebung eine bedeutende Rolle in der Migränerforschung einnimmt. Eine Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems gilt als essentiell in der Vermittlung von Migränekopfschmerzen. Der Hirnstamm rückt als Schnittstelle zwischen dem trigemino-vaskulären System und den schmerzverarbeitenden Strukturen des Diencephalons in den Mittelpunkt der Betrachtung (Shazia K. Afridi et al., 2005; S. K. Afridi et al., 2005; Bahra et al., 2001; Denuelle et al., 2007; Weiller et al., 1995).

Weiller und Kollegen konnten bereits im Jahr 1995 spezifische, Migräne-assoziierte Aktivierungen im Hirnstamm zeigen. In ihrer PET-Studie untersuchten sie Patienten während einer spontanen Migräneattacke und fanden einen signifikant erhöhten rCBF in kortikalen Arealen, aber auch in den schmerzverarbeitenden Netzwerken des Hirnstamms, in dorsalen rostralen Anteilen des Mesencephalons und dem dorsolateralen Pons. Letztere Aktivierungen blieben selbst nach Gabe von Sumatriptan erhalten. Diese Erkenntnisse lenkten den Fokus erstmals auf eine mögliche Dysfunktion des Hirnstamms als eigentliche Ursache der Migräne (Weiller et al., 1995). Auch nachfolgende Bildgebungsstudien konnten Aktivierungen im Hirnstamm zeigen und die ersten Erkenntnisse von Weiller und Kollegen stützen. So wurden Aktivierungen im Mesencephalon und dem dorsalen Pons gefunden, die am ehesten dem dorsalen Raphe-Kern, dem PAG und dem Locus coeruleus entsprechen. Aber auch im Hypothalamus und Thalamus konnten Aktivierungen bei PET-Untersuchungen gesehen werden (Shazia K. Afridi et al., 2005; S. K. Afridi et al., 2005; Bahra et al., 2001; Denuelle et al., 2007).

Sowohl die Pionierarbeit von Weiller und Kollegen als auch die nachfolgend genannten Studien beschränkten sich auf Untersuchungen von episodischen Migränikern vor und während einer spontanen Migräneattacke sowie nach Gabe einer Akutmedikation. Chronische Migräniker wurden in bislang keiner dieser Studien untersucht. Es bestand die Annahme, dass speziell diese Patientengruppe auch außerhalb von Kopfschmerzattacken Aktivierungen in schmerzverarbeitenden Hirnstammarealen zeigen könnte - aufgrund einer dauerhaften Sensitivität des Systems. Das war Ausgangspunkt in der Planung der vorliegenden Studie.

In der Vergangenheit befassten sich überhaupt nur einige wenige Bildgebungsstudien mit chronischen Migränikern. Zudem wiesen die Patienten in der Regel eine zweite Diagnose auf: einen kombinierten Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH) (Ferraro et al., 2012; Fumal et al., 2006). Die Patienten der hier vorliegenden Studie wiesen explizit keinen MOH auf und nahmen akute Kopfschmerzmedikation an nicht mehr als zehn Tagen im Monat ein.

Stankewitz und Kollegen entwickelten 2009 eine Stimulationsmethode, mit der unter Benutzung eines Olfaktometers eine trigemino-nozizeptive Stimulation unter fMRT-Bedingungen möglich wurde. Das Paradigma eignete sich hervorragend, um die bekannten Strukturen des nozizeptiven Netzwerkes darzustellen und Aktivierungen in den bereits beschriebenen kortikalen und subkortikalen Hirnarealen zu zeigen (Stankewitz et al., 2009).

An diese Stimulationsmethode knüpft die vorliegende Studie an. Patienten mit chronischer Migräne und gesunde Probanden sollten einem Paradigma aus vier verschiedenen olfaktorischen und visuellen Reizen ausgesetzt werden, welche speziell für die Stimulation von Migränepatienten entwickelt wurde.

Mit dem Wissen um die Ergebnisse der vergangenen Studien wurden folgende Hypothesen hinsichtlich der zu erwartenden Resultate formuliert:

□ **1 Behaviorale Antwort auf die Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden**

Intensität und Pleasantness der einzelnen Stimuli werden von chronischen Migränepatienten und gesunden Probanden nicht unterschiedlich bewertet.

□ **2 BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden**

Die trigemino-nozizeptive Stimulation mit Ammoniak wird zu einem Unterschied im Vergleich der BOLD-Antwort von chronischen Migränepatienten und gesunden Probanden führen, vor allem auf Hirnstammebene.

□ **3 BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Areale mit Korrelation zur Kopfschmerzintensität**

Auf Hirnstammebene gibt es Areale, die bei chronischen Migränepatienten mit der Kopfschmerzintensität zum Zeitpunkt der fMRT-Messung korrelieren.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

An der Studie nahmen insgesamt 46 Personen teil: 24 Patienten mit chronischer Migräne und 22 gesunde Probanden. Hiervon konnten 36 Personen in die endgültige Analyse und statistische Auswertung eingeschlossen werden - exakt 18 Patienten und 18 gesunde Probanden. Der Ausschluss von zehn Versuchsteilnehmern ist mit einem Abbruch des Experiments in der Vorbereitungsphase (zwei Patienten mit chronischer Migräne) und technischen Defekten während der fMRT-Messungen (vier Patienten mit chronischer Migräne und vier gesunde Probanden) zu begründen.

Als Standard zu ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen wurde die Deklaration von Helsinki angewandt. Ein positives Ethikvotum liegt vor. In einem eingehenden Aufklärungsgespräch sind den Versuchsteilnehmern die Risiken und Nutzen der geplanten Studie erklärt worden und die schriftliche Einwilligung in die Studie wurde eingeholt. Die Patienten bzw. Probanden konnten die Studie jederzeit und ohne Angaben von Gründen abbrechen. Die im Rahmen des Experiments erhobenen Daten, insbesondere persönliche Daten und ärztliche Befunde, unterliegen datenschutzgesetzlichen Bestimmungen und der Schweigepflicht. Die Aufklärung hinsichtlich der fMRT-Untersuchung wurde gesondert von einem geschulten MR-Arzt vorgenommen. Das Einverständnis zur fMRT-Untersuchung ist mittels eines speziellen MRT-Fragebogens beschafft worden. Die Patienten bzw. Probanden erhielten im Rahmen der Studie eine angemessene Aufwandsentschädigung.

2.1.1 Patienten mit chronischer Migräne

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über verschiedene Wege. Zum einen wurde die Patientendatenbank der Kopfschmerzambulanz am Institut für systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-

Eppendorf (Leitung: Prof. Dr. Arne May) ausgewertet. Hierbei schrieb man alle Patienten, die seit Gründung der Kopfschmerzambulanz im Jahr 2009 mit der Diagnose chronische Migräne erfasst wurden, postalisch an. Außerdem wurden aktuelle Patienten der Kopfschmerzambulanz berücksichtigt und kontaktiert. Insgesamt war es möglich, 362 Patienten mit chronischer Migräne zu kontaktieren. 68 Patienten zeigten Interesse an weiterführenden Informationen zur Studie. Nach eingehender Kontaktaufnahme und unter Berücksichtigung untenstehender Ein- bzw. Ausschlusskriterien konnten 30 Patienten als geeignete Studienteilnehmer festgestellt werden. Sechs Patienten waren nach ausführlicher Aufklärung nicht mehr zu einer Studienteilnahme bereit. Gründe waren Klaustrophobie und die Ablehnung von Studien zur Schmerzverarbeitung. 24 Patienten mit chronischer Migräne nahmen so schließlich an der Studie teil.

Die Patienten wurden angehalten, möglichst 24 Stunden vor der fMRT-Untersuchung keine Triptane oder andere Akutschmerzmedikamente (z.B. NSAID) einzunehmen. Aus ethischen Gründen wurde das Absehen von einer Einnahme lediglich empfohlen.

Einschluss-Kriterien der Studie:

- Diagnose einer chronischen Migräne mit/ohne Aura gemäß den Diagnosekriterien (ICHD-III beta-Version) zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie
- chronische Migräne ohne Einnahme einer medikamentösen Prophylaxe oder unter Einnahme einer medikamentösen Prophylaxe seit mindestens 3 Monaten in konstanter Dosierung

Ausschluss-Kriterien der Studie:

- fehlende Abgrenzbarkeit zu anderen primären oder sekundären Kopfschmerzsyndromen, insbesondere zu einem Medikamenten-übergebrauchskopfschmerz (Medication-overuse headache, MOH)

- Einnahme einer medikamentösen Prophylaxe unter 3 Monaten
Einnahmedauer oder in inkonstanter Dosierung
- chronische Schmerzzustände und Schmerzerkrankungen
- schwere internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Schwangerschaft
- Klaustrophobie
- generelle Ausschlusskriterien für MRT Messungen: Träger von
elektromagnetisch einflussbaren Implantaten, Metallteilen oder metallhaltiger
Geräten und/oder Fremdkörpern

2.1.2 Gesunde Probanden

In die endgültige Datenauswertung und -analyse konnten 18 gesunde Probanden einbezogen werden, 16 Probanden weiblichen und zwei männlichen Geschlechts.

Es wurde insbesondere darauf geachtet, dass die gesunden Probanden hinsichtlich ihres Geschlechts und Alters als Kontrollgruppe zu den Patienten mit chronischer Migräne passten.

Die Rekrutierung der Kontrollen erfolgte über die Probandendatenbank des Instituts für systemische Neurowissenschaften am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Leitung: Prof. Dr. Christian Büchel).

Einschluss-Kriterien der Studie:

- Vorhandensein von Kopfschmerzen an weniger als fünf Tagen in den
vergangenen drei Monaten vor fMRT-Messung

Ausschluss-Kriterien der Studie:

- Vorliegen von primären oder sekundären Kopfschmerzsyndromen
- Vorhandensein von starken Kopfschmerzen, die mit Übelkeit, Licht- und
Lärmempfindlichkeit einhergehen
- Vorhandensein von Kopfschmerzen, die mit Sehstörungen einhergehen

- Vorhandensein verwandter Personen ersten Grades, die eine diagnostizierte Migräne haben
- chronische Schmerzzustände und Schmerzerkrankungen
- schwere internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Schwangerschaft
- Klaustrophobie
- generelle Ausschlusskriterien für MRT Messungen: Träger von elektromagnetisch einflussbaren Implantaten, Metallteilen oder metallhaltigen Geräten und/oder Fremdkörpern

2.2 Stimulationsmethode

Für eine intranasale trigemino-nozizeptive Stimulation ist eine Balance zwischen Effektivität der Methode und einer guten Tolerierung seitens der Probanden von großer Bedeutung. Beides erfüllt eine Schmerzstimulation mit gasförmigem Ammoniak. Für die Studie wurde auf das etablierte Stimulationsmodell von Stankewitz und Kollegen zurückgegriffen, welches in der Einleitung bereits Erwähnung fand (Stankewitz et al., 2009). Die Patienten bzw. gesunden Probanden wurden vier unterschiedlichen, standardisierten intranasalen Stimuli ausgesetzt: gasförmigem Ammoniak, Rosenduft, geruchlosen Duftstößen sowie dem visuellen Reiz des rotierenden Schachbrettmusters.

Die fMRT stellt besondere Anforderungen an die Stimulationsmethode. Jegliches Material, verwendet im Magnetbereich, muss nicht-ferromagnetisch sein. Unter Berücksichtigung dieser physikalischen Gesetzgebung und um Hautreizungen zu vermeiden, griff man zur intranasalen Stimulation auf ein Olfaktometer zurück (Stankewitz et al., 2009).

Das gasförmige Ammoniak wurde ausgesucht, um das intranasale rezeptive Feld des N. trigeminus zu stimulieren. Die ersten beiden Endäste des fünften Hirnnerven, N. ophthalmicus (V1) und N. maxillaris (V2) wurden durch Reizung der nasalen Mucosa durch das Ammoniak aktiviert. Die Substanz führte bei den Versuchsteilnehmern zu einem stechenden, kurz andauernden

Schmerzempfinden, zum Teil begleitet durch Tränenfluss eines oder beider Augen.

Während das gasförmige Ammoniak zur Stimulation des N. trigeminus eingesetzt wurde, regte der Rosenduft hauptsächlich den ersten Hirnnerven, den N. olfactorius, an. Studien konnten zeigen, dass das olfaktorische mit dem trigeminalen System eng in Verbindung steht und so Einfluss auf die Wahrnehmung von Gerüchen nimmt (Hummel, 2005; Hummel and Livermore, 2002). Als Kontrolle wurde der dritte intranasale Reiz eingesetzt - ein geruchloser Luftstoß (Stankewitz et al., 2009). Neben den drei olfaktorischen Reizen setzte man die Versuchsteilnehmer auch einem visuellen Input aus. Als Stimulus diente hier das aufleuchtende, rotierende Schachbrettmuster. Basis für den Einsatz dieses Reizes war das Wissen um die oftmals starke Beeinträchtigung durch Photophobie während Migräneattacken.

2.2.1 Das Olfaktometer

Das Olfaktometer besteht aus einem luftisolierten Schlauchsystem, zwei mit Stimulationssubstanzen gefüllten Glasflaschen und einem elektrisch gesteuerten Ventilsystem, welches die zeitgerechte Abgabe der Stimuli sichert. Das luftisolierte Schlauchgefüge ist aus Teflon (**P**oly**t**etra**f**luoro**e**thylen, PTFE) gefertigt (Stankewitz et al., 2009). PTFE gilt als ein besonders langlebiges und formstabiles Material. Zwei Glasflaschen, gefüllt mit zwei der drei Stimulationssubstanzen, wurden im Experiment verwendet. Die eine enthielt genau 25 ml der 4,3-prozentigen Ammoniaklösung, die zweite exakt 23 Tropfen des synthetischen Rosenöls. Die Ammoniaklösung wurde in der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf hergestellt, das synthetische Rosenöl *Oleum Rosae artific.* von der *Caesar & Loretz GmbH* bezogen.

Die Glasflaschen wurden über einen Teflonschlauch mit einer Druckluftflasche verbunden, welche einen konstanten Druck von 60 Millibar aufwies. Die dem Olfaktometer permanent zugeführte Druckluft benötigte man, um den Patienten die Stimuli zuzuführen (Stankewitz et al., 2009). Der dritte nasale Reiz, geruchlose Luft, wurde direkt über die Druckluftflasche und das Schlauchsystem weitergeleitet. Zwischen Schlauchsystem und Glasflaschen wurden elektrisch

gesteuerte Magnetventile geschaltet. Sie dienen als Ein- und Ausflussbegrenzung der Druckluft (Stankewitz et al., 2009).

Das gesamte Stimulationsequipment wurde im Kontrollraum außerhalb des Magnetbereichs platziert. Lediglich der Teflonschlauch fand über eine Schleuse Eintritt in den MRT-Raum und so zum Probanden. Zur Veranschaulichung des Olfaktometers dienen die Abbildungen 3 und 4.



Abbildung 4 – Der Versuchsaufbau außerhalb des Magnetbereichs: Stimulus-PC neben Olfaktometer und angeschlossener Druckluftflasche.

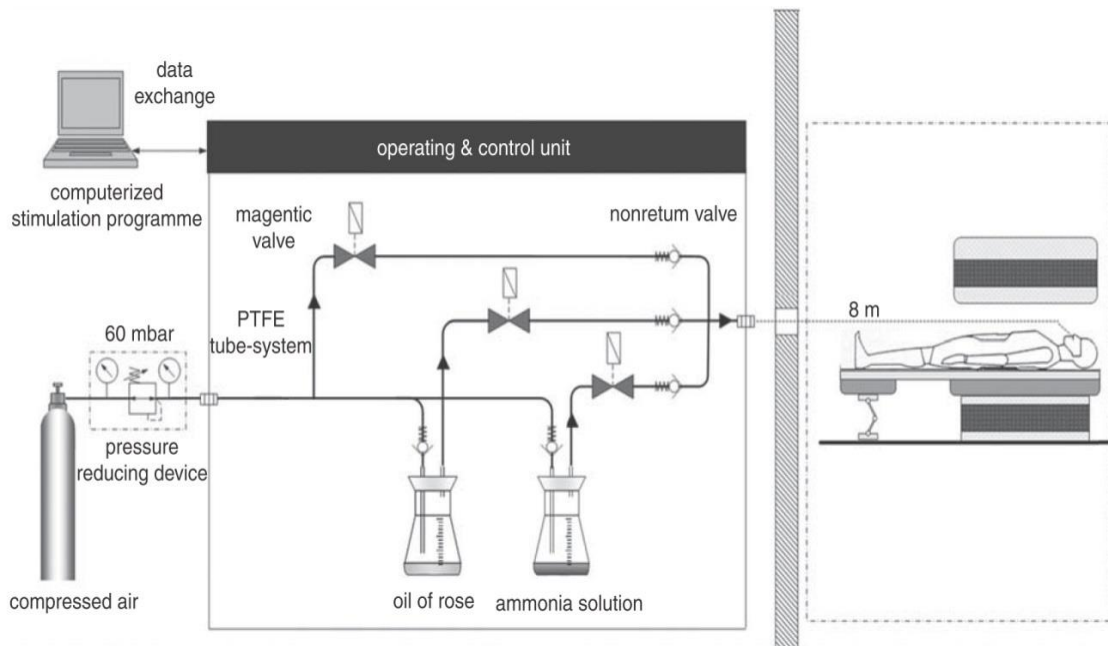


Abbildung 5 – Aufbau des Olfaktometers: Olfaktometer bestehend aus luftisoliertem Schlauchsystem und zwei mit Stimulationssubstanzen gefüllten Glasflaschen. Eine Druckluftflasche mit 60 Millibar sichert die Versorgung mit konstanter Druckluft. Über den Stimulus-PC erfolgt die elektrische Steuerung der Magnetventile, die als Barriere zwischen Glasflaschen und Schlauchsystem dient. Das Stimulationsequipment wird im Kontrollraum, außerhalb des Magnetbereichs platziert. Nur ein Teflonschlauch führt über eine Schleuse in den MRT-Raum und zum Probanden. (modifiziert nach (Stankewitz et al., 2009))

Ein Stimulationsprogramm *Presentation* (*Presentation, NBS Neurobehavioral Systems Inc, Berkeley, USA, Version 13.0.*) wurde genutzt, um die elektrisch gesteuerten Magnetventile zwischen Glasflaschen und Schlauchsystem zu kontrollieren. So konnte der Ausstrom der Stimuli genauestens gesteuert werden. Nach jedem Reiz wurde das System durch geruchlose Luft gespült. Die verwendete Ammoniaklösung wies bei Abfüllung eine Konzentration von 4,3% auf. Das nasale Ende des Schlauches erreichte eine konstante Ammoniakkonzentration von 2,5 %.

Die präzise Steuerung der Magnetventile, stetige Druckluft und eine konstante chemische Stimuluskonzentration sicherten die zuverlässige Verabreichung der Substanzen über den gesamten Verlauf des Experiments (Stankewitz et al., 2009).

2.2.2 Versuchsvorbereitungen

Vor Beginn des Experiments und vor Betreten des MRT-Raums erfolgte ein eingehendes Aufklärungsgespräch mit den Patienten bzw. Probanden. Es wurden Fragebögen zur genauen Kopfschmerzcharakteristik und zu soziodemographischen Daten erhoben. Außerdem händigte man den Teilnehmern drei psychologische Fragebögen aus. Die Aufklärung hinsichtlich der bevorstehenden fMRT nahm ein geschulter MR-Arzt vor. Alle Versuchsteilnehmer wurden aufgefordert, ab- und herausnehmbare ferromagnetisch wirkende Materialien am Körper zu entfernen, um einer Verletzungsgefahr für sich und andere vorzubeugen.

Vor Beginn des Experiments wurde der genaue Ablauf der fMRT-Messung sowohl theoretisch als auch praktisch demonstriert. Dann erläuterte man mit Hilfe eines Schemas, dass sie vier verschiedenen olfaktorischen als auch visuellen Reizen ausgesetzt werden. Ihnen wurde erklärt, dass sie nach jedem Stimulus gebeten werden, den Reiz zu beurteilen. Die individuelle Bewertung der Reize erfolgte durch die Beantwortung zweier Fragen auf einer visuellen Analogskala (VAS). Mit Hilfe einer Tastatur (der sogenannten Buttonbox) und eines Bildschirms, welcher über ein Spiegelsystem während der fMRT dargestellt wurde, sollte die Beantwortung erfolgen.

Die Erhebung der behavioralen Daten stellte den Nachweis einer ausreichenden trigemino-nozizeptiven Stimulation sicher.

Direkt vor Beginn des Versuchs erfolgte eine kurze praktische Demonstration außerhalb des Magnetbereichs. Die Probanden bekamen Gelegenheit, in einer Übung die Funktionshandhabung der Buttonbox kennenzulernen und auszuprobieren. Außerdem demonstrierte man den Versuchsteilnehmern den Teflonschlauch und sie wurden angehalten, sich das nasale Ende des Schlauches in das linke Nasenloch zu halten. In einem Probedurchlauf erhielten sie einen Stoß des gasförmigen Ammoniaks und mussten dieses auf beiden VAS mithilfe der bereits gezeigten Buttonbox bewerten. Das Prozedere diente auch zur Überprüfung der Tolerierbarkeit des trigeminal vermittelten Schmerzes. In

dieser Vorbereitungsphase brachen zwei der 24 Patienten mit chronischer Migräne ihren Versuch aufgrund zu starken Schmerzempfindens ab.

Im Magnetbereich wurde das nasale Ende des Teflonschlauchs schließlich endgültig im linken Nasenloch der Probanden platziert. Mit Hilfe eines speziellen Nasenpflasters wurde er zusätzlich fixiert, um die Handhabe für die Teilnehmer zu erleichtern und einem Verrutschen des Schlauches vorzubeugen. Die Teilnehmer sind angehalten worden, während des Experiments ruhig durch den Mund zu atmen, um eine nasale Fluktuation der Stimuluskonzentration durch den respiratorischen Luftstrom zu vermeiden (Stankewitz et al., 2009). Darüber hinaus wurde der Kopf der Probanden seitlich mit flachen Schaumkissen gepolstert, um Bewegungen des Kopfes einzuschränken und Bewegungsartefakte auszuschließen.

Vor Beginn der fMRT schloss man die Teilnehmer zum Monitoring der Vitalparameter an eine Pulsoxymetrie an und zeichnete ihre Atemfrequenz mittels Atemgurt auf.

2.3 Stimulationsparadigma

Das Stimulationsparadigma besteht aus drei Anteilen: einem Aufmerksamkeitstest, der trigeminalen Stimulation und dem Bewertungsprozedere (Stankewitz et al., 2009). Dieses wurde im Vorfeld auf der Grundlage des Stimulationsprogramms *Presentation* programmiert und über den Stimulus-PC und ein Beamer-Spiegel-System präsentiert. Das Stimulationsparadigma wird in Abbildung 6 gezeigt.

Die Abgabe der Stimuli erfolgte in einer randomisierten Abfolge und wurde in drei Blöcke unterteilt. In jedem Block wurden 20 Stimuli präsentiert - Ammoniak, Rosenduft, der visuelle Reiz des Schachbrettmusters und geruchlose Luft - zu gleichen Teilen jeweils fünf Mal. Nach insgesamt drei Blöcken wurden die Versuchsteilnehmer den jeweils einzelnen Reizen demnach 15 Mal ausgesetzt. Durch die Randomisierung wurde sichergestellt, dass keiner der Stimuli direkt zweimal hintereinander vorkommt.

Vor Beginn eines jeden Stimulus wurden die Probanden einem Aufmerksamkeitstest unterzogen. Ein weißes Fixationskreuz wurde auf dem Bildschirm gezeigt. Dieses Kreuz wechselte seine Farbe in Rot nach einer Zeit von etwa vier bis sechs Sekunden. Bei Registrierung des Farbwechsels wurden die Teilnehmer angehalten, so schnell wie möglich den Bestätigungs-Knopf der Buttonbox zu drücken. Nach diesem Vorgang nahm das Fixationskreuz wieder seine ursprünglich weiße Farbe an, für wieder etwa vier bis sechs Sekunden. Nach einer Antizipationsphase von weiteren vier bis sechs Sekunden wurden die Teilnehmer schließlich einem Stimulus ausgesetzt. Die elektrisch gesteuerten Ventile öffneten sich für exakt 800 Millisekunden, um die Substanzen in den Schlauch zum Versuchsteilnehmer abzugeben. Explizit erwähnenswert ist, dass die Probanden nicht darüber in Kenntnis gesetzt wurden, welcher Stimulus zu erwarten ist. Direkt im Anschluss wurde eine Spülung mit Druckluft vorgenommen, um ein Verbleiben der Substanzen im Schlauch auszuschließen. Der Stimulus erreichte die Nase der Probanden etwa 3,2 Sekunden nach Öffnen der Ventile (Stankewitz et al., 2009).

Nach einer Zeit von acht bis zehn Sekunden erschienen als Nächstes die VAS auf dem Bildschirm. Die Versuchsteilnehmer mussten zwei Skalen durch Nutzung der Buttonbox bewerten.

Nach Verabreichung des gasförmigen Ammoniaks sollte die Schmerzintensität auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 100 (stärkster vorstellbarer Schmerz) angegeben werden.

Nach der Verabreichung der drei anderen Stimuli (Rosenduft, geruchlose Luft und Schachbrettmuster) wurde die Intensität der Reize erfragt. Die Probanden sollten auf einer Skala von 0 (keine Intensität) bis 100 (höchste Intensität) werten. Nach jedem Stimulus erschien zudem eine zweite Skala, auf der die Pleasantness der Reize von -50 (sehr angenehm) bis +50 (sehr unangenehm) bewertet werden sollte.

Dieses beendete schließlich den jeweiligen Durchlauf. Das Interstimulusintervall (ISI) zwischen der erfolgten und der folgenden Reizung betrug vier bis sechs Sekunden. Der unmittelbar nächste Stimulus startete wieder mit dem Aufmerksamkeitstest, in dem sich die Farbe des Fixationskreuzes von Weiß auf Rot änderte. Und das gesamte Prozedere begann erneut.

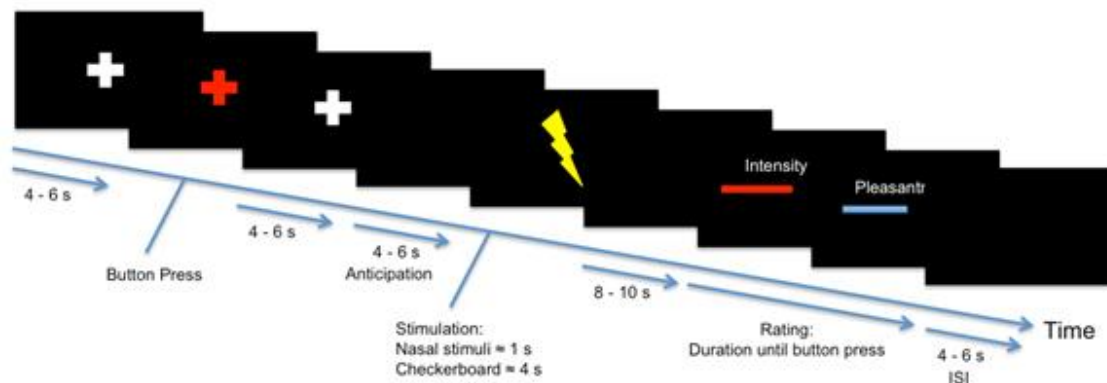


Abbildung 6 – Das Stimulationsparadigma: Das Stimulationsparadigma besteht aus drei Anteilen: einem Aufmerksamkeitstest, der Stimulation und dem Bewertungsprozedere. Der Aufmerksamkeitstest dient der Ankündigung eines jeweils neuen Reizes. Er erfordert das Betätigen der Buttonbox, wenn das Fixationskreuz seine Farbe von Weiß auf Rot wechselt. Nach einer Antizipationsphase kommt es zur Stimulation (einer von vier Reizen: Ammoniak, Rosenduft, geruchslose Luft oder rotierendes Schachbrettmuster). Nach einer Zeit von acht bis zehn Sekunden wird der Versuchsteilnehmer gebeten, die Intensität und Pleasantness der Reize mittels VAS zu bewerten. Jeder Stimulus wird 15 Mal über das gesamte Experiment in einer pseudorandomisierten Reihenfolge präsentiert. (aus (Schulte et al., 2016))

2.4 Analyse behavioraler Daten

Die Analyse der behavioralen Daten (psychophysikalische Bewertung) erfolgte auf Basis des mathematischen Matrizenprogramms *MATLAB* (*MATrix LABoratory, The MathWorks GmbH, Ismaning, Deutschland, Version 2013b*) und *Microsoft Office Excel 2010*. Die Angaben der Versuchsteilnehmer zur Intensität und zur Pleasantness der Stimuli wurden verwendet. Es wurden Mittelwerte und Standardfehler (SEM) berechnet. Die Analyse erfolgte getrennt für die unterschiedlichen Stimuli. Ein p-Wert von $p < 0,05$ galt als Schwelle für einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

2.5 fMRT- Datenerhebung und Auswertung

2.5.1 Bild-Akquise



Abbildung 7 – Magnetresonanztomograph: drei Tesla MRT (*Siemens TRIO, Siemens, Erlangen, Deutschland*) des Instituts für systemische Neurowissenschaften am Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf.

Die Bild-Akquise erfolgte mit einem drei Tesla MRT (*Siemens TRIO, Siemens, Erlangen, Deutschland*) des Instituts für systemische Neurowissenschaften am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Genutzt wurde eine 32-Kanal-Kopfspule. Folgende Konstanten wurden für die funktionelle Bildgebung angewandt: gemessen wurden 38 axiale Schichten (Slices) mit einer Schichtdicke von 2,5 mm, Voxelgröße 1,3 x 1,3 x 2,5 mm, TE = 27 ms (time to echo), TR = 2610 ms (repetition time), Flipwinkel = 80 Grad, FoV Auslese = 216 mm (field of view). Hochauflösende T1-gewichtete strukturelle Bilder wurden mit einer MPRAGE-Sequenz akquiriert.

Den drei Tesla Magnetresonanztomographen des Instituts für systemische Neurowissenschaften zeigt die Abbildung 7.

2.5.2 Statistische Analyse der fMRT-Bilder

Zur statistischen Analyse und Auswertung der fMRT-Daten wurde das Programm *SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department for Imaging Neuroscience, London, UK, Version 8)* genutzt. Dieses wurde auf Basis von MATLAB verwendet, welches die Nutzung von SPM erst möglich macht. SPM stellt demnach keine eigene Software, sondern vielmehr eine MATLAB-Applikation dar, die jedoch unter einer eigenen Oberfläche läuft.

Die echoplanare Bildgebung (EPI) gilt als schnelle Bildgebungsmethode und ermöglicht es, den zeitlichen Verlauf des MR-Signals mit einer hohen räumlichen Auflösung zu verfolgen. Der Signalverlauf kann bis auf kleinste Raumelemente, sogenannte *Voxel (Volumenpixel, 3-D-Bildeinheit)*, nachvollzogen werden. Um sich der Fragestellung zu nähern, welche Hirnregionen eine Aktivität auf die Stimulationsmethode zeigen, mussten die fMRT-Daten verschiedenen Analyseschritten unterzogen werden. Das BOLD-Signal sollte analysiert und anatomisch möglichst exakt identifiziert werden (Schneider et al., 2007).

Nachfolgend werden die einzelnen Schritte des ***Preprocessing*** (*Vorverarbeitung*), der ***First-Level-Analyse*** und der ***Second-Level-Analyse*** vorgestellt.

Im Vorfeld des ***Preprocessing*** wurden bei der Übertragung der Bilddateien die ersten fünf EPIs verworfen (Dummies). Zusätzlich wurde das Bildmaterial um die exakte Länge des abgelaufenen Experiments gekürzt, um eventuell überflüssige und darüber hinaus entstandene Bilder nicht in die Verarbeitung mit einzubeziehen.

Beim ersten Schritt des Vorverarbeitungsprozesses, dem *Denoising*, handelte es sich um eine Korrekturtechnik, um das Gesamtbildrauschen zu reduzieren. In Aufnahmen auf Hirnstammebene war das erwartete Signal-Rausch-Verhältnis (Signal Noise Ratio, SNR) ohnehin geringer als bei klassischen Aufnahmen des

gesamten Gehirns. Die Begründung lag in der hohen Ebenenauflösung, der anatomischen Position des Hirnstamms und dessen Größe. Beim Verfahren der echoplanaren Bildgebung (EPI) handelt es sich um echte Schichtmessung. Die *Slice Time Correction* erlaubte eine Korrektur von Unterschieden in der Schichtakquisition, die aufgrund von Differenzen in der Aufnahmezeit zwischen den Schichten entstanden sein können (Derntl et al., 2010; Schneider et al., 2007). Das nachfolgende *Realignment* diente der Korrektur von Artefakten durch Kopfbewegungen. Bereits das Verschieben des Kopfes um wenige Millimeter während der Messung konnte dazu führen, dass das Signal in unterschiedlichen Zeitpunkten in verschiedenen Voxeln dargestellt wird. EPI-Aufnahmen wurden durch Translation und Rotation an das erste gewonnene Bild angepasst („Rigid-Body“-Transformation). Neben den funktionellen MR-Aufnahmen, welche eine eher geringe räumliche Auflösung haben, wurde auch eine hochauflösende anatomische MR-Aufnahme, die T1-Messung, gemacht. Den Abgleich der EPI-Aufnahmen mit dieser anatomischen Aufnahme bezeichnet man als *Coregistrierung* (Derntl et al., 2010; Schneider et al., 2007). Der nachfolgende Schritt der *Normalisierung* diente dazu, die fMRT-Daten für die spätere Gruppenanalyse vorzubereiten. Die einzelnen Gehirne der Versuchspersonen unterscheiden sich schließlich in Form und Größe. Um einen späteren voxelweisen Vergleich der Probanden überhaupt zu ermöglichen, wurden die individuellen Daten auf ein sogenanntes *Standardgehirn* angepasst. Identische anatomische Strukturen konnten so miteinander verglichen werden (Derntl et al., 2010; Schneider et al., 2007). Talairach und Tournoux haben, basierend auf ihrem stereotaktischen Hirnatlas, ein Koordinatensystem entwickelt, welches Grundlage für dieses Verfahren ist. Sie schufen gängige Vorlagen, sogenannte *Templates*, welche durch Überlagerungen von Gehirnaufnahmen entstanden. SPM 8 verwendet die Templates des *Montreal Neurological Institute (MNI)* - gewonnen aus überlagerten Gehirnaufnahmen, die in den Talairach-Tournoux-Raum gebracht worden sind (Talairach and Tournoux, 1988; Worsley and Friston, 1995). Die Normalisierungsparameter wurden auf die funktionellen Bilder angewandt und es erfolgte ein Upsampling auf eine Auflösung von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Dieser wichtige Prozess der *Normalisierung* wurde abschließend per Augenschein inspiziert und kontrolliert. Im letzten Schritt des *Preprocessings*,

dem *Smoothing*, wurden die EPI-Aufnahmen mit einem isotropen Gauß-Filter unter Verwendung einer Halbwertsbreite (full-width at half-maximum) von 4 mm³ geglättet. Dieses diente vor allem der Rauschreduktion, verringerte die anatomische Variabilität zwischen den Versuchspersonen und erhöhte die Sensitivität der statistischen Analyse (Derntl et al., 2010; Schneider et al., 2007).

In der **First-Level-Analyse** wurde eine Auswertungshypothese auf Basis des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) entwickelt. (Worsley and Friston, 1995) Einzelne Stimuli bzw. Ereignisse im Versuchsaufbau werden hier durch sogenannte *Regressoren* symbolisiert (Friston et al., 1998). Der Fakt, dass eine Steigerung des zerebralen Blutflusses (rCBF) als Resultat neuronaler Aktivität stets etwas verzögert eintritt, wurde berücksichtigt. Die mathematischen Regressoren wurden so an die hämodynamische Antwortfunktion (HRF) angepasst.

In der ereigniskorrelierten Design-Matrix (Event-Related-Design) waren folgende Regressoren vertreten:

- 1 Ammoniak (nozizeptiver Reiz)
- 2 Rosenduft (olfaktorischer Reiz)
- 3 geruchlose Luft (Kontrollbedingung)
- 4 Schachbrettmuster (visueller Reiz)
- 5 Button Presses
- 6 Antizipation

Als Antizipationsphase wurde der Zeitraum zwischen dem Aufmerksamkeitstest (Verschwinden des weißen Kreuzes vor der Stimulation) und dem Ereigniszeitpunkt (Onset, Abgabe der drei nasalen Stimuli bzw. Aufleuchten des Schachbrettmusters) definiert. Die Regressoren Ammoniak, Rosenduft, geruchslose Luft und Button Presses wurden durch eine Faltung der Delta-Funktion am Stimulus-Onset mit der HRF-Funktion gemodelt. Für die Regressoren Schachbrettmuster und Antizipation wurde eine Box-Car-Funktion mit Dauer der Stimuli verwendet.

Bei jeweils allen Auswertungen wurden t-Tests für die drei Hauptkontraste gerechnet:

- 1 trigemino-nozizeptive Stimulation mit Ammoniak
- 2 olfaktorische Stimulation mit Rosenduft
- 3 visuelle Stimulation mit einem Schachbrettmuster.

Aufgrund seiner anatomischen Lage ist der Hirnstamm anfällig für Rauschen, verursacht durch Atem- und Herzaktion. Dieses macht eine physiologische Rauschkorrektur unerlässlich. Deshalb wurden Puls- und Atemsignale (via Pulsoxymetrie und Atemgurt) zusammen mit den Scannerimpulsen über ein MR-kompatibles Monitoring System *Expression (Expression, InVivo, Gainesville, USA)* aufgezeichnet. Dazu sind ein *CED 1401 Micro3* Gerät und eine *Spike2 Software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK)* verwendet worden (Schulte et al., 2016). Um das physiologische Rauschen zu korrigieren, wurde der Ansatz von Deckers und Kollegen genutzt (Deckers et al., 2006). So konnten die Daten aus der Überwachung der Vitalparameter sowie sechs Bewegungsparameter (drei translatorische und drei rotatorische) ebenfalls als Regressoren in die Analyse mit einbezogen werden (Schulte et al., 2016).

Die **Second-Level-Analyse** erlaubte es, die Ergebnisse auf die entsprechende Population verallgemeinern zu können und die Schmerznetzwerke darzustellen. Basis für diese Art der Untersuchung war der vorangegangene Arbeitsschritt der *Normalisierung*. Durch die Übertragung der EPIs in einen gemeinsamen, standardisierten stereotaktischen Raum wurde der voxelweise Vergleich erst möglich (Schneider et al., 2007).

Anwendung fanden zwei verschiedene Analyseformen. Zum einen wurde ein **Zweistichproben-t-Test** (t-Test für unabhängige Stichproben) zum Vergleich der Gruppen herangezogen: *chronische Migräne vs. gesunde Probanden*. Zur Analyse dieses Gruppeneffekts wurden die berechneten *con-Images* (individuelle Kontrastbilder) aus der *First-Level-Analyse* benutzt. Zum anderen wurde ein **Einstichproben-t-Test** für die Gruppe der chronischen Migräniker gerechnet mit dem zusätzlichen Regressor Kopfschmerzintensität zum Zeitpunkt der Messung

(VAS 0-10), um Areale zu identifizieren, die in ihrer Aktivität mit dem entsprechenden Regressor korrelieren. Als Regressor diente die individuelle Kopfschmerzintensität (VAS 1-10) jedes Probanden zum Zeitpunkt der fMRT-Messung.

Zur lokalen Identifikation des BOLD-Signals dienten die Templates des *Montreal Neurological Institute (MNI)*. Eine genaue örtliche Einordnung der Strukturen des Hirnstamms erfolgte zusätzlich unter Zuhilfenahme des Duvernoy-Atlas (Naidich and Duvernoy, 2009). Nur für Hirnareale, für die laut A-Priori-Hypothesen Aktivierungen zu erwarten waren, wurden *small volume corrections (SVC)* für multiple Vergleiche (*FWE, familywise error*) angewandt. Eine individuelle *sphere* wurde um lokale Maxima des Hirnstamms gelegt, die bereits in früheren Studien berichtet wurden. Für das dorsale rostrale Pons wurden Koordinaten von Stankewitz und Kollegen verwendet ($x=0$, $y=-36$, $z=-30$; sphere 12mm (Stankewitz et al., 2011)). Von Denuelle und Kollegen wurden Daten für den Hypothalamus genutzt ($x=2$, $y=-8$, $z=-10$; sphere 5mm (Denuelle et al., 2007)). Für die Colliculi superiores wurden Koordinaten von Linzenbold und Kollegen verwendet ($x=6$, $y=-31,5$, $z=-6$; sphere 6mm (Linzenbold et al., 2011)). Die Schwelle für die statistische Signifikanz wurde mit $p<0,05$ definiert, korrigiert für multiple Vergleich mittels der Family-Wise-Error(FWE)-Rate.

2.6 Fragebögen und Erhebung soziodemographischer Daten

Patienten und Probanden mussten verschiedene Fragebögen ausfüllen. Neben einer fundierten Patientenanamnese erfolgte die Diagnosesicherung der chronischen Migräne gemäß IHS-Kriterien (ICHD-III beta-Version). Die Charakteristik der vorliegenden Kopfschmerzerkrankung sowie soziodemographische Daten wurden in einem selbsterstellten Fragebogen dokumentiert. Der Kopfschmerz-Fragebogen ist dem Anhang zu entnehmen.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt konnten von 24 Studienteilnehmern 18 Patienten mit chronischer Migräne in die endgültige Datenauswertung und -analyse einbezogen werden. Hiervon waren 16 Patienten weiblichen und zwei männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 38 Jahren. 14 Patienten gaben bei Diagnosestellung eine chronische Migräne ohne Aura an, vier Patienten berichteten von einer Aura-Symptomatik. Zum Zeitpunkt der Studie nahmen drei Studienteilnehmer eine medikamentöse Prophylaxe ein. Am Tag des Experiments gaben von 18 Studienteilnehmern 13 Personen an, unter Kopfschmerzen zu leiden. Fünf Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt kopfschmerzfrei. Genaue Angaben zur Charakterisierung der Patienten bzw. eine Chronik der Kopfschmerzattacken sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Tabelle 3 - Übersicht der Patienten mit chronischer Migräne: Charakterisierung der Patienten nach Geschlecht, Alter in Jahren, Anzahl der Kopfschmerztage/Monat, Vorhandensein einer Aura (nein/visuell/Parästhesien/Paresen/Dysphasie), Einnahme einer medikamentösen Prophylaxe (ja/nein) und Einnahmetage von akuten Schmerzmedikamenten (NSAID, Triptane)/Monat. Betrachtung der letzten drei Monate vor fMRT-Messung.

Patienten mit chronischer Migräne						
Nr	Geschlecht	Alter	Anzahl Kopfschmerztage/ Monat	Aura	Einnahme einer Prophylaxe	Einnahmetage akuter Schmerzmedikamente oder Triptane/ Monat
01	weiblich	53	15-16	visuell	nein	9-10
02	weiblich	35	15-16	visuell, Parästhesien Dysphasie	ja	5-6
03	weiblich	28	30-31	nein	nein	2-3
04	weiblich	28	20-25	visuell, Parästhesien Dysphasie	nein	4-8
05	weiblich	21	25	visuell, Parästhesien	nein	6-8
06	weiblich	43	15-16	nein	nein	2-3
07	weiblich	42	30-31	nein	nein	9-10
08	weiblich	41	15-16	nein	nein	9-10
09	männlich	22	30-31	nein	ja	7-8
10	männlich	46	20-25	nein	nein	5-6
11	weiblich	49	15-16	nein	nein	9-10
12	weiblich	48	15-18	nein	nein	9-10
13	weiblich	42	20-25	nein	nein	9-10
14	weiblich	35	30-31	nein	nein	0
15	weiblich	24	30-31	nein	nein	5-6
16	weiblich	20	30-31	nein	ja	2-3
17	weiblich	51	20-22	nein	nein	9-10
18	weiblich	53	20-25	nein	nein	9-10

Tabelle 4 - Kopfschmerzattacken: Charakterisierung der Patienten nach Geschlecht und Alter sowie Auflistung des Versuchsdatums, Vorhandensein von Kopfschmerzen zum Zeitpunkt des Experiments (ja/nein), der vorigen und der folgenden Kopfschmerzattacke.

Patienten mit chronischer Migräne						
Nr	Geschlecht	Alter	Datum des Experiments	Kopfschmerzen zum Zeitpunkt des Experiments	Ende der letzten Attacke	Beginn der nächsten Attacke
01	weiblich	53	05.12.2014	ja	-	-
02	weiblich	35	12.12.2014	ja	-	-
03	weiblich	28	12.12.2014	ja	-	-
04	weiblich	28	12.12.2014	ja	-	-
05	weiblich	21	19.12.2014	ja	-	-
06	weiblich	43	07.01.2015	ja	-	-
07	weiblich	42	07.01.2015	ja	-	-
08	weiblich	41	12.01.2015	ja	-	-
09	männlich	22	23.01.2015	ja	-	-
10	männlich	46	29.01.2015	nein	28.01.2015	30.01.2015
11	weiblich	49	29.01.2015	nein	28.01.2015	30.01.2015
12	weiblich	48	03.02.2015	nein	02.02.2015	04.02.2015
13	weiblich	42	06.02.2015	nein	05.02.2015	07.02.2015
14	weiblich	35	12.02.2015	ja	-	-
15	weiblich	24	24.02.2015	ja	-	-
16	weiblich	20	04.03.2015	ja	-	-
17	weiblich	51	09.03.2015	ja	-	-
18	weiblich	53	09.04.2015	nein	08.04.2015	13.04.2015

3.2 Ergebnisse der behavioralen Auswertung

3.2.1 Behaviorale Antwort auf die Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden

Die behavioralen Daten wurden für jeden Stimulus getrennt erfasst und ausgewertet. Beide Stichproben - Patienten mit chronischer Migräne und gesunde Probanden - sollten sowohl die Intensität, als auch Angenehm- oder Unangenehmheit (Pleasantnessrating) der Reize auf einer visuellen Analogskala (VAS) beurteilen.

Die Stimulation mit gasförmigem Ammoniak sollte hinsichtlich ihrer Schmerzintensität und der Pleasantness bewertet werden. Die Schmerzintensität

wurde von chronischen Migränikern mit einem mittleren Wert von 70,3 (SEM = 0,9) und von gesunden Probanden mit 66,4 (SEM = 1,3) angegeben. Der Unterschied beider Stichproben gilt als statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Differenz hinsichtlich des Pleasantnessratings zeigt hingegen keine Signifikanz ($p > 0,05$). Die mittlere Bewertung lag seitens der Patienten bei +26,3 (SEM = 0,8), seitens der Kontrollen bei +23,6 (SEM = 1,1).

Auch nach olfaktorischer Stimulation mit einem Rosenduft wurden die behavioralen Daten erfasst. Die Reizintensität bewerteten Patienten mit 48,8 (SEM = 1,0) und Kontrollen mit 44,8 (SEM = 1,2) (Mittelwerte). Der Unterschied zwischen den Stichproben gilt als statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die mittlere Pleasantness wurde von chronischen Migränikern mit -3,4 (SEM = 1,1), von gesunden Probanden mit -3,5 (SEM = 1,0) angegeben. Der Vergleich beider Gruppen ergibt keinen signifikanten Effekt ($p > 0,05$).

Die Reizintensität der visuellen Stimulation mit einem rotierenden Schachbrettmuster wurde von Patienten mit 52,6 (SEM = 0,9), von Kontrollen mit 45,9 (SEM = 1,0) angegeben (Mittelwerte). Der Unterschied beider Gruppen hinsichtlich ihrer Bewertung gilt als statistisch signifikant ($p < 0,05$). Der Vergleich beider Stichproben in der Bewertung der Pleasantness zeigt ebenfalls einen signifikanten Effekt ($p < 0,05$). Die mittleren Werte betragen seitens der chronischen Migräniker +6,9 (SEM = 0,6), seitens der gesunden Probanden -3,3 (SEM = 0,8).

Zur Veranschaulichung werden die behavioralen Antworten beider Stichproben dargestellt. Abbildung 8.1 zeigt die Bewertungen nach trigemino-nozizeptiver Stimulation mit Ammoniak und nach olfaktorischer Stimulation mit einem Rosenduft. In der Abbildung 8.2 werden die Bewertungen nach visueller Stimulation mit einem Schachbrettmuster demonstriert.

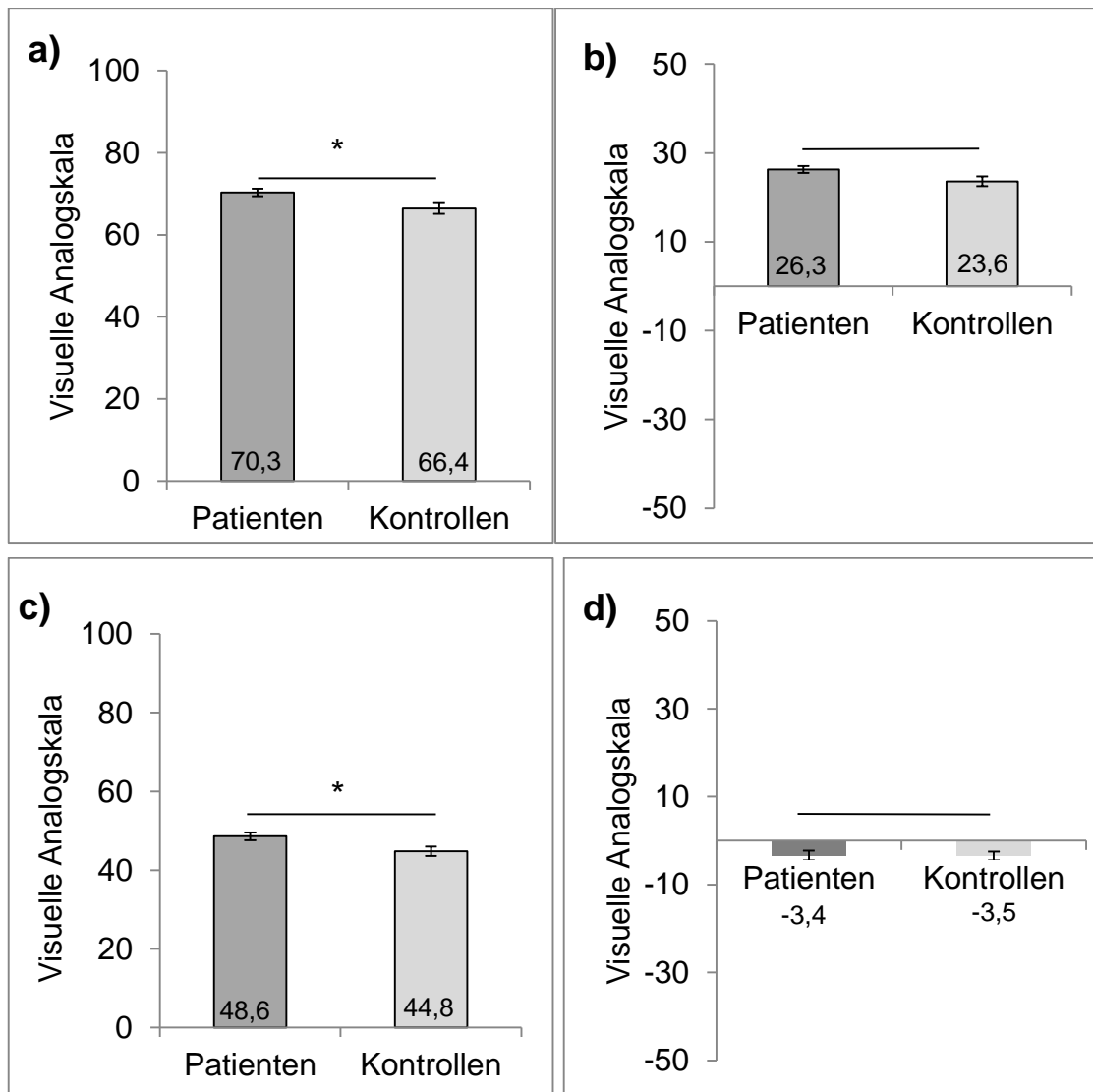


Abbildung 8.1 – Behaviorale Antwort auf die Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne (Patienten) vs. gesunde Probanden (Kontrollen). Es wurde eine Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ definiert. (*= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,001$)**

Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an.

a) Schmerzintensität bei trigemino-nozizeptiver Stimulation mit Ammoniak: mittlere psychophysikalische Schmerzbewertung auf einer VAS während der fMRT. Skalierung der VAS: 0 (kein Schmerz) bis 100 (stärkster vorstellbarer Schmerz).

b) Pleasantness bei trigemino-nozizeptiver Stimulation mit Ammoniak: mittlere psychophysikalische Bewertung auf einer VAS während der fMRT. Skalierung der VAS: -50 (sehr angenehm) bis +50 (sehr unangenehm).

c) Reizintensität bei olfaktorischer Stimulation mit einem Rosenduft: mittlere psychophysikalische Intensitätsbewertung auf einer VAS während der fMRT. Skalierung der VAS: 0 (keine Intensität) bis 100 (höchste Intensität).

d) Pleasantness bei olfaktorischer Stimulation mit einem Rosenduft: mittlere psychophysikalische Bewertung auf einer VAS während der fMRT. Skalierung der VAS: -50 (sehr angenehm) bis +50 (sehr unangenehm).

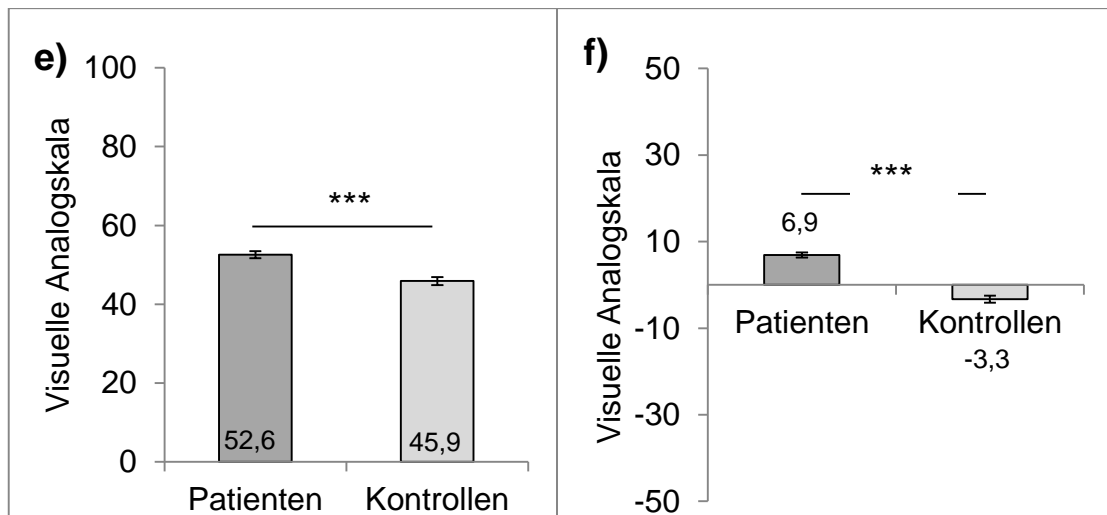


Abbildung 8.2 – Behaviorale Antwort auf die Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne (Patienten) vs. gesunde Probanden (Kontrollen). Es wurde eine Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ definiert. (*= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,001$)**

Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an.

e) Reizintensität bei visueller Stimulation mit einem Schachbrettmuster: mittlere psychophysikalische Intensitätsbewertung auf einer VAS während der fMRT. Skalierung der VAS: 0 (keine Intensität) bis 100 (höchste Intensität).

f) Pleasantness bei visueller Stimulation mit einem Schachbrettmuster: mittlere psychophysikalische Bewertung auf einer VAS während der fMRT. Skalierung der VAS: -50 (sehr angenehm) bis +50 (sehr unangenehm).

3.3 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

Im nachfolgenden Abschnitt werden die regionalen BOLD-Aktivierungen veranschaulicht. Die Resultate der **Second-Level-Analyse** beziehen sich zum einen auf den Vergleich von Patienten mit gesunden Probanden (*Zweistichproben-t-Test*) und zum anderen auf den Haupteffekt der Patientengruppe – in Korrelation zur Kopfschmerzintensität (*Einstichproben-t-Test*). Alle Analysen wurden getrennt für die unterschiedlichen Stimuli Ammoniak, Rosenduft und Schachbrettmuster erhoben.

3.3.1 BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden

3.3.1.1 Trigemino-nozizeptive Stimulation mit Ammoniak

Im Gruppenvergleich zeigten sich nach Stimulation mit Ammoniak signifikante Aktivierungen in subkortikalen Arealen - in dorsalen rostralen Anteilen des Pons und im Hypothalamus.

Die MNI-Koordinaten der Peak-Voxel sowie die t-Werte sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Die Abbildung 9 zeigt die beschriebenen Hirnstammaktivierungen.

Tabelle 5 – BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden.				
Bei trigemino-nozizeptiver Stimulation mit Ammoniak: Angabe signifikanter regionaler Aktivierungen. Koordinaten der Hirnareale basieren auf dem Montreal Neurological Institute (MNI)-Atlas.				
p<0.05 (FWE-korrigiert)				
Signifikante regionale Aktivierungen	Koordinaten der Peak-Voxel (x, y, z in mm)			t-Wert
	x	y	z	
dorsales rostrales Pons	4	-39	-20	4,25
Hypothalamus	6	-7	-9	3,24

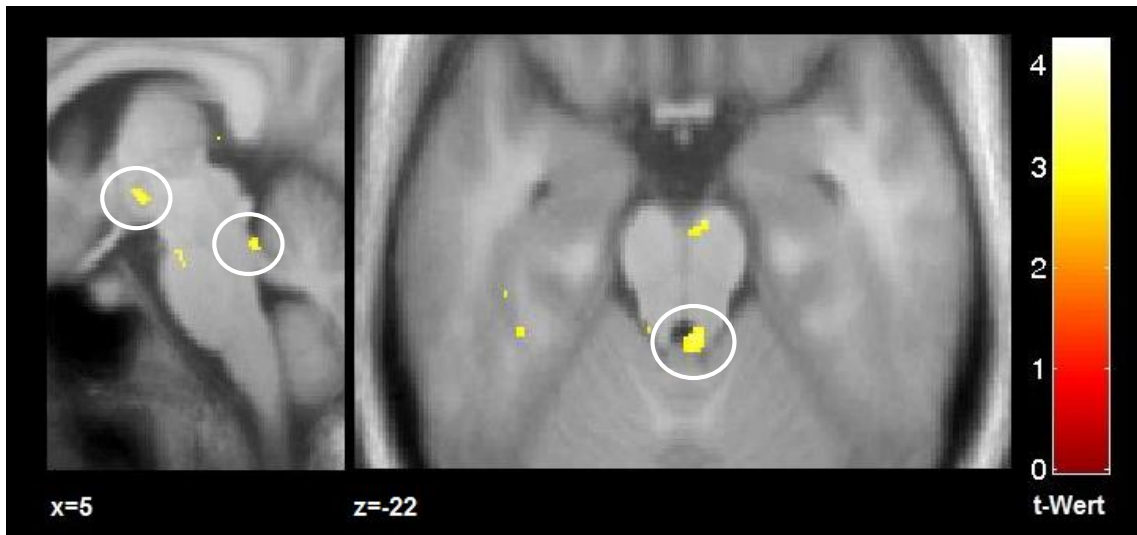


Abbildung 9 – BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden.

Bei trigemino-nozizeptiver Stimulation mit Ammoniak: linke Abbildung: Sagittalschnitt bei $x=5$; rechte Abbildung: Transversalschnitt bei $z=-22$. Visualisierungsschwelle: $p < 0,005$ unkorrigiert. Signifikante Aktivierungen zeigen sich im dorsalen rostralen Pons und im Hypothalamus.

3.3.1.2 Olfaktorische Stimulation mit Rosenduft

Die olfaktorische Stimulation führte beim Vergleich chronische Migräne vs. gesunde Probanden zu einer signifikanten BOLD-Antwort im Bereich des Hypothalamus.

Die Tabelle 6 zeigt die MNI-Koordinaten der Peak-Voxel sowie den t-Wert. Die beschriebenen Hirnstammaktivierungen werden in der Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 6 – BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden.				
Bei olfaktorischer Stimulation mit Rosenduft: Angabe der signifikanten regionalen Aktivierung. Koordinaten der Hirnareale basieren auf dem Montreal Neurological Institute (MNI)-Atlas.				
$p < 0.05$ (FWE-korrigiert)				
Signifikante regionale Aktivierungen	Koordinaten der Peak-Voxel (x, y, z in mm)			t-Wert
	x	y	z	
Hypothalamus	-2	-13	-12	3,65

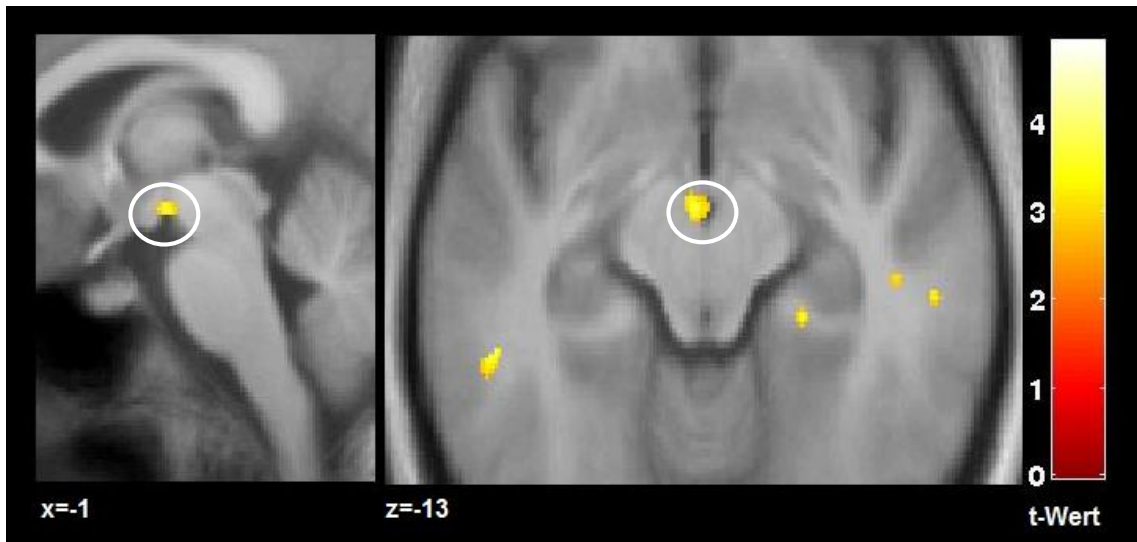


Abbildung 10 – BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden.

Bei olfaktorischer Stimulation mit Rosenduft: linke Abbildung: Sagittalschnitt bei $x=-1$; rechte Abbildung: Transversalschnitt bei $z=-13$. Visualisierungsschwelle: $p<0,005$ unkorrigiert. Signifikante Aktivierungen zeigen sich im Hypothalamus.

3.3.1.3 Visuelle Stimulation mit einem Schachbrettmuster

Im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen zeigten sich nach visueller Stimulation signifikante Aktivierungen im Bereich des Tectum mesencephali, in den Colliculi superiores.

Die MNI-Koordinaten der Peak-Voxel, der t-Wert sowie die Abbildung der beschriebenen Hirnstammareale werden in der Tabelle 7 und der Abbildung 11 veranschaulicht.

Tabelle 7 – BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden.				
Bei visueller Stimulation mit einem Schachbrettmuster: Angabe der signifikanten regionalen Aktivierung. Koordinaten der Hirnareale basieren auf dem Montreal Neurological Institute (MNI)-Atlas.				
p<0.05 (FWE-korrigiert)				
Signifikante regionale Aktivierungen	Koordinaten der Peak-Voxel			t-Wert
	(x, y, z in mm)			
	x	y	z	
Colliculi superiores	6	-31	-6	3,79

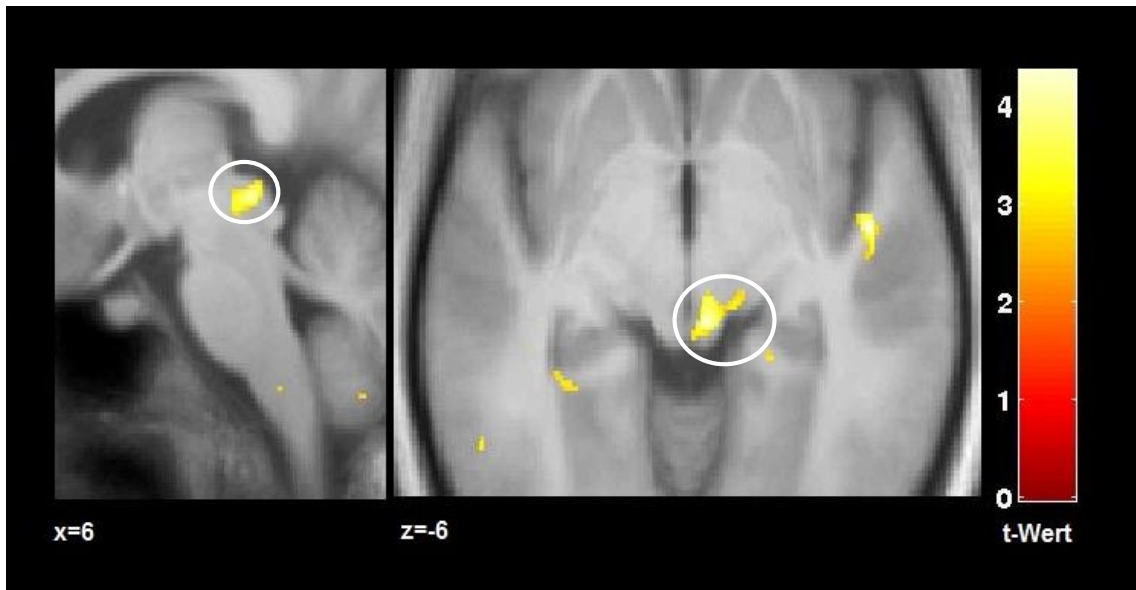


Abbildung 11 – BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden.

Bei visueller Stimulation mit einem Schachbrettmuster: linke Abbildung: Sagittalschnitt bei $x=6$; rechte Abbildung: Transversalschnitt bei $z=-6$. Visualisierungsschwelle: $p < 0,005$ unkorrigiert. Signifikante Aktivierungen zeigen sich in den Colliculi superiores.

3.3.2 BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Areale mit Korrelation zur Kopfschmerzintensität

Um Areale zu identifizieren, die in ihrem Antwortverhalten über die Gruppe hinweg mit der Kopfschmerzintensität zum Messzeitpunkt korrelieren, wurde ein Einstichproben-t-test mit der Kopfschmerzintensität (VAS 0 - 10) als Kovariate durchgeführt. Hier zeigte sich in einem Areal eine Korrelation bei der Antwort auf olfaktorische Stimulation. Eine signifikante neuronale Antwort wurde in Arealen des dorsalen rostralen Pons gefunden.

Die MNI-Koordinaten der Peak-Voxel sowie der t-Wert sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Die Abbildung 12 zeigt die beschriebenen Hirnstammaktivierungen. In der Auswertung für die trigemino-nozizeptive Reizung mit Ammoniak und der visuellen Stimulation mit dem Schachbrettmuster konnten keine signifikanten Aktivierungen gefunden werden.

Tabelle 8 – BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Areale mit Korrelation zur Kopfschmerzintensität.

Bei olfaktorischer Stimulation mit Rosenduft: Angabe der signifikanten regionalen Aktivierung. Koordinaten der Hirnareale basieren auf dem Montreal Neurological Institute (MNI)-Atlas.

$p < 0.05$ (FWE-korrigiert)

Signifikante regionale Aktivierungen	Koordinaten der Peak-Voxel (x, y, z in mm)			t-Wert
	x	y	z	
dorsales rostrales Pons	-3	-40	-23	4,64

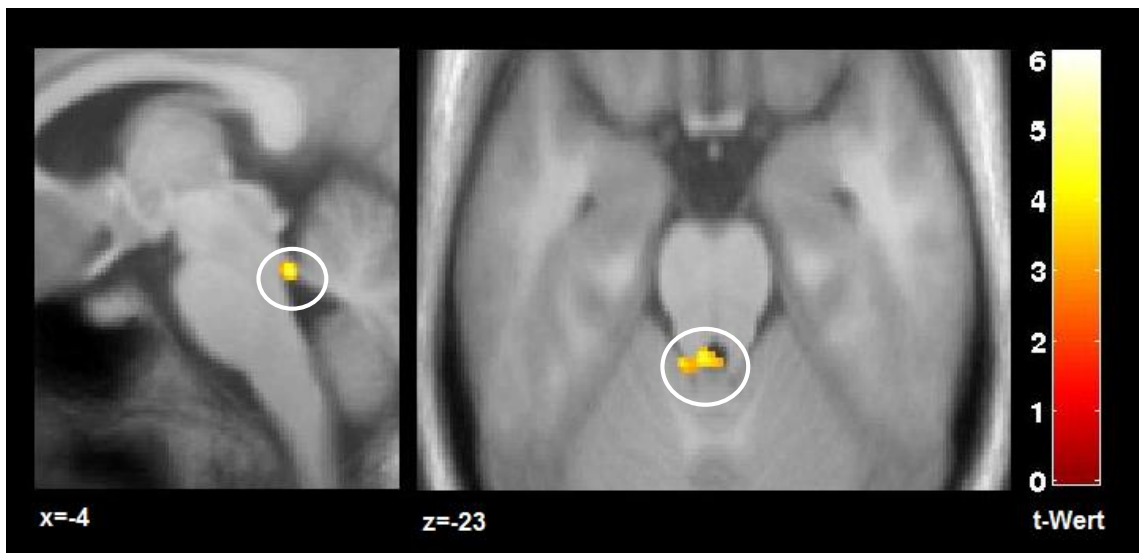


Abbildung 12 – BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Areale mit Korrelation zur Kopfschmerzintensität.

Bei olfaktorischer Stimulation mit Rosenduft: linke Abbildung: Sagittalschnitt bei $x=-4$; rechte Abbildung: Transversalschnitt bei $z=-23$. Visualisierungsschwelle: $p < 0,005$ unkorrigiert. Signifikante Aktivierungen zeigen sich im dorsalen rostralen Pons.

4 Diskussion

Mit dem Bestreben, durch funktionelle Bildgebung Areale des nozizeptiven Netzwerkes darzustellen, wurde die modifizierte Stimulationsmethode nach Stankewitz und Kollegen angewandt. In vergangenen Studien konnte wiederholt gezeigt werden, dass die fMRT eine ausgezeichnete Methode zur Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen der Migräne darstellt. In Anlehnung an frühere Arbeiten wurde für diese Studie das Ziel formuliert, speziell auf Hirnstammebene Aktivierungen der schmerzverarbeitenden Strukturen zu zeigen. Patienten mit chronischer Migräne sollten mit gesunden Probanden hinsichtlich ihres neuronalen Antwortverhaltens verglichen werden.

4.1 Behaviorale Antwort auf die Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden

Sowohl die Stimulation mit Ammoniak, als auch der Rosenduft und das Schachbrettmuster wurden von Patienten mit einem höheren Intensitätsrating bedacht als von der Kontrollgruppe. Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0,05$). Über zwei Drittel der an dieser Studie teilnehmenden Patienten litten am Untersuchungstag unter akuten Kopfschmerzen - 13 der insgesamt 18 chronischen Migräniker. Per definitionem haben Patienten mit chronischer Migräne eine hohe Anzahl an Kopfschmerztagen im Monat. Das impliziert eine große Wahrscheinlichkeit, dass Patienten am Tag des Experiments unter Kopfschmerzen leiden. Lediglich fünf chronische Migräniker gaben an, zum Untersuchungszeitpunkt keine Kopfschmerzen zu haben. Jeder dieser Patienten klagte jedoch am Vortag über Kopfschmerzen. Mit dem Wissen um den Zyklus einer Migräneattacke, in dem der Kopfschmerz den Höhepunkt eines wellenförmigen Verlaufs markiert und typische Vor- und Nachboten die Attacke komplettieren, lassen sich diese Patienten in die Pro- oder Postdromalphase einer Migräneattacke einordnen (Blau, 1992). Eine Auswertung der Patienten mit versus ohne Kopfschmerzen am Untersuchungstag ist daher wenig erfolgsversprechend, auch weil die Anzahl der Patienten pro Teilgruppe zu klein wird.

Die erhöhte Empfindlichkeit von Migränepatienten gegenüber Schmerz, Gerüchen und grellem Licht während ihrer Attacken - sei es in der Kopfschmerzphase, aber auch in der Pro- und Postdromalphase - geben einen Erklärungsansatz für die höheren Intensitätsratings im Vergleich zur Kontrollgruppe, auch wenn der geringe Unterschied beider Gruppen klinisch nur eine eingeschränkte Aussagekraft zulässt. Während Photophobie von über der Hälfte aller Migränepatienten berichtet wird, kann die seltenere Osmophobie fast als Migränemarker geltend gemacht werden (Diener et al., 2012). Drei der insgesamt 18 Patienten klagten nach dem Experiment über eine Zunahme ihrer bereits vorhandenen Kopfschmerzen, zwei von ihnen wurden daraufhin nach dem Scan analgetisch und antiemetisch behandelt. Dieser Sachverhalt könnte Ausdruck einer migräne-bedingten erhöhten Empfindlichkeit gegenüber sensorischem Input sein. Ebenso verdeutlicht er die Möglichkeit, dass z.B. grelles Licht nicht nur unangenehm von Migränikern wahrgenommen wird, sondern sogar Attacken auslösen bzw. verstärken kann (Hougaard et al., 2013; Kelman, 2007; Peroutka, 2014).

In der Bewertung der Pleasantness ist nur ein Gruppenunterschied als signifikant zu werten - der nach visueller Stimulation mit dem Schachbrettmuster ($p < 0,05$). Grund für dieses Resultat könnte die explizite Unterscheidung der psychophysikalischen Bewertung zwischen *Intensität* und *Pleasantness* sein. Im Vorfeld wurde von keinem der Stimuli erwartet, dass er als explizit angenehm oder unangenehm eingestuft wird, weder von chronischen Migränikern noch von gesunden Probanden. Eine intensive und deutlich spürbare Reizung war vielmehr Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche und ausreichende Stimulation und somit sogar Bedingung für die Validität des Experiments.

Der Stimulus des rotierenden Schachbrettmusters markiert den größten Unterschied im Vergleich beider Gruppen. Es stellte sich heraus, dass der Reiz seitens der Patienten als eher unangenehm gewertet wurde. Dieser Fakt könnte abermals den hohen Stellenwert der Photophobie während akuter Migräneattacken verdeutlichen. Gesunde Probanden zeigten hier keine Beeinträchtigung und beurteilten den Stimulus sogar als eher angenehm. Theoretisch möglich ist, dass die Kontrollgruppe das Schachbrettmuster als

(willkommene) Abwechslung zwischen den olfaktorischen und trigemino-nozizeptiven Reizen wahrnahm.

4.2 BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Vergleich: chronische Migräne vs. gesunde Probanden

4.2.1 Trigemino-nozizeptive Stimulation mit Ammoniak

Im Vergleich chronische Migräne vs. gesunde Probanden konnten nach Stimulation mit Ammoniak signifikante Aktivierungen in Arealen des dorsalen rostralen Pons und dem Hypothalamus gesehen werden. Diese Ergebnisse entsprechen den Befunden früherer Bildgebungsstudien, die ebenfalls Aktivierungen im Hirnstamm bei Kopfschmerzpatienten zeigen konnten.

Weiller und Kollegen gelten als Pioniere in der Erforschung pathophysiologischer Mechanismen der Migräne mittels funktioneller Bildgebung. Sie fanden bereits 1995 signifikante Aktivierungen in Arealen des dorsalen rostralen Mesencephalon und dem dorsolateralen Pons während akuter Migräneattacken, unbehandelt und auch nach erfolgter Medikation (Weiller et al., 1995). In der Frage nach der Ursache von Migräne wurde nicht nur klinisch und elektrophysiologisch, sondern auch in der Bildgebung der Focus auf den Hirnstamm gelenkt.

Es folgten weitere große Bildgebungsstudien. Denuelle und Kollegen untersuchten mittels PET Patienten während einer spontanen Migräneattacke. Auch sie konnten Aktivierungen im Hirnstamm finden, welche am ehesten dem dorsalen Raphe-Kern, dem PAG, dem Locus coeruleus, der Substantia nigra und dem dorsolateralen Pons entsprachen. Zudem konnten zum ersten Mal Aktivierungen im Hypothalamus gefunden werden (Denuelle et al., 2007). In einer weiteren PET-Studie fanden Afridi und Kollegen bei Migränepatienten abermals subcorticale Aktivierungen - in rostral dorsalen Anteilen des Pons und im Thalamus (Shazia K. Afridi et al., 2005; S. K. Afridi et al., 2005). Bahra und Kollegen sprachen sogar von einer *migränespezifischen* Region im Pons,

nachdem sie ebenfalls Aktivierungen rostraler Areale in ihrer PET-Studie erkannten (Bahra et al., 2001).

Analog zu jenen Bildgebungsstudien reihen sich die Erkenntnisse dieser Studie ein und unterstützen die Annahme, dass der Hirnstamm eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus der Migräne einnimmt. Der Vergleich zwischen chronischen Migränikern und gesunden Probanden zeigte signifikante Aktivierungen im dorsalen rostralen Pons, die am ehesten dem Periaquäduktalen Grau (PAG) zuzuordnen sind. Das PAG ist Bestandteil des zentralen schmerzverarbeitenden Netzwerkes im Gehirn, der sogenannten Schmerzmatrix (May, 2009). Dem PAG wird hier eine besondere Stellung zugesprochen: eine eigentliche Hemmung afferenter trigeminaler Informationen. Dieses Wissen um den Funktionsmechanismus resultiert aus Tierstudien, die mittels elektrischer und chemischer Stimulation Aktivierungen in Neuronen des PAG hervorrufen konnten (Knight et al., 2003; Knight and Goadsby, 2001). Der Struktur würde so eine außergewöhnliche Rolle in der Modulation nozizeptiver Informationen zukommen (Goadsby et al., 2009). Die besondere Stellung des PAG versuchten weitere Studien zu belegen. Mainero und Kollegen konnten ebenfalls eine verstärkte Konnektivität zwischen dem PAG und anderen schmerzverarbeitenden Areale feststellen, wie dem Hirnstamm, dem Hypothalamus und Thalamus, der Amygdala, dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und dem präfrontalen Cortex (PFC). Diese Resultate beziehen sich auf Resting-State-Messungen bei Patienten außerhalb einer Attacke und bei gesunden Kontrollen. Dabei stellte sich interessanterweise heraus: Je höher die Attackenfrequenz bei Migränepatienten war, desto weniger konnte die Verbindungen des PAG mit diesen Gebieten der zentralen Schmerverarbeitung nachgewiesen werden. Mehrere mögliche Ursachen für diese Beziehung zwischen Attackenhäufigkeit und der Änderung der PAG-Konnektivität sind prinzipiell denkbar. So könnte dies Zeichen eines Adaptationsmechanismus sein oder für den Zustand abnormer kortikaler Erregbarkeit stehen (Mainero et al., 2011).

Die hier vorgestellten Daten Studien stützen die Annahme, dass die dorsale rostrale Pons nicht nur bei episodischer Migräne, sondern auch der chronifizierten Form eine besondere Rolle spielt. Dies wirft die Frage auf, ob die

verschiedentlich diskutierte Trennung der episodischen und chronischen Form (im Sinne zweier Entitäten) sinnvoll und richtig ist. Die Bildgebungsdaten legen (bei aller Vorsicht) nahe, dass es sich um dasselbe Krankheitsgeschehen handelt mit allerdings fließendem Übergang zwischen der episodischen und chronischen Form. Dafür spricht auch, dass zwar knapp 3% der Patienten chronifizieren können (Bigal et al., 2008), aber auch umgekehrt etwa 3% in die episodischen Form remittieren (Manack et al., 2011).

Die zweite signifikante Aktivierung nach trigemino-nozizeptiver Stimulation wurde in Arealen des Hypothalamus gefunden. Dieses entspricht den klinischen Erwartungen und früheren Forschungsergebnissen von Denuelle und Kollegen. Sie konnten mit ihrer PET-Studie erstmals Aktivierungen im Hypothalamus während Migräne-Attacken zeigen (Denuelle et al., 2007), ein Befund der vor kurzem in NTG-getriggerten Attacken nachvollzogen werden konnte (Maniyar et al., 2014).

Der Hypothalamus ist über auf- und absteigende Bahnen direkt in die Modulation nozizeptiver Afferenzen involviert. Somatosensibler und viszero-nozizeptiver Input gelangt über den trigemino-hypothalamischen Trakt direkt zum ihm (Burstein et al., 1987; Malick et al., 2000; Malick and Burstein, 1998). Außerdem steht er in Verbindung zu zentralen schmerzverarbeitenden Strukturen wie der RVM, dem PAG, den Raphe-Kernen und dem SuS (Akerman et al., 2011).

Seine möglicherweise herausragende Bedeutung für den Pathomechanismus der Migräne wird jedoch erst klar, wenn man sich seine eigentliche Hauptfunktion im zentralen Nervensystem in Erinnerung ruft. So gilt er als oberstes Integrationszentrum vegetativer und endokriner Funktionen. Er ist für die Aufrechterhaltung und Koordination von Atmung, Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, Kreislauf, Reproduktionsverhalten und Körpertemperatur verantwortlich. Außerdem steuert er in entscheidender Weise den Schlaf-Wach-Rhythmus (Panda and Hogenesch, 2004; Settle, 2000; Trepel, 2012).

Die Prodromalphase der Migräne beschreibt einen Abschnitt, der bis zu 48 Stunden vor dem eigentlichen Kopfschmerz auftritt und von verschiedenen Symptomen gekennzeichnet ist. Dazu zählen Müdigkeit und Abgeschlagenheit, vermindertes oder erhöhtes Durst- und Hungergefühl sowie Harndrang (Blau,

1992; Dalkvist et al., 1984; Giffin et al., 2003). Die Symptome, die die Patienten beschreiben, unterliegen der hypothalamischen Regulation und beginnen schon vor dem eigentlichen Kopfschmerzereignis.

Schon aus klinischen Erwägungen ist daher der Hypothalamus ein naheliegender Kandidat für die Initiierung und Aufrechterhaltung einer Migräneattacke. Wenn man chronische Migräne als nicht-endende Migräneattacke begreift, wird die Aktivierung des Hypothalamus verständlich. Darüberhinaus beginnen Migräneattacken häufig in den frühen Morgenstunden, und Schlafmangel oder auch zu viel Schlaf werden als Auslöser für Attacken diskutiert (Denuelle et al., 2007; Sahota and Dexter, 1990; Solomon, 1992). Diese Trigger bzw. Auslöser, die die Schwelle für das Entstehen einer Migräne zu senken vermögen, unterliegen der zirkadianen und damit letztlich hypothalamischer Kontrolle.

Die vorliegende Studie zeigt im Vergleich zwischen chronischer Migräne vs. gesunde Probanden Aktivierungen der Patienten in Arealen des Hypothalamus. Zum Zeitpunkt der fMRT-Messung befanden sich alle chronischen Migräniker in einer Migräneattacke, entweder in der Kopfschmerzphase oder in der Pro- bzw. Postdromalphase. Bereits beschriebene Symptome dieser Phasen, wie verändertes Durst- und Hungergefühl oder das Auftreten von Müdigkeit, werden entscheidend durch den Hypothalamus reguliert. Unsere Befunde legen nahe, dass diese Struktur des Zwischenhirns bereits zu Beginn in den Pathomechanismus einer Migräneattacke involviert sein könnte.

4.2.2 Olfaktorische Stimulation mit Rosenduft

Eine Aktivierung in Arealen des Hypothalamus konnte nicht nur nach trigemino-nozizeptiver Stimulation mit Ammoniak, sondern ebenso nach olfaktorischer Stimulation mit dem Rosenduft gesehen werden. Die Aktivierungen im Vergleich chronische Migräne vs. gesunde Probanden waren signifikant.

Diese Ergebnisse könnten auf eine starke Verbindung zwischen dem trigeminalen und olfaktorischen System hinweisen. Bereits Hummel und Kollegen haben eine Verknüpfung zwischen beiden Systemen beschrieben (Hummel, 2005; Hummel and Livermore, 2002). Auch Stankewitz und Kollegen wiesen in einer Studie mit Migränepatienten auf eine Beziehung zwischen beidem hin. Sie

fanden nach olfaktorischer Stimulation mit Rosenduft ebenfalls Aktivierungen in Arealen, die zuvor aus trigeminalen Stimulationsmethoden bekannt waren, unter anderem im rostralen Pons (Stankewitz and May, 2011).

Patienten klagen während ihrer Migräneattacken nicht nur über Kopfschmerzen, sondern erleben insbesondere durch die Begleitsymptomatik starke Einschränkungen. Demzufolge könnten die Ergebnisse auch Ausdruck der erhöhten Empfindlichkeit von Migränikern gegenüber Gerüchen sein. Die Riechbahn des Menschen verläuft von den Sinneszellen des Riechepithels über den Bulbus olfactorius und den Tractus olfactorius bis hin zum olfaktorischen Kortex. Von hier aus werden Informationen an das limbische System weitergeleitet, welches für die Verarbeitung von Emotionen und Gedächtnisinhalten verantwortlich ist. Über diese Achse werden auch vegetative Zentren erreicht (Trepel, 2012). Hypothalamus und Thalamus erhalten Afferenzen und sind so an der Interpretation der Geruchsinformation beteiligt. Vorgänge der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, Speichelsekretion, aber auch Übelkeit werden durch den Hypothalamus als wichtigstes Steuerglied des vegetativen Nervensystems koordiniert (Trepel, 2012). Die Aktivierungen in Arealen des Hypothalamus zum Zeitpunkt einer Migräneattacke könnten in diesem Kontext gesehen werden. 10% aller Patienten leiden unter starker Osmophobie während ihrer Migräne, eine Begleitsymptomatik, die bei kaum einer anderen Kopfschmerzart eine Rolle spielt (Diener et al., 2012).

Denuelle und Kollegen konnten Aktivierungen des Hypothalamus während spontaner Migräneattacken darstellen (Denuelle et al., 2007). Analog zu diesen Daten kann auch die vorliegende Studie Aktivierungen zeigen, sowohl nach trigeminaler, als auch nach olfaktorischer Stimulation. Indizien, die für eine zentrale Rolle des Hypothalamus im Pathomechanismus der Migräne sprechen könnten.

4.2.3 Visuelle Stimulation mit einem Schachbrettmuster

Im Vergleich chronische Migräne vs. gesunde Probanden wurden nach visueller Stimulation signifikante Aktivierungen in Strukturen des Tectum mesencephali gesehen. Diese entsprechen am ehesten den Colliculi superiores. Die Kerne und

Zellschichten der oberen zwei Hügel stehen anatomisch für das optische Reflexzentrum des Menschen. Hier werden willkürliche und reflektorische Augenbewegungen verschaltet. Ein Ausfall oder eine Dysfunktion hätte demnach keine Bildausfälle, sondern Störungen in der reflektorischen Augenbewegung zur Folge (Trepel, 2012). Die Colliculi superiores erhalten Afferenzen direkt vom N. opticus, von den visuellen Zentren des Cortex, dem Rückenmark und den Colliculi inferiores. Efferente Bahnen verlassen die Struktur in Richtung Formatio reticularis, des Rückenmarks und zu den Kernen des N. oculomotorius und des N. facialis. Hier werden Sakkaden, der Lidschlussreflex sowie Ab- und Zuwendungsbewegungen von Kopf und Augen generiert (Linzenbold et al., 2011; Trepel, 2012).

Photophobie ist eines der Begleitsymptome, unter denen Migräniker am häufigsten während ihrer Kopfschmerzattacken leiden. 60 % aller Patienten klagten über diese Symptomatik (Diener et al., 2012). Der benannte klinische Sachverhalt kann eine mögliche Erklärung für die BOLD-Antwort im Bereich der Colliculi superiores sein. Zum Zeitpunkt der fMRT-Messungen litten alle Patienten unter akuten Kopfschmerzen oder befanden sich in der Pro- bzw. Postdromalphase einer Migräneattacke. Eine starke Reaktion der Patienten auf den eindrücklichen Reiz des grellen rotierenden Schachbrettmusters wurde bereits in den behavioralen Daten gesehen. Die Hauptfunktion der Colliculi superiores besteht eben in genau jener Verarbeitung von sich rasch ändernden visuellen Reizen. Geht man von einer erhöhten Lichtempfindlichkeit von Migränikern im Vergleich zu Gesunden aus, könnte dieses einen Erklärungsansatz bieten.

4.3 BOLD-Signal als neuronale Antwort auf die standardisierte Stimulationsmethode - Areale mit Korrelation zur Kopfschmerzintensität

Um Areale auf Hirnstammebene zu finden, die in ihrer Antwort auf standardisierte Reize eine Korrelation mit der Kopfschmerzintensität am Tag der Messung zeigen, wurde ein Einstichproben-t-test mit Kopfschmerzintensität als Kovariate eingefügt. Während sich nach trigemino-nozizeptiver Stimulation mit Ammoniak

und visueller Stimulation mit dem Schachbrettmuster keine signifikanten Aktivierungen darstellen ließen, zeigte die olfaktorische Reizung mit Rosenduft signifikante Effekte. Es wurden Aktivierungen im dorsalen rostralen Pons gesehen. Diese sind am ehesten dem PAG zuzuordnen.

Frühere Bildgebungsstudien und nicht zuletzt auch diese Arbeit konnten bereits Aktivierungen im Pons zeigen, vor allem jedoch nach trigeminaler Stimulation (Shazia K. Afridi et al., 2005; S. K. Afridi et al., 2005; Bahra et al., 2001; Denuelle et al., 2007; Weiller et al., 1995). Die Erkenntnisse dieser Studien legen nahe, dass die Struktur eine Schlüsselrolle bei der Suche nach dem Migränegenerator einnehmen kann (Akerman et al., 2011).

Die Methode der trigemino-nozizeptiven Stimulation in Kopfschmerzstudien - sei es mit Ammoniak oder auch mit anderen Substanzen - wirft im Allgemeinen die Frage auf, was genau die Aktivierungen in der Bildgebung darstellen. So werden sie doch in der Regel als Ausdruck *des Kopfschmerzes* gewertet. Dass die Aktivierungen aber auch simple Reaktion des nozizeptiven Inputs sein könnten, oder sich beide Ursachen überlagern, ist nicht gänzlich auszuschließen. Die Erkenntnis, dass die Analyse des Haupteffekts nun speziell nach olfaktorischer Stimulation Aktivierungen in Arealen zeigt, die eigentlich dem Schmerznetzwerk zugeordnet werden, ist umso bemerkenswerter. Anknüpfend an die vorherige Überlegung könnte dieses Resultat tatsächlich dafürstehen, dass die Aktivierungen Ausdruck *des Kopfschmerzes* sein müssen. Denn ein nozizeptiver Input hat bei der olfaktorischen Stimulation nicht stattgefunden. Der Begriff *Kopfschmerz* soll natürlich nicht für das Schmerzempfinden selbst, sondern für die nozizeptive Verarbeitung und Generierung der Migräne stehen. Begrenzend muss jedoch angemerkt werden, dass sich nach visueller Stimulation keine Aktivierungen im Pons zeigten. Analog zum vorherigen Interpretationsansatz hätten auch hier Aktivierungen erwartet werden können. Dieser Sachverhalt widerspricht der oben genannten Erklärung, dass dieses Areal isoliert der Migräne zuzuordnen ist. Allerdings konnten schon Stankewitz und Kollegen nach einer olfaktorischen Stimulation Aktivierungen im dorsalen rostralen Pons zeigen und kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen (Stankewitz and May, 2011). Sie stellten in ihrer Arbeit Daten iktaler und interiktaler Phasen von Migränepatienten gegenüber. Insgesamt sind die vorliegende Studie und auch die Arbeit von

Stankewitz und Kollegen wiederholt Beleg dafür, dass der Pons eine außergewöhnliche Rolle in der Modulation und Schmerzverarbeitung der Migräne spielt.

4.4 Fazit

Das Konzept des neurovaskulären Kopfschmerzes wurde erstmals von Moskowitz und Kollegen geprägt (Moskowitz, 1984). Seitdem steht das trigemino-vaskuläre System im Fokus pathophysiologischer Mechanismen der Migräne und gilt als entscheidende Struktur in der Vermittlung des Kopfschmerzes. Der Frage nach dem eigentlichen Generator kommt eine herausragende Bedeutung zu. Diverse Daten vergangener Bildgebungsstudien haben den Hirnstamm in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückt (Shazia K. Afridi et al., 2005; S. K. Afridi et al., 2005; Bahra et al., 2001; Denuelle et al., 2007; Weiller et al., 1995).

Analog zu den vorangegangenen Arbeiten konnten auch in dieser Studie signifikante Aktivierungen in subkortikalen Bereichen gefunden werden: dem dorsalen rostralen Pons, dem Hypothalamus und den Colliculi superiores. Speziell das Areal des Pons, welches am ehesten der Struktur des PAG entspricht, wurde in der Vergangenheit als möglicher Migränegenerator diskutiert. Diesbezüglich fanden sich in dieser Studie Aktivierungen in zwei unterschiedlichen Analysen. Zum einen nach trigeminaler Stimulation in der Gruppenanalyse chronische Migräne vs. gesunde Probanden, zum anderen nach olfaktorischer Reizung korrelierend mit der Kopfschmerzintensität. Dieser Sachverhalt ist keinesfalls als Widerspruch zu werten, sondern gibt vielmehr Interpretationsspielraum für die Rolle des dorsalen rostralen Pons im Pathomechanismus der Migräne.

Auch wenn immer wieder Aktivierungen des Hirnstamms in Bildgebungsstudien gesehen wurden, besteht in der Wissenschaft bislang keine Einigkeit darüber, ob diese Basis des Pathomechanismus sind oder schlicht eine Folge der peripheren Innervation des N. trigeminus (Akerman et al., 2011). Die Frage nach dem eigentlichen Generator des Systems trennt die Wissenschaft in zwei Fraktionen.

Die eine Seite hält immer noch eine periphere Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems für am wahrscheinlichsten. Nozizeptiver Input von den Meningen und deren umgebenden Gefäßsystem würden über den N. trigeminus an zentrale Strukturen weitergeleitet. Das Feuern dieser Neurone soll hierbei den bekannten Kopfschmerz verursachen (Penfield, 1940). Eine Weiterleitung zum Hirnstamm und höheren zentralen Strukturen wäre demnach mit dem Vollbild der Migränesymptomatik vereinbar.

Dieser Erklärungsansatz wird von Befürwortern der gegensätzlichen Theorie, in der der Hirnstamm eigentlicher Generator der Migräne sei, in Frage gestellt. So verlangt allein die Komplexität der Erkrankung einen pathophysiologischen Erklärungsansatz, der dem Gesamtbild der Migräne mehr entspricht. Eine simple periphere Innervation des Systems könnte dies kaum ausmachen (Akerman et al., 2011; Goadsby, 2012; Goadsby et al., 2009; Nosedá and Burstein, 2013). So ließe sich die gesamte Prodromalphase mit ihren Symptomen nicht erklären, wenn der initiale Trigger von meningealen Nozizeptoren ausgehen sollte. Die Rolle der Vasodilatation im Rahmen einer Attacke ist ebenso noch nicht abschließend erforscht, wie die Ausschüttung neuronaler Transmitter, wie des CGRPs (Akerman et al., 2011).

Eine initiale Dysfunktion bzw. Störung des Hirnstamms, wie zum Beispiel in schmerzmodulierenden Strukturen des PAG oder in Arealen des Hypothalamus, könnte dem vielschichtigen Bild der Migräne eher gerecht werden und die Stimulation des trigemino-vaskulären Systems nach sich ziehen (Akerman et al., 2011).

Die neu erhobenen Daten dieser Studie unterstützen nun die zweite These und damit die Vermutung, dass Hirnstamm und Hypothalamus nicht nur als Folge trigemino-vaskulären Inputs involviert wären, sondern Basis und eigentlicher Kern dieser Erkrankung sein könnten.

5 Zusammenfassung

In der Vergangenheit konnte wiederholt gezeigt werden, dass funktionelle Bildgebungsstudien eine ausgezeichnete Methode zur Erforschung pathophysiologischer Mechanismen der Migräne darstellen. Wenn dem Kopfschmerz Mitte des vergangenen Jahrhunderts noch eine vaskuläre Genese zugesprochen wurde, ist er heute als neurovaskuläre Erkrankung definiert. Im Fokus steht das trigemino-vaskuläre System, das eine entscheidende Rolle in der Vermittlung der Kopfschmerzen einnimmt. Welcher Aspekt dieses vielschichtigen Gebildes als eigentlicher Generator in Erwägung kommt, ist Teil einer seit Jahrzehnten währenden Diskussion in der Wissenschaft. Erkenntnisse vorangegangener Arbeiten haben zuletzt den Hirnstamm in den Mittelpunkt dieser Betrachtungen gerückt und eine mögliche Funktionsstörung dessen als Ausgangspunkt der Migräne gesehen.

In der vorliegenden Studie sollten die Mechanismen trigeminaler Schmerzverarbeitung bei chronischer Migräne auf Hirnstammebene mittels fMRT untersucht werden. Für die Stimulation wurde auf eine bewährte Methode zurückgegriffen, welche Stankewitz und Kollegen entwickelten. Das vorrangige Interesse lag darin, die bekannten nozizeptiven Netzwerke im Hirnstamm darzustellen und Aktivierungen in bereits beschriebenen subkortikalen Hirnarealen zu zeigen. In dieser Studie wurden dafür erstmals Patienten mit chronischer Migräne untersucht. Patienten und gesunde Probanden sind dafür einem Stimulationsparadigma aus drei unterschiedlichen Reizen ausgesetzt worden: Ammoniak, einem Rosenduft und dem visuellen Reiz eines Schachbrettmusters. Insgesamt konnten 18 Patienten in die endgültige Analyse eingeschlossen werden. Die behavioralen Daten markieren signifikante Unterschiede im Vergleich beider Gruppen, indem sich die Patienten stärker durch die Stimulationsmethode beeinträchtigt zeigten. In der funktionellen Bildgebung konnten analog zu vergangenen Studien Hirnstammaktivierungen gefunden werden: im dorsalen rostralen Pons, Hypothalamus und in den Colliculi superiores. Die gewonnenen Erkenntnisse stützen die Annahme, dass Migräne auf einer Dysfunktion dieser Strukturen beruhen könnte und der Hirnstamm als eigentlichen Generator des trigemino-vaskulären Systems agiert.

Abstract

In the past, it was repeatedly demonstrated that functional imaging studies are an excellent method of exploring pathophysiological mechanisms of migraine. Whereas in the middle of the last century migraine was designated as a vascular headache, it is now defined as a neurovascular disease. The focus is on the trigemino-vascular system, which plays a crucial role in mediating the headache. An important part of a long and open discussion in science is the question, which aspect of this structure acts as the actual generator. Findings of previous works have recently moved the brainstem at the center of these considerations and saw a possible dysfunction of this area as starting point for migraine.

In the present study the mechanisms of trigeminal pain processing in chronic migraine should be investigated on the brainstem level using fMRI. The primary interest was to represent the known nociceptive networks in brainstem and show activations in already described subcortical brain areas (Stankewitz et al., 2011). For the first time, patients with chronic migraine were examined in this study. Patients and healthy subjects have been exposed to a stimulation paradigm of three different stimuli: ammonia, rose odor and the visual appeal of a checkerboard pattern. A total of 18 patients were included in the final analysis. The behavioral data highlight significant differences in comparison of both groups by patients showed more affection by the stimulation method. Analogous to recent studies the functional imaging showed brainstem activations in the dorsal rostral pons, hypothalamus and in the superior colliculi. These findings support the idea that migraine may be due to a dysfunction of these structures and that the brainstem acts as the actual generator of the trigemino-vascular system.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACC = anteriorer cingulärer Cortex

BOLD = Bildkontrast, abhängig vom Blutsauerstoffgehalt
(blood oxygenation level dependent)

cCT = kraniale Computertomographie

CGRP = Calcitonin Gene- Related Peptide

CO₂ = Kohlenstoffdioxid

CSD = Streudepolarisation
(Cortical Spreading Depression)

CT = Computertomographie

EEG = Elektroenzephalographie

EPI = schnelle MRT-Sequenz
(echo-planar-imaging)

FHM = familiäre hemiplegische Migräne

fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie

FWE = familywise error

HRF = hämodynamische Antwortfunktion
(haemodynamic response function)

ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
(International Classification of Diseases)

ICHD = Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen
(International Classification of Headache Disorders)

IHS = Internationale Kopfschmerzgesellschaft
(International Headache Society)

ISI = Interstimulusintervall

MOH = Medikamentenübergebrauchskopfschmerz
(Medication overuse headache)

MRT = Magnetresonanztomographie

N. = Nervus

NO = Stickstoffmonoxid

NSAID = Nichtsteroidale Antiphlogistika
(non-steroidal anti-inflammatory drugs)

Ncl. = Nucleus
PAG = Periaquäduktales Grau
PCC = posterior parietaler Kortex
PET = Positronen-Emissions-Tomographie
PFC = präfrontaler Kortex
PPE = Plasma-Protein-Extravasation
rCBF = regionaler zerebraler Blutfluss
(regional cerebral bloodflow)
RVM = rostral ventromediale Medulla
SAB = Subarachnoidalblutung
SEM = Standardfehler
SMA = supplementärmotorischer Kortex
SPG = Ganglion pterygopalatinum
SuS = Nucleus salivatorius superior
SVC = small volume corrections
SI = primär somatosensibler Kortex
SII = sekundär somatosensibler Kortex
T1 = longitudinale Relaxationszeit
T2 = transversale Relaxationszeit
VAS = visuelle Analogskala
Voxel = Volumenpixel, 3-D-Bildeinheit
VPM = Nucleus ventralis posteromedialis
V1 = Nervus ophthalmicus
V2 = Nervus maxillaris
V3 = Nervus mandibularis

7 Literaturverzeichnis

- Afridi, S.K., Giffin, N.J., Kaube, H., Friston, K.J., Ward, N.S., Frackowiak, R.S.J., Goadsby, P.J., 2005. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch. Neurol.* 62, 1270–1275. doi:10.1001/archneur.62.8.1270
- Afridi, S.K., Matharu, M.S., Lee, L., Kaube, H., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.J., Goadsby, P.J., 2005. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain J. Neurol.* 128, 932–939. doi:10.1093/brain/awh416
- Akerman, S., Holland, P.R., Goadsby, P.J., 2011. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 570–584. doi:10.1038/nrn3057
- Anttila, V., Winsvold, B.S., Gormley, P., Kurth, T., Bettella, F., McMahon, G., Kallela, M., Malik, R., de Vries, B., Terwindt, G., Medland, S.E., Todt, U., McArdle, W.L., Quaye, L., Koironen, M., Ikram, M.A., Lehtimäki, T., Stam, A.H., Ligthart, L., Wedenoja, J., Dunham, I., Neale, B.M., Palta, P., Hamalainen, E., Schürks, M., Rose, L.M., Buring, J.E., Ridker, P.M., Steinberg, S., Stefansson, H., Jakobsson, F., Lawlor, D.A., Evans, D.M., Ring, S.M., Färkkilä, M., Artto, V., Kaunisto, M.A., Freilinger, T., Schoenen, J., Frants, R.R., Pelzer, N., Weller, C.M., Zielman, R., Heath, A.C., Madden, P.A.F., Montgomery, G.W., Martin, N.G., Borck, G., Göbel, H., Heinze, A., Heinze-Kuhn, K., Williams, F.M.K., Hartikainen, A.-L., Pouta, A., van den Ende, J., Uitterlinden, A.G., Hofman, A., Amin, N., Hottenga, J.-J., Vink, J.M., Heikkilä, K., Alexander, M., Muller-Myhsok, B., Schreiber, S., Meitinger, T., Wichmann, H.E., Aromaa, A., Eriksson, J.G., Traynor, B.J., Trabzuni, D., Rossin, E., Lage, K., Jacobs, S.B.R., Gibbs, J.R., Birney, E., Kaprio, J., Penninx, B.W., Boomsma, D.I., van Duijn, C., Raitakari, O., Jarvelin, M.-R., Zwart, J.-A., Cherkas, L., Strachan, D.P., Kubisch, C., Ferrari, M.D., van den Maagdenberg, A.M.J.M., Dichgans, M., Wessman, M., Smith, G.D., Stefansson, K., Daly, M.J., Nyholt, D.R., Chasman, D.I., Palotie, A., 2013. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat. Genet.* 45, 912–917. doi:10.1038/ng.2676
- Aurora, S.K., Barrodale, P.M., Tipton, R.L., Khodavirdi, A., 2007. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache* 47, 996–1003; discussion 1004–1007. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00853.x
- Ayata, C., 2010. Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. *Headache* 50, 725–730. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01647.x
- Bahra, A., Matharu, M.S., Buchel, C., Frackowiak, R.S., Goadsby, P.J., 2001. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 357, 1016–1017.
- Becerra, L., Morris, S., Bazes, S., Gostic, R., Sherman, S., Gostic, J., Pendse, G., Moulton, E., Scrivani, S., Keith, D., Chizh, B., Borsook, D., 2006. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 10646–10657. doi:10.1523/JNEUROSCI.2305-06.2006

- Bigal, M.E., Lipton, R.B., 2008. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* 71, 1821–1828. doi:10.1212/01.wnl.0000335946.53860.1d
- Bigal, M.E., Lipton, R.B., 2006. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 67, 252–257. doi:10.1212/01.wnl.0000225052.35019.f9
- Bigal, M.E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W.F., Lipton, R.B., 2008a. Acute Migraine Medications and Evolution From Episodic to Chronic Migraine: A Longitudinal Population-Based Study. *Headache J. Head Face Pain* 48, 1157–1168. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
- Bigal, M.E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W.F., Lipton, R.B., 2008b. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 48, 1157–1168. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C., 2003. Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. *NeuroImage* 18, 740–748.
- Blau, J.N., 1992. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 339, 1202–1207.
- Bloch, F., 1946. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* 70, 460–474. doi:10.1103/PhysRev.70.460
- Bloudek, L.M., Stokes, M., Buse, D.C., Wilcox, T.K., Lipton, R.B., Goadsby, P.J., Varon, S.F., Blumenfeld, A.M., Katsarava, Z., Pascual, J., Lanteri-Minet, M., Cortelli, P., Martelletti, P., 2012. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J. Headache Pain* 13, 361–378. doi:10.1007/s10194-012-0460-7
- Bolay, H., Reuter, U., Dunn, A.K., Huang, Z., Boas, D.A., Moskowitz, M.A., 2002. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat. Med.* 8, 136–142. doi:10.1038/nm0202-136
- Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C., 2002. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain J. Neurol.* 125, 1326–1336.
- Boyle, J.A., Heinke, M., Gerber, J., Frasnelli, J., Hummel, T., 2007. Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chem. Senses* 32, 343–353. doi:10.1093/chemse/bjm004
- Burstein, R., Cliffer, K.D., Giesler, G.J., 1987. Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 7, 4159–4164.
- Burstein, R., Jakubowski, M., 2005. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J. Comp. Neurol.* 493, 9–14. doi:10.1002/cne.20688
- Buse, D.C., Manack, A.N., Fanning, K.M., Serrano, D., Reed, M.L., Turkel, C.C., Lipton, R.B., 2012. Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache J. Head Face Pain* 52, 1456–1470. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x
- Cady, R., Schreiber, C., Farmer, K., Sheftell, F., 2002. Primary headaches: a convergence hypothesis. *Headache* 42, 204–216.

- Charles, A., 2010. Does cortical spreading depression initiate a migraine attack? Maybe not. *Headache* 50, 731–733. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01646.x
- Cutrer, F.M., O'Donnell, A., Sanchez del Rio, M., 2000. Functional neuroimaging: enhanced understanding of migraine pathophysiology. *Neurology* 55, S36–45.
- Dalkvist, J., Ekblom, K., Waldenlind, E., 1984. Headache and mood: a time-series analysis of self-ratings. *Cephalalgia Int. J. Headache* 4, 45–52.
- DaSilva, A.F.M., Becerra, L., Makris, N., Strassman, A.M., Gonzalez, R.G., Geatrakis, N., Borsook, D., 2002. Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 8183–8192.
- Davies, P., 2012. Medication overuse headache: A silent pandemic. *Pain* 153, 7–8. doi:10.1016/j.pain.2011.10.021
- Deckers, R.H.R., van Gelderen, P., Ries, M., Barret, O., Duyn, J.H., Ikonomidou, V.N., Fukunaga, M., Glover, G.H., de Zwart, J.A., 2006. An adaptive filter for suppression of cardiac and respiratory noise in MRI time series data. *NeuroImage* 33, 1072–1081. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.006
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., Geraud, G., 2007. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 47, 1418–1426. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x
- Derntl, B., Habel, U., Schneider, F., 2010. Funktionelle Magnetresonanztomographie in der Psychiatrie und Psychotherapie. *Nervenarzt* 81, 16–23. doi:10.1007/s00115-009-2827-9
- Diener, H.-C., Ackermann, H., Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Eds.), 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5., vollst. überarb. Aufl. ed. Thieme, Stuttgart [u.a.].
- Doods, H., Hallermayer, G., Wu, D., Entzeroth, M., Rudolf, K., Engel, W., Eberlein, W., 2000. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 129, 420–423. doi:10.1038/sj.bjp.0703110
- Ebner, T.J., Chen, G., 2003. Spreading Acidification and Depression in the Cerebellar Cortex. *The Neuroscientist* 9, 37–45. doi:10.1177/1073858402239589
- Ferraro, S., Grazi, L., Mandelli, M.L., Aquino, D., Di Fiore, D., Usai, S., Bruzzone, M.G., Di Salle, F., Bussone, G., Chiapparini, L., 2012. Pain processing in medication overuse headache: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Pain Med. Malden Mass* 13, 255–262. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01183.x
- Fields, H.L., Heinricher, M.M., 1985. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 308, 361–374.
- Fields, H.L., Heinricher, M.M., Mason, P., 1991. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu. Rev. Neurosci.* 14, 219–245. doi:10.1146/annurev.ne.14.030191.001251
- Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., Turner, R., 1998. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *NeuroImage* 7, 30–40. doi:10.1006/nimg.1997.0306
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.-P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., 1994. Statistical parametric maps in functional imaging: A general

- linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210. doi:10.1002/hbm.460020402
- Fumal, A., Laureys, S., Di Clemente, L., Boly, M., Bohotin, V., Vandenheede, M., Coppola, G., Salmon, E., Kupers, R., Schoenen, J., 2006. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain J. Neurol.* 129, 543–550. doi:10.1093/brain/awh691
- Géraud, G., Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., 2005. [Positron emission tomographic studies of migraine]. *Rev. Neurol. (Paris)* 161, 666–670.
- Giffin, N.J., Ruggiero, L., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Tvedskov, J.F., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P.J., Macrae, A., 2003. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 60, 935–940.
- Goadsby, P., 2012. Pathophysiology of migraine. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 15, 15. doi:10.4103/0972-2327.99993
- Goadsby, P.J., 2001. Migraine, aura, and cortical spreading depression: why are we still talking about it? *Ann. Neurol.* 49, 4–6.
- Goadsby, P.J., Charbit, A.R., Andreou, A.P., Akerman, S., Holland, P.R., 2009. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 161, 327–341. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.019
- Goadsby, P.J., Duckworth, J.W., 1987. Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *Am. J. Physiol.* 253, R270–274.
- Goadsby, P.J., Edvinsson, L., 1996. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania--evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia Int. J. Headache* 16, 448–450.
- Goadsby, P.J., Edvinsson, L., 1994. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain J. Neurol.* 117 (Pt 3), 427–434.
- Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R., 1990. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol.* 28, 183–187. doi:10.1002/ana.410280213
- Goadsby, P.J., Silberstein, S.D., 2013. Migraine triggers: Harnessing the messages of clinical practice. *Neurology* 80, 424–425. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f100c
- Haan, J., van den Maagdenberg, A.M., Brouwer, O.F., Ferrari, M.D., 2008. Migraine and epilepsy: genetically linked? *Expert Rev. Neurother.* 8, 1307–1311. doi:10.1586/14737175.8.9.1307
- Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K.K., Cutrer, F.M., Rosen, B.R., Tootell, R.B., Sorensen, A.G., Moskowitz, M.A., 2001. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 4687–4692. doi:10.1073/pnas.071582498
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33, 629–808. doi:10.1177/0333102413485658
- Hershey, A.D., 2010. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol.* 9, 190–204. doi:10.1016/S1474-4422(09)70303-5

- Hoskin, K.L., Bulmer, D.C., Lasalandra, M., Jonkman, A., Goadsby, P.J., 2001. Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. *J. Anat.* 198, 29–35.
- Hougaard, A., Amin, F., Hauge, A.W., Ashina, M., Olesen, J., 2013. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology* 80, 428–431. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0f10
- Hummel, T., 2005. Functional MRI of Intranasal Chemosensory Trigeminal Activation. *Chem. Senses* 30, i205–i206. doi:10.1093/chemse/bjh186
- Hummel, T., Livermore, A., 2002. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, 305–313. doi:10.1007/s00420-002-0315-7
- Iannilli, E., Del Gratta, C., Gerber, J.C., Romani, G.L., Hummel, T., 2008. Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli: *Pain* 139, 376–388. doi:10.1016/j.pain.2008.05.007
- Ingvar, M., 1999. Pain and functional imaging. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 354, 1347–1358. doi:10.1098/rstb.1999.0483
- James, M.F., Smith, J.M., Boniface, S.J., Huang, C.L., Leslie, R.A., 2001. Cortical spreading depression and migraine: new insights from imaging? *Trends Neurosci.* 24, 266–271.
- Jasmin, L., Burkey, A.R., Card, J.P., Basbaum, A.I., 1997. Transneuronal labeling of a nociceptive pathway, the spino-(trigemino-)parabrachio-amygdaloid, in the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 17, 3751–3765.
- Kelman, L., 2007. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia Int. J. Headache* 27, 394–402. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x
- Knight, Y.E., Bartsch, T., Goadsby, P.J., 2003. Trigeminal antinociception induced by bicuculline in the periaqueductal gray (PAG) is not affected by PAG P/Q-type calcium channel blockade in rat. *Neurosci. Lett.* 336, 113–116.
- Knight, Y.E., Classey, J.D., Lasalandra, M.P., Akerman, S., Kowacs, F., Hoskin, K.L., Goadsby, P.J., 2005. Patterns of fos expression in the rostral medulla and caudal pons evoked by noxious craniovascular stimulation and periaqueductal gray stimulation in the cat. *Brain Res.* 1045, 1–11. doi:10.1016/j.brainres.2005.01.091
- Knight, Y.E., Goadsby, P.J., 2001. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 106, 793–800.
- Kröger, I.L., May, A., 2014. Central effects of acetylsalicylic acid on trigeminal-nociceptive stimuli. *J. Headache Pain* 15, 59. doi:10.1186/1129-2377-15-59
- Kunkler, P.E., Kraig, R.P., 2003. Hippocampal spreading depression bilaterally activates the caudal trigeminal nucleus in rodents. *Hippocampus* 13, 835–844. doi:10.1002/hipo.10139
- Lai, T.-H., Fuh, J.-L., Wang, S.-J., 2009. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80, 1116–1119. doi:10.1136/jnnp.2008.157743
- Lauritzen, M., 1994. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain J. Neurol.* 117 (Pt 1), 199–210.
- Lauterbur, P.C., 1973. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 242, 190–191. doi:10.1038/242190a0

- Legrain, V., Iannetti, G.D., Plaghki, L., Mouraux, A., 2011. The pain matrix reloaded. *Prog. Neurobiol.* 93, 111–124. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.10.005
- Linzenbold, W., Lindig, T., Himmelbach, M., 2011. Functional neuroimaging of the oculomotor brainstem network in humans. *NeuroImage* 57, 1116–1123. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.052
- Lipton, R.B., Bigal, M.E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M.L., Stewart, W.F., AMPP Advisory Group, 2007. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68, 343–349. doi:10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
- Lipton, R.B., Serrano, D., Nicholson, R.A., Buse, D.C., Runken, M.C., Reed, M.L., 2013. Impact of NSAID and Triptan Use on Developing Chronic Migraine: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache J. Head Face Pain* 53, 1548–1563. doi:10.1111/head.12201
- Liu, Y., Broman, J., Zhang, M., Edvinsson, L., 2009. Brainstem and thalamic projections from a craniovascular sensory nervous centre in the rostral cervical spinal dorsal horn of rats. *Cephalgia Int. J. Headache* 29, 935–948. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01829.x
- Lorig, T.S., Elmes, D.G., Zald, D.H., Pardo, J.V., 1999. A computer-controlled olfactometer for fMRI and electrophysiological studies of olfaction. *Behav. Res. Methods Instrum. Comput. J. Psychon. Soc. Inc* 31, 370–375.
- Louter, M.A., Bosker, J.E., van Oosterhout, W.P.J., van Zwet, E.W., Zitman, F.G., Ferrari, M.D., Terwindt, G.M., 2013. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain* 136, 3489–3496. doi:10.1093/brain/awt251
- Lowen, S.B., Lukas, S.E., 2006. A low-cost, MR-compatible olfactometer. *Behav. Res. Methods* 38, 307–313.
- Mainero, C., Boshyan, J., Hadjikhani, N., 2011. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann. Neurol.* 70, 838–845. doi:10.1002/ana.22537
- Mainero, C., Zhang, W.-T., Kumar, A., Rosen, B.R., Sorensen, A.G., 2007. Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. *NeuroImage* 35, 1201–1210. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.024
- Malick, A., Burstein, R., 1998. Cells of origin of the trigeminothalamic tract in the rat. *J. Comp. Neurol.* 400, 125–144.
- Malick, A., Strassman, R.M., Burstein, R., 2000. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J. Neurophysiol.* 84, 2078–2112.
- Manack, A., Buse, D.C., Serrano, D., Turkel, C.C., Lipton, R.B., 2011. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 76, 711–718. doi:10.1212/WNL.0b013e31820d8af2
- Maniyar, F.H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., Goadsby, P.J., 2014. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain J. Neurol.* 137, 232–241. doi:10.1093/brain/awt320
- Mansfield, P., Grannell, P.K., 1973. NMR “diffraction” in solids? *J. Phys. C Solid State Phys.* 6, L422–L426. doi:10.1088/0022-3719/6/22/007

- Marcus, D., Scharff, L., Turk, D., Gourley, L., 1997. A double-blind provocative study chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia* 17, 855–862. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1708855.x
- Matsushita, M., Ikeda, M., Okado, N., 1982. The cells of origin of the trigeminothalamic, trigeminospinal and trigeminocerebellar projections in the cat. *Neuroscience* 7, 1439–1454.
- May, A., 2009. New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nat. Rev. Neurol.* 5, 199–209. doi:10.1038/nrneurol.2009.28
- May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R.S., Goadsby, P.J., 2000. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 55, 1328–1335.
- May, A., Goadsby, P.J., 1999. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 115–127. doi:10.1097/00004647-199902000-00001
- Mayberg, M.R., Zervas, N.T., Moskowitz, M.A., 1984. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J. Comp. Neurol.* 223, 46–56. doi:10.1002/cne.902230105
- Mennini, F.S., Gitto, L., Martelletti, P., 2008. Improving care through health economics analyses: cost of illness and headache. *J. Headache Pain* 9, 199–206. doi:10.1007/s10194-008-0051-9
- Mohr, C., Leyendecker, S., Mangels, I., Machner, B., Sander, T., Helmchen, C., 2008. Central representation of cold-evoked pain relief in capsaicin induced pain: an event-related fMRI study. *Pain* 139, 416–430. doi:10.1016/j.pain.2008.05.020
- Moskowitz, M.A., 1993. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 43, S16–20.
- Moskowitz, M.A., 1984. The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.* 16, 157–168. doi:10.1002/ana.410160202
- Moskowitz, M.A., Nozaki, K., Kraig, R.P., 1993. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 13, 1167–1177.
- Moulton, E.A., Pendse, G., Morris, S., Strassman, A., Aiello-Lammens, M., Becerra, L., Borsook, D., 2007. Capsaicin-induced thermal hyperalgesia and sensitization in the human trigeminal nociceptive pathway: an fMRI study. *NeuroImage* 35, 1586–1600. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.001
- Mulder, E.J., Van Baal, C., Gaist, D., Kallela, M., Kaprio, J., Svensson, D.A., Nyholt, D.R., Martin, N.G., MacGregor, A.J., Cherkas, L.F., Boomsma, D.I., Palotie, A., 2003. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res. Off. J. Int. Soc. Twin Stud.* 6, 422–431. doi:10.1375/136905203770326420
- Naidich, T.P., Duvernoy, H.M. (Eds.), 2009. *Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum: high-field MRI: surface anatomy, internal structure, vascularization and 3D sectional anatomy.* Springer, Wien ; New York.

- Natoli, J.L., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C.C., Stovner, L., Lipton, R.B., 2010. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia Int. J. Headache* 30, 599–609. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
- Nosedá, R., Burstein, R., 2013. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 154 Suppl 1, S44–53. doi:10.1016/j.pain.2013.07.021
- Obermann, M., Yoon, M.-S., Dommès, P., Kuznetsova, J., Maschke, M., Weimar, C., Limmroth, V., Diener, H., Katsarava, Z., 2007. Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 27, 504–509. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01316.x
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 9868–9872.
- Olesen, J., 2008. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol. Ther.* 120, 157–171. doi:10.1016/j.pharmthera.2008.08.003
- Olesen, J., Diener, H.-C., Husstedt, I.W., Goadsby, P.J., Hall, D., Meier, U., Pollentier, S., Lesko, L.M., BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group, 2004. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.* 350, 1104–1110. doi:10.1056/NEJMoa030505
- Olesen, J., Larsen, B., Lauritzen, M., 1981. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann. Neurol.* 9, 344–352. doi:10.1002/ana.410090406
- Panda, S., Hogenesch, J.B., 2004. It's all in the timing: many clocks, many outputs. *J. Biol. Rhythms* 19, 374–387. doi:10.1177/0748730404269008
- Penfield, W., 1940. DURAL HEADACHE AND INNERVATION OF THE DURA MATER. *Arch. Neurol. Psychiatry* 44, 43. doi:10.1001/archneurpsyc.1940.02280070051003
- Peroutka, S.J., 2014. What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. *Curr. Pain Headache Rep.* 18. doi:10.1007/s11916-014-0454-z
- Petersen, K.A., Birk, S., Doods, H., Edvinsson, L., Olesen, J., 2004. Inhibitory effect of BIBN4096BS on cephalic vasodilatation induced by CGRP or transcranial electrical stimulation in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 143, 697–704. doi:10.1038/sj.bjp.0705966
- Petersen, K.A., Birk, S., Lassen, L.H., Kruuse, C., Jonassen, O., Lesko, L., Olesen, J., 2005. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia Int. J. Headache* 25, 139–147. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00830.x
- Peyron, R., Laurent, B., García-Larrea, L., 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 30, 263–288.
- Purcell, E.M., Torrey, H.C., Pound, R.V., 1946. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.* 69, 37–38. doi:10.1103/PhysRev.69.37
- Reuter, U., Weber, J.R., Gold, L., Arnold, G., Wolf, T., Dreier, J., Lindauer, U., Dirnagl, U., 1998. Perivascular nerves contribute to cortical spreading

- depression-associated hyperemia in rats. *Am. J. Physiol.* 274, H1979–1987.
- Rozen, T.D., 2014. New daily persistent headache: an update. *Curr. Pain Headache Rep.* 18, 431. doi:10.1007/s11916-014-0431-6
- Sahota, R.K., Dexter, J.D., 1990. Sleep and Headache Syndromes: A Clinical Review. *Headache J. Head Face Pain* 30, 80–84. doi:10.1111/j.1526-4610.1990.hed3002080.x
- Sánchez del Rio, M., Alvarez Linera, J., 2004. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol.* 3, 645–651. doi:10.1016/S1474-4422(04)00904-4
- Sanchez del Rio, M., Bakker, D., Wu, O., Agosti, R., Mitsikostas, D.D., Ostergaard, L., Wells, W.A., Rosen, B.R., Sorensen, G., Moskowitz, M.A., Cutrer, F.M., 1999. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia Int. J. Headache* 19, 701–707.
- Sánchez-del-Rio, M., Reuter, U., 2004. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr. Opin. Neurol.* 17, 289–293.
- Scher, A.I., Midgette, L.A., Lipton, R.B., 2007. Risk Factors for Headache Chronification: January 2008. *Headache J. Head Face Pain* 48, 16–25. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00970.x
- Scher, A., Stewart, W., Buse, D., Krantz, D., Lipton, R., 2008. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia* 28, 868–876. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01634.x
- Schneider, F., Fink, G.R., Schneider-Fink (Eds.), 2007. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie: mit 24 Tabellen. Springer Medizin, Heidelberg.
- Schreiber, C.P., 2006. The pathophysiology of migraine. *Dis.--Mon. DM* 52, 385–401. doi:10.1016/j.disamonth.2006.09.003
- Schulte, L.H., Jürgens, T.P., May, A., 2015. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *J. Headache Pain* 16, 14. doi:10.1186/s10194-015-0495-7
- Schulte, L.H., Sprenger, C., May, A., 2016. Physiological brainstem mechanisms of trigeminal nociception: An fMRI study at 3T. *NeuroImage* 124, 518–525. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.023
- Schürks, M., 2009. Was ist Migräne? *Nervenarzt* 80, 1154–1159. doi:10.1007/s00115-009-2704-6
- Schurks, M., Rist, P.M., Bigal, M.E., Buring, J.E., Lipton, R.B., Kurth, T., 2009. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339, b3914–b3914. doi:10.1136/bmj.b3914
- Schwedt, T.J., 2014. Chronic migraine. *BMJ* 348, g1416–g1416. doi:10.1136/bmj.g1416
- Sedlacik, J., Kutschbach, C., Rauscher, A., Deistung, A., Reichenbach, J.R., 2008. Investigation of the influence of carbon dioxide concentrations on cerebral physiology by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging (SWI). *NeuroImage* 43, 36–43. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.07.008
- Settle, M., 2000. The hypothalamus. *Neonatal Netw. NN* 19, 9–14. doi:10.1891/0730-0832.19.6.9

- Shigenaga, Y., Nakatani, Z., Nishimori, T., Suemune, S., Kuroda, R., Matano, S., 1983. The cells of origin of cat trigeminothalamic projections: especially in the caudal medulla. *Brain Res.* 277, 201–222.
- Smith, J.M., Bradley, D.P., James, M.F., Huang, C.L.-H., 2006. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 81, 457–481. doi:10.1017/S1464793106007081
- Solomon, G.D., 1992. Circadian rhythms and migraine. *Cleve. Clin. J. Med.* 59, 326–329.
- Sprenger, T., Goadsby, P.J., 2009. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. *BMC Med.* 7, 71. doi:10.1186/1741-7015-7-71
- Stankewitz, A., Aderjan, D., Eippert, F., May, A., 2011. Trigeminal Nociceptive Transmission in Migraineurs Predicts Migraine Attacks. *J. Neurosci.* 31, 1937–1943. doi:10.1523/JNEUROSCI.4496-10.2011
- Stankewitz, A., May, A., 2011. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology* 77, 476–482. doi:10.1212/WNL.0b013e318227e4a8
- Stankewitz, A., Voit, H., Bingel, U., Peschke, C., May, A., 2009. A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI. *Cephalalgia.* doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01968.x
- Starling, A.J., Hoffman-Snyder, C., Halker, R.B., Wellik, K.E., Vargas, B.B., Dodick, D.W., Demaerschalk, B.M., Wingerchuk, D.M., 2011. Risk of Development of Medication Overuse Headache With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Therapy for Migraine: A Critically Appraised Topic. *The Neurologist* 17, 297–299. doi:10.1097/NRL.0b013e31822d109c
- Stöcker, T., Shah, N.J., 2007. Grundlagen der MR-Bildgebung, in: Schneider, F., Fink, G.R. (Eds.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 61–78.
- Stovner, L.J., Andree, C., 2010. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J. Headache Pain* 11, 289–299. doi:10.1007/s10194-010-0217-0
- Stovner, L.J., Andrée, C., Eurolight Steering Committee, 2008. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J. Headache Pain* 9, 139–146. doi:10.1007/s10194-008-0038-6
- Stovner, L.J., Zwart, J.-A., Hagen, K., Terwindt, G.M., Pascual, J., 2006. Epidemiology of headache in Europe. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 13, 333–345. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01184.x
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Georg Thieme, Stuttgart; New York.
- Thomsen, L.L., Eriksen, M.K., Roemer, S.F., Andersen, I., Olesen, J., Russell, M.B., 2002. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain J. Neurol.* 125, 1379–1391.
- Tracey, I., 2008. Imaging pain. *Br. J. Anaesth.* 101, 32–39. doi:10.1093/bja/aen102
- Tracey, I., 2007. Neuroimaging of pain mechanisms. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 1, 109–116. doi:10.1097/SPC.0b013e3282efc58b
- Tran Dinh, Y.R., Thurel, C., Cunin, G., Serrie, A., Seylaz, J., 1992. Cerebral vasodilation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans. *Neurosurgery* 31, 658–662; discussion 663.

- Trepel, M., 2012. Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch], 5. Aufl. ed. Elsevier, Urban & Fischer, München.
- Uddman, R., Edvinsson, L., 1989. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1, 230–252.
- Wahl, M., Schilling, L., Parsons, A.A., Kaumann, A., 1994. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. *Brain Res.* 637, 204–210.
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R.V., Coenen, H.H., Diener, H.C., 1995. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat. Med.* 1, 658–660.
- Wessman, M., Terwindt, G.M., Kaunisto, M.A., Palotie, A., Ophoff, R.A., 2007. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol.* 6, 521–532. doi:10.1016/S1474-4422(07)70126-6
- Wolff, H.G., Marcussen, R.M., Kunkle, E.C., 1948. Studies on headache; analysis of the contractile state of the cranial vascular tree in migraine. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 73, 14–17.
- Worsley, K.J., Friston, K.J., 1995. Analysis of fMRI time-series revisited--again. *NeuroImage* 2, 173–181. doi:10.1006/nimg.1995.1023
- Zagami, A.S., Lambert, G.A., 1991. Craniovascular application of capsaicin activates nociceptive thalamic neurones in the cat. *Neurosci. Lett.* 121, 187–190.
- Zagami, A.S., Lambert, G.A., 1990. Stimulation of cranial vessels excites nociceptive neurones in several thalamic nuclei of the cat. *Exp. Brain Res.* 81, 552–566.
- Zhang, X., Levy, D., Kainz, V., Nosedá, R., Jakubowski, M., Burstein, R., 2011. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann. Neurol.* 69, 855–865. doi:10.1002/ana.22329
- Zhang, X., Levy, D., Nosedá, R., Kainz, V., Jakubowski, M., Burstein, R., 2010. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 8807–8814. doi:10.1523/JNEUROSCI.0511-10.2010

8 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person. Mir ist es ein Anliegen, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir bei der Erstellung meiner Dissertation geholfen haben.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Arne May für die Möglichkeit danken, am Institut für systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zu promovieren. Ihm gilt mein großer Dank für die Bereitstellung des Themas der vorliegenden Dissertation sowie für jede erdenkliche hilfreiche Unterstützung. Alle Phasen dieser Arbeit wurden von ihm erfahren, professionell und warmherzig betreut.

Ganz herzlich möchte mich bei Frau Dr. Laura Schulte bedanken, die mich in die experimentelle Forschung eingearbeitet hat und mir jederzeit für die fachlich kompetente Lösung von Problemen zur Seite stand. Ich bedanke mich für ihre kritischen, konstruktiven und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen bei der Planung und Auswertung der vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus gilt mein Dank ihrer freundlichen und geduldigen Bereitschaft, mir ihr Wissen zu vermitteln.

Mein Dank geht ebenso an meine gesamte Arbeitsgruppe. Ohne die außerordentlich gute Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft meiner Kollegen und Kolleginnen sowie Mitdoktoranden wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Nicht versäumen möchte ich es, allen Patienten und Probanden für die Teilnahme an dieser Studie zu danken.

Erwähnen möchte ich auch meine Freundinnen Caroline Helm und Madlen Madaus sowie meine Schwester Lena Marie Allers. Sie haben mit ihrer hilfsbereiten Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Frank und Beate Allers für ihren Beistand, ihre Unterstützung und ihr vorbehaltloses Vertrauen. Sie legten in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg.

Meinem Freund Felix Schulz danke ich aus ganzem Herzen für alles.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Angie Allers
Geburtsdaten 18.08.1988 in Neu Kaliß
Staatsangehörigkeit Deutsch

Schulische und akademische Ausbildung

Schulbildung

1995-1999 Grundschule Neu Kaliß
1999-2007 Gymnasiales Schulzentrum „Fritz Reuter“ Dömitz
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Note: 1,3

Studium

2007-2008 Studium der Publizistik und Journalistik
Freie Universität Berlin
2008-2014 Studium der Humanmedizin
Georg-August-Universität Göttingen
2. Ärztliche Prüfung
Note: 2,5
Approbation 08.05.2014

Promotion

2014-2015 Promotionsstudium Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Experimentelle Arbeit: „Mechanismen trigeminaler
Schmerzverarbeitung auf Hirnstammebene bei
Patienten mit Chronischer Migräne - eine 3 Tesla
fMRT-Studie“
Zentrum für experimentelle Medizin, Institut für
systemische Neurowissenschaften, Prof. Dr. Arne May

Wissenschaftliche Publikation

2015 Luedtke, K., Allers, A., Schulte, L.H., May, A., 2015.
Efficacy of interventions used by physiotherapists for
patients with headache and migraine--systematic
review and meta-analysis. Cephalalgia.

Hamburg, 20.04.2016

Angie Allers

➤ Kopfschmerz-Allgemein

3. Seit wann bestehen die Kopfschmerzen insgesamt? _____

4. Haben Sie einen Dauerkopfschmerz?

- JA, nur Dauerkopfschmerz Ja, Dauerkopfschmerz mit zusätzlichen Schmerzattacken
 NEIN

Wenn JA, nur Dauerkopfschmerz: Weiter mit Frage 5

Wenn NEIN oder Ja, Dauerkopfschmerz mit zusätzlichen Schmerzattacken:

4.1. An wie vielen Tagen haben Sie im Monat Kopfschmerzen? (Im Durchschnitt) _____

4.2. Wie viele Kopfschmerzattacken haben Sie im Monat? _____

4.3. Wie lange dauert eine Kopfschmerzattacke? (Wenn Sie regelmäßig an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen Kopfschmerzen haben, zählen Sie diese Tage bitte als eine Attacke)

5. Schmerzen:

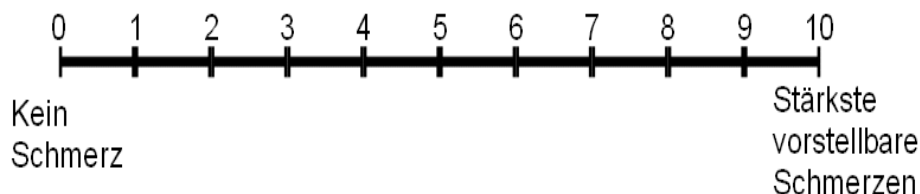
Schmerzqualität?

- dumpf-drückend pochend-pulsierend
 ziehend Schraubstockgefühl

Lokalisation?

- einseitig beidseitig
 vorn vorn/seitlich
 Hinterkopf ganzer Kopf

Schmerzstärke? (Zeichnen Sie auf einer Skala von 0-10)



6. Kennen Sie Auslöser?

- Nein Alkohol
 Stress Nikotin
 Erholung bestimmte Lebensmittel
 Schlaf-Rhythmus Menstruation
 Andere _____

7. Welche der folgenden Symptome begleiten Ihre Kopfschmerzen normalerweise?

- Überempfindlichkeit gegen/verstärkte Wahrnehmung von Licht
 Überempfindlichkeit gegen/verstärkte Wahrnehmung von Lärm
 Überempfindlichkeit gegen/verstärkte Wahrnehmung von Gerüchen
 Übelkeit Erbrechen keines der genannten

8. Kündigen sich ihre Kopfschmerzen durch eines der folgenden Symptome an?

- Flackern/Flimmersehen
 Kribbeln/Taubheit eines Armes/Beines oder einer Gesichtshälfte

- Lähmungen eines Armes/Beines oder einer Gesichtshälfte
- ausgeprägte Wortfindungsstörungen oder Wortsalat
- keines der genannten

Wann treten diese Symptome auf- im Verhältnis zu den Kopfschmerzen?
 vor während nach

9. Bessert sich ihr Schmerz bei Bewegung?

- JA NEIN

10. Bessert sich ihr Schmerz in Ruhe?

- JA NEIN

**11. Welche Medikamente nehmen Sie AKUT gegen den Kopfschmerz?
(Präparat, Dosierung, Datum der letztmaligen Einnahme)**

11.1. An wie vielen Tagen im Monat nehmen sie im Durchschnitt Akut-Medikamente gegen den Kopfschmerz?

12. Nehmen bzw. Nahmen Sie Medikamente zum Vorbeugen gegen Kopfschmerz?

- JA NEIN

Aktuelle Medikamente: (Dosierung, Einnahme seit?) _____

Frühere Medikamente: (Dosierung, Einnahme wann?) _____

13. Leiden weitere Familienmitglieder unter Kopfschmerzen?

- JA NEIN

Welches Familienmitglied? _____

➤ **Allgemeines**

14. Haben Sie weitere Erkrankungen? _____

15. Wurden bei ihnen bisher Operationen durchgeführt? _____

16. Nehmen Sie täglich Medikamente ein? (KEINE Medikamente gegen Kopfschmerzen)

- JA NEIN

Welche Medikamente? (Dosierung, Einnahme seit?) _____

17. Haben Sie Allergien?

- JA NEIN

Welche Allergien? _____

Eidesstattliche Versicherung

Ich 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: 