# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für systemische Neurowissenschaften Zentrum für experimentelle Medizin

Prof. Dr. med. Christian Büchel

# Raum, Zeit und Frequenz: EEG-Dynamiken der Migräne

#### Dissertation

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

vorgelegt von:

Daniel Bader aus Freiburg im Breisgau

Hamburg 2019

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: *26.06.2019* 

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Arne May

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Gregor Leicht

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Was ist Migräne? – Klinik und Klassifikation	4
1.2 Der Migränezyklus – zwischen Klinik und Pathophysiologi	e 8
1.2.1 Prodromalphase	
1.2.2 Auraphase	9
1.2.2.1 Cortical spreading Depression	
1.2.3 Kopfschmerzphase	11
1.2.4 Erholungsphase	12
1.2.5 Interiktale Phase	12
1.3 Pathophysiologie	12
1.3.1 Trigemino-vaskuläres System	13
1.3.2 Periphere oder Zentrale Sensibilisierung?	
1.3.3 Zentrale Schmerzverarbeitungsmechanismen	15
1.3.3.1 Thalamus und Kortex	15
1.3.3.2 Hypothalamus	16
1.3.3.3 Hirnstamm	17
1.3.4 Genetik	20
1.4 Stimulations- und Bildgebungsmethoden	21
1.4.2 Trigemino-nozizeptive Stimulation	21
1.4.1 Funktionelle Bildgebung	22
1.5 Elektroenzephalographie	25
1.5.1 EEG und Migräne	
1.5.1.1 Übererregbarkeit und Habituation	26
1.5.2 Analysemethoden	28
1.5.2.1 Evozierte Potenziale (EP)	29
1.5.2.2 Zeit-Frequenz Analyse	31
1.6 Zielsetzung und Motivation	32
2 Material und Methoden	35
2.1 Stichproben	35
2.1.1 Migräneprobanden	35
2.1.2 Gesunde Probanden	37
2.2 Versuchsvorbereitungen	

2.2.1 Aufklärung und Fragebögen	. 38
2.2.2 EEG	. 39
2.3 Versuchsdurchführung	. 42
2.3.1 Ruhemessung	. 42
2.3.2 Die Stimuli	. 42
2.3.3 Der Stimulator: Das Olfaktometer	. 43
2.3.4 Das Stimulationsparadigma	. 44
2.4 Datenverarbeitung	. 47
2.4.1 Analyse der Verhaltensdaten	. 47
2.4.2 Vorverarbeitung der EEG-Daten	. 48
2.4.3 Zeit-Frequenz-Transformation	. 49
2.4.4 Auswertung der EEG-Daten	. 53
2.4.4.1 Quellenlokalisation und Phasenkopplung	53
2.4.4.2 Ko-modulation mit Migräne-Biomarkern	55
3 Ergebnisse	.56
3.1 Klinische Charakteristika der Migräne- und Kontrollkohorte	. 56
3.2 Verhaltensdaten	. 59
3.3 Ergebnisse der EEG-Analyse	. 62
3.3.1 Haupteffekte der Zeit-Frequenz Analyse	. 63
3.3.2 Kohortenunterschiede der Zeit-Frequenz Analyse	. 67
3.3.3 Ergebnisse der Quellenlokalisation und Phasenkopplung	. 70
3.3.4 Ergebnisse der Ko-Modulation mit Migräne-Biomarkern	. 71
4. Diskussion	.73
4.1 Interpretation der Verhaltensdaten	. 73
4.2 Interpretation der EEG-Daten	. 74
4.2.1 Visuelle Stimulation	. 75
4.2.1.1 Haupteffekte	75
4.2.1.2 Kohortenunterschiede	76
4.2.2 Trigemino-nozizeptive Stimulation	. 78
4.2.2.1 Haupteffekte	78
4.2.2.2 Kohortenunterschiede	79
4.2.3 Lokalisation, Kopplung und Ko-Modulation	. 80
4.2.5 Schlussfolgerung	. 83
4.3 Perspektive für weiterführende Studien:	. 84
5. Zusammenfassung	.89
6. Abkürzungsverzeichnis	.91
7. Literaturverzeichnis	.93

8. Danksagung	119
9. Lebenslauf	
10. Eidesstattliche Versicherung	

# 1. Einleitung

Laut aktueller Studienlage leiden in Europa ca. 50% der Erwachsenen an einer aktiven Kopfschmerzerkrankung, jedoch liegt die Lebenszeitprävalenz mit ca. 77% noch deutlich darüber (L. J. Stovner und Andree 2010). Nach Spannungskopfschmerzen ist in Deutschland Migräne mit einer Prävalenz von 15% die zweithäufigste Kopfschmerzerkrankung, wobei Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (L. J. Stovner und Andree 2010). Auch in Nordamerika stellt sich die Datenlage ähnlich dar (Walter F. Stewart et al. 2013), während dagegen in Afrika die Migräneprävalenz mit 5% vergleichsweise niedrig ist (Radtke und Neuhauser 2009).

Migräne ist zwar "nur" die zweithäufigste Kopfschmerzerkrankung, jedoch ist der individuelle Leidensdruck durch die Erkrankung sehr hoch, im Durchschnitt mehr als doppelt so hoch wie bei Spannungskopfschmerz (L. Stovner et al. 2007). Migränebedingte Einschränkungen sind in Deutschland drei Mal häufiger als Einschränkungen durch anderweitige schwere Kopfschmerzen. Hierbei bedeutet Einschränkung die Unfähigkeit, übliche Aktivitäten des Alltags und des Berufes auszuüben (Radtke und Neuhauser 2009).

Migräne stellt eine beachtliche Belastung unseres Gesundheitssystems dar: Migränepatienten konsultieren mehr als doppelt so häufig einen Arzt als Personen mit andersartigen Kopfschmerzen – obwohl sogar weniger als die Hälfte der Migränekranken professionelle Hilfe aufsucht und sich die meisten mit rezeptfreien Schmerzmitteln behandeln (Radtke und Neuhauser 2009). Die migränebedingten Kosten für 2004 wurden europaweit auf beachtliche 27 Billionen geschätzt, der höchste Betrag unter den durch rein neurologische Erkrankungen entstandene Kosten (L. J. Stovner et al. 2008).

# 1.1 Was ist Migräne? – Klinik und Klassifikation

Migräne ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung. Der Schmerz selbst stellt also das Hauptsymptom dar und ist nicht Folge einer strukturellen Erkrankung, wie zum Beispiel Kopfschmerz im Rahmen eines Hirntumors.

Migräne zeichnet sich durch anfallsartig auftretende, typischerweise stärkste Kopfschmerzen aus, meist einhergehend mit Begleitsymptomen wie Lichtund/oder Lärmempfindlichkeit. Häufig sind die Attacken von Übelkeit begleitet, die Lokalisation ist klassischerweise einseitig im Augen- und Schläfenbereich und die Schmerzqualität stechend und pochend. Jedoch ist Migräne eine sehr heterogene Erkrankung: Kopfschmerzintensität, Qualität und Lokalisation unterliegen starken Schwankungen und Begleiterscheinungen treten in den unterschiedlichsten Variationen auf.

Um Kopfschmerzerkrankungen trotz unterschiedlicher interindividueller und intraindividueller Ausprägungen und Ursachen einheitlich klassifizieren und diagnostizieren zu können, wurden von der im Jahre 1981 gegründeten "International Headache Society" (IHS) eine Klassifikation für Kopfschmerzen eingeführt. Die erste Version wurde im Jahre 1988 veröffentlicht. Seit 2018 existiert mittlerweile die dritte Version: "ICHD-III" (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Diese dient im klinischen Alltag und in der Migräneforschung zur Diagnosestellung, sowie als Orientierung für behandelnde Ärzte.

Da die Klassifikation hierarchisch aufgebaut ist, kann die Detailliertheit der Diagnosen abhängig vom Spezialisierungsgrad angepasst werden und von der ersten bis zur fünften Ziffer reichen (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Zu Beginn erfolgt eine grobe Einteilung der Kopfschmerzen in drei Hauptgruppen: primäre und sekundäre Kopfschmerzen, sowie eine dritte Gruppe, die kraniale Neuropathien und andere Kopfschmerzformen umfasst.

Wie bereits erwähnt gehört Migräne zur Gruppe der primären Kopfschmerzerkrankungen. Diese kann weiter unterteilt werden in sechs Untergruppen: Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, Chronische Migräne, Migränekomplikationen, wahrscheinliche Migräne und Episodische Syndrome, die vermutlich migräneassoziiert sind (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018).

Die häufigste Form ist die Migräne ohne Aura, früher auch einfache Migräne Zur mindestens fünf genannt. Diagnosestellung sind stattgehabte Kopfschmerzattacken vonnöten, welche bestimmte Kriterien erfüllt haben müssen. So muss eine Attacke 4 – 72 h andauern und von Photo- und Phonophobie und/oder Nausea (mit/ohne Erbrechen) begleitet sein. Zudem müssen mindestens zwei der folgenden Charakteristika erfüllt werden: Einseitige Lokalisation, pulsierende Qualität. moderate bis schwere Schmerzintensität und Schmerzverschlimmerung bei Belastung, wie zum Beispiel Treppensteigen (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Die Diagnosekriterien können der Tabelle 1 auf Seite 7 entnommen werden.

Etwa ein Drittel der Migränepatienten leidet an Migräne mit Aura (Manzoni und Torelli 2003). Der Begriff Aura bezeichnet fokal neurologische Symptome, die dem Kopfschmerz meist voran gehen. In über 90% der Fälle sind dies visuelle Sinneswahrnehmungen (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Diese visuellen Erscheinungen können positiver Art sein, das bedeutet die "normale" visuelle Wahrnehmung wird durch etwas Zusätzliches ergänzt, wie zum Beispiel Flimmern (positives Skotom) oder gezackte Strukturen (Fortifikationen). Sie können aber auch negativer Art sein, häufig in Form von Gesichtsfeldausfällen (negatives Skotom). Neben visuellen gibt es auch sensible Auren, zum Beispiel Parästhesien. Seltener treten motorische oder aphasische Auren auf. Die Auren dauern klassischerweise 20 – 40 Minuten an und breiten sich räumlich aus (Arne May 2006). Normalerweise setzt im Anschluss an die Aura der Kopfschmerz ein.

Von einer chronischen Migräne spricht man, wenn über mindestens drei Monate an 15 oder mehr Tagen pro Monat Kopfschmerzen bestehen und davon an mindestens acht die Migränekriterien erfüllt werden (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Auch Komplikationen wie migräneassoziierte Hirninfarkte oder ein "Status migrainosus", also eine Attacke über 72 Stunden, sind möglich.

In diese Studie wurden Migräniker mit episodischem Krankheitsverlauf eingeschlossen, die ein bis sechs Tage im Monat an Kopfschmerz leiden, sowie gesunde Kontrollprobanden als Vergleichsgruppe. Auren wurden berücksichtigt, waren aber kein Einschluss-, oder Ausschlusskriterium. Nachfolgend sind ebenfalls die Diagnosekriterien für eine Migräne mit Aura (früher: klassische Migräne) aufgeführt (Tabelle 2, Seite 7).

6

Tabelle	1 – Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura (Headache	
Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018)		
Α	Mindestens 5 stattgehabte Attacken, welche die Kriterien B – E erfüllen	
В	Kopfschmerzattacken in einer <b>Dauer von 4 – 72 Stunden</b> (unbehandelt oder erfolglose Behandlung)	
С	<ol> <li>Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der 4 Charakteristiken auf:</li> <li>1. Einseitige Lokalisation</li> <li>2. Pulsierende Qualität</li> <li>3. Mittlere bis schwere Intensität</li> <li>4. Verschlimmerung bei alltäglicher physischer Aktivität (z. B. Treppensteigen), oder führend zur Vermeidung dieser</li> </ol>	
D	<ul> <li>Mindestens eine der zwei Begleiterscheinungen des Kopfschmerzes:</li> <li>1. Übelkeit und/oder Erbrechen</li> <li>2. Photophobie und Phonophobie</li> </ul>	
Е	Nicht auf eine andere in der ICHD-3 Klassifikation enthaltene Erkrankung zurückzuführen	

Tabelle	2 – Diagnosekriterien der Migräne mit typischer Aura (Headache
Classifi	cation Committee of the International Headache Society (IHS) 2018)
Α	Mindestens 2 stattgehabte Attacken, welche die Kriterien B – D erfüllen
	Die Migräneaura besteht aus voll reversiblen visuellen, sensiblen
В	und/oder die Sprache/das Sprechen betreffenden Symptomen. Keine
	motorischen, Hirnstamm-, oder retinalen Symptome
	Die Attacken weisen mindestens 2 der 4 Charakteristiken auf:
	<ol> <li>Mindestens eines der Aurasymptome breitet sich graduell über ≥5</li> </ol>
	Minuten aus, und/oder mindestens zwei Symptome treten in Folge auf
С	2. Jedes Aurasymptom hält 5 – 60 Minuten an
	3. Mindestens ein Aurasymptom ist unilateral
	4. Die Aura wird begleitet, oder innerhalb von 60 Minuten gefolgt von
	Kopfschmerz
	Nicht auf eine andere in der ICHD-3 Klassifikation enthaltene Erkrankung
D	zurückzuführen und eine transitorische ischämische Attacke wurde
	ausgeschlossen

# 1.2 Der Migränezyklus – zwischen Klinik und Pathophysiologie

Migräne zeichnet sich nicht nur durch Kopfschmerzen aus, sondern durch ein Auf und Ab verschiedenster Sinnenwahrnehmungen zyklisches und Körperfunktionen, bei dem die Kopfschmerzen nur ein Symptom unter vielen darstellen (Blau 1992; Schulte und May 2017). Trotz oder gerade wegen der komplexen Symptomatik lässt sich der typische Migränezyklus in fünf Phasen unterteilen: 1) Prodromalphase, 2) Auraphase (nur bei Migräne mit Aura), 3) Kopfschmerzphase, 4) Erholungsphase und schließlich 5) interiktale Phase. Zur Vereinfachung werden die Phasen im Folgenden einzeln erläutert. In den meisten Fällen besteht jedoch eine Phasenüberlappung, während manche Symptome, wie zum Beispiel Müdigkeit und Konzentrationsstörung, sogar über alle Phasen hinweg bestehen können (Peter J. Goadsby et al. 2017). In Analogie zu anderen attackenförmigen Erkrankungen wie zum Beispiel Epilepsie, werden alternativ auch die Begriffe präiktal, iktal und postiktal verwendet, also vor, während und nach der Migräneattacke. Präiktal und postiktal bedeutet hier mindestens 72 Stunden Abstand zu An- und Abklingen von Migränesymptomen.

# 1.2.1 Prodromalphase

Bei der Mehrheit von Migränikern beginnt die Attacke mit einer Prodromalphase. Wie der Name schon impliziert, zeichnet sich diese durch das Auftreten von Prodrome, also Vorboten aus. Die prodromalen Symptome beginnen bis zu 72 Stunden vor den eigentlichen Kopfschmerzen und können sich in Form von Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, exzessivem Gähnen, Fatique. Nackensteife, kognitiver Verlangsamung, Licht-, sowie Lärmempfindlichkeit und weiteren Symptomen darstellen. Individuell bestehen große Unterschiede, wobei Müdigkeit der häufigste Prodrom ist, gefolgt von kognitiver Verlangsamung (Schwierigkeiten zu sprechen, lesen, denken und konzentrieren). Interessanterweise hat exzessives Gähnen die höchste Vorhersagekraft, dass anschließend eine Kopfschmerzattacke auftritt (N. J. Giffin et al. 2003).

Es wird vermutet, dass der Hypothalamus einen großen Einfluss auf die Prodromalphase nimmt. In funktionell bildgebenden Studien konnte ein vermehrter Blutfluss im Bereich des Hypothalamus während prodromaler Symptome festgestellt werden (Maniyar et al. 2014). Zudem weist seine Rolle als Steuereinheit im hormonellen Regelkreislauf auf einen Zusammenhang mit der Prodromalphase hin. Durch hormonelle Stimulation der Hypophyse steuert der Hypothalamus den weiblichen Menstruationszyklus und nimmt somit Einfluss auf den Östrogenspiegel. Bei Migräne ist eine Assoziation zwischen Attackenhäufigkeit und Menstruation unlängst bekannt, vermutlich basierend auf einem Abfall des Östrogenspiegels (Chai et al. 2014; Granella et al. 1993; Sacco et al. 2012).

Weiterhin implizieren Migränevorboten wie Müdigkeit, exzessives Gähnen, Veränderungen des Appetits, Übelkeit und Erbrechen einen Einfluss des dopaminergen Systems (S. Akerman und Goadsby 2007; Charbit et al. 2010). In Studien wurde gezeigt, dass diese "dopaminergen Symptome" statistisch signifikant vermehrt auftreten unter Gabe des Dopaminagonisten Apomorphin Del Zompo et al. (Cerbo et al. 1997; 1995). Postuliert wird eine Dopaminhypersensivität bei Migräne, da eine Desensibilisierung des dopaminergen Systems durch Apomorphin Schwere und Frequenz von Migräneattacken zu senken scheint (M. Lai et al. 1997).

## 1.2.2 Auraphase

Bei einem Drittel der Migränepatienten sind die Attacken zumindest ab und an von einer Aura begleitet (Manzoni und Torelli 2003).

In der ICHD-3 der IHS werden Auren als voll reversible neurologische Defizite definiert, die Sehen, Sensibilität, Sprache, Motorik, Hirnstamm oder Retina betreffen können. Eine Beeinträchtigung des Hirnstamms kann sich in Dysarthrie, Ataxie, Schwindel, Bewusstseinsminderung und anderen Symptomen äußern, während bei beeinträchtigtem retinalem System einseitige Skotome üblich sind (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Die Aurasymptome sind meist einseitig und bestehen laut Definition der IHS zwischen 5 und 60 Minuten. Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass Auren häufig auch länger als 60 Minuten anhalten, vor allem wenn es sich nicht um rein visuelle Auren handelt (Viana et al. 2013; Viana, Linde, et al. 2016). Eine prospektive Studie zeigte, dass fast alle Auren primär visueller Natur sind (98%) und gegebenenfalls von sensiblen, dysphasischen oder seltener motorischen Symptomen begleitet werden. Dies erfolgt jedoch intraindividuell nicht einheitlich,

beispielsweise kann eine Aura mit visueller und sensibler Komponente auftreten, während die Folgeattacke eine visuelle und dysphasische Aura aufweist (Viana, Sances, et al. 2016). Trotz der weitläufigen Ansicht, dass Aura- und Kopfschmerzphase zwingend aufeinander folgen wurde gezeigt, dass bei der Mehrheit der Patienten eine Überlappung der Phasen besteht und in manchen Fällen der Kopfschmerz sogar vor der Aura beginnt (Hansen et al. 2012; Viana, Linde, et al. 2016).

#### 1.2.2.1 Cortical spreading Depression

Charakteristisch für Auren ist eine Dynamik des Prozesses, beispielsweise Fortifikationen, die über das Gesichtsfeld wandern. Als Erklärung für das Ausbreitungsphänomen dient die Theorie der sogenannten "Cortical Spreading Depression" (CSD) (auf Deutsch: "Streudepolarisierung" des Kortex). Der Brasilianer Aristides Leão observierte in den Jahren 1943 und 44, dass mechanische oder elektrische Stimulation des zerebralen Kortex in Hasen eine Welle der Depolarisation auslöst, die sich mit einer Rate von zwei bis drei Millimeter pro Minute über die kortikale graue Substanz ausbreitet. Die Depolarisation wird begleitet von lokaler arterieller Dilatation Gefäßen der Pia Mater, oder auch harten Hirnhaut (Aristides A. P. Leão 1944a, 1944b). Er postulierte, dass dieses Phänomen Auslöser der Migräneaura sein könnte (A. A. P. Leão und Morison 1945). Im Nachhinein unterstützt wurde diese Theorie durch Karl Lashleys Entdeckung im Jahre 1941. Er zeichnete den Verlauf seiner eigenen visuellen Aura auf und zog den Schluss, dass es sich um eine vorübergehende kortikale Funktionsstörung handeln müsse, die mit einer Geschwindigkeit von drei Millimeter pro Minute fortschreite (Abbildung 1, Seite 11). Auf die Funktionsstörung folge eine Inhibierung kortikaler Aktivität, die sich mit gleicher Geschwindigkeit wieder zurück bilde (Lashley 1941).

Laut wissenschaftlichem Stand sind Ionenströme pathophysiologisches Korrelat der sich langsam ausbreitenden Depolarisation. Am relevantesten sind dabei vermutlich Kaliumionen, die in den interstitiellen Raum diffundieren, was zu einem gesteigerten Sauerstoff und Glukoseverbrauch führt (Enger et al. 2015; Martins-Ferreira et al. 2000). Obwohl dieses Phänomen bis jetzt nur in Tiermodellen beobachtet werden konnte, gibt es unterstützende Experimente aus dem Bereich der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT): Während visueller Migräneauren zeigt sich initial ein fokal veränderter Sauerstoffgehalt im Bereich

10

des extrastriären visuellen Kortex, möglicherweise aufgrund einer Vasodilatation. Dies lässt sich in einer lokalen Erhöhung des sogenannten "BOLD-Kontrast" (blood oxygenation level-dependent) erkennen, die anschließend mit einer Geschwindigkeit von circa 3,5 Millimeter pro Minute über den okzipitalen Kortex wandert, der retinotopischen Progression visueller Wahrnehmung folgend (N. Hadjikhani et al. 2001). Retinotopie bezeichnet die bildgetreue Abbildung der Retina (und somit des Gesichtsfeldes) auf dem visuellen Kortex. Die foveale Region wird auf dem Okzipitalpol repräsentiert, während periphere Bereiche weiter vorne entlang des Sulcus Calcarinus abgebildet werden (Nouchine Hadjikhani und Vincent 2012). Visuelle Auren beginnen in der Regel im Zentrum des Blickfeldes, also im Bereich der Fovea und wandern in die Peripherie. Abbildungen dieses wandernden optischen Prozesses werden genutzt, um die Progression der Aura im Kortex widerzuspiegeln und diese in Einklang zu bringen mit fMRT-basierter retinotoper Kartierung (Dahlem und Hadjikhani 2009).



Abbildung 1 – Zeitlicher Progress einer visuellen Aura, (Lashley 1941): Das X markiert den Fixierpunkt, der gepunktete Kreis umrandet den blinden Fleck des ipsilateralen Auges (BF), um die Größe des dargestellten Gesichtsfeldareales zeigen. Das größenprogrediente zu (Flimmer)skotom abwechselnd ist mittels durchgezogener Linien und gepunkteter dargestellt, die Zahlen zeigen den zeitlichen Verlauf in Minuten. Oberhalb der horizontalen Linie (F) stellte sich das Skotom flimmernd da (positives Skotom).

## 1.2.3 Kopfschmerzphase

Wie bereits beschrieben, zeichnet sich der Migränekopfschmerz meist durch eine hohe Intensität, pulsierende Qualität und Begleitsymptome wie Licht- und Lärmempfindlichkeit aus, wobei bei allem große individuelle Unterschiede bestehen können.

Man ging lange davon aus, dass durch die Aura trigeminale Afferenzen aktiviert werden und somit die schmerz- und begleitsymptomauslösende Kaskade in Gang gesetzt wird. Jedoch scheint es wahrscheinlicher zu sein, dass Aura und Schmerz parallel ablaufende Vorgänge sind, die sich nicht notwendigerweise gegenseitig bedingen (P. J. Goadsby 2001). Zum einen liegt das daran, dass nur etwa ein Drittel der Patienten wirklich eine klinisch apparente Aurasymptomatik erfährt und dies meist nicht einmal bei jeder Attacke. Zum anderen treten Aura und Kopfschmerz nicht immer in zeitlich starrer Abfolge auf. Es kann sogar vorkommen, dass die Aura komplett ohne Kopfschmerz auftritt (Migraine sans migraine).

## 1.2.4 Erholungsphase

In der ICHD-3 Klassifikation wird keine Erholungsphase als Teil der Migräneattacke definiert (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Nichtsdestotrotz erlebt ein Großteil der Migränepatienten nach stattgehabten Kopfschmerzen postdromale Symptome in variierender Häufigkeit, unter anderen Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Nackensteife und Lichtempfindlichkeit (Nicola J. Giffin et al. 2016; L. Kelman 2006). Da häufig auch ein milder residualer Kopfschmerz besteht, liegt die Vermutung nahe, dass die Symptome zumindest teilweise auf einem Abklingen der Kopfschmerzphase beruhen. Jedoch sind nicht-schmerzbedingte postdromale Symptome häufiger und können von den Patienten meist eindeutig vom vorangegangen Kopfschmerz abgegrenzt werden (L. Kelman 2006). Die Erholungsphase ist bis heute die am wenigsten studierte und verstandene Phase. Noch ist unklar, ob die postdromalen Symptome wirklich nach, während, oder sogar vor dem Kopfschmerz beginnen (Peter J. Goadsby et al. 2017). Zumindest zeigen prospektive Studien, dass manche Symptome bereits während der Prodromalphase eingeleitet werden und auch noch in der Erholungsphase bestehen (N. J. Giffin et al. 2003; Nicola J. Giffin et al. 2016).

## 1.2.5 Interiktale Phase

Die interiktale Phase stellt quasi das symptomfreie Intervall zwischen den Migräneattacken dar, abhängig von Attackendauer und –frequenz kann diese Tage bis Monate andauern.

# 1.3 Pathophysiologie

Eine ursprüngliche Entstehungstheorie zu Migräne besagt, dass Attacken durch vaskuläre Veränderungen (erst Vasokonstriktion gefolgt von Vasodilatation) ausgelöst würden. Latham postulierte erstmals 1872, dass Migräneattacken mit

einer Aura auslösenden Vasokonstriktion beginnen. Die dadurch initiierte kompensatorische Vasodilatation verursache anschließend die Kopfschmerzen (Latham 1872). Seit jedoch entdeckt wurde, dass die Kopfschmerzen schon während der vasokonstriktiven Phase beginnen, geht man davon aus, dass vaskuläre Veränderungen in der Attacke eher Epiphänomene, d.h. Begleiterscheinungen veränderter neuronaler Aktivität sind (Olesen et al. 1990).

## 1.3.1 Trigemino-vaskuläres System

Obwohl die genaue Pathogenese der Migräne noch immer nicht gänzlich verstanden ist, beruhen nach heutigem Wissensstand die migräneassoziierten Kopfschmerzen auf einer Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems, dessen Anatomie seit über 70 Jahren erforscht wird (Peter J. Goadsby et al. 2017).

Der Nervus trigeminus ist der fünfte Hirnnerv, der mit seinen drei Hauptästen (N. Opthalmicus, N. maxillaris und N. mandibularis) große Teile des Kopfes sensibel versorgt. Zwar ist das Hirn selber zum großen Teil nicht sensibel innerviert, jedoch entspringt dem Ganglion trigeminale ein Nervenplexus, durch welchen vor allem Gefäße der Hirnhäute, aber auch der obere sagittale Sinus und große intrakranielle Gefäße nozizeptiv innerviert werden (Peter J. Goadsby et al. 2017; McNaughton und Feindel 1977). Reizung dieses Plexus, beispielsweise durch Dehnung duraler Strukturen, führt zur Leitung nozizeptiver Afferenzen an zweite Neurone, die sich im trigemino-zervikalen Komplex (TZK) befinden. Als diesen bezeichnet man den kaudalen Teil des spinalen Trigeminuskerns, welcher sich bis in die C1 und C2 Segmente des zervikalen Rückenmarks erstreckt (Simon Akerman et al. 2013; Moskowitz 1984). In experimentellen Studien am Tiermodell wurde mit verschiedenen Techniken das trigemino-vaskuläre System nozizeptiv stimuliert und dabei Reizantworten an der duralen Vaskulatur und dem TZK gemessen, um den zugrundeliegenden Mechanismus des Migränekopfschmerzes näher zu erforschen (Simon Akerman et al. 2013). Zerebrale Gefäße versorgende Nervenfasern aus dem Ganglion trigeminale enthalten Neurotransmitter wie Substanz P, Neurokinin A und Calcitonin Gene-Related Peptide, kurz CGRP, welche bei Reizung des Ganglions freigesetzt werden (Ebersberger et al. 1999; P. J. Goadsby et al. 1988, 1990). Diese Transmitter stellen wahrscheinlich einen Teil der funktionellen Nerv-Gefäß Verbindung dar und verursachen nach Freisetzung eine Dilatation der Hirnhäutgefäße, was für den pulsierenden Schmerzcharakter verantwortlich sein könnte (Petersen et al. 2004; Williamson et al. 1997).

## 1.3.2 Periphere oder Zentrale Sensibilisierung?

Es stellt sich die Frage, warum trigemino-vaskulär bedingte Schmerzen bei Migränikern episodisch auftreten, während sie bei Gesunden nicht vorkommen. Eine Theorie besagt, dass eine neurogen verursachte sterile Entzündung der harten Hirnhaut für die Schmerzen verantwortlich sei. Unter elektrischer Stimulation des Ganglion trigeminale in Ratten erfolgt ein Austritt von neurogenem Plasma aus Kapillaren in das Interstitium, was als Extravasation bezeichnet wird. Auch Aktivierung meningealer Nozizeptoren führt zur Freisetzung von vasoaktiven und proinflammatorischen Neuropeptiden wie CGRP und Substanz P aus den peripheren Nervenenden, die wiederum eine meningeale Vasodilatation und Plasmaextravasation verursachen, sowie lokal Mastzellen aktivieren. Die Folge sind biochemische Veränderungen der Dura mater: Zytokine und andere Entzündungsmediatoren werden freigesetzt, es kommt zu Thrombozytenaggregation und weiterer Vasodilatation (Dimitriadou et al. 1991; Levy 2009; Pietrobon und Moskowitz 2013). Die Extravasation kann unter anderem durch den Serotonin-5HT1B/1D Agonisten Sumatriptan blockiert werden, ein bewährtes Akutmedikament bei Migräne (Moskowitz und Cutrer 1993). Die ursprüngliche Theorie, dass die neurogene Entzündung zu einer Sensibilisierung meningealer Nozizeptoren führt, durch welche der Kopfschmerz induziert und aufrechterhalten wird, scheint jedoch zweifelhaft. Zwar kommt es zu einer Freisetzung von CGRP während Migräneattacken (Ho et al. 2010), jedoch zeigen spezifische Antagonisten der Extravasation keinen antimigränösen Effekt, was vermuten lässt, dass ein anderer Mechanismus dem Kopfschmerz zugrunde liegt (Simon Akerman et al. 2013; Amann et al. 1995; Roon et al. 2000). Klinische Studien zeigten außerdem, dass Lasmiditan, ein nicht-vasoaktiver selektiver Agonist des Serotoninrezeptors 5-HT1F, ähnlich hocheffektiv wie Triptane gegen Migräne wirkt (Färkkilä et al. 2012; Ferrari et al. 2010). Der 5-HT1F Serotoninrezeptor ist in Gefäßen, dem Ganglion trigeminale sowie dem TZK lokalisiert, hat aber keine vasokonstriktiven Eigenschaften, im Gegensatz zu anderen Serotoninrezeptoren (Mitsikostas und Tfelt-Hansen 2012). Daraus lässt sich Schlussfolgern, dass der therapeutische Mechanismus der Triptane wahrscheinlich nicht auf einer Blockierung der duralen Extravasation und somit Verhinderung der peripheren Sensibilisierung beruht.

Nichtsdestotrotz liegt die Vermutung nahe, dass eine Form der Sensibilisierung bei Migräne stattfindet. Wahrscheinlicher, als eine periphere Sensibilisierung durch neurogene Entzündung, scheint eine zentrale Sensibilisierung zu sein: Chemische Reizung der Dura mater führt zu einer Sensibilisierung zentraler trigeminaler Neurone, die konvergente Signale von Dura und Haut erhalten. Durch diese Sensibilisierung vergrößert sich das neuronale rezeptive Feld auf der Gesichtshaut, verbunden mit hypersensiblen Reaktionen auf mechanische Reize wie zum Beispiel Bürsten (Burstein et al. 1998). Dieses schmerzhafte Empfinden eigentlich nicht-schmerzhafter sensibler Hautreize wird als Allodynie bezeichnet und tritt bei ungefähr zwei Drittel der Migränepopulation auf. Allodynie ist assoziiert mit Frequenz, Schwere und Chronifizierung von Migräne (Burstein, Yarnitsky, et al. 2000; Lipton et al. 2008; Selby und Lance 1960). Sie ist hauptsächlich periorbital lokalisiert, kann sich jedoch auf Regionen außerhalb des Kopfes ausweiten, so dass beispielsweise Aktivitäten wie Duschen oder Ankleiden Schmerzen bereiten (Burstein, Cutrer, et al. 2000; Lipton et al. 2008). Die Allodynie extrakranieller Regionen lässt sich nicht durch eine periphere Sensibilisierung des trigemino-vaskulären Systems begründen, sondern macht eine zentrale Sensibilisierung dritter Neurone wahrscheinlich, beispielsweise Neurone des Thalamus (Peter J. Goadsby 2012; Peter J. Goadsby et al. 2017).

# 1.3.3 Zentrale Schmerzverarbeitungsmechanismen

Wir wissen nun, dass schmerzhafte Afferenzen kraniovaskulärer Strukturen an den trigemino-zervikalen Komplex weitergeleitet werden. Von dort bestehen Verbindungen zu Gebieten des Hirnstamms und Dienzephalons, die in die Schmerzverarbeitung involviert sind. Eine Aktivierung dieser Gebiete trägt vermutlich nicht nur zur Schmerzempfindung bei, sondern auch zu den begleitenden affektiven, kognitiven, endokrinen und autonomen Symptomen, die während einer Migräneepisode bestehen können (Peter J. Goadsby et al. 2017).

#### 1.3.3.1 Thalamus und Kortex

Nozizeptiver Input gelangt vom TZK über den trigemino-thalamischen Trakt in den Thalamus (Liu et al. 2009; Matsushita et al. 1982; Shigenaga et al. 1983; Williams et al. 1994). Hier erfolgt eine Verarbeitung der Signale im Nucleus ventralis

posteromedialis (VPM) sowie weiteren Thalamusanteilen (P. J. Goadsby et al. 1991; P. J. Goadsby und Zagami 1991). Nach Umschaltung auf das dritte Neuron werden die nozizeptiven Signale in kortikale Schmerzverarbeitungszentren geleitet. Die verarbeitenden Areale bilden eine sogenannte "Schmerzmatrix", bestehend aus dem Thalamus, dem primär und sekundär somatosensiblen Kortex (SI, SII), dem anterioren cingulären Kortex (ACC), dem präfrontalen Kortex (PFC), der Insula und weiteren Arealen. Die Schmerzmatrix wird aktiviert während nozizeptiver Verarbeitung und integriert vermutlich alle sensiblen, affektiven und kognitiven Schmerzantworten (Derbyshire et al. 1997; Tracey 2008). In der Tat projizieren nozizeptive Neurone des VPM hauptsächlich in die somatosensiblen Kortizes, als auch die Insula, wo vermutlich eine somatotopisch gegliederte Weiterverarbeitung erfolgt. Dies könnte zu der Fähigkeit von Migränikern beitragen, den intrakraniellen Schmerz bestimmten oberflächlichen Arealen des Kopfes zuzuordnen, sowie seine Intensität und Qualität differenziert zu beurteilen (Peter J. Goadsby et al. 2017; Noseda et al. 2011). Zusätzlich projizieren nozizeptive Neurone anderer thalamischer Kerne auch in weitere kortikale Areale: unter anderem auditive, motorische, olfaktorische, visuelle und parietal-assoziative Bereiche des Kortex. Dies weist auf die wichtige Rolle des Thalamus in Bezug auf Migränesymptome wie kognitive und motorische Defizite, Allodynie, Foto-, Phonound Osmophobie hin (Peter J. Goadsby et al. 2017; Noseda et al. 2011).

#### 1.3.3.2 Hypothalamus

Sehr wahrscheinlich kommt dem Hypothalamus eine zentrale Rolle bei der Schmerzverarbeitung zu, da nozizeptive und somatosensible Signale vom TZK nicht nur in den Thalamus, sondern über den trigemino-hypothalamischen Trakt auch in den Hypothalamus geleitet werden (Burstein et al. 1987; Malick et al. 2000; Malick und Burstein 1998).

Es gibt viele Gründe, die bereits klinisch einen hypothalamischen Einfluss auf Migräne sehr wahrscheinlich machen. Nicht nur die Art der Prodromalsymptome und der hormonelle Einfluss des Menstruationszyklus, sondern auch der zirkadiane Attackenrhythmus weisen zum Hypothalamus, der inneren Uhr des Menschen (Schulte und May 2017).

In Ratten und Katzen kommt es nach nozizeptiver Stimulation der Dura zu einer Aktivierung des Hypothalamus (Benjamin et al. 2004; Malick und Burstein 1998). Interessanterweise zeigten Experimente, dass dies ebenso beim Menschen während spontaner Migräneattacken der Fall ist (Denuelle et al. 2007). Der Hypothalamus ist zudem an vielen physiologischen Körperfunktionen wie dem Schlaf-Wach-Rhythmus, Hunger, Durst, Erregung, sowie an autonomen und endokrinen Systemen beteiligt (Settle 2000). Wie bereits erwähnt, liegt deshalb ein großer Einfluss auf die Prodromalphase nahe, die von Symptomen wie Übelkeit, Durst, Heißhunger, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Hypersensibilität und weiteren beherrscht wird (N. J. Giffin et al. 2003; Leslie Kelman 2004; Schulte et al. 2015). Orexin A und B, Neuropeptide die nur in Kernen des Hypothalamus produziert werden, sind an der Regulierung autonomer Prozesse, Schlaf, Erweckung und Nahrungsaufnahme beteiligt (Holland und Goadsby 2007; Sakurai 2007). Studien in Ratten implizieren zudem einen Einfluss der Neuropeptide auf die Schmerzverarbeitung: während Orexin A nozizeptiv evozierte Potenziale im TZK hemmt, fördert Orexin B diese Potenziale (Bartsch et al. 2004). Durch pharmakologische Blockade von Orexin Rezeptoren wird die Erweiterung meningealer Arterien unter nozizeptiver trigeminaler Aktivierung vermindert, der Schwellenwert für CSD angehoben, sowie neuronale Aktivität im TZK gehemmt (Hoffmann et al. 2015). Dies suggeriert, dass der Hypothalamus und das orexinerge System eine kausale Verbindung zwischen Prodromal-, Aura- und Kopfschmerzphase darstellen könnten.

#### 1.3.3.3 Hirnstamm

Funktionelle Bildgebung hat zu der Erkenntnis geführt, dass während Migräneattacken bestimmte Kerne des Hirnstamms aktiviert werden (s. Abbildung 2, Seite 19), die bei reiner Schmerzverarbeitung nicht aktiv sind (S. K. Afridi et al. 2005; Bahra et al. 2001; Weiller et al. 1995). Diese Kerne zeigen Verbindungen mit dem trigemino-vaskulären System, Thalamus und Hypothalamus, weshalb sie vermutlich eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie von Migräne spielen (Simon Akerman et al. 2011).

Einer dieser Kerne ist der Nucleus salivatorius superior, ein viszeromotorischer Hirnnervenkern im Bereich der Pons, über welchen der Nervus facialis Drüsen des Kopfes parasympathisch innerviert (Spencer et al. 1990). Er ist außerdem Ursprung des efferenten Schenkels des trigemino-autonomen Reflex, eine Reflexverbindung zwischen Trigeminuskernen und kranialen Gefäßen, zuständig für kraniale Vasodilatation und autonome Symptome (A. May und Goadsby 1999). Vermutlich spielt er deshalb eine essentielle Rolle in Bezug auf autonome

17

Begleitsymptome von Migräneattacken, wie Lakrimation, Rhinorrhoe und viele weitere (Simon Akerman et al. 2011; T.-H. Lai et al. 2009). Es bestehen außerdem Verbindungen zu hypothalamischen, kortikalen und limbischen Arealen (Hosoya et al. 1983; Spencer et al. 1990). Tierstudien zeigten, dass direkte Stimulation des Nucleus salivatorius superior eine Aktivierung zweier Nervenpopulationen im TZK bewirkt. Dies geschieht retrograd über die trigeminale Reflexverbindung, sowie über die parasympathische Steuerung der kranialen Gefäße, wodurch indirekt trigeminale Afferenzen der Dura zum TZK geleitet werden (Simon Akerman et al. 2009, 2012). Deshalb wird vermutet, dass der Kern involviert ist in die Schmerzmodulation, sowie in autonome und hypothalamisch vermittelte Begleitsymptome während Attacken (Peter J. Goadsby et al. 2017).

Ein weiteres schmerzmodulierendes Hirnstammareal ist die rostrale ventromediale Medulla (RVM), eine Anordnung von Neuronen in der Medulla oblongata. Von ihr bestehen bidirektionale Verbindungen zum periaquäduktalen Grau (PAG) und dem spinalen Hinterhorn (Fields und Heinricher 1985; Holstege und Kuypers 1982). Aufgrund endogener opioiderger Nachrichtenübermittlung wird vermutet, dass dieses Areal die Schmerzverarbeitung im spinalen Hinterhorn kontrolliert, vermittelt durch verschiedene Zelltypen (Fields et al. 1983; Mason 2005). Es wird außerdem angenommen, dass die RVM über Beeinflussung des TZK ebenfalls die Kopfschmerzen bei Migräne moduliert: Durale Reizung bewirkt im Tiermodell eine zentrale Sensibilisierung trigemino-vaskulärer Neurone, was wiederum gehemmt werden kann bei Applikation eines Lokalanästhetikums in die RVM (Edelmayer et al. 2009).

Der Nucleus raphe magnus ist ebenfalls Teil dieser endogenen Schmerzkontrolle auf Ebene des spinalen Hinterhorns (Fields et al. 1977, S. 77). Er projiziert serotonerge Signale zum TZK und wird aktiviert bei nozizeptiver Stimulation der Dura, weshalb er vermutlich ebenfalls an der Schmerzmodulation von Migräne beteiligt ist (Yolande E. Knight et al. 2005; Lovick und Robinson 1983).

Auch im Hirnstamm lokalisiert ist das PAG, eine Nervenkernstruktur, die den Liquorkanal des Mittelhirns umgibt. Sie spielt vor allem in den absteigenden hemmenden Schmerznetzwerken eine entscheidene Rolle, wird aber auch bei spontanen Migräneattacken aktiv (Shazia K. Afridi et al. 2005; Bahra et al. 2001). Das PAG kommuniziert sowohl direkt, als auch indirekt über die RVM mit dem spinalen Hinterhorn, wo es vermutlich in die endogene Schmerzmodulation

eingreift. Fokale Stimulation des PAG in Ratten führte zu Analgesie, was darauf hinweist, dass dieses Areal eine inhibitorische Rolle in der Schmerzverarbeitung spielt (Reynolds 1969). Es gibt ebenfalls Hinweise dafür, dass das PAG den Mechanismus des Migränekopfschmerzes inhibitorisch moduliert, da elektrische Stimulation des PAG zu einer transienten Hemmung nozizeptiver Neurone des trigemino-vaskulären Systems führt (Y. E. Knight und Goadsby 2001). Verbindungen mit hypothalamischen, thalamischen und kortikalen Neuronen PAG machen es wahrscheinlich, dass das auch an höheren Schmerzverarbeitungsmechanismen und migräneassozierten Symptomen beteiligt ist (Peter J. Goadsby et al. 2017).



Abbildung 2 – Anatomie und aufsteigende Verbindungen des trigemino-vaskulären Systems: Pseudounipolare Nervenzellen des Ganglion trigeminale (TG) leiten primär afferente nozizeptive Signale intra- und extrakranieller Strukturen (hier: Blutgefäß) zum trigemino-zervikalen Komplex (TZK), der sich vom kaudalen Teil des spinalen Trigeminuskerns in die C1 und C2 Segmente des zervikalen Rückenmarks erstreckt. Von hier steigen zweite Neurone über den trigemino-thalamischen Trakt zum Thalamus, wo eine Weiterverschaltung erfolgt. Direkte und indirekte aufsteigende Verbindungen bestehen auch zum Locus coeruleus (LC), periaquäduktalen Grau und Hypothalamus. Thalamo-kortikale Neurone bilden Synapsen mit einem diffusen

kortikalen Netzwerk, unter anderen bestehend aus sensomotorischen (M1/M2, S1 und S2) und visuellen (V1/V2) Kortizes. Weiterhin besteht eine Reflexverbindung vom trigemino-zervikalen Komplex zum Nucleus salivatorius superior (SuS), von wo aus intra- und extrakranielle Strukturen über das Ganglion sphenopalatinum parasympathisch innerviert werden. Zur Orientierung ist ebenfalls die rostrale ventromediale Medulla (RVM) dargestellt, von wo aus bidirektionale Verbindungen zum periaquäduktalen Grau (PAG) sowie dem spinalen Hinterhorn bestehen (Modifiziert nach Peter J. Goadsby et al. 2017).

# 1.3.4 Genetik

Aufgrund der familiären Häufung scheint bei Migräne der Einfluss einer genetischen Komponente naheliegend (W. F. Stewart et al. 1997). Interessanterweise ist das Risiko ebenfalls an Migräne zu erkranken bei erstgradig Verwandten von Migränikern mit Aura höher, als bei Verwandten von Migränikern ohne Aura (Russell et al. 1995). Zudem besteht bei monozygoten Zwillingen eine deutlich höhere Konkordanz von Migräne mit Aura, als bei gleichgeschlechtlichen dizygoten Zwillingen (Ulrich et al. 1999). Dies spricht dafür, dass genetische Faktoren vor allem bei der Pathogenese von Migräne mit Aura eine Rolle spielen.

In Bezug auf Genetik nimmt die familiäre hemiplegische Migräne (FHM) einen besonderen Stellenwert ein. Dieser autosomal-dominant vererbte monogenetische Subtyp von Migräne mit Aura tritt mit einer Häufigkeit von 1:10.000 auf. FHM zeichnet sich entgegen des Namens nicht durch eine vollständige Plegie, sondern eher motorische Schwäche aus (Peter J. Goadsby et al. 2017; Thomsen et al. 2002).

Es sind drei verschiedene ursächliche Genmutationen bekannt, die alle lonenkanäle betreffen und nach welchen die FHM eingeteilt wird (Peter J. Goadsby et al. 2017; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Als erstes wurden Mutationen des CACNA1A-Gens auf Chromosom 19 identifiziert, welches für einen neuronalen spannungsabhängigen Kalziumkanal kodiert und bei FHM Typ 1 betroffen ist (Ophoff et al. 1996). Die mit FHM Typ 2 assoziierten Mutationen befinden sich im Bereich des ATP1A2-Gens auf Chromosom 1 und führen zum Funktionsverlust einer Na+/K+-ATPase (De Fusco et al. 2003). Typ 3 wird definiert durch Mutationen des SCN1A-Gens auf Chromosom 2, was für die Untereinheit eines neuronalen Natriumkanals kodiert (Dichgans et al. 2005). Alle bisher bekannten Mutationen betreffen den Ionentransport und führen zu einer Kalium- oder Glutamaterhöhung im synaptischen Spalt. Dies steigert wiederum die neuronale Erregbarkeit und möglicherweise die Anfälligkeit für CSD, also den (vermutlich) pathophysiologischen Mechanismus für Auren (Ayata et al. 2006; Peter J. Goadsby et al. 2017). Da jedoch diese Mutationen bei anderen Migräneformen keine Rolle zu spielen scheinen, werden sie mit der besonderen motorischen Aura bei FHM in Verbindung gebracht (Wessman et al. 2007).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die heterogene Erkrankung Migräne durch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren beeinflusst wird, durch welches sich vermutlich eine individuelle Schwelle für die Entstehung einer Migräne ergibt (de Tommaso et al. 2014; Schreiber 2006). Dass bei diesem Zusammenspiel auch genetische Faktoren eine Rolle spielen, unterstreichen zwei groß angelegte Meta-Analysen, die insgesamt 38 Genregionen identifizieren konnten, welche mit einer erhöhten Migränedisposition assoziiert sind (Anttila et al. 2013; Gormley et al. 2016).

# 1.4 Stimulations- und Bildgebungsmethoden

# 1.4.2 Trigemino-nozizeptive Stimulation

Afferente nozizeptive Signale, die den Hirnhäuten und großen zerebralen Gefäßen entspringen, werden vor allem über den ersten Ast des trigeminalen Nervs (N. ophtalmicus) über das Ganglion trigeminale zum TZK geleitet (Moskowitz 1984). Hier erfolgt eine Verschaltung des nozizeptiven Inputs mit anschließender Weiterverarbeitung in Thalamus und Kortex. Areale des Hirnstamms und des Diencephalons (Hypothalamus) nehmen modulierenden Einfluss auf die Schmerzverarbeitung. Die genaue Beteiligung dieser Strukturen an der Migränepathologie wurde im Vorfeld ausführlich besprochen und ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschung.

Um der nozizeptiven Verarbeitung und ihren möglichen Veränderungen bei Migräne auf den Grund zu gehen, ist die Verwendung trigemino-nozizeptiver Stimulationsmethoden essentiell. Jedoch stellen die anatomischen Verhältnisse besondere Schwierigkeiten dar, da die nozizeptive Reizung in einem extrem sensiblen Areal erfolgen muss, dem Gesicht (A. Stankewitz et al. 2010). In früheren Studien wurden zu diesem Zweck verschiedene Stimulationsmethoden genutzt. Eine davon ist die thermische Reizung der trigeminal innervierten Gesichtshaut, was jedoch eine Vermischung von nozizeptivem und taktilem Input bedeutet (Becerra et al. 2006; DaSilva et al. 2002; A. Stankewitz et al. 2010). Eine weitere Methode ist die Laserstimulation. Obwohl dabei taktile Reizung vermieden wird, birgt sie jedoch die Gefahr der versehentlichen Augenverletzung (Bingel et al. 2003; Bornhövd et al. 2002; A. Stankewitz et al. 2010). Die alternative Stimulation durch Capsicinsalbe hat den Nachteil, dass die Schmerzempfindungen über mehrere Minuten auf einem verhältnismäßig großem Areal bestehen (Mohr et al. 2008; A. Stankewitz et al. 2010). Diese Probleme werden bei der intranasalen Trigeminusstimulation durch gasförmige Reize umgangen, beispielsweise mittels lokaler Applikation von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) (Hummel et al. 2005; Iannilli et al. 2008). Jedoch kann CO<sub>2</sub> zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses führen, was eine erschwerte Dateninterpretation bedeuten könnte, vor allem bei fMRT-Studien (Sedlacik et al. 2008).

Basierend auf der Technik von Studien, bei denen intranasal das olfaktorische System aktiviert wurde, entwarfen Stankewitz et al. ein Stimulationsparadigma, bei welchem eine trigemino-nozizeptive Stimulation mittels Ammoniak erfolgt. Es beruht auf der Nutzung eines sogenannten Olfaktometers, mit dem die Mucosa der Nasenschleimhaut direkt gereizt werden kann, ohne simultan taktile Afferenzen auszulösen. Um die Blutflusserhöhung durch CO<sub>2</sub> zu vermeiden, wurde als nozizeptiver Stimulus gasförmiges Ammoniak in niedriger Dosierung verwendet. Bei intranasaler Applikation wird durch diese Substanz ein kurzer stechender Schmerz auslöst, vermittelt durch die ersten beiden Trigeminusäste, N. opthalmicus (V1) und N. maxillaris (V2). Durch das Olfaktometer wurde ebenfalls reine Luft als Kontrollbedingung, sowie Rosenduft zur Aktivierung des olfaktorischen Systems appliziert (A. Stankewitz et al. 2010).

## 1.4.1 Funktionelle Bildgebung

Die funktionelle Bildgebung ist in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem unverzichtbaren Werkzeug in der Erforschung primärer Kopfschmerzerkrankungen herangewachsen und hat bedeutend zu unserem pathologischen Verständnis von primären Kopfschmerzen beigetragen (A. May et al. 1998; Weiller et al. 1995). Ein häufig genutztes Verfahren der funktionellen Bildgebung ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), eine Methode der Nuklearmedizin, welche die Verteilung radioaktiv markierter Substanzen im Körper abbildet. Diese Bildgebungsmethode ist funktionell und quantitativ, da mit ihrer Hilfe biochemische Prozesse im Körper sichtbar gemacht werden: Wird beispielsweise radioaktiv markierte Glukose verwendet, ist das emittierte Signal glukoseumsatzstarker Areale intensiver. Die limitierenden Faktoren dieses Verfahrens sind die radioaktive Exposition und die relativ geringe räumlich-zeitliche Auflösung. Die räumliche Aufösung liegt im Zentimeterbereich, die zeitliche Auflösung bei der Glucose-PET bei einer Stunde und bei der H2O Aktivierungs-PET bei etwa einer Minute.

Eine neuere zur Verfügung stehende Methode ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), die sich die magnetische Eigenschaft von Wasserstoffatomen zunutze macht, um ein dreidemensionales Bild zu erzeugen. Der Vorteil hierbei ist der Verzicht auf ionisierende Strahlung und die deutlich bessere räumlich-zeitliche (~1 cm, Sekunden) Auflösung als bei PET.

Funktionelle Bildgebung während trigemino-nozizeptiver Stimulation, als auch während spontaner und experimentell induzierter Migräneattacken, hat einen großen Beitrag dazu geleistet, die zentrale Schmerzverarbeitung bei Migräne besser zu verstehen. Hierbei ist vor allem ein Bereich im Hirnstamm in den Fokus des Interesses gerückt, der sogenannte "Migräne Generator", ein kleines Areal dorsal der Pons. An diesem Ort unterscheidet sich die neuronale Aktivität bei Migränikern und gesunden Kontrollen im iktalen und interiktalen Zustand signifikant (Bahra et al. 2001; Denuelle et al. 2007; Maniyar et al. 2014; Schulte und May 2016a; Anne Stankewitz et al. 2011; Weiller et al. 1995).

Aktuelle fMRT-Analysen haben außerdem gezeigt, dass bei Migräne eine veränderte Konnektivität bestimmter Hirnstammareale vorliegt: Die intrinsische Konnektivität zwischen Hirnstammarealen und kortikalen Schmerzverarbeitungszentren scheint sowohl im interiktalen Stadium, als auch unter trigemino-nozizeptiver Stimulation gesteigert zu sein (Eric A. Moulton et al. 2014; Anne Stankewitz et al. 2011; Tso et al. 2015). Auch der spinale Trigeminuskern zeigt während trigemino-nozizeptiver Reizung eine veränderte Aktivität bei Migränikern, die sich außerdem über den Migränezyklus verändert und präiktal ihr Maximum erreicht (Anne Stankewitz et al. 2011).

Diese Beobachtung unterstreicht, dass Migräne eine zyklische Erkrankung ist und die Schmerzverarbeitung phasenabhängigen Veränderungen unterliegt. Aus diesem Grunde wurde in einer aktuellen Migränestudie über einen Zeitraum von 30 Tagen mit Hilfe von fMRT die zentrale Schmerzverarbeitung analysiert (Abbildung 3, Seite 24). Hierbei wurde nicht nur herausgefunden, dass sich unter

trigemino-nozizeptiver Reizung präiktal die hypothalamische Aktivität erhöht, sondern auch, dass präiktal und iktal die Konnektivität zwischen Hypothalamus, spinalem Trigeminuskern und dem "Migräne Generator" gesteigert ist (Schulte und May 2016b). Diese Beobachtungen heben die Bedeutung des Hypothalamus in der Pathophysiologie von Migräne hervor und suggerieren, dass die Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen Hypothalamus und Hirnstamm der zentrale Attackenauslöser sein könnte (Schulte und May 2016b).



Innerhalb 24 h vor Kopfschmerzbeginn

Während der Kopfschmerzen (24-48h)

Innerhalb 24 h nach Kopfschmerzende

Abbildung 3 – Studium des Migränezyklus mittels kontinuierlicher fMRT-Messungen über einen Monat: Ein Migräniker wurde über einen Zeitraum von 31 Tagen, während welchem er drei spontane Migräneattacken erlebte, täglich mittels fMRT untersucht. Der obere Teil der Abbildung zeigt den phasenartigen Verlauf des Migränezyklus, modifiziert nach Blau (Blau 1992). Der untere Teil zeigt Ergebnisse der fMRT (BOLD-Messung): Kontrastunterschiede zwischen BOLD-Messungen in den verschiedenen Phasen des Migränezyklus und Messungen in der interiktalen Phase. Während der Prodromalphase (blau) zeigt sich im Hypothalamus, sowie im visuellen Kortex eine gesteigerte Aktivierung. Während der Kopfschmerzphase (rot) war eine vermehrte Aktivierung im Bereich des sogenannten "Migränegenerators" in der Pons zu sehen, sowie eine signifikante Deaktivierung im visuellen Kortex. Postiktal (grün) war eine gesteigerte Aktivierung auf trigemino-nozizeptive Stimulation in visuellen Kortexarealen zu beobachten. Nicht bildlich dargestellt ist der Hauptfund der Studie, eine präiktal und iktal gesteigerte funktionelle Konnektivität zwischen Hypothalamus und spinalem Trigeminuskern, sowie zwischen Hypothalamus und dem pontinen Migränegenerator. (Modifiziert nach Schulte und May 2016b).

# 1.5 Elektroenzephalographie

Die im zentralen Nervensystem (ZNS) ablaufenden und im Millisekundenbereich liegenden Prozesse sind für Bildgebungsuntersuchungen inklusive dem fMRT nur schwer zugänglich, was die Elektroenzephalografie (EEG) zu einer wichtigen nichtinvasiven Untersuchungsmethode macht. Entdeckt wurde sie im Jahre 1929 von dem deutschen Psychiater Hans Berger und revolutionierte von da an die neurologische Diagnostik in einem Zeitalter, als bildgebende Verfahren noch nicht zur Verfügung standen (Tudor et al. 2005).

Ein Elektroenzephalogramm ist eine Aufnahme der Oszillationen elektrischer Potenziale des Gehirns, abgeleitet über Kopfhautelektroden. Dabei misst eine einzelne Elektrode die gemittelte Synapsenaktivität eines Areals, das grob 100 Millionen bis eine Billionen Neuronen enthält, das Zusammenschalten vieler Elektroden macht die Messungen präzise und robust (Nunez und Srinivasan 2006, S. 3). Das EEG-Signal zeigt die verstärkte Potenzialdifferenz zwischen zwei Elektroden. Im Gegensatz zur bipolaren Ableitung, bei der die Differenz zwischen seriengeschalteten benachbarten Elektroden gemessen wird, zeichnet man bei der Referenzableitung die Differenz zu einem Bezugspunkt auf, der sogenannten Referenzelektrode.

Die EEG-Oszillationen werden je nach Geschwindigkeit unterschiedlichen Frequenzbändern zugeordnet: Gamma (28,5-100 Hz), Beta (12,5-28 Hz), Alpha (8-12 Hz), Theta (3,5-7,5 Hz), Delta (0,5-3 Hz) und Subdelta (<0,5 Hz).

Das EEG gibt auch einem ungeübten Betrachter die Möglichkeit, Bewusstseinsunterschiede des Probanden zu erkennen. Im wachen Zustand bei geschlossenen Augen sieht man parietookzipital den sogenannten Alpharhythmus ("Grundrhythmus"): spindelförmige Wellen mit einer Frequenz von 8-12 Hertz und Amplituden um 50  $\mu$ V. Bei Öffnen der Augen verschwindet der Alpharhythmus und man kann vermehrt Betawellen mit einer Frequenz von 13-30/s beobachten, was als visueller Blockierungseffekt nach Berger bezeichnet wird (Masuhr et al. 2013, S. 125). Bei tiefem Schlaf nimmt die Frequenz deutlich ab und die Amplituden erhöhen sich.

Klinisch dient die Elektroenzephalografie beispielsweise bei der Identifizierung von Schlafphasen, der Bestimmung von Anästhesietiefe und vor allem als diagnostisches Werkzeug bei Epilepsien und anderen neurologischen Erkrankungen (Nunez und Srinivasan 2006, S. 3).

# 1.5.1 EEG und Migräne

Elektroenzephalografie misst elektrische neuronale Signale, die aus Summierung von Aktionspotenzialen entstehen. Mit Hilfe von Elektroenzephalografie kann nicht-invasiv die Spontanaktivität, aber auch Reizantworten des zentralen Nervensystems gemessen werden, weshalb sie sich gut für das Studium primärer Kopfschmerzen eignet. Jedoch ist ihr Nutzen als diagnostisches Werkzeug begrenzt, aufgrund großer inter- und intraindividueller Unterschiede (Magis et al. 2013). Nichtsdestotrotz birgt die Elektroenzephalographie viele positive Eigenschaften: die Messungen sind verhältnismäßig einfach durchzuführen, sie sind gesundheitlich unbedenklich und vor allem gut reproduzierbar. Dies ist besonders wichtig, da Migräne eine zyklische Erkrankung ist mit großen intraindividuellen Unterschieden in Attackenfrequenz, -länge und -intensität (Magis et al. 2013). Schon 1947 untersuchten Dow und Whitty Migränepatienten auf das Auftreten von elektroenzephalografischen Besonderheiten. Sie schlussfolgerten, dass es wichtig ist in welcher Phase des Migränezyklus sich die Patienten zum Messzeitpunkt befinden (Dow und Whitty 1947). Nach heutigem Stand der Forschung ist das reproduzierbarste spezifische Kennzeichen der Migräne ein interiktales Habituationsdefizit auf verschiedene sensorische Stimuli (Magis et al. 2013).

## 1.5.1.1 Übererregbarkeit und Habituation

Habituation bezeichnet eine verminderte zentrale Antwort auf einen wiederholten Stimulus, also nicht sensorische Adaption, oder Erschöpfung durch verminderte periphere Rezeptoraktivität (Rankin et al. 2009). Wie erwähnt ist bislang ein interiktales Habituationsdefizit auf sensorische Reize das reproduzierbarste spezifische Merkmal der episodischen Migräne (Magis et al. 2013). Gezeigt wurde das Habituationsdefizit vor allem bei visuell (siehe Abbildung 4, Seite 27), jedoch auch bei akustisch, somatosensorisch und schmerzhaft evozierten Potentialen (Ozkul und Uckardes 2002; Schoenen et al. 1995; Valeriani et al. 2003; Wang et al. 1996).

Die umfassenden Untersuchungen des Habituationsdefizits haben erkennen lassen, dass es kein konstantes Merkmal darstellt und sich deshalb nicht als

diagnostisches Kriterium eignet. Zudem ist der Grad des Habituationsdefizits abhängig von den Eigenschaften des Reizes, beispielsweise der räumlichen Anordnung eines visuellen Musters (Magis et al. 2013). Nichtsdestotrotz zeigte eine multizentrische Studie, dass bei Kombination visueller und akustischer Tests im interiktalen Intervall am selben Probanden die Anomalität von wenigstens einem der beiden Tests eine hohe Sensitivität für episodische Migräne aufweist (Ambrosini et al. 2016). Weiterhin weiß man nun, dass die (Dys-)Habituation bei Migräne ein dynamischer Parameter ist und von der Zyklusphase abhängt: Am Tag vor einer Migräneattacke scheint das Habituationsdefizit sein Maximum zu erreichen (Kropp und Gerber 1998; Magis et al. 2013). Anschließend normalisiert sich die Habituation während der Attacke, um ca. 24-48 Stunden danach wieder das anormale Muster anzunehmen (Judit et al. 2000; Katsarava et al. 2003). Das Habituationsdefizit steigt bei experimentell induziertem Leistungsstress sowie vor der Menstruation, beides Auslösefaktoren für Migräneattacken (de Tommaso et al. 2009; Siniatchkin et al. 2006). Interessanterweise zeigen jedoch chronische Migränepatienten eine normale Habituation auf visuelle Reize. Wenn chronische Migränepatienten jedoch remitttieren, also wieder einer episodischen Migräneform entsprechen oder mittels erfolgreicher Intervention (spontan, durch Migräneprophylaxe), medikamentöse dominiert wieder das interiktale Habituationsdefizit (Chen et al. 2012).

Migränekranke Eltern und Kinder weisen häufig beide ein Habituationsdefizit auf, was für den Einfluss einer genetischen Komponente spricht (Sándor et al. 1999). Außerdem konnte bei Verwandten ersten Grades von Migränikern ebenfalls ein Habituationsdefizit nachgewiesen werden, was für eine endophänotypischen Prädisposition für Migräne spricht (L. Di Clemente et al. 2007; Magis et al. 2013).

Das Habituationsdefizit ist medikamentös modulierbar. Der Stickstoffoxid-Donor Nitroglyzerin ist bekannt dafür, bei Migränepatienten 4-6 Stunden nach Gabe eine migräneähnliche Attacke auszulösen. Interessanterweise lässt sich bei Gesunden nach Verabreichung von Nitroglyzerin ein Habituationsdefizit feststellen, vergleichbar mit dem bei Migränikern vor und während einer Migräneattacke (Laura Di Clemente et al. 2009).

#### Habituation visuell evozierter Potenziale (VEP)



Abbildung 4 (Seite 27) – Darstellung des Habituationsdefizits bei Migräne: Die Abbildung zeigt interiktale VEP-Messungen eines Kontrollprobanden (a), sowie eines Migräneprobanden (b). Die Linien (1 – 6) zeigen die gemittelten VEP (6 Blöcke aus jeweils 100 kontinuierlichen Stimulationen). Die dunkelblauen Dreiecke (N1) heben die durchschnittliche VEP-Amplitudendifferenz des ersten Stimulationsblocks hervor: die Differenz des ersten negativen und ersten positiven Ausschlags nach Stimulusbeginn. Im Vergleich zeigen die hellblauen Dreiecke (P1) die Amplitudendifferenz des letzten Blocks. Während man bei dem Kontrollprobande eine Amplitudenabnahme erkennen kann, bleibt diese Habituation bei dem Migräneprobanden aus. Zudem ist die Amplitude initial kleiner als bei dem Kontrollprobanden, was auf eine reduzierte kortikale Voraktivierung hinweisen könnte (Magis et al. 2013).

# 1.5.2 Analysemethoden

Wie bereits erörtert, beruhen Migränekopfschmerzen vermutlich auf einer Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems, bei welcher zentrale Sensibilisierung und veränderte zentrale Schmerzverarbeitung mitwirken (Peter J. Goadsby et al. 2017). Um diese zentralen Migränemechanismen zu erforschen, ist die trigemino-nozizeptive Stimulation ein essentielles Werkzeug. Wie bereits erwähnt, existieren bereits mehrere Studien aus dem Bereich der funktionellen Bildgebung, die trigemino-nozizeptive Stimulation zu diesem Zweck genutzt haben (Aderjan et al. 2010; Schulte et al. 2016; Anne Stankewitz et al. 2011). Ein Problem ist jedoch die geringe zeitliche Auflösung von fMRT. Diese liegt im Sekundenbereich, da der hierbei zugrundeliegende Mechanismus auf der hämodynamischen Antwort beruht. Der dabei abgebildete BOLD-Kontrast stellt nicht die neuronale Dynamik in Echtzeit, sondern ihr zeitversetztes Korrelat dar (Derntl et al. 2010; Singh 2012). Eigentlich beruht neuronale Transmission jedoch vor allem auf elektrischen Impulsen und liegt im Bereich von Millisekunden. Rein auf Basis funktioneller Bildgebung lässt sich somit schwer Aussage über Ursprung und Richtung funktioneller Verbindungen des ZNS treffen, da man in den resultierenden Bildern keine zeitliche Abfolge der Aktivität erkennen kann. Da der Elektroenzephalografie elektrische Potenziale zugrunde liegen, weist diese eine zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich auf, was einen bedeutenden Vorteil gegenüber funktioneller Bildgebung darstellt.

#### 1.5.2.1 Evozierte Potenziale (EP)

Nur wenige EEG-Studien im Bereich der Migräneforschung befassten sich mit der Schmerzverarbeitung unter trigemino-nozizeptiver Stimulation. Als Schmerzreiz wurde Laser (Hitze) oder intranasales CO<sub>2</sub> verwendet. Generell wird bei klassischer Analyse evozierter Potentiale (EP) von einer verminderten Habituation und zum Teil auch verstärkten Reizantwort auf trigeminale Schmerzreize bei Migränikern berichtet, siehe Abbildung 5, Seite 30 (de Tommaso et al. 2007; Grosser et al. 2000; Valeriani et al. 2003). Die klassische Analyse beruht auf der Hypothese, dass Stimulusantworten sowohl das gewünschte Signal, als auch unerwünschtes Rauschen enthalten. Rauschen bezeichnet alle EEG-Aktivität, die mit dem eigentlichen Signal nicht in Verbindung steht und setzt sich aus vielen Faktoren zusammen: Muskelartefakte bei Blinzeln und Kieferanspannung, Hirnaktivität die nicht mit dem Stimulus assoziiert ist und Aktivität durch externe Störquellen, wie zum Beispiel das Stromnetz. Man erwartet, dass das Signal (Potential) nach jeder Stimulation (Event) ähnlich aussieht, während das Rauschen fluktuiert und zufällig um die Nulllinie verteilt ist. Somit hebt sich das Rauschen nach Mitteln vieler Stimulusantworten auf und es bleibt nur noch das Signal, also EP (Cohen 2014, S. 80). Die EP-Analyse ist ein relativ einfacher Ansatz, um zwei Bedingungen zu vergleichen, jedoch nicht frei von Einschränkungen. Elektroenzephalographie ist multidimensional und umfasst neben den Dimensionen Zeit, Ort und Frequenz auch Phase und Energie. Energie bezeichnet die Amplitudenhöhe der Aktivität und Phase das Timing, also die zeitliche Koordination einer Ozillation (Cohen 2014, S. 27). Bei der Analyse evozierter Potenziale wird der Stimulationszeitpunkt als Nullpunkt definiert. Dies bedeutet, dass die Stimulusantworten zeitlich fixiert gemittelt werden. In der Konsequenz heben sich nicht-phasenstabile Signale gegenseitig auf und finden

bei dieser Methode keine Berücksichtigung, da sich ihr Timing von Stimulus zu Stimulus gering unterscheidet. Eine weitere Einschränkung stellt die Unfähigkeit dieses Analyseansatzes dar, nichtlineare neuronale Dynamiken darzustellen, wie zum Beispiel Synchronisation und Kreuzkupplung von Frequenzen. Diese werden jedoch als grundlegenden Hirnfunktionsmechanismen erachtet und sind an Rechenprozessen und interregionaler Kommunikation beteiligt. Deshalb ist es nicht möglich, ausschließlich mittels klassischer Analyse evozierter Potenziale neuronale Netzwerke zu erforschen und Interaktionen von Hirnregionen zu beurteilen (Cohen 2014, S. 31, 32).



Abbildung 5 – Darstellung trigeminonozizeptiver und olfaktorischer EP: Der obere Graph zeigt den trigemino-Gesamtdurschnitt nozizeptiver, untere der den Durchschnitt olfaktorischer EP von 19 Migränepatienten (dicke Linie) und 19 Kontrollen (dünne, unterbrochene Linie). Dabei wird jeweils nur eine Elektrodenableitung betrachtet: Pz bei trigemino-nozizeptiver und Fz bei olfaktorischer Stimulation. Die ungefähre Elektrodenposition wird durch die Abbildungen linken kleinen in der unteren Ecke der Graphen gezeigt, die einen menschlichen Kopf von oben darstellen sollen. Auf den Graphen sind die Amplitudenhöhen der EP in zeitlicher Abhängigkeit dargestellt, wobei negative

Ausschläge nach oben und positive nach unten gezeichnet sind. Die Quadrate zeigen den Zeitpunkt der Stimulation, P1 ist der erste positive, N1 der erste negative und P2 der zweite positive Ausschlag. Die trigemino-nozizeptiv evozierten N1 und P2 Amplituden, als auch ihre Differenz, waren bei Migränepatienten größer als bei Kontrollen, während bei olfaktorischer Stimulation das Gegenteil der Fall war. In beiden Bedingungen war die Latenz der Stimulusantworten bei Migränepatienten geringer als bei Kontrollen (Modifizierte Abbildung von Grosser et al. 2000).

#### 1.5.2.2 Zeit-Frequenz Analyse

EEG-Aktivität setzt sich aus vielen rhythmischen Oszillationen unterschiedlicher Frequenzen, Phasen und Energie zusammen, welche die synchrone Aktivität verschiedener neuronaler Populationen wiederspiegeln. Dies lässt sich mit einer Analogie darstellen: Obwohl alle Radiostationen gleichzeitig senden, übermittelt jede Station ihre Informationen auf einer anderen Frequenz, alle Frequenzen zusammen ergeben das Radiosignal. Ähnlich verhält es sich mit dem EEG-Signal, da es sich aus vielen unterschiedlichen Frequenzen zusammensetzt. Die Frequenz ist die Schnelligkeit einer Oszillation und wird in Hertz angegeben, wobei ein Hertz einen Zyklus pro Sekunde bedeutet. Die Energie eines Frequenzbandes ist die quadrierte Amplitudenhöhe und Phase ihre Position auf der Sinuskurve, also ihr Timing (siehe oben). Bei Zeit-Frequenz basierten Analysemethoden werden die verschiedenen Frequenzen der EEG-Aktivität isoliert, dadurch wird Einblick in das Frequenzspektrum gewährt (Cohen 2014, S. 37–40). Durch die Information, zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Energie bestimmte Frequenzen im EEG auftreten, können auch Stimulusantworten erfasst werden, die nicht phasenstabil sind. In einer EEG-Studie analysierten Huart et. al die Stimulusantworten nach trigemino-nozizeptiver und olfaktorischer Stimulation (siehe Abbildung 6, Seite 32). Hierbei verglichen sie die klassische Analyse evozierter Potenziale mit einer Zeit-Frequenz Analysemethode, bei welcher die Energie als Funktion von Zeit und Frequenz dargestellt wird. Der Zeit-Frequenz basierte Ansatz lieferte ein verbessertes Signal-Rausch Verhältnis und deckte nicht phasenstabile Komponenten der Stimulusantwort auf (Huart et al. 2012).



Abbildung 6 – Zeit-Frequenz Darstellung trigemino-nozizeptiv und olfaktorisch evozierter Potenziale: Durch Mittelung aller Stimulusantworten im Zeit-Frequenz Bereich, werden auch nichtphasenstabile Antwortanteile identifiziert. ((Huart et al. 2012). Die oberen Graphen zeigen die frequenzspezifische Energie (Y-Achse) in zeitlicher Abhängigkeit (X-Achse). Die Energie ist farbig dargestellt und bezeichnet die prozentuale Signalamplitudenerhöhung, bzw. -erniedrigung im Verhältnis zur Grundlinie (ER%). Die unteren Graphen zeigen Bereiche der Zeit-Frequenz Matrix, in denen die Signalamplitude signifikant von der Grundlinie abweicht (Einstichproben-t-Test, Signifikanzniveau p<0.05). Neben Signalerhöhung im niederfrequenten 1-5 Hz Bereich (TRI-TF1), löste trigemino-nozizeptive Stimulation auch Desynchronisation im Alpha-Band bei circa 10 Hz (TRI-TF2) und frühe Amplitudenzunahme bei 10-15 Hz (TRI-TF3) aus. Olfaktorische Stimulation löste eine Signalerhöhung um 5 Hz (OLF-TF1) und möglicherweise eine nachfolgende Desynchronisation im Alpha-Band aus (OLF-TF2).

# 1.6 Zielsetzung und Motivation

In der Migräneforschung stellt trigemino-nozizeptive Stimulation eine wichtige Stimulationsmethode des trigemiovaskulären Systems dar, die es ermöglicht Einblicke in die zentrale Schmerzverarbeitung zu erhalten. Jedoch kann die Schmerzwahrnehmung von Stimulus zu Stimulus große intraindividuelle Unterschiede aufweisen, da sich Stimusantworten in ihrer Signalstärke und zeitlichem Auftreten unterscheiden (Huart et al. 2012; Mehnert et al. 2017). Die hohe zeitliche Auflösung der Elektroenzephalografie ermöglicht es, das zeitliche Auftreten unterschiedlicher Komponenten der Stimulusantwort im Millisekundenbereich zu differenzieren, was einen Vorteil gegenüber fMRT

darstellt. Zeitlich variable und somit nicht phasenstabile Signale, lassen sich durch Zeit-Frequenz basierte Analysemethoden aufdecken, da sich die Energie einzelner Frequenzen in zeitlichem Bezug darstellen lässt (Cohen 2014; Huart et al. 2012).

Nichtsdestotrotz gibt es aktuell noch keine EEG-Studie, bei welcher die zentralen Zeit-Frequenz-Dynamiken unter trigemino-nozizeptiver Stimulation zwischen Migränikern und Kontrollen untersucht wurden. Durch diesen Ansatz könnten bisher unbeschriebene Unterschiede bei Migräne aufgedeckt und somit geholfen werden, Veränderungen in der Schmerzverarbeitung besser zu verstehen. Vor allem die Kombination des EEG (hohe zeitliche Auflösung) und des fMRT (hohe räumliche Auflösung) ist erstrebenswert. Allerdigs muss dazu gezeigt werden, dass die fMRT-taugliche Stimulation prinzipiell auch EEG-tauglich ist und sinnvolle Ergebnisse liefert.

Dieses Projekt widmet sich der Zeit-Frequenz basierten EEG-Analyse von Migränepatienten und einer adäquaten Kontrollgruppe. Dabei wird ein bewährtes Stimulationsparadigma genutzt, welches trigemino-nozizeptive, olfaktorische und visuelle Stimulation einschließt (A. Stankewitz et al. 2010). Basierend auf dem aktuellen Forschungsstand, wird im Hinblick auf die Datenanalyse folgendes schrittweises Vorgehen formuliert:

- **1. Analyse von Verhaltensdaten:** Interpretation der Verhaltensdaten, basierend auf den Bewertungen der Stimulationen durch die Probanden.
- Vorverarbeitung der EEG-Daten: Um eine Analyse der Daten zu ermöglichen, müssen diese vorher prozessiert werden. Dieser Schritt beinhaltet Schneiden und Filtern der Daten, sowie Artefaktkorrekturen.
- 3. Transformation der Daten in den Zeit-Frequenz-Bereich
- 4. Zeit-Frequenz Analyse: Erforschung der Zeit-Frequenz Dynamiken nach trigemino-nozizeptiver, visueller und olfaktorischer Stimulation. Erheben der Haupteffekten aller Probanden, sowie der Unterschiede zwischen den Kohorten.
- 5. Quellenlokalisation und Phasenkopplung: Ortung der Signalquellen mittels neuster Analysemethoden, um Aussagen über den Ursprung treffen zu können, sowie Aufdecken von funktionellen Verbindungen.

6. Ko-Modulation mit Biomarkern der Probanden: Herausfinden, ob zwischen den Analyseergebnissen und klinischen Charakteristika der Probanden Korrelationen bestehen.
# 2 Material und Methoden

## 2.1 Stichproben

An der Studie nahmen insgesamt 73 Probanden teil. Davon litten 33 an episodischer Migräne nach IHS Kriterien, die anderen 40 Probanden waren gesunde Kontrollprobanden ohne Kopfschmerzerkrankung. In die Datenverarbeitung wurden jedoch nur 62 Probanden eingeschlossen: 31 Migränikerinnen und 31 Kontrollprobandinnen, übereinstimmend in Alter und Geschlecht. Der Ausschluss der restlichen 11 Probanden ist Pilotmessungen, technischen Schwierigkeiten und mangelnder Erfüllung der Einschlusskriterien geschuldet. Nach der Vorverarbeitung der EEG-Daten mussten aufgrund vieler Bewegungsartefakte zwei weitere Probanden ausgeschlossen werden, so dass 30 Probanden pro Kohorte in die endgültige Analyse eingeschlossen werden konnten.

Die aktuelle Version der Deklaration von Helsinki diente als Standard ethischer Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, ein positives Ethikvotum (PV 4896) liegt vor. Die Probanden wurden vor Studienteilnahme eingehend telefonisch über den Ablauf, Risiken und Nutzen des Versuchs aufgeklärt. Am Studientag wurde diese Aufklärung in einem persönlichen Gespräch wiederholt, zusätzlich erhielten die Probanden einen ausführlichen Informationsbogen über die geplante Studie. Eine Einwilligungserklärung wurde vor dem Versuch ausgefüllt und von Proband und Studienleiter signiert. Es wurde ausdrücklich mitgeteilt, dass die Studie zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden kann, ohne Angabe von Gründen. Ebenso wurde mitgeteilt, dass sämtliche erhobenen Daten der Schweigepflicht unterliegen und nur pseudonymisiert, also in namentlich nicht kenntlicher Form für die Weiterverarbeitung gespeichert werden. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro, die einem mittleren Zeitaufwand von zwei Stunden mit Schmerzstimulation angemessen war.

#### 2.1.1 Migräneprobanden

In dieser Studie wurden insgesamt 33 Patienten mit episodischer Migräne rekrutiert. Zum einen erfolgte dies über die Kopfschmerzambulanz unter der Leitung von Professor Arne May am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, zum anderen durch Kontaktaufnahme über eine Stellenausschreibung auf dem

offiziellen Jobportal der Hamburger Hochschulen (https://www.stellenwerkhamburg.de). Bei Letzteren wurde die Diagnose durch Neurologen der o.g. Kopfschmerzambulanz gesichert. Mit Hilfe eines Screening-Fragebogens wurde bereits telefonisch festgestellt, ob die Probanden die Einschlusskriterien der Die EEG-Messungen sollten optimalerweise Studie erfüllen. in einem kopfschmerzfreien Intervall erfolgen, mit einem Abstand von mindestens 72 Stunden zur letzten und zur nächsten Attacke. Deshalb wurden nur Patienten eingeschlossen, die nicht zu viele Kopfschmerztage im Monat haben, da es sonst schwer möglich gewesen wäre, ein längeres kopfschmerzfreies Intervall zu treffen. Im Anschluss an die Studienteilnahme erfolgte eine telefonische Information über den Zeitpunkt der ersten Kopfschmerzattacke nach durchgeführter Messung. Einschlusskriterien der Migränekohorte:

- Über 18 Jahre alt
- Rechtshändig
- Diagnose einer episodischen Migräne mit oder ohne Aura unter Erfüllung der aktuellen Diagnosekriterien der IHS (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018)
- Nicht weniger als einen und nicht mehr als maximal sechs Kopfschmerztage pro Monat (außer es ließ sich ein kopfschmerzfreies Intervall aufgrund zyklusabhängiger Attackenhäufung antizipieren)

Ausschlusskriterien der Migränekohorte:

- Einnahme medikamentöser Migräneprophylaxe innerhalb der letzten 6 Monate, ausschließlich akute Schmerzmedikation im Anfall
- Einnahme von Schmerzmedikamenten innerhalb von 24 Stunden vor Studiendurchführung
- Kopfschmerzen innerhalb von 72 Stunden vor Studiendurchführung
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme. Hierbei stellten hormonelle Verhütung und die Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion eine Ausnahme dar, sofern die Schilddrüsenhormonwerte unter Behandlung konstant im Normbereich liegen
- Chronischen Schmerzen und/oder andere Kopfschmerzerkrankungen, sowie fehlende Abgrenzbarkeit der Migräne von anderen Kopfschmerzursachen

 Bekannte internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen zum Zeitpunkt der Studienteilnahme, mit der Ausnahme einer medikamentös balancierten Schilddrüsenunterfunktion

## 2.1.2 Gesunde Probanden

Die Rekrutierung erfolgte über das o. g. Jobportal der Hamburger Hochschulen. In einem ausführlichen Telefoninterview wurde auf eine Erfüllung der Einschlusskriterien geachtet und mögliche Ausschlusskriterien erhoben, sofern dies im Vorfeld möglich war.

Einschlusskriterien der Kontrollkohorte:

- Über 18 Jahre alt
- Rechtshändig

Ausschlusskriterien der Kontrollkohorte:

- Bestehende Kopfschmerzerkrankung
- Verwandte ersten Grades, die an Migräne leiden
- Mehr als einmal pro Monat Spannungskopfschmerz
- Stattgehabter Kopfschmerz in der Vorgeschichte, der mindestens eine dieser Kriterien erfüllte: starke Intensität, pulssynchrones Pochen, einseitige Lokalisation, Verstärkung unter Belastung, begleitende Licht-, Lärm-, und/oder Geruchsempfindlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen
- Stattgehabte Migräneaura in der Vorgeschichte, oder auraähnliches Phänomen mit fehlender Abgrenzbarkeit
- Einnahme von Schmerzmedikamenten innerhalb von 24 Stunden vor Studiendurchführung
- Spannungskopfschmerzen innerhalb von 72 Stunden vor Studiendurchführung
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme. Hierbei stellten hormonelle Verhütung und die Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion eine Ausnahme dar, sofern die Schilddrüsenhormonwerte unter Behandlung konstant im Normbereich liegen
- Bekannte internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankung zum Zeitpunkt der Studienteilnahme, mit der Ausnahme von einer medikamentös balancierten Schilddrüsenunterfunktion

Von den 40 gemessenen Kontrollprobanden wurden die Messungen der ersten sechs nicht in die Analysen eingeschlossen, da es sich um Pilotmessungen handelte. Diese waren zum Teil noch von technischen Problemen und Fehlern bei der Versuchsdurchführung behaftet. Weiterhin wurde eine Messung aufgrund mangelnder Übereinstimmung von Alter und Geschlecht zur Migränekohorte ausgeschlossen. Die Messungen von zwei Probanden konnten wegen fehlerhaftem Aufbau des Olfaktometers ebenfalls nicht analysiert werden. Die Daten von 31 Probanden waren geeignet für die Weiterverarbeitung. 30 wurden in die Analyse eingeschlossen.

## 2.2 Versuchsvorbereitungen

## 2.2.1 Aufklärung und Fragebögen

Zu Beginn wurde mit den Probanden ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt. dem bereits erwähnten Informationsbogen Neben und der Einverständniserklärung füllten alle Probanden einen "Gesundheitsfragebogen" (PHQ-D) und das "Becks-Depression-Inventar" (BDI) aus (Beck et al. 1961; Gräfe et al. 2004). Der PHQ-D dient als Screeninginstrument für psychische Störungen in der Psychodiagnostik und der BDI-Fragebogen wird zur Erfassung einer Depression herangezogen. Die Fragebögen wurden verwendet, da viele psychische Erkrankungen eine Komorbidität von Migräne darstellen, insbesondere Depression (Hamelsky und Lipton 2006; Molgat und Patten 2005; Yalinay Dikmen et al. 2015). Migräne und schwere Depression beeinflussen sich bidirektional, das Leiden an einer der beiden Erkrankungen erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der anderen (Breslau et al. 1994). Es wird postuliert, dass diese Komorbidität genetisch bestimmten Krankheitsmechanismen unterliegen könnte (Yang et al. 2016).

Probanden der Migränekohorte füllten zusätzlich den MIDAS-Fragebogen (Migraine Disability Assessment Score) aus, dieser dient der Quantifizierung der individuellen Beeinträchtigung durch Migräne (W. F. Stewart et al. 1999). Ebenfalls wurden mittels eines spezifischen Migränefragebogens Details zu Symptomatik, Leidensdruck, Auslösefaktoren, Attackenfrequenz und Ausprägung der Erkrankung erhoben.

### 2.2.2 EEG

Die elektroenzephalografische Ableitung erfolgte mittels 64 aktiver Elektroden, die Ag/AgCI Sensoren basieren (actiCAPS von Brain auf Products). Die Versuchsteilnehmer wurden instruiert, auf die Benutzung von Haarpflegeprodukten wie Haarspray am Tag der Untersuchung zu verzichten. Mittels eines Maßbands wurde der Kopfumfang der Probanden gemessen und darauf basierend eine EEG-Haube gewählt, verfügbar in den Größen 54, 56 und 58 cm (64Ch Customized Cap for actiCAP, Easycap, Germany). 60 der aktiven Elektroden wurden nach dem internationalen 10/20 System in die vorgesehenen Positionen auf der Haube gesteckt, zusätzlich zu einer Referenz- und Erdungselektrode (Chatrian et al. 1985; Oostenveld et al. 2011). Vier weitere Elektroden wurden lateral beider Augen, sowie unter und über das linke Auge geklebt, um ein vertikales und horizontales Elektrookulogramm (EOG) zu erhalten. Dadurch lassen sich Augenbewegungen und Blinzeln im EEG besser beurteilen und die dadurch verursachten Artefakte herausrechnen.

Vor dem Betreten des EEG-Labors legten die Probanden alle elektronischen Geräte wie Mobiltelefone oder Smartwatches ab, um externe Störsignale im EEG zu minimieren. Anschließend nahmen sie im EEG-Labor auf dem dafür vorgesehenen Stuhl Platz.

Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, ist eine einheitliche Position der Elektroden essentiell. Zu diesem Zweck wurde nach Aufsetzen der Haube auf den Kopf des Probanden der Inion-Nasion Abstand mit Hilfe eines Maßbandes gemessen und die Haube so arrangiert, dass sich die Cz-Elektrode genau auf der Hälfte befindet (siehe Abbildung 7, Seite 40). Zusätzlich wurde der Abstand von Ohrmuschel zu Ohrmuschel gemessen und darauf geachtet, dass die Haube exakt mittig sitzt. Die Elektroden wurden über Glasfaserkabel mit einem Verteiler verbunden, welcher per USB-Kabel mit einem Computer gekoppelt war. Auf Bildschirmen konnte die Impedanz, also der Wiederstand der Elektroden observiert werden. An den Elektrodenpositionen wurde mit Hilfe einer Spritze und stumpfer Kanüle punktuell ein elektrolythaltiges Gel auf die Kopfhaut aufgebracht und verteilt. Dies erfolgte durch einen dafür vorgesehenen Arbeitskanal, einen "Elektrodenschlitz", durch den das Gel appliziert werden kann. Durch Verteilen des Gels senkte sich die Impedanz der jeweiligen Elektrode. Dies wurde angezeigt durch den Farbwechsel von LED Lampen auf den Elektrodenköpfen: von Rot über Gelb zu Grün. Die gewählten Schwellen waren 50 k $\Omega$  für den Farbumschlag von Rot auf Gelb und 20 k $\Omega$  für Gelb auf Grün. Es wurde darauf geachtet, dass vor Start der EEG-Messung die Impedanz aller Elektroden unter 20 k $\Omega$  lag. Dies wurde kontinuierlich mit Hilfe eines Programmes überprüft, welches den Zahlenwert der Impedanzen sowie die Farben der LED Lampen auf einem Bildschirm im EEG-Labor anzeigte (actiCAP ControlSoftware). Defekte Elektroden wurden direkt ersetzt.

Vor dem Start der EEG-Aufnahme wurden die Steckdosen des Raumes abgeschaltet, um Störsignale durch das Stromnetz (Netzbrummen) zu minimieren. Der Verteiler wurde vom Netz entfernt und auf Batteriebetrieb umgeschaltet, sowie seine USB Verbindung zum Computer getrennt. Er wurde mit zwei akkubetriebenen Verstärkern verbunden, Einheiten mit jeweils 32 Kanälen. Diese empfingen die EEG-Signale über den Verteiler, verstärkten sie und leiteten sie weiter an einen Computer, wo sie schließlich aufgezeichnet wurden.

Mit einer Aufnahmesoftware konnten die EEG-Daten in Echtzeit betrachtet und gespeichert werden (Brainvision recorder, Brain Products, Germany). Mit Hilfe des Bildschirms im EEG-Labor wurde den Probanden selbst generierte EEG-Artefakte demonstriert, entstanden durch Blinzeln, Zähneknirschen und Nackenanspannung. Dies diente der Instruktion, sich während der Messung möglichst ruhig zu verhalten, um Artefaktentstehung und Deplatzierung der Elektroden zu vermeiden.



Abbildung 7 – Darstellung des Elektroden-Layouts nach dem erweiterten 10-20 System (Klem et al. 1999): Die zweidimensionale Abbildung zeigt die Elektrodenpositionen im Bezug zu einem vereinfacht dargestellten Schädel aus der Vogelperspektive. Das Gesicht befindet sich oben, der Hinterkopf unten. Mittels der 64 gelben und grünen Elektroden erfolgt die EEG-Aufzeichnung, daneben gibt es noch eine Referenz- (blau) und Erdungselektrode (schwarz). Das Signal der 64 Elektroden wird weitergeleitet zu zwei Verstärkern, die Zuordnung wird durch die grüne und gelbe Farbe dargestellt. Die Elektroden sind nummeriert, was die Anbringung auf der EEG-Haube erleichtert, zudem sind sie anhand eines Schemas benannt, welches sich auf die jeweilige Schädelposition bezieht. Vier der Elektroden zeichnen die Muskelaktivität der Augen auf (29 – 32, grün) (Modifiziert nach Easycap GmbH, Steingrabenstrasse 14, DE-82211 Herrsching, Deutschland).

# 2.3 Versuchsdurchführung

Mit dem Stimulations- und Versuchssteuerungsprogramm Presentation (Presentation, NBS Neurobehavioral Systems Inc, Berkeley, USA, Version 13.0.) wurden eine Ruhemessung und ein Stimulationsparadigma programmiert. Es ist orientiert an dem fMRT Paradigma von Stankewitz et al., welches in der Einleitung bereits Erwähnung fand (A. Stankewitz et al. 2010).

## 2.3.1 Ruhemessung

Die bereits genannte visuelle Blockade nach Berger ist eine nach dem gleichnamigen deutschen Neurologen benannte vorrübergehende Blockade der okzipitalen Alpha-Aktivität: Durch Augenöffnen wird die Alpha-Aktivität reduziert, bei erneutem Augenschluss ist sie jedoch wieder erkennbar (Krämer 2005, S. 39). Um diesen Effekt nachzuweisen, sowie um Blinzelartefakte besser identifizieren zu können, wurde ein spezielles Ruheparadigma verhalten entworfen. Dabei sollten die Probanden über einen Zeitraum von 6 Minuten die Augen im 30-sekündigen Wechsel geschlossen und offen halten, also beide Bedingungen jeweils 5-mal. Die Probanden waren instruiert sich still zu und möglichst wenig zu blinzeln, bei offenen Augen fixierten sie ein zentrales Kreuz auf dem Bildschirm.

## 2.3.2 Die Stimuli

Es wurde ein bereits bewährtes Stimulationsparadigma verwendet, etabliert durch die Arbeitsgruppe "Kopf und Kopfschmerz" (Leitung: Professor A. May) des Instituts für Systemische Neurowissenschaften am Universtitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (A. Stankewitz et al. 2010). Das Stimulationsparadigma beinhaltete vier unterschiedliche Stimuli: Ammoniak, Rosenduft, reine Luftstöße, sowie einen visuellen Reiz.

Gasförmiges Ammoniak wurde als Schmerzreiz verwendet, mit welchem intranasal der Trigeminusnerv nozizeptiv stimuliert werden konnte, ohne das epikritische Empfinden zu beeinflussen. Durch die Verwendung von Ammoniak kann ein adäquater Schmerzreiz appliziert werden, der gleichzeitig für den Probanden tolerierbar ist, was eine große Schwierigkeit in der Schmerzforschung darstellt. Der Trigeminusnerv hat drei Endäste (V1, V2 und V3), die das Gesicht epikritisch und protopathisch sensibel versorgen. Durch die intranasale Applikation von gasförmigem Ammoniak wird die nasale Mukosa gereizt. Es kommt zu einem kurzen stechenden Schmerz, oft einhergehend mit ipsilateraler Lakrimation. Die Mukosa wird hauptsächlich durch die ersten beiden Endäste, N. opthalmicus (V1) und N. maxillaris (V2) sensibel versorgt.

Ein weiterer nasaler Stimulus war künstlicher Rosenduft, herbeigeführt durch ein synthetisches Öl. Er diente der Stimulation des ersten Hirnnervens, dem N. olfactorius. Als Kontrollbedingung der nasalen Stimuli Rosenduft und Ammoniak wurde ein geruchloser Luftstoß verwendet.

Zusätzlich zu den nasalen Stimuli, wurde ein visueller Reiz (checker board) eingesetzt: ein Schachbrettmuster, dessen schwarz-weiß Kontrast sich in einer Frequenz von 8 Hertz umkehrte. Das bedeutet, dass 8 Mal pro Sekunde die weißen Felder des Musters schwarz wurden und umgekehrt. Durch diesen alternierenden Kontrast wird das visuelle System repetitiv stimuliert, für den Beobachter scheint das flackernde Muster zu rotieren (Bodis-Wollner et al. 1977). Durch diese repetitive visuelle Stimulation wird vor allem okzipital oszillierende Hirnaktivität der selben Frequenz generiert, was als SSVEP ("steady state visually evoked potential") bezeichnet wird (Regan 1989; Silberstein et al. 1990).

#### 2.3.3 Der Stimulator: Das Olfaktometer

Das Olfaktometer besteht aus einem luftisolierten Schlauchsystem aus Teflon (**P**olytetrafluoro**e**thylen, PTFE), welches mit hermetisch versiegelten Gaswaschflaschen verbunden ist, die mit den Stimulationssubstanzen gefüllt waren (siehe Abbildung 8, Seite 43). Durch ein Ventilsystem lässt sich die Stimulusabgabe exakt steuern (A. Stankewitz et al. 2010). Eine der Flaschen enthielt 25 ml einer 4,3-prozentigen Ammoniaklösung, hergestellt in der Apotheke des Universtitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die andere Flasche enthielt 23 Tropfen eines synthetischen Rosenöls, "Oleum Rosae artific" (Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland).

Um den Probanden die ja eigentlich flüssigen Stimulationssubstanzen zuführen zu können, müssen diese in Luft gelöst und somit transportierbar gemacht werden (A. Stankewitz et al. 2010). Der hierfür benötigte Luftdruck rührte von einer an das Olfaktometer angeschlossenen Druckluftflasche, welche einen konstanten Druck von 60 Millibar aufwies, genau gesteuert über einen Druckminderer. Bei Stimulusgabe öffneten sich Komponenten des Ventilsystems, die Luft aus der Druckluftflasche strömte mit einem Druck von 60 Millibar durch das Olfaktometer. Je nach Stimulus strömte sie entweder durch eine der Flaschen, oder durch keine der beiden (A. Stankewitz et al. 2010).

Ein exakt acht Meter langer Teflonschlauch, der an den Ausgang des Olfaktometers angeschlossen war, transportierte die Reize in den isolierten EEG-Raum zur Nase der Patienten, wo das Schlauchende in das linke Nasenloch ragte. Bei Erreichen des nasalen Schlauchendes betrug die Ammoniakkonzentration 2,5 %, (A. Stankewitz et al. 2010).

Mit einem Computer und dem Versuchssteuerungsprogramm "Presentation" können die elektrischen Magnetventile des Olfaktometers gesteuert werden. In Zusammenspiel mit der konstanten Druckluftzufuhr und konstanten Konzentrationen der Stimulussubstanzen ermöglichte dies eine exakte und stetige Stimuluszufuhr an die Probanden (A. Stankewitz et al. 2010).



Abbildung 8 – Versuchsaufbau des Olfaktometers: Eine Druckluftflasche versorgt das isolierte Schlauchsystem über einen Druckminderer konstant mit 60 Millibar. Über den Stimulations-PC erfolgt die Steuerung der Magnetventile, bei Öffnung eines Ventils kann Luft entweder durch eine der Gaswaschflaschen, oder daran vorbei strömen und somit eine Applikation der verschiedenen Stimuli erfolgen. Ein 8 Meter langer Teflonschlauch führt von dem im Kontrollraum aufgebauten Olfaktometer über eine Schleuse zum Probanden. Rückschlagventile verhindern den Rückfluss von Stimulussubstanzen (Modifiziert nach A. Stankewitz et al. 2010).

#### 2.3.4 Das Stimulationsparadigma

Das Stimulationsparadigma setzte sich aus drei Komponenten zusammen: ein Aufmerksamkeitstest, Stimulation mit einem der vier verschiedenen Stimuli und dem anschließenden Bewerten des erfolgten Stimulus (A. Stankewitz et al. 2010).

Auf einem mit dem Olfaktometer verbundenen Computer wurde das Paradigma gestartet.

Nach Beendigung der o.g. Ruhemessung wurde dem Probanden der genaue Ablauf des Stimulationsparadigmas beschrieben und ein Probedurchlauf mit ein bis zwei Ammoniakreizen durchgeführt. Aus hygienischen Gründen wurde vor jeder Messung in das nasale Ende des Teflonschlauchs über einen Adapter ein weiteres, 10 cm langes Stück Schlauch gesteckt, welches bei jeder Messung erneuert wurde. Dieses Schlauchende wurde vorsichtig im linken Nasenloch des Probanden platziert. Dabei war darauf zu achten, dass der Schlauch nur circa einen Zentimeter in das Nasenloch ragte, um die Nasenschleimhaut nicht zu irritieren und dadurch Schmerzen auszulösen. Nach korrekter Positionierung wurde der Schlauch mit einem Fixierpflaster und mehreren Klebestreifen befestigt, um eine Dislokation während des Experiments zu verhindern.

Den Probanden wurde der Versuchsablauf theoretisch beschrieben und eine kabellose Tastatur ausgehändigt. Diese diente der Reaktion auf einen im Paradigma enthaltenen Aufmerksamkeitstest, sowie der Bewertung der verschiedenen Stimuli. Die Probanden wurden dazu instruiert während des Experiments ruhig durch den Mund ein- und auszuatmen, da die nasale Atmung eine Fluktuation der ankommenden Stimuluskonzentration bewirken kann. Ein Probedurchlauf wurde durchgeführt, der zur praktischen Erklärung des Experiments diente. Er gab den Probanden die Gelegenheit, die Handhabung aber auch um eventuelle Fehler im Versuchsaufbau kennenzulernen. aufzudecken. Der dabei zugeführte Ammoniakreiz ermöglichte den Probanden auch eine Selbsteinschätzung bezüglich der Tolerierbarkeit des Schmerzreizes. Sie wurden anschließend gefragt, ob sie den Versuch weiterführen möchten. Außerdem wurde mitgeteilt, dass sie während des Versuchs verbal mit dem im Vorraum befindlichen Versuchsleiter kommunizieren können, falls notwendig.

Die Tür zum EEG-Labor wurde anschließend geschlossen und erneut kontrolliert, ob Licht und Stromnetz des Raumes abgeschaltet waren. Eine kleine LED-Leiste im EEG-Labor diente als Lichtquelle für die Probanden. Das Netzteil der für die Ruhemessung wichtigen Lautsprecher wurde ausgesteckt, um eine weitere potenzielle Quelle für Störsignale im EEG zu beseitigen. Anschließend wurde das Paradigma gestartet. In dem Paradigma wurde dem Probanden jeder Stimulus 15-mal zugeführt, bei 4 verschiedenen Stimuli bedeutet dies 60 Reize. Diese erfolgten in pseudorandomisierter Abfolge, um sicherzustellen, dass niemals zwei aufeinander folgende Stimuli gleicher Art waren (Schulte et al. 2016).

Jedem Stimulus voran ging ein Aufmerksamkeitstest: auf einem Bildschirm in Augenhöhe des Patienten erschien ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund, welches nach vier bis sechs Sekunden die Farbe zu Rot wechselte. Die Probanden waren instruiert, bei Farbwechsel so schnell wie möglich die Bestätigungstaste auf der Tastatur zu drücken, wonach das rote Kreuz wieder weiß wurde, erneut für vier bis sechs Sekunden. Weitere vier bis sechs Sekunden nach Verschwinden des Kreuzes wurde dem Probanden einer der Reize zugeführt – Ammoniak, Rosenduft, reine Luft oder das alternierende Schachbrettmuster. Dabei öffneten sich je nach Bedingung verschiedene Magnetventile im Olfaktometer für genau 800 Millisekunden. Druckluft strömte entweder durch eine der Gaswaschflaschen, oder im Falle der Kontrollbedingung direkt in den Ausgangsschlauch. Circa 2300 Millisekunden später erreichte der jeweilige Reiz die Nasenschleimhaut des Patienten (A. Stankewitz et al. 2010).

Zwischen acht und zehn Sekunden später erschien die erste Bewertungsskala auf dem Bildschirm, auf dem zuvor auch der Reaktionstest abgebildet war. Es handelte sich um eine visuelle Analogskala (VAS) von null bis 100. Im Falle des Ammoniakreizes wurde nach seiner Schmerzhaftigkeit gefragt, wobei null kein Schmerz und 100 maximaler Schmerz bedeutete. Anstatt nach Schmerzhaftigkeit wurde bei den anderen drei Stimuli nach ihrer Intensität gefragt, von nicht intensiv bis maximal intensiv. Mit Pfeiltasten auf der Tastatur konnte die Länge eines Balkens von null bis 100 verändert werden. Hierbei war jedoch für die Probanden der numerische Zahlenwert nicht zu sehen, sondern nur die Balkenlänge, um Wiederholungseffekte zu vermeiden. Mit der Bestätigungstaste wurde das gewünschte Ergebnis bestätigt und die zweite Bewertungsskala erschien, ebenfalls eine VAS. Hier wurde nach demselben Prinzip auf einer Skala von -50 bis +50 bewertet, wie angenehm bzw. unangenehm der soeben erlebte Reiz empfunden wurde, wobei +50 maximal unangenehm bedeutete (wieder ohne Abbildung des Zahlenwertes).

Nach einem Interstimulusintervall von vier bis sechs Sekunden begann der nächste Durchlauf, wieder durch den Aufmerksamkeitstest angeführt.

46



Abbildung 9 – Stimulationsparadigma in seinen drei Anteilen schematisch dargestellt: Angeführt wurde jeder Trial von einem Aufmerksamkeitstest – wenn das weiße Kreuz rot wurde, war der Bestätigungsknopf einer Tastatur zu drücken, daraufhin das Kreuz wieder weiß wurde. Anschließend wurde der Proband einem der vier Stimuli ausgesetzt (Ammoniak, Rose, Luft oder das Schachbrettmuster). Nach einem Intervall von acht bis zehn Sekunden wurde der erfolgte Reiz in seiner Intensität (bzw. Schmerzhaftigkeit im Falle von Ammoniak) und Unangenehmheit bewertet. Jeder Stimulus wird im Verlauf des Experiments 15-mal präsentiert, in pseudorandomisierter Reihenfolge (Schulte et al. 2016).

## 2.4 Datenverarbeitung

## 2.4.1 Analyse der Verhaltensdaten

Wie bereits beschrieben folgte nach jedem Stimulus eine doppelte Stimulusbewertung durch den Versuchsteilnehmer. Dabei wurde angegeben, wie intensiv, beziehungsweise schmerzhaft im Falle von Ammoniak (Intensity Rating) und anschließend, wie angenehm oder unangenehm die Stimulation empfunden wurde (Pleasentness Rating). Die Analyse dieser Verhaltensdaten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM Corp. 2013) und dem Softwarepaket MatLab ("Matrix Laboratory", The MathWorks, Inc. 2012).

Aus der zweifachen Bewertung aller vier Stimuli ergaben sich für Migräne- und Kontrollkohorte jeweils acht verschiedene Bewertungsgruppen. Mittels des statistischen Kolmogorow-Smirnow-Test (KS-Test) wurde für jede dieser Gruppen geprüft, zu welcher Wahrscheinlichkeit eine Normalverteilung der Daten vorliegt (Massey 1951). Dabei wurden sie mit einer normalverteilten Datenmenge verglichen, die denselben Mittelwert und dieselbe Standartabweichung wie die zu testenden Daten hat. Zeigt das Ergebnis des Tests eine Signifikanz von unter

0.05, besteht mit statistischer Signifikanz keine Normalverteilung (Field 2009, S. 144).

Anschließend wurde mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test geprüft, ob sich die Verhaltensdaten der beiden Kohorten unterscheiden, als Signifikanzschwelle galt ein α-Wert von 0.05 (Mann und Whitney 1947). Bei diesem Test wurde für jede Bewertungsgruppe einzeln geprüft, ob ein signifikanter Verteilungsunterschied zwischen den Kohorten besteht. Der Test basiert auf der Sortierung und Einstufung der Daten zweier Gruppen vom geringsten bis zum höchsten Wert: der geringste Wert erhält den Rang 1, der nächsthöhere Rang 2, etc. Anschließend werden die Ränge beider Datensätze miteinander verglichen und errechnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit kein Unterschied in der Verteilung besteht. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein Unterschied besteht, beträgt bei einem p-Wert von 0.05 nur noch 5%.

#### 2.4.2 Vorverarbeitung der EEG-Daten

Die Vorverarbeitung, auch "Preprocessing" genannt, verweist auf die Datenbearbeitung zwischen ihrer Erhebung und der eigentlichen Analyse. Um die späteren Analysen zu erleichtern, können dabei die Daten reorganisiert werden, zum Beispiel das Extrahieren einzelner Abschnitte aus einer kontinuierlichen Messung. Weiterhin können die Daten transformiert, Artefakte entfernt, sowie zeitliche und örtliche Filter angelegt werden (Cohen 2014). Die Vorverarbeitung erfolgte mit dem MatLab Softwarepaket, sowie den MatLab-Erweiterungen Fieldtrip ((Oostenveld et al. 2011) und SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Welcome Department for Imaging Neuroscience, London, UK, Version 12).

Die Rohdaten wurden mit einem gemeinsamen Durchschnitt aller Elektroden referenziert. Das bedeutet, dass von dem Signal jeder einzelnen Elektrode das durchschnittliche Signal aller Elektroden zum jeweiligen Zeitpunkt subtrahiert wird. Um die weitere Analyse der Stimulusantworten zu ermöglichen, wurden die Daten reorganisiert. Verhältnismäßig lange zeitliche Abschnitte von -500 bis 3000 ms bezüglich des Stimulusbeginns (0 ms) wurden extrahiert. Dies gewährleistete das Erfassen der kompletten Stimulusantwort, einschließlich einer Pufferzone.

Langsame Prozesse können niederfrequente Oszillationen verursachen (drifts). Beispiele sind graduelle Temperaturzunahmen, oder sich allmählich lösende Elektroden (zum Beispiel durch Schwitzen). Um solche langsamen Artefakte in den kontinuierlichen EEG-Daten zu minimieren, wurde ein Hochpassfilter (highpass-filter) bis 0,5 Hertz angelegt, wodurch langsamere Frequenzen entfernt werden. Dies erfolgte mittels der Fieldtrip-Erweiterung (Oostenveld et al. 2011). Um zu verhindern, dass Netzbrummen einen Einfluss auf die Analyse der EEG Daten hat, wurde bei 50 Hz ein sogenannter Notch-Filter angelegt, der Frequenzen innerhalb eines engen Bereiches filtert.

Auch durch Blinzeln entstehen EEG-Artefakte, die Stimulusantworten überlagern können. Daher wurde eine automatische Elimination von Blinzelartefakten durchgeführt, basierend auf einer Technik beschrieben von Parra et. al. Dabei erfolgte eine elektrodenweise Regression des Signalunterschieds zu dem Elektrookulogramm, welches durch die Augenelektroden gemessen wurde (Parra et al. 2005).

Danach mussten alle Stimulusantworten die automatische Detektionsroutine für Muskelartefakte der "Fieldtrip toolbox" bestehen. Alle Stimulusantworten mit einem Z-Wert über 15 wurden als Artefakt betrachtet und ausgeschlossen (Oostenveld et al. 2011). Jeweils ein Proband der Migräne- und Kontrollkohorte musste von ausgeschlossen werden, da bei ihnen weiteren Analysen nach der Artefaktkorrektur zu wenige Stimulusantworten für die Analyse vorhanden waren. Insgesamt blieben bei den übrigen 60 Probanden 95,2 Prozent der Stimulusantworten erhalten. Genauer waren dies 87,8 % der Stimulusantworten auf Ammoniak, 95,9 % auf Rosenduft, 97,3 % auf Luft und 98,7 % auf den visuellen Stimulus. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Kohortenunterschied in der Anzahl der verbleibenden Stimulusantworten, sowohl bei Vergleich aller Stimuli, als auch der einzelnen Bedingungen. Getestet wurde mittels Zweiseitiger-t-Tests für Mittelwertgleichheit und Levene-Tests für Varianzgleichheit (p<0.05). Anschließend wurde eine Korrelation mit allen EEGund EOG-Elektroden berechnet, um beurteilen zu können ob Augenbewegungen und Blinzeln Einfluss auf die Stimulusantwort nehmen.

#### 2.4.3 Zeit-Frequenz-Transformation

Das EEG-Signal, nun in adäquate Abschnitte eingeteilt, ist eine Darstellung der Signalenergie in ihrem zeitlichen Auftreten. Um daraus Informationen über die Energie und Phase bestimmter Frequenzen zu extrahieren, ist eine Transformation des Signals notwendig. Es gibt verschiedene Wege, eine solche Transformation durchzuführen, jedoch beruhen alle auf der Konvolution, der "mathematischen Faltung", zweier Funktionen. Dabei stellt das EEG-Signal die eine Funktion dar, die mit einer zweiten "verglichen" wird. Als Vergleichsfunktion werden meist sogenannte Wavelets verwendet, wellenförmige Oszillationen deren Amplitude bei null beginnt und nach einem An- und Abstieg wieder bei null endet. Das Wavelet wird entlang der Zeitachse über das Signal "gezogen", dabei kontinuierlich das Skalarprodukt errechnet und somit für jeden Zeitpunkt getestet, welche "Gemeinsamkeiten" die beiden Funktionen haben. Durch vielfache Wiederholung dieses Prozesses mit unterschiedlichen Wavelets bekannter Frequenzen, kann die frequenzbandspezifische Energie lokalisiert und eine Zeit-Frequenz abhängige Darstellung des Signals gebildet werden (Cohen 2014, S. 90–96).

Die meisten Analysemethoden beruhen auf der Fourier Transformation, bei der das **EEG-Signal** mit Sinuskurven unterschiedlicher Frequenzen auf Gemeinsamkeiten verglichen wird. Um das Skalarprodukt zwischen zwei Funktionen zu errechnen, müssen beide genau gleich lang sein. Mit einer Sinuskurve in der Länge eines kompletten Abschnittes des EEG-Signals, wäre man jedoch nicht in der Lage, zeitliche Dynamiken zu extrahieren. Das Ergebnis einer Konvolution mit einer konstanten Oszillation (Sinuskurve) ergibt nur die Dimensionen Frequenz, Phase und Energie, ohne zeitliche Abhängigkeit. Zudem ist eine konstante Sinuskurve in Abschnittlänge ungeeignet für die Analyse zeitlich nicht-stationärer Signale, da Signalfluktuationen über die Zeit das Ergebnis der Transformation abschwächen und verändern würden. Jedoch repräsentiert das EEG-Signal Hirnaktivität und unterliegt großen Fluktuationen, ist also zeitlich nicht stationär (Cohen 2014, S. 101–108).

Die genannten Probleme der Fourier Transformation werden bei der Kurzzeit-Fourier-Transformation (STFT) umgangen. Diese beruht auf der Annahme, dass EEG-Daten über wenigstens kurze Zeitperioden stationär sind, generell im Bereich von wenigen hundert Millisekunden (Florian und Pfurtscheller 1995). Anstatt die EEG-Abschnitte am Stück zu transformieren, werden sie bei dieser Methode in kurze Epochen geschnitten. Die kontinuierliche Transformation dieser Epochen in den Frequenzbereich ermöglicht eine zeitabhängige Darstellung der Frequenzdynamiken (Cohen 2014, S. 161). Durch den plötzlichen Datenabbruch am Anfang und Ende der Epochen entstehen sogenannte Edge-Artefakte, hochamplitudige Breitbandartefakte die hunderte Millisekunden zum Abklingen brauchen können (Cohen 2014, S. 66). Edge-Artefakte können durch allmähliche Amplitudendämpfung zu Beginn und Ende einer Epoche minimiert werden, was als "tapern" bezeichnet wird. Der Nachteil dabei ist jedoch, dass dadurch auch potenziell wichtiges EEG-Signal getapert wird. Durch die Erstellung zeitlich überlappender Epochen kann dieser Datenverlust gemildert werden. Je kürzer die Epochen, desto besser die zeitliche Auflösung, während längere Epochen eine bessere Frequenzauflösung und - präzision bedeuten, da mehr Oszillationszyklen in einer Epoche enthalten sind. Um den optimalen Kompromiss zu finden, kann die Epoche adaptiert werden an den zu extrahierenden Frequenzbereich, da hohe Frequenzen schneller oszillieren als langsame und somit in kürzerer Zeit mehr Zyklen erreichen (Cohen 2014, S. 161–165).

Hier erfolgte die Datentransformation mittels der Multitaper-Methode, die eine Erweiterung der Kurzzeit-Fourier-Transform darstellt (Mitra und Pesaran 1999; Thomson 1982). Dabei werden multiple Taper (die Amplitudendämpfung zu Beginn und Ende eines Zeitsegments) angewendet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Verschiedene Taper mit unterschiedlichen temporalen und somit spektralen Eigenschaften werden mit dem EEG-Signal einer Epoche elementweise multipliziert, wodurch verschieden getaperte Versionen derselben Epoche entstehen. Anschließend an die Transformation in den Frequenzbereich mittels Fourier-Transformation werden diese Versionen gemittelt, wodurch das Frequenz- und Energiespektrum geglättet wird. Abbildung 10 auf Seite 51 stellt dies veranschaulichend dar. Zugunsten von Signal wird dadurch Rauschen verringert, jedoch sinkt aufgrund der Mittelung auch die spektrale Auflösung der frequenzspezifischen Energie und Phase (Cohen 2014, S. 168-171). Deshalb eignet sich die Multitaper-Methode besonders bei geringen Datenmengen (zum Beispiel bei wenigen Stimulationen), da hier Rauschen mehr ins Gewicht fällt, sowie bei der Analyse hoher Frequenzbereiche. Durch die temporale Vielfalt der verschiedenen Taper sinkt die temporale Auflösung, was bei der Analyse geringer Frequenzbereiche nachteilig sein kann.



**Abbildung 10 – Veranschaulichung der Multitaper-Methode:** Eine Epoche (A) eines exemplarischen EEG-Signals wird mit multiplen Tapern (B) elementweise multipliziert, wodurch verschieden getaperte Versionen desselben Signals entstehen (C). Wie zu erkennen ist, wird durch diese Taper das Signal in unterschiedlichen Zeitregionen konzentriert. Nach Transformation in den Frequenzbereich mittels Fourier-Transformation (D) erfolgt eine Mittelung der verschiedenen Energiespektren (E). Im Kontrast zu der ebenfalls dargestellten STFT-Methode (untere Reihe) erhält man ein glatteres Energiespektrum, wobei sich die Methoden nur in der Art und Anzahl der Taper unterscheiden. Es ist zu beachten, dass die X-Achsen in den Spalten A-C Zeit zeigen, in D und E jedoch Frequenz (Cohen 2014).

Bei der Datentransformation in den Zeit-Frequenzbereich wurden als Taper sogenannte Slepian-Sequenzen verwendet: orthogonale Taper, die sich in ihrem Frequenzbereich gering unterscheiden (Slepian 1978). Somit können durch das Tapern der Epochen bestimmte Bereiche des Frequenzspektrums fokussiert werden (Cohen 2014, S. 170). Die Frequenzauflösung betrug 1 Hertz, bei einem Frequenzspektrum von 2 bis 150 Hertz. Die temporale Auflösung betrug 800 Millisekunden, bei einer Epochenlänge von 50 Millisekunden. Um stimulusinduzierte Effekte zu erkennen, wurde die relative Veränderung der Zeit-Frequenz spezifischen Energie der einzelnen Stimulusantworten zur Grundlinie errechnet (David et al. 2006). Die Grundlinie stellten die 500 Millisekunden vor Stimulusbeginn dar. Anschließend wurde durch die robuste Mittelungsfunktion von SPM12 für jeden Probanden stimulusspezifisch der Durchschnitt der Stimulusantworten errechnet. Danach wurden die gemittelten Antworten von 0 bis 2500 Millisekunden gekürzt, bezogen auf den Stimulationsbeginn.

## 2.4.4 Auswertung der EEG-Daten

Die Auswertung und statistische Analyse der EEG-Daten erfolgte ebenfalls mittels MatLab und SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Welcome Department for Imaging Neuroscience, London, UK, Version 12), einer Erweiterung des Rechenprogramms MatLab, mit jedoch eigener Oberfläche.

Aufgrund von Observation der gemittelten Stimulusantworten, sowie auf Basis von Literatur, wurden für die weitere Datenanalyse und Ergebnisdarstellung die Ableitungen der Elektroden Fz, Cz, Pz und Oz gewählt. Die vier Elektroden sind in genannter Reihenfolge von frontal bis okzipital auf dem Scheitel angeordnet (siehe Abbildung 7, Seite 41). Während für die Analyse olfaktorisch evozierter Potenziale häufig die Elektrode Fz gewählt wird, wird bei nozizeptiver Stimulation meist Cz oder Pz genutzt (de Tommaso et al. 2007, 2009; Grosser et al. 2000; Huart et al. 2012). Die Elektrode Oz befindet sich über dem visuellen Kortex, wo die größten visuell evozierten Effekte zu erwarten sind.

Von den Stimulationsbedingungen Rosenduft und Ammoniak wurde die Kontrollbedingung Luft subtrahiert, um den Effekt des Luftstoßes rechnerisch zu eliminieren. Anschließend wurden für den Haupteffekt der drei Bedingungen (Ammoniak > Luft, Rose > Luft und der visuelle Stimulus) Einstichproben-t-Tests über alle Probanden durchgeführt. Ein weiterer Zweistichproben-t-Test wurde errechnet. um eventuelle Kohortenunterschiede der verschiedenen Stimulationsbedingungen aufzudecken. Für diesen Zweck wurden die Zeit-Frequenz Darstellungen mit einem Gauß-Kernel geglättet, ein Frequenzfilter mit dem Verlauf einer gaußschen Glockenkurve. Im Frequenzbereich von zwei bis zwölf Herz betrug die Auflösung ein Hertz bei einer Kernelbreite von 500 ms, im Bereich 13 bis 100 Herz betrug die Auflösung drei Hertz, bei gleicher Breite. Als signifikant erachtete Effekte lagen unterhalb der konservativen Signifikanzschwelle von p=0.05, unter FWE-Korrektur (family wise error, Hochberg und Tamhane 1987) für multiple Vergleiche. Als nicht-signifikant erachtet wurden Effekte, die ohne FWE-Korrektur, jedoch mit FDR-Korrektur ("false discovery rate", Benjamini und Hochberg 1995), unterhalb einer Schwelle von p=0,005 lagen.

#### 2.4.4.1 Quellenlokalisation und Phasenkopplung

Quellenlokalisation (englisch: source localization) beschreibt die räumliche Projektion der oberflächlich abgeleiteten elektrischen Potentiale in den dreidimensionalen Raum des Gehirns, unter der Annahme, dass diese Signale fixen Ursprüngen entspringen.

Demnach erfolgt zuerst eine individuelle Modellierung des Raumes durch Anpassung der tatsächlichen Elektrodenpositionen an eine dreidimensionale Gittervorlage des Gehirns, was als Koregistrierung bezeichnet wird. Diese Kartierung ist essentiell, um interindividuelle Vergleiche zu ermöglichen. Es wird nun für jeden möglichen Dipol (oder Eckpunkt) auf der Gitterdarstellung des Kortex berechnet, welchen Effekt er auf die Sensoren (also Elektroden) haben würde. Das Ergebnis ist eine Matrix. Basierend auf dieser Matrix und den vorverarbeiteten EEG-Daten erfolgt nun die inverse Rekonstruktion: die Berechnung der wahrscheinlichsten Signalursprünge, -richtungen und -stärken die das topographische Aktivitätsmuster in Form des EEG-Signals verursacht haben (Cohen 2014, S. 250–254; Litvak et al. 2011).

Die dreidimensionale Darstellung der Quellen für den visuellen Haupteffekt wurde mittels MatLab rekonstruiert und analysiert (The MathWorks, Inc. 2012). Die Quellen der Signale wurden mittels "exact low resolution brain electromagnetic tomography" (eLORETA) bestimmt, eine Funktion die in die "MATLAB MEG & EEG - Toolbox of Hamburg" (METH) von Guido Nolte implementiert ist (<u>https://www.uke.de/dateien/institute/neurophysiologie-und-</u>

pathophysiologie/downloads/meg\_methods.zip). Dabei wurde die Energie des Kreuzfrequenzspektrums in einem 5003 Voxel großem Feld lokalisiert, welches das gesamte Großhirn abdeckte. Dazu diente das "MNI152", eine in eLORETA verwendete, standardisierte Gehirnvorlage des Montreal Neurological Institute, basierend auf MRT-Messungen der Gehirne von 152 Individuen (Mazziotta et al. 2001). Mittels eLORETA konstruierte Bilder repräsentieren die elektrische Aktivität in jedem Voxel des neuroanatomischen MNI-Raumes, als jeweilige Größe der geschätzten Stromdichte. Wie von Mahjoory et al. empfohlen, wurde die Konsistenz des Verfahrens mittels eines "linearly constrained minimum variance (LCMV-beamformers) dargestellt beamformer" (Mahjoory et al. 2017). "Beamforming" beschreibt das Verstärken von Signalen einer a piori bekannten Position, während aus anderen Richtungen kommende Signale inhibiert werden ("Linearly Constrained Minimum Variance Beamforming" 2009).

Alle Voxel, die eine Energiedifferenz zur Grundlinie zeigten, mussten zudem eine FDR-Korrektur für multiple Vergleiche bestehen, also in diesem Fall die Anzahl

54

aller Voxel. Der energiereichste Voxel des visuellen Haupteffektes wurde als Kern für eine "Multivariate Interaction Measure" (MIM) verwendet, bei welcher Kopplungsdifferenzen der Quelldaten zwischen Migränikern und Kontrollen analysiert wurden (Ewald et al. 2012). Diese Methode berechnet den imaginären Teil der Kohärenz frequenzspezifischer Kreuzsprektren, durch Summierung ihrer Eigenwerte als Maß ihrer Synchronität und somit fuktionellen Konnektivität. Sie ist Robust gegenüber Artefakten duch Volumenübertragung und unveränderlich gegenüber linearer und statischer Transformation. Mit den Ergebnissen der einzelnen Probenden jedes Voxels wurde ein multivariater Permutationstest durchgeführt, um Gruppenunterschiede festzustellen, da die MIM-Werte nicht normalverteilt sind. Ein Permutationstest ist ein nichtparametrischer Test zur Prüfung, ob zwei nicht verbundene Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen (Heiler und Weichselberger 1969). P-Werte wurden mittels "tmax-Methode" für multiple Vergleiche korrigiert (Blair und Karniski 1993; Groppe et al. 2011; Westfall und Young 1993), eine in MatLab implementierte Funktion von David Groppe (Version 1.1, https://de.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/ 54585-mult-comp-perm-t2).

#### 2.4.4.2 Ko-modulation mit Migräne-Biomarkern

Ergebnisse der Phasenkopplung, also der Mutlivariate Interaction Measure, wurden nicht-parametrisch mittels des Rangkorrelationskoeffizienten "Spearman's Rho" mit klinischen Charakteristika der Migräneprobanden auf einen möglichen Zusammenhang getestet (Kornbrot 2014): Kopfschmerzintensität, Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat und Anzahl der kopfschmerzfreien Tage zur letzten und nächsten Attacke (ausgehend vom Zeitpunkt der Messung). Zusammenhänge sind angegeben mit dem Korrelationskoeffizienten "r" und dem Wahrscheinlichkeitswert "p".

# 3 Ergebnisse

# 3.1 Klinische Charakteristika der Migräne- und Kontrollkohorte

In die endgültige Analyse konnten insgesamt 30 weibliche Migränepatienten, sowie 30 weibliche Kontrollprobanden eingeschlossen werden, wobei jedem Migränepatienten nach Möglichkeit ein altersentsprechender Kontrollproband zugeteilt wurde. Alle Probanden waren volljährig. Der Altersmittelwert der Migränekohorte betrug 27,3 Jahre, bei einer Standartabweichung (SD) von ± 6,6 Jahren. Bei der Kontrollkohorte betrug der Mittelwert 27.8 ± 7,98 Jahre. Alle Probanden rechtshändig. Drei von ihnen litten waren an einer Schilddrüsenunterfunktion, adäquat behandelt mittels Schilddrüsenhormonen. Anamnestisch bestanden außer Migräne keine weiteren internistischen, psychiatrischen und/oder neurologischen Erkrankungen.

Aufgrund des PHQ-Fragebogens, Screeninginstrument für psychische Erkrankungen, ergab sich bei drei Probanden der Migränekohorte der Verdacht auf das Bestehen eines somatoformen Syndroms. Bei einer dieser drei Probanden, sowie einer weiteren, ergab sich der Verdacht auf eine leichte Form der Depression, jedoch nicht auf die schwere Verlaufsform "Major Depression".

Zur Erfassung des Schweregrades einer eventuellen Depression diente die Erhebung des BDI. In der Migränekohorte betrug der Mittelwert 4,1, im Vergleich zu 1,8 Punkten in der Kontrollkohorte. Der Wertebereich reicht von 0 bis 63 1 Punkten. wobei der Bereich von bis 10 Punkten als normale Stimmungsschwankungen, von 11 bis 16 als milde Stimmungsstörung und von 17 bis 20 als Grenzbereich zur klinischen Depression erachtet wird. Die zwei depressionsverdächtigen Probanden der Migränekohorte erreichten mit 19 und 13 Punkten einen Wert über 10, in der Kontrollkohorte betrug der höchste Wert 9.

17 der 30 episodischen Migräneprobanden litten an Migräne ohne Aura, 13 an Migräne mit Aura. Im Schnitt hatten sie an  $4,23 \pm 2,69$  Tagen pro Monat Kopfschmerzen, bei durchschnittlich  $2,76 \pm 2,02$  Attacken pro Monat. Durchschnittlich lagen zwischen der letzten Attacke und der Messung  $15,32 \pm 11,33$  Tage, der geringste Abstand betrug über drei Tage. Die Folgeattacke fand durchschnittlich  $16,29 \pm 17,01$  Tage nach der Messung statt, im Falle von zwei

Probanden bereits zwischen 48 und 72 Stunden danach. Neun der Probanden litten seit dem Kindesalter (< 12 Jahre) an Migräne, zehn seit dem Alter von 12 bis 17 und sieben Patienten waren bei Erkrankungsbeginn bereits volljährig. Die übrigen vier Probanden konnten keine Aussage zum Krankheitsbeginn treffen. Zum Messzeitpunkt waren alle Migräneprobanden schmerzfrei. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass mindestens 72 Stunden Abstand zur letzten Attacke bestanden und innerhalb von 24 Stunden vorher keine Einnahme von Mittels Schmerzmedikamenten bestand. des MIDAS-Fragebogens zur Quantifizierung der Migränebeeinträchtigung erfolgte eine Einteilung der Probanden nach Graden: Grad 1 = keine bis wenig Beeinträchtigung, Grad 2 = geringe Beeinträchtigung, Grad 3 = mäßige Beeinträchtigung und Grad 4 = schwere Beeinträchtigung. Mittels einer Liste wurde das Vorhandensein unspezifischer, möglicherweise prodromaler Symptome wie Müdiakeit. Konzentrationsstörung, Nackenverspannung und viele weitere geprüft. Die Hälfte Migräneprobanden bejahte das Vorhandensein eines oder mehrerer der Symptome. Exzessives Gähnen, was laut Studienlage den höchsten prädiktiven Wert für das Auftreten einer Attacke haben soll, wurde jedoch nur einmal angegeben (N. J. Giffin et al. 2003). Kein Proband gab an das Gefühl zu haben, innerhalb der nächsten 24 Stunden eine Migräneattacke erleiden zu müssen. Die Charakteristika der Probanden lassen sich der Tabelle 3 auf Seite 57 entnehmen.

Tabelle 3 – Charakteristika der Migräne und Kontrollkohorte					
	Migränekohorte	Kontrollkohorte			
Anzahl an Probanden	30 (weiblich)	30 (weiblich)			
Alter in Jahren (Mittel ± SD [Min., Max.])	27,2 ± 6,6 [20, 45]	27.8 ± 8 [19, 52]			
BDI (Mittel ± SD [Min., Max.])	4,1 ± 4,3 [0,19]	1,9 ± 2,4 [0, 9]			
Mit Aura, ohne Aura	12, 18				
Kopfschmerztage/Monat (Mittel ± SD [Min., Max.])	4,3 ± 2,7 [1, 12]				
Tage zur letzten Attacke (Mittel ± SD [Min., Max.])	15,7 ± 11,3 [3, 55]				
Tage zur nächsten Attacke (Mittel ± SD [Min., Max.])	16,1 ± 16,9 [2, 71]				
Attacken/Monat (Mittel ± SD [Min., Max.])	2,8 ± 2,05 [1, 8]				
Erkrankungsbeginn (≤11, 12-17, ≥18 Jahre)	9, 11, 6				
MIDAS (Grad 1, Grad 2, Grad 3, Grad 4)	4, 9, 8, 9				
Prodromalsymptome (Anzahl der Probanden)	16				
Attackenbeginn (plötzlich, schleichend, beides)	11, 15, 4				
Attackendauer (<12h, 12-24h, 24-72h, >72h)	5, 12, 13, 0				
Verschlimmerung bei Aktivität	29				
Triggerfaktoren	21				
Lichtempfindlichkeit	30				
Lärmempfindlichkeit	26				
Geruchempfindlichkeit	12				
Nausea ± Erbrechen	28				
Schwindel	10				
Schmerzintensität 1-10 (Mittel ± SD [Min., Max.])	6,9 ± 1,5 [4, 9]				
Akuttherapie (keine, NSAR, Triptane, beides)	2, 21, 4, 3				

#### 3.2 Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten bestehen aus den Bewertungen der Stimuli durch die Probanden. Jeder der vier Stimuli wurde in Intensität und Unangenehmheit bewertet, also insgesamt acht verschiedene Bewertungskategorien. Jede dieser Kategorien wurde mittels des K-S-Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung der Werte getestet. Die Bewertungen zur Unangenehmheit der visuellen, olfaktorischen und Kontrollstimuli waren signifikant nicht normalverteilt: bei einem Freiheitsgrad (df) von 60, betrugen die p-Werte unter 0.05 (Tabelle 4, Seite 58).

Da die Annahme einer Normalverteilung mit signifikanter Wahrscheinlichkeit bei diesen drei Kategorien abgelehnt werden konnte, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung gewählt, ob sich die beiden Kohorten in ihren Stimulusbewertungen unterscheiden. Dabei wurde für jede Bewertungskategorie getestet, zu welcher Wahrscheinlichkeit die Werteverteilungen in den Kohorten identisch sind (Nullhypothese). Diese Nullhypothese konnte mit statistisch Wahrscheinlichkeit in signifikanter (p<0.05) den Bewertungskategorien Unangenehmheit von Rosenduft (p=0,022), Luft (p=0,026) und des visuellen Stimulus (p=0,002) abgelehnt werden. Dabei bewerteten im Vergleich zu Kontrollprobanden Migräniker die drei Modalitäten als unangenehmer (Tabelle 4, Seite 59). Dieser Trend ließ sich auch bei der Intensitätsbewertung des visuellen Stimulus beobachten, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen (p=0.066). Eine Visualisierung der Datenverteilung der einzelnen Bewertungskategorien erfolgte mittels Boxplot-Diagrammen, wobei in jeder Kategorie die Daten der Migränekohorte neben der Kontrollkohorte abgebildet sind, um einen direkten visuellen Vergleich zu ermöglichen (Abbildung 11 und 12, Seite 59 und 60). Statistisch signifikante Kohortenunterschiede (p<0.05) sind durch Sterne gekennzeichnet.

	Schmerz NH3	Intensität Rose	Intensität Luft	Intensität Visuell	Unangenehm NH3	Unangenehm Rose	Unangenehm Luft	Unangenehm Visuell
K-S-Test auf Normalverteilung (Signifikanz)	0,200	0,200	0,200	0,070	0,200	0,019	0,021	0,001
Mann-Whitney-U- Homogenitätstest bei unabhängigen Stichproben (Signifikanz)	0,340	0,918	0,657	0,066	0,506	0,022	0,026	0,002

Tabelle 4 – Ergebnisse des K-S- und Mann-Whitney-U-Tests:

Mittels des K-S-Tests wird auf die Normalverteilung einer Stichprobe getestet. Statistisch signifikante und somit nicht-normalverteilte Werte sind blau hinterlegt. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wird geprüft, zu welcher Wahrscheinlichkeit die Verteilung zweier Stichproben dieselbe ist. Die gelb hinterlegten Felder zeigen, bei welchen Bewertungskategorien ein statistisch signifikanter Unterschied der Werteverteilung besteht.



#### Stimuli

**Abbildung 11 – Darstellung der Verhaltensdaten mittels Boxplot-Diagramm:** Vergleich der Stimulusbewertungen zwischen Migräneprobanden (dunkleres Grau) und Kontrollprobanden (helleres Grau). Auf der X-Achse sind die unterschiedlichen Stimulusbewertungen dargestellt: Von links nach rechts sind dies die Schmerzhaftigkeit von Ammoniak (*Schmerz NH3*), sowie die Intensität von Rosenduft (*Intensität Rose*), Luft (*Intensität Luft*) und des visuellen Stimulus (*Intensität Visuell*). Die Y-Achse repräsentiert die VAS von 0 bis 100. Die Längen der Boxen entsprechen dem Bereich, in dem die mittleren 50% der Daten liegen, was als Interquartilabstand (IQR) bezeichnet wird. Der horizontale Strich zeigt den jeweiligen Median. Die gestrichelten Linien beschreiben die Verteilung der restlichen Daten, wobei diese maximal die anderthalbfache Länge des IQR betragen. Ausreißer in den Daten werden durch ein Plus dargestellt.



**Abbildung 12 – Darstellung der Verhaltensdaten mittels Boxplot-Diagramm**: Vergleich der Stimulusbewertungen zwischen Migräneprobanden (dunkleres Grau) und Kontrollprobanden (helleres Grau). Auf der X-Achse sind die unterschiedlichen Stimulusbewertungen dargestellt: Von links nach rechts sind dies die Bewertungen zur Unangenehmheit von Ammoniak (Unangenehm *NH3*), Rosenduft (*Unangenehm Rose*), Luft (*Unangenehm Luft*) und dem visuellen Stimulus (*Unangenehm Visuell*). Die Y-Achse repräsentiert die VAS von 0 bis 100. Die Längen der Boxen entsprechen dem Bereich, in dem die mittleren 50% der Daten liegen (IQR). Der horizontale Strich zeigt den jeweiligen Median. Die gestrichelten Linien beschreiben die Verteilung der restlichen Daten, wobei diese maximal die anderthalbfache Länge des IQR betragen. Ausreißer in den Daten werden durch ein Plus dargestellt. Signifikante Kohortenunterschiede sind durch Sterne indiziert (p<0.05).

### 3.3 Ergebnisse der EEG-Analyse

Nachfolgend werden die elektroenzephalografischen Ergebnisse dargestellt. Abbildung 13 zeigt die Korrelationen der einzelnen Elektrodenableitungen (Abbildung 13, Seite 61).

Anschließend werden die weiteren Analyseergebnisse gezeigt, nach Vorverarbeitung und Transformation der Daten in den Zeit-Frequenz Bereich. Diese sind in Haupteffekte und Gruppenunterschiede unterteilt: Die Haupteffekte stellen die kohortenübergreifend gemittelten evozierten Signalantworten aller 60 Probanden dar, während bei den Gruppenunterschieden die Signalantworten der Migräne- und Kontrollkohorte getrennt gemittelt und anschließend verglichen wurden.



**Abbildung 13 – Korrelationen der Elektrodenableitungen:** Auf der X- und Y-Achse sind die 64 verschiedenen Elektroden aufgezeichnet. Die Farbskala reicht von 1 (maximal positive Korrelation) bis -1 (maximal negative Korrelation). An der diagonalen blauen Linie ist zu erkennen, dass jede Elektrode maximal mit sich selber korrelierte. An den breiteren grünen Streifen im oberen und linken Bildrand sieht man, dass das Signal der EOG-Elektroden (VEOG 1 und 2, sowie HEOG 1 und 2) nicht mit dem der übrigen korrelierte.

#### 3.3.1 Haupteffekte der Zeit-Frequenz Analyse

Wie in den Zeit-Frequenz Grafiken zu sehen, wurden im Gegensatz zur olfaktorischen durch visuelle und nozizeptive Stimulation zahlreiche Effekte evoziert. Alle Haupteffekte liegen unterhalb der konservativen Signifikanzschwelle von p=0.05, FWE-korrigiert. Um die grafische Darstellung zu erleichtern und zu veranschaulichen, wurden die Effekte unterteilt in oberhalb und unterhalb 30 Hertz (Abbildung 14, S. 64 und Abbildung 15, S. 65). In nachfolgender Tabelle 5 auf Seite 63 sind alle signifikanten Haupteffekte aufgelistet, sowie weitere Informationen über die einzelnen Effekte: Elektrodenposition, Zu- oder Abnahme der Energie (im Verhältnis zur Grundlinie), Frequenzband, Frequenzbereich, Epoche, und maximaler T-Wert des jeweiligen Effekts.

Visuelle Stimulation: Der signifikanteste und zudem in allen vier Ableitungen sichtbare visuelle Effekt war eine Aktivierung im Thetaband von 100 bis circa 500 Herz, gefolgt von einer Energieabnahme. Im Alpha-, Beta- und Gammabereich kam es visuell ebenfalls Energieabnahmen zu beobachten. Weiterhin ist okzipital in der Frequenz des visuellen Stimulus von acht Hertz eine bandförmigen Aktivierung zu sehen.

Nozizeptive Stimulation: Mit einer Latenz von circa 500 Millisekunden nach Stimulusbeginn kam es vor allem im Gammabereich zu einer großflächigen und im Thetabereich zu einer lokalen Aktivierung, teilweise auch im Alpha- und Betabereich. Dies ist bei allen Elektroden sichtbar, jedoch bei Pz etwas weniger deutlich. Dort war die einzige Energieabnahme nach nozizeptiver Stimulation zu beobachten, eine Deaktivierung im Alphaband nach circa 1500 Millisekunden. Die Details der Haupteffekte sind der Tabelle 5 auf Seite 63 zu entnehmen.

Elektroden-	Energie Zu-/	Frequenz-	Frequenz-	Epoche	T-Wert		
position	abnahme (+/-)	band	bereich [Hz]	[ms]	(Maximum)		
Visuelle Haupteffekte – FWE korrigiert, p<0,05							
Fz	+	Delta/Theta	2-8	100-700	12.95		
	-	Alpha/Beta	9-16	350-2000	8.73		
	-	Delta/Theta	2-7	900-2000	7.66		
	-	Beta	20-25	100-2000	5.05		
	-	hohes Gamma	73-85	850-2000	4.42		
	+	Delta/Theta	2-7	100-500	13.39		
	-	Delta/Theta	2-7	700-2000	10.13		
<u> </u>	-	Alpha/Beta	9-15	200-2000	8.61		
02	-	Beta	17-24	100-2000	6.47		
	-	Gamma	47-59	800-2000	4.67		
	-	hohes Gamma	73-82	1200-2000	4.66		
	+	Delta/Theta	2-8	100-600	10.02		
Pz	-	Delta/Theta	2-7	700-2000	10.37		
	-	Alpha/Beta	9-15	300-2000	8.95		
	-	hohes Gamma	90-100	650-1800	5.00		
	+	Delta/Theta	2-9	100-500	12.48		
	+	Flicker	8	100-2000	5.56		
Oz	-	Alpha	10-13	200-2000	10.65		
	-	Delta/Theta	2-6	700-2000	8.13		
	-	Gamma	95-96	900-1200	3.79		
Nozizeptive Hauptffekte – FWE korrigiert, p<0,05							
	+	Gamma	30-100	100-2000	7.48		
Fz	+	Delta/Theta	2-5	250-2000	6.39		
	+	Beta	13-18	300-1800	4.41		
Cz	+	Delta/Theta	2-6	100-2000	9.46		
	+	Gamma	37-100	100-2000	8.72		
	+	Alpha	9	100-400	3.69		
Pz	+	hohes Gamma	57-100	300-2000	6.32		
	+	Theta	3-6	350-1150	5.58		
	+	Gamma	33-43	100-2000	4.58		
	-	Alpha	9-10	1450-2000	3.75		
	+	Gamma	28-100	100-2000	8.59		
Oz	+	Delta/Theta	2-5	100-1800	7.97		
	+	Beta	13-23	750-2000	4.40		

#### Tabelle 5 – Haupteffekte im Zeit-Frequenz Bereich



**Abbildung 14 – Haupteffekte im Frequenzbereich 30 bis 150 Hertz:** Zeit-Frequenz Darstellung der gemittelten Stimulusantworten aller Probanden, abgleitet über die Elektroden Fz, Cz, Pz und Oz (Reihen), nach visueller, nozizeptiver und olfaktorischer Stimulation (Spalten). Im Falle der Ammoniak- und Rosenstimulation ist die Differenz zum Kontrollstimulus (Luft) abgebildet. In zeitlicher Abhängigkeit sieht man die frequenzspezifische Energieänderung, relativ zur Grundlinie. Diese ist farbig dargestellt und reicht von 3 dB (Erhöhung) bis -3 dB (Erniedrigung). Die schwarzen Kästchen grenzen die Bereiche **oberhalb 30 Hz** ein, in denen die Energie sich signifikant von der Grundlinie unterscheidet, bei einer Schwelle von p<0.05, FWE korrigiert. Auf Signifikanz getestet wurde hierbei von 2 bis 100 Hz, ab 100 bis 2000 ms nach Stimulusbeginn.



**Abbildung 15 – Haupteffekte im Frequenzbereich 2 bis 30 Hertz:** Zeit-Frequenz Darstellung der gemittelten Stimulusantworten aller Probanden, abgleitet über die Elektroden Fz, Cz, Pz und Oz (Reihen), nach visueller, nozizeptiver und olfaktorischer Stimulation (Spalten). Im Falle der Ammoniak- und Rosenstimulation ist die Differenz zum Kontrollstimulus (Luft) abgebildet. In zeitlicher Abhängigkeit sieht man die frequenzspezifische Energieänderung, relativ zur Grundlinie. Diese ist farbig dargestellt und reicht von 3 dB (Erhöhung) bis -3 dB (Erniedrigung). Die schwarzen Kästchen grenzen die Bereiche **unterhalb 30 Hz** ein, in denen die Energie sich signifikant von der Grundlinie unterscheidet, bei einer Schwelle von p<0.05, FWE korrigiert. Auf Signifikanz getestet wurde hierbei von 2 bis 100 Hz, ab 100 bis 2000 ms nach Stimulusbeginn.

## 3.3.2 Kohortenunterschiede der Zeit-Frequenz Analyse

Vergleicht man die Stimulusantworten der Migräne- und Kontrollkohorte, besteht bei einer Signifikanzschwelle von p<0,05 unter FWE-Korrektur nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten: Bei Migräneprobanden bestand in der Ableitung Oz nach visueller Stimulation in der acht Hertz Stimulationsfrequenz eine größere Aktivierung, als bei der Kontrollkohorte.

Mit FDR-Korrektur und bei einem p-Wert kleiner als 0,005 machten sich jedoch weitere Effekte bemerkbar ("false discovery rate", Benjamini und Hochberg 1995). Bei Migränikern kam es nach visueller Stimulation in der Oz-Ableitung zu größeren Aktivierungen im hohen Gamma- und Betabereich. Nach nozizeptiver Stimulation waren in der Migränekohorte geringere Aktivierungen zu bemerken: In der Ableitung Oz kam es im niedrigen Gammabereich zu einem deutlich sichtbaren bandförmigen, sowie zu einem kleineren stimulusnahen Unterschied im Alphaband. In der Ableitung Cz bestanden im Theta- und ebenfalls im niedrigen Gammabereich Unterschiede. Tabelle 6 auf Seite 66 enthält eine detaillierte Auflistung der Kohortenunterschiede.

Elektroden- position	Vergleich (Migräne=M, Kontrolle =K)	Frequenz- Band	Frequenz- bereich [Hz]	Epoche [ms]	T-Wert (Maximum)	
Visuelle Effekte – FWE-Korrigiert, p<0,05						
Oz	K <m< td=""><td>Stimulations- frequenz</td><td>8</td><td>1200- 2000</td><td>3.17</td></m<>	Stimulations- frequenz	8	1200- 2000	3.17	
Visuelle Effekte – FDR-Korrigiert, p<0,005						
Fz	K <m< td=""><td>Stimulations- frequenz</td><td>8</td><td>100-650</td><td>2.89</td></m<>	Stimulations- frequenz	8	100-650	2.89	
Oz	K <m< td=""><td>hohes Gamma</td><td>94-98</td><td>100-800</td><td>2.99</td></m<>	hohes Gamma	94-98	100-800	2.99	
	K <m< td=""><td>Beta</td><td>18-20</td><td>200-1500</td><td>2.67</td></m<>	Beta	18-20	200-1500	2.67	
Nozizeptive Effekte – FDR-Korrigiert, p<0,005						
Cz	K>M	Delta/Theta	2-4	100-700	2.88	
	K>M	Gamma	52-54	650-800	2.74	
Oz	K>M	Gamma	40-48	100-2000	3.07	
	K>M	Alpha	8-11	100-600	2.99	

Tabelle 6 – Kohortenunterschiede im Zeit-Frequenz Bereich



**Abbildung 16 – Gruppenunterschiede im Zeit-Frequenzbereich 30 bis 150 Hertz:** Zeit-Frequenz Darstellung der gemittelten Stimulusantworten der Kontrollkohorte minus Migränekohorte. In zeitlicher Abhängigkeit sieht man die frequenzspezifische Energieänderung, relativ zur Grundlinie. Diese ist farbig dargestellt und reicht von 3 dB (Erhöhung) bis -3 dB (Erniedrigung). Die durchgezogenen schwarzen Kästchen grenzen die Bereiche ein, in denen die Energie sich signifikant unterscheidet, bei einer Signifikanzschwelle von p<0.05, FWE korrigiert. Die gepunkteten Kästchen zeigen die FDR-korrigierten Unterschiede, bei einer Schwelle von p<0.005



**Abbildung 17 – Gruppenunterschiede im Frequenzbereich 2 bis 30 Hertz:** Zeit-Frequenz Darstellung der gemittelten Stimulusantworten der Kontrollkohorte minus Migränekohorte. In zeitlicher Abhängigkeit sieht man die frequenzspezifische Energieänderung, relativ zur Grundlinie. Diese ist farbig dargestellt und reicht von 3 dB (Erhöhung) bis -3 dB (Erniedrigung). Die durchgezogenen schwarzen Kästchen grenzen die Bereiche ein, in denen die Energie sich signifikant unterscheidet, bei einer Signifikanzschwelle von p<0.05, FWE korrigiert. Die gepunkteten Kästchen zeigen die FDR-korrigierten Unterschiede, bei einer Schwelle von p<0.005.

## 3.3.3 Ergebnisse der Quellenlokalisation und

# Phasenkopplung

Mittels der Quellenlokalisationsmethode eLORETA zeigte der Haupteffekt der SSVEP die größte Energie im Cuneus (Koordinaten 0, -83, 8 [xyz/mm] im MNI-Raum), siehe Abbildung 17 auf Seite 70. Dieser ist lokalisiert im Okzipitallappen und wird funktionell der primären und sekundären Sehrinde zugeordnet (Swienton und Thomas 2014).

Erwartungsweise konnte mittels der LCVM-beamformer Methode ebenfalls der Cuneus als Quelle geortet werden, jedoch mit einer leicht niedrigeren Energie als bei der eLORETA Methode (siehe Abbildung 18, S. 70). Die Analyse auf Kopplungsdifferenzen von SSVEP zwischen Migränikern und Kontrollen offenbarte bei Migränikern eine signifikant (korrigiert für multiple Vergleiche) erhöhte Kopplung des visuellen Kortex (Cuneus) mit zwei Clustern im linken Temporalpol, mit den Koordinaten [-68, -8 -23] und [-60, -8, -23] (xyz, mm im MNI-Raum, p=0.0404 und p=0.0344, korrigiert für multiple Vergleiche). Durch visuelle Überprüfung bei niedrigerer statistischer Schwelle ließ sich bei Migränikern eine gesteigerte Kopplung von zwei weiteren Clustern aufdecken, dem linken ACC (Koordinaten des Spitzenvoxel: [-8, 38, 30]) und dem rechten prämotorischen Kortex (PMC, Koordinaten des Cluster grafisch dargestellt.


Abbildung 17 – Ergebnisse der Quellenlokalisation und Kopplung bei visueller Stimulation: Die obere Grafik zeigt die Quellenlokalisation des FDR-korrigierten (p<0.05) Haupteffektes nach visueller Stimulation (in logarithmischer Transformation der Energie (P) relativ zur Basisenergie (Pbase)). Unten dargestellt ist die bei Migränikern erhöhte Kopplung zum prämotorischen Kortex (PMC), anterioren cingulären Kortex (ACC) und Temporalpol (TP), errechnet mittels Multivariate Interaction Measure (MIM). Dabei dient der Spitzenvoxel des Haupteffektes (blauer Punkt) als Kern für die Phase (negative dekadische logarithmische Transformation unkorrigierter P-Werte kleiner als 0.01). Sagittale Schichten sind dargestellt für 4 x-Koordinaten im MNI-Raum.



**Abbildung 18 – Quellenlokalisation mittels LCVM-beamformer:** Quellenlokalisation des FDRkorrigierten Haupteffektes nach visueller Stimulation (in logarithmischer Transformation der Energie (P) relativ zur Basisenergie (Pbase)), mittels LCVM-beamformer.

## 3.3.4 Ergebnisse der Ko-Modulation mit Migräne-Biomarkern

Die MIM-Analyse zwischen Cuneus und den zwei zuvor erwähnten signifikanten Clustern im linken Temporalpol (r=0.340, p=0.071 und r=0.370, p=0.048, r=Korrelationskoeffizient), sowie zwischen Cuneus und ACC (r=0,467, p=0.011), zeigte eine positive Korrelation mit der Anzahl an kopfschmerzfreien Tagen vor der Messung (siehe Abbildung 19, Seite 74). Dies bedeutet, dass die Kopplung zwischen diesen Arealen stärker war, je länger die letzte Attacke entfernt war.

Weiterhin korrelierte die MIM zwischen Cuneus und ACC negativ mit der Schmerzintensität der Migräneattacken (r=-0.324, p=0.081). Somit war die Kopplung zwischen Cuneus und ACC verstärkt bei schwerer betroffenen Migränikern (im Bezug auf die Schmerzintensität).



**Abbildung 19 – Komodulation mit Migräne-Biomarkern:** Dargestellt wird die signifikante Korrelation (Spearman's Rho) kopfschmerzfreier Tage seit der letzten Migräneattacke mit der Kopplungsstärke zwischen Cuneus und den beiden Lokalisationen im Temporalpol (TP 1 und TP 2, obere und mittlere Graphik), sowie dem ACC (untere Graphik).

## 4. Diskussion

Migräne ist eine sehr heterogene, facettenreiche und dadurch komplexe Kopfschmerzerkrankung, was sie zum Gegenstand umfangreicher Forschungen macht. Diese Studie widmete sich möglichen elektroenzephalografischen Unterschieden von Migränepatienten und gesunden Kontrollen nach trigeminonozizeptiver, visueller und olfaktorischer Stimulation, analysiert mittels moderner Methoden. Dabei wurde etabliertes ein trigemino-nozizeptives Stimulationsverfahren genutzt, um Einblicke in zentrale Schmerzverarbeitungsmechanismen zu erhalten.

## 4.1 Interpretation der Verhaltensdaten

Wie bereits erwähnt. bezeichnet Begriff Verhaltensdaten der die Stimulusbewertung durch die Probanden in den Kategorien Stimulusintensität und -unangenehmheit, wobei im Falle der Ammoniakstimulation nach Schmerzintensität gefragt wurde.

Erhöhte Lichtempfindlichkeit in der Migräneattacke stellt ein Hauptmerkmal der Erkrankung dar, weshalb diese auch Bestandteil der Diagnosekriterien ist (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Jedoch scheinen Migräniker laut Studienlage sogar interiktal eine verminderte Toleranz und erhöhte Sensibilität gegenüber visueller Stimulation durch grelles Licht aufzuweisen (Vanagaite et al. 1997). Diese Beobachtung unterstützen die Verhaltensdaten dieser interiktalen Migränestudie: Im Vergleich zur Kontrollkohorte, wurden die visuellen Stimuli von der Migränekohorte als signifikant unangenehmer bewertet (p=0.002). Auch die Bewertung in Intensität zeigte diese Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Vermutlich wäre dies bei einer größeren Studienpopulation der Fall gewesen.

Auch der Stimulus Rosenduft wurde von Migränikern als signifikant unangenehmer bewertet (p=0,022), was sich ebenfalls gut mit der Literatur vereinbaren lässt. Osmophobie ist wie Licht- und Lärmempfindlichkeit ein häufiges Begleitsymptom von Migräne, in einer Studie mit über 800 Patienten lag ihre Häufigkeit bei circa 40 Prozent (Zanchin et al. 2007). Gemäß dessen berichteten hier 12 der 31 Migräneprobanden, also circa 39 Prozent, attackenbegleitend an Osmophobie zu leiden. Olfaktorische Stimuli können außerdem als Auslöser von

Migräneattacken fungieren. Zudem wird von olfaktorischen Halluzinationen als Bestandteil von Auren berichtet (Hirsch 1992; Zanchin et al. 2007). Ob eine kausale pathophysiologische Verbindung zwischen dem olfaktorischen System Migräne besteht, oder ob die Osmophobie und nur Ausdruck einer Überempfindlichkeit auf bestimmte sensible Reize bei Migräne darstellt, ist unklar. Für letzteres spricht, dass der Kontrollstimulus Luft ebenfalls als signifikant unangenehmer (p=0,026) bewertet wurde. Diese Beobachtung impliziert, dass bei Migränikern eine erhöhte Empfindlichkeit des sensiblen Systems auf Sinnesreize verschiedener Qualität vorliegt. Tatsächlich wird bei Migräne eine interiktal veränderte Verarbeitung sensibler Reize vermutet, im Sinne von verminderter Habituation und Hypersensibilität, die sich iktal normalisiert (de Tommaso et al. 2014; Peter J. Goadsby et al. 2017; Harriott und Schwedt 2014; Magis et al. 2013). Der von Migränikern als unangenehmer bewertete Kontrollstimulus unterstreicht diese These, da auch der reine Luftstrom einen spürbaren sensiblen Reiz darstellt und alle Messungen interiktal stattfanden. Da die Unterschiede relativ gering sind besteht jedoch vermutlich keine klinische Relevanz.

Es stellt sich jedoch die Frage, warum wider Erwarten in der Bewertung des Schmerzreizes kein signifikanter Unterschied bestand. Dass dies nicht der Fall war, lässt sich vermutlich durch einen Sättigungseffekt begründen, da intranasales Ammoniak einen relativ starken, überschwelligen Schmerzreiz darstellt. Der Schmerz ist wahrscheinlich zu kräftig, als dass sich Warnehmungsunterschiede bemerkbar machen können. Zur Veranschaulichung: Die durchschnittliche Bewertung der Unangenehmheit von Ammoniak betrug 24,5, auf einer Skala von -50 bis 50, während sie im Falle des Kontrollstimulus nur -2 betrug.

### 4.2 Interpretation der EEG-Daten

Während bei visueller und nozizeptiver Stimulation einige Effekte ausgelöst wurden, die in den Zeit-Frequenz Darstellungen zu sehen sind, war dies nicht der Fall bei olfaktorischer Stimulation. Vermutlich ist Rosenduft in der genutzten Intensität (Konzentration in der zugeführten Luft) als Stimulus nicht ausreichend, obwohl er gut perzeptiert wird. Um die Effekte des Luftstoßes auszuschließen, wurde der Kontrollstimulus von den Stimuli Ammoniak und Rosenduft subtrahiert. Es ist anzunehmen, dass der Effekt des Rosendufts entweder zu klein war, oder sich nicht stark genug von dem Luftstoß abgrenzen ließ, um statistische Signifikanz zu erreichen. Möglich wäre auch, dass die gesuchten Frequenzbandreaktionen in basisnahen Hirnbereichen (limbisches System) stattfnden und daher vom EEG nicht ausreichend erfasst werden können.

### 4.2.1 Visuelle Stimulation

Am deutlichsten ließen sich visuell evozierte Effekte in der okzipitalen Elektrodenableitung Oz erkennen, da diese direkt über dem visuellen Kortex liegt. Deshalb werden die visuellen Effekte hauptsächlich anhand dieser Ableitung interpretiert.

#### 4.2.1.1 Haupteffekte

Etwa hundert Millisekunden nach Einsetzten des visuellen Stimulus kommt es zu einer signifikanten Aktivierung im Delta- und Thetaband bis 7 Hertz. Dieser Effekt stellt das Pendant des klassischen visuell evozierten Potential (VEP) dar (Ciganek 1961; Spehlmann 1965). VEP bestehen typischerweise aus mehreren Komponenten, die prominenteste stellt eine positive Welle 100 Millisekunden nach Stimulationsbeginn dar, was ihr den Namen "P100" verliehen hat ("Visually Evoked Potentials by Donnell J. Creel – Webvision" o. J.). Auf das VEP folgt eine lange Deaktivierung im selben Frequenzbereich, während auch im Alphaband eine simultane Deaktivierung stattfindet.

Zwischen diesen beiden Deaktivierungen erkennt man eine Aktivierung bei 8 Hertz, derselben Frequenz, in welcher die visuelle Stimulation erfolgt. (Die checkerboard Stimulation erfolgte acht Mal pro Sekunde und löst dadurch ein SSVEP aus). Dies wird als "photic driving" oder photischer Antrieb bezeichnet (Walter und Walter 1949): Der Begriff beschreibt die Tendenz kortikaler Neurone, unter repetitiver visueller Stimulation in der Stimulationsfrequenz zu "feuern", also ihre Aktivität mit dem visuellen Stimulus zu synchronisieren. Im EEG macht sich dieses Phänomen durch Oszillationen in Stimulationsfrequenz bemerkbar, vor allem über okzipitalen Arealen. In der Oz-Ableitung lässt sich erkennen, dass bei 16 Hertz ebenfalls eine Aktivierung stattfindet (Signifikanz: p<0,001 FDRkorrigiert). Dies ist eine Komponente des SSVEP und wird als erste harmonische Antwort bezeichnet (Regan 1989; Silberstein et al. 1990). Harmonische Antworten stellen ein Vielfaches der ursprünglichen Frequenz dar, bei einem 8 Hertz Effekt liegt die erste harmonische Antwort also bei 16 Hertz, die zweite bei 32, etc. Wie bereits erwähnt, ist während der Synchronisation bei acht Hertz auch eine Aktivitätsabnahme, beziehungsweise Desynchronisation im Alphaband zu beobachten. Dies ist im Grunde eine Variation des Alpha-Blockierungseffekts nach Berger. Statt durch das Öffnen der Augen wird der Alpharhythmus durch den visuellen Stimulus blockiert, es kommt zu einer Alpha-Desynchronisation. Beschrieben wurde dies ebenfalls von Birca et al.: gesunde Probanden wurden mittels eines Stroboskops in unterschiedlichen Frequenzen visuell stimuliert, was eine Unterdrückung des Alpharhythmus zur Folge hatte (Birca et al., 2006).

#### 4.2.1.2 Kohortenunterschiede

Der einzige Unterschied zwischen Migräne- und Kontrollkohorte, der die FWEkorrigierte Signifikanzschwelle von p<0.05 besteht, findet sich im Bereich des SSVEP: Nach einer Latenz von 1200 Millisekunden ist bei Migränikern die Synchronisation mit dem visuellen Stimulus größer, als bei Gesunden. Von einer ähnlichen Beobachtung wird in einer aktuellen Fotostimulationsstudie berichtet: Bei Migränikern wurde ein verstärkter photischer Antrieb verzeichnet, jedoch nur bei Frequenzen über 15 Hertz (Takashima et al., 2015). Bereits 1959 beobachteten Golla und Winter bei Probanden mit episodischen Kopfschmerzen eine Hypersensibilität auf repetitive visuelle Stimulation. Während bei Gesunden die visuelle Synchronisation ihr Maximum im Alphaband hatte und bei Frequenzen über 14 Hertz schnell abnahm ("N-Typ"), hielt der Synchronisationseffekt insbesondere bei Migränikern bis Frequenzen über 20 Hertz an ("H-Typ", Golla und Winter 1959). Dieser Effekt scheint über den Migränezyklus hinweg zu fluktuieren (Bjørk et al., 2011a; de Tommaso et al., 1998).

Es stellt sich nun die Frage, warum hier ein Aktivitätsunterschied bei bereits acht Hertz festgestellt wurde. Der Unterschied ist vermutlich kongruent mit dem häufig publizierten interiktalen Habituationsdefizit auf sensible Stimulation. Habituation hat einen wichtigen physiologischen Zweck, nämlich der Abschirmung vor irrelevanter Information zum Schutz vor kortikaler Überstimulation (de Tommaso et al. 2014). Auch wenn ein Habituationsdefizit schon für diverse sensible Reize festgestellt werden konnte (Ozkul und Uckardes 2002; Schoenen et al. 1995; Valeriani et al. 2003; Wang et al. 1996), eignen sich für die Habituationsforschung bei Migräne besonders das visuelle System, da die Stimulation einfach und zudem hochfrequent erfolgen kann. Außerdem steht das visuelle System im Zentrum des Symptomkomplexes Migräne, Auren sind fast immer visuell und eine attackenbegleitende Lichtempfindlichkeit ist quasi ubiquitär.

Bei herkömmlichen Habituationsstudien werden ebenfalls alternierende Schachbrettmuster verwendet, variabel in Frequenz und Dauer. Es erfolgt dabei typischerweise eine kontinuierliche Stimulusapplikation von mindestens 5 oder 6 aufeinanderfolgenden Blöcken mit jeweils 50 bis 100 VEP pro Block (Ambrosini et al. 2016; Oelkers et al. 1999; Sand et al. 2008). Zur Beurteilung der Habituation werden die Blöcke getrennt gemittelt und untereinander verglichen. Bei adäquater Habituation des visuellen Systems sollte die VEP-Amplitude über die Blöcke hinweg abnehmen, bei beeinträchtigter Habituation wären geringere bis keine Amplitudenabnahmen zu erwarten. Um 250-600 VEP auszulösen, ist eine kontinuierliche Stimulation über mehrere Minuten üblich. Da hier jedoch aufgrund der vier verschiedenen Stimulusmodalitäten die visuelle Stimulationsseguenz nur vier Sekunden anhielt, wurden pro visuellem Stimulusblock nur 32 VEP ausgelöst. Das visuelle System wird zwar stimuliert, jedoch nicht lang genug für eine klassische Habituationsanalyse. Da das etablierte Stimulationsparadigma sich jedoch bereits in vielen fMRT Studien bewährt hat, wurde von einer Änderung der Parameter abgesehen (Aderjan et al. 2010; Mehnert et al. 2017; Schulte et al. 2015, 2016; Schulte und May 2016b; A. Stankewitz et al. 2010; Anne Stankewitz et al. 2011; Anne Stankewitz und May 2011).

Es ist nichtsdestotrotz naheliegend, dass die hier beobachtete vermehrte 8-Hertz-Aktivierung ein Ausdruck verminderter Habituation ist. Das liegt unter anderem daran, dass sich der Unterschied erst 1200 Millisekunden nach Stimulusbeginn bemerkbar machte und nicht von Anfang an bestand. Zudem wurden die Messungen interiktal durchgeführt, also in der Zyklusphase, in welcher das Habituationsdefizit bislang gezeigt werden konnte.

Setzt man die Signifikanzschwelle auf p<0.005, mit FDR-Korrektur, machte sich in der Ableitung Fz bei Migränikern ebenfalls eine vermehrte Aktivität bei 8 Hertz bemerkbar. Da laut literatur bereits Hinweise für eine erhöhte Synchronisation verschiedener Hirnareale unter visueller Stimulation gefunden wurden, lässt dies eine erhöhte Synchronisation von frontalen mit okzipitalen Arealen vermuten (Angelini et al. 2004).

## 4.2.2 Trigemino-nozizeptive Stimulation

Eine Schwierigkeit bei der Verwendung eines intranasalen Schmerzreizes ist die Auslösung EEG-relevanter Körperreaktionen wie vermehrtes Blinzeln und Augenaktivität, was als Teil der zentralen Stimulusantwort interpretiert werden könnte. Um die Vermutung zu untermauern, dass evozierte Effekte zentrale Schmerzverarbeitungsmechanismen und nicht Augenaktivität repräsentieren, wurde eine Korrelation zwischen allen Elektrodenableitungen errechnet. Da die EOG-Ableitungen nach der Artefaktkorrektur nicht mit den übrigen Ableitungen korrelierten, kann eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse durch Augenartefakte ausgeschlossen werden (Siehe Abbildung 13, Seite 61).

#### 4.2.2.1 Haupteffekte

Nach trigemino-nozizeptiver Stimulation wurde eine frühe Aktivierung im Deltaund Thetaband mit einem Maximum zwischen 500 und 1000 Millisekunden ausgelöst, die zudem in allen vier Ableitungen nachweisbar war. Ähnlich wie die visuelle Aktivierung bei einem VEP, entspricht diese Aktivierung mit großer Wahrscheinlichkeit einem nozizeptiven EP. Erforscht wurden diese vor allem in Laserstimulationsstudien, bei welchen das nozizeptive EP bereits 150 bis 400 ms nach Stimulation registriert wird. Als Ursprung dieser Aktivierung wird der sensomotorische Kortex und das frontoparietale Operculum angenommen, einschließlich Insula, sekundärer somatosensorischer Kortex und Gyrus cinguli (Garcia-Larrea et al. 2003; Lorenz und Garcia-Larrea 2003). Im Vergleich dazu, trat das nozizeptive EP hier später auf, was höchstwahrscheinlich der Stimulationsmethode geschuldet ist. Im Vergleich zu Laser ist Ammoniak ein chemischer Stimulus in gasförmigem Zustand, der freie Endigungen des Trigeminusnervs in der Nasenschleimhaut erreichen muss. Das zeitliche Auftreten und der Frequenzbereich ähneln außerdem stark den nozizeptiv evozierten Potenzialen anderer Studien, die sich trigemino-nozizeptive Stimulation zunutze machten (Grosser et al. 2000; Huart et al. 2012).

In der Ableitung Pz wurde die einzige Energieabnahme nach nozizeptiver Stimulation verzeichnet. Es handelte sich um eine Deaktivierung im Alphaband, die mit einer Latenz von circa 1500 Millisekunden auftrat. Auch andere EEG- und Magnetenzephalografie (MEG)-Studien zeigten mittels Laserstimulation eine Unterdrückung von Alpha-Aktivität, jedoch bereits zwischen 350 und 1500 Millisekunden, lokalisiert im bilateralen sensomotorischen Kortex und in posterioren Arealen (Hu et al. 2013; E. S. May et al. 2012; Mouraux et al. 2003; Ploner et al. 2006). Vermutlich ist die zeitliche Differenz ebenfalls stimulusbedingt, wie im Falle des nozizeptivem EP.

Der prominenteste Haupteffekt war eine großflächige Aktivierung im Gammaband von 30 bis 100 Hertz, die früh auftrat und ebenfalls in allen vier Ableitungen registriert wurde. In MEG-Studien wird ebenfalls von ähnlichen nozizeptiv ausgelösten Gamma-Oszillationen berichtet, lokalisiert im primären und sekundären somatosensorischen Kortex. Diese korrelierten zudem mit der Schmerzwahrnehmung und Aufmerksamkeit der Probanden (Gross et al. 2007; Hauck et al. 2007). Bei einer aktuelleren EEG-Studie wurden wiederholt Schmerzreize appliziert und wie hier Gamma-Aktivität von 30 bis 100 Hertz registriert. Es wurde herausgefunden, dass die Aktivität mit der Intensität der Schmerzwahrnehmung korreliert, die Wiederholung des Reizes darauf jedoch keinen Einfluss hat (Zhang et al. 2012). Diese Befunde weisen darauf hin, dass Gammaband-Oszillationen kortikale Aktivität darstellen könnte, die direkt mit der Intensität schmerzhafter Wahrnehmung verbunden ist (Gross et al. 2007; Zhang et al. 2012).

#### 4.2.2.2 Kohortenunterschiede

Nach trigemino-nozizeptiver Stimulation wurden bei einer Signifikanzschwelle von p<0,005 FDR-korrigierte Kohortenunterschiede in der Stimulusantwort gefunden, die jedoch nicht die FWE-Korrektur bestanden haben. Der durch Ammoniak ausgelöste Schmerz ist flüchtig aber intensiv. Wie bereits erwähnt, verhindert vermutlich eine Art Sättigungseffekt die Registrierung deutlicherer Unterschiede in der Schmerzverarbeitung. Ein weiterer erschwerender Faktor könnte die Erkrankungsheterogenität sein. Zwar wurde darauf geachtet, dass die Attackenhäufigkeit der Migräniker nicht stark voneinander abwich, jedoch bestanden selbstverständlich individuelle Unterschiede in Schmerzintensität, lokalisation, Attackendauer und Begleitsymptomen, die einen Einfluss auf die Daten haben könnten. Zudem lag die mittlere Attackenhäufigkeit nur bei 2,8 Attacken pro Monat, da die Probanden während des interiktalen Intervalls gemessen werden mussten. Eventuell können krankheitsbedingte Unterschiede der zentralen Schmerzverarbeitung nur kurz vor oder während der Migräneattacke nachweisbar sein.

Nichtsdestotrotz lassen die gefundenen Unterschiede eine veränderte Verarbeitung trigeminaler Schmerzreize bei Migräne vermuten. Wie erwähnt wurde in Ableitung Cz das ausgeprägteste nozizeptive EP registriert. An dieser Stelle bestand bei Migränikern eine verminderte Aktivierung im Vergleich zu Kontrollen, also eine Reduktion der trigemino-nozizeptiv evozierten Aktivität. Einen ähnlichen Effekt zeigten Studien, die sich den nozizeptiven Blinkreflex (nBR) zunutze machten, um das trigeminale System zu untersuchen (Di Clemente et al., 2005, 2007; Katsarava et al., 2003). Der afferente Schenkel des Reflexbogens wird trigeminal vermittelt, die elektromyografisch registrierbare Reflexantwort spiegelt somit indirekt trigeminale Aktivität wieder. Sie wird im Hirnstamm generiert und durch bulbopontine exzitatorische Interneurone vermittelt (Katsarava et al. 2003; Magis et al. 2013). Neben einem interiktalen Habituationsdefizit des nBR, besteht bei Migränikern eine verminderte initiale Reflexantwort (L. Di Clemente et al. 2007; Katsarava et al. 2003). Unterstützend wurde in einer fMRT-Studie mittels trigemino-nozizeptiver Stimulation herausgefunden, dass die evozierte Aktivität im spinalen Trigeminuskern interiktal vermindert ist. Sie variiert über den Migränezyklus, erreicht präiktal ihr Maximum und ähnelt dann der Aktivität von Gesunden (Anne Stankewitz et al. 2011). Diese Funde sprechen für eine interiktale Unteraktivität des trigemino-nozizeptiven Systems, dessen kortikales Korrelat vermutlich die hier registrierte verminderte Aktivität in Ableitung Cz ist.

In Ableitung Oz wurde zudem bei Migränikern eine herabgesetzte Aktivierung im Gammaband verzeichnet, die um 45 Herz lag und lange anhielt. Da schmerzhaft evozierte Gammband-Oszillationen mit der Intensität der Schmerzwahrnehmung positiv korrelieren (Zhang et al. 2012), könnte diese Aktivitätsminderung ein interiktal herabgesetztes Empfinden trigeminaler Schmerzen wiederspiegeln. Das herabgesetzte Empfinden könnte im Umkehrschluss Ausdruck der trigeminonozizeptiven Unteraktivität sein.

## 4.2.3 Lokalisation, Kopplung und Ko-Modulation

Die Elektroenzephalografie hat ihre Einschränkungen in Bezug auf die räumliche Lokalisation ihrer Signale im Gehirn, jedoch gelang es mittels zweier neuer Analysemethoden (eLORETA und LCVM-beamformer) die übereinstimmende Quelle der visuellen Haupteffekte zu orten. Diese lag im Cuneus, ein Areal, das sich im Bereich des Okzipitallappens befindet und funktionell der primären und sekundären Sehrinde zugeordnet wird (Parise et al. 2014; Swienton und Thomas 2014). Er befindet sich kranial des Sulcus calcarinus und repräsentiert das kontralaterale inferiore Gesichtsfeld (Swienton und Thomas 2014). Der Cuneus scheint jedoch auch eine Rolle bei der Integration sensorischer Informationen und kognitiver Prozesse zu spielen (Calvert 2001; Parise et al. 2014).

Hier konnten wir bei episodischen Migränikern mittels SSVEP, also wiederholter flackernder visueller Reize, interiktal eine Übererregbarkeit zeigen, was für eine gesteigerte Aktivität des kortikalen visuellen Systems bei Migränikern spricht. Diese visuelle Aktivität konnten wir im Bereich des Cuneus lokalisieren. Die Ergebnisse decken sich mit einer Migränestudie, bei welcher mittels PET eine Übererregbarkeit des Cuneus auf Lichtreize festgestellt wurde. Boulloche et al. konnten zeigen, dass sich diese Übererregbarkeit bei begleitender nozizeptiver Stimulation zudem potenziert, was eine Integration des visuellen und nozizeptiven Systems spricht (Boulloche et al. 2010). Bei Migräne wird laut aktueller Literatur bereits eine verstärkte "multisensorische Integration" vermutet (Peter J. Goadsby et al. 2017; Hodkinson et al. 2015; Schwedt 2013), also die Fähigkeit des Gehirns, Stimuli verschiedener Modalitäten integrativ zu prozessieren und zu modellieren, anstatt jede Stimulusmodalität isoliert zu verarbeiten (Schwedt 2013). In dieser Studie offenbarten sich mittels Multivariate Interaktion Measure bei Migränikern Differenzen in der interregionalen Phasenkopplung des Cuneus: Es bestand eine erhöhte Kopplung des Cuneus mit dem linken Temporalpol, prämotorischen Kortex und dem ACC, was für eine veränderte zentrale Reizverarbeitung spricht. Somit ließen sich hier mittels der verstärkten Kopplung multisensorischer Zentren Hinweise für eine verstärkte multisensorische Integration finden.

Bei Migränikern konnte mittels fMRT bereits entdeckt werden, dass der Temporalpol nicht nur eine erhöhte Aktivierung bei trigeminaler Schmerzreizung zeigt, sondern auch eine gesteigerte funktionelle Konnektivität mit diversen Zentren, die mit Schmerzverarbeitung assoziiert werden, wie dem ACC und spinalen Trigeminuskern (E. A. Moulton et al. 2011; Eric A. Moulton et al. 2014). Die funktionelle Kopplung von Cuneus und Temporalpol spricht ebenfalls für eine gesteigerte Verbindung der visuellen und nozizeptiven Reizverarbeitung bei Migränikern. Auch klinisch ist eine multisensorische Integration visueller und trigeminaler Schmerzverarbeitung zu vermuten, da über 90 Prozent der Migräniker während Kopfschmerzattacken und viele sogar interiktal an Photophobie leiden (Main et al. 1997).

Mit dem ACC bestand hier ebenfalls eine gesteigerte funktionelle Konnektivität, ein multisensorisches Zentrum der kortikalen Schmerzmatrix, dass auch mit der kognitiven Bewertung von Schmerzreizen assoziiert wird (Allman et al. 2001; Morrison et al. 2004). Es wird vermutet, dass durch die Schmerzmatrix alle sensiblen, affektiven und kognitiven Schmerzantworten integriert werden (Derbyshire et al. 1997; Tracey 2008). Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass diese multisensorische Integration bei Migräne gesteigert ist. Unterstützend zeigte eine EEG-MEG Studie bei Patienten mit Trigeminusneuralgie eine Überaktivität des Cuneus, ACC und weiteren Arealen der kortikalen Schmerzmatrix, jedoch nicht bei Patienten mit Gliederschmerzen der Beine (Stern et al. 2006). Dies weist darauf hin, dass die veränderte multisensorische Integration spezifisch für neurogene, trigeminal vermittelte Schmerzen sein könnte.

Die hier gefundenen Ergebnisse zeigten nicht nur erhöhte Phasenkopplung, also Hinweise für eine gesteigerte funktionelle Konnektivität, sondern ebenfalls eine Verbindung zur zyklischen Natur von Migräne. Dies offenbart sich durch die ausgeprägte positive Korrelation zwischen der gesteigerten Kopplung und dem Attackenabstand. Je weiter entfernt die letzte Attacke liegt, desto stärker wird die funktionelle Konnektivität. Dies unterstreicht das Auftreten von zyklusbedingten Veränderungen. Nähert man sich der nächsten Attacke, steigt die sensorische Übererregbarkeit: Habituation vermindert sich und initial verminderte trigeminonozizeptive Aktiviät steigt (Kropp und Gerber 1998; Magis et al. 2013; Anne Stankewitz et al. 2011). Die variierende Übererregbarkeit könnte somit Ausdruck der sich zyklusabhängig verändernden multisensorischen Integration sein und für eine zentrale "Migräneschwelle" sprechen, deren Überschreiten zum Auftreten der nächsten Attacke führt. Die zeitliche Unvorhersehbarkeit der nächsten Attacke impliziert jedoch, dass externe Umweltfaktoren ebenfalls eine Rolle spielen müssen. Weiterhin besteht eine Korrelation zwischen der Kopplung von Cuneus und ACC, sowie der Schmerzintensität von Migräneattacken. Schwerer von betroffene Schmerz Migräniker weisen somit eine erhöhte Kopplung

82

multisensorischer Areale auf, was für eine verstärkte kortikale Schmerzmodulation sprechen könnte.

## 4.2.5 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde herausgearbeitet, dass trigemino-nozizeptive Stimulation eine robuste Gammaaktivität auslöst, vermutlich durch kortikale Aktivität, die direkt mit der Schmerzwahrnehmung in Verbindung steht (Gross et al. 2007; Zhang et al. 2012). Zudem wurden Hinweise auf eine erhöhte Erregung auf visuelle, sowie reduzierte Aktivität auf trigemino-nozizeptive Stimulation gefunden. Letzteres könnte das kortikale Korrelat einer interiktalen Unteraktivität des trigeminonozizeptiven Systems darstellen. Die Aktivität scheint über den Migränezyklus zu variieren und präiktal anzusteigen (Anne Stankewitz et al. 2011), jedoch fanden in dieser Studie Messungen nur in der interiktalen Phase statt. Die interiktale Unteraktivität könnte auch Ausdruck einer Art Gewöhnungseffekt sein. Krankheitsbedingt leiden Migräniker verhältnismäßig häufig an trigemino-vaskulär vermittelten Schmerzen. klassischerweise von stärkster Intensität. was längerfristig eine Herabregulation des trigemino-nozizeptiven Systems zur Folge haben könnte.

In der Kontrastierung der untersuchten Gruppen fiel weiterhin eine signifikant erhöhte Erregung auf SSVEP im visuellen Kortex auf, diese ist vermutlich Ausdruck einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit auf multisensorische Reize.

Es gibt bereits viele Studien, die auf eine zentrale Übererregbarkeit bei Migräne schließen lassen (Aurora und Wilkinson 2007). Wie bereits beschrieben lässt sich die kutane Allodynie, die circa bei zwei Drittel aller Migräniker iktal besteht (Burstein, Cutrer, et al. 2000; Burstein, Yarnitsky, et al. 2000; Lipton et al. 2008), nicht durch eine periphere Sensibilisierung des trigemino-vaskulären Systems begründen, sondern macht eine zentrale Übererregbarkeit wahrscheinlich (Peter J. Goadsby 2012; Peter J. Goadsby et al. 2017). Weiterhin besteht bei Migränikern häufig eine Überempfindlichkeit gegenüber Geräuschen, sowohl iktal als auch interiktal (Vingen et al. 1998). Von einer Überempfindlichkeit gegenüber olfaktorischen Reizen wird ebenfalls berichtet (Hirsch 1992). Wohl am bekanntesten ist jedoch die Photophobie, ein Migränekennzeichen das bis zu 90% aller Migräniker während Attacken erfahren (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018; Main et al. 1997). Es wurde

festgestellt, dass Schmerzschwellen bei Migränikern während internsiver Lichtstimulation sinken, Lichtreize begünstigen also die Schmerzwahrnehmung (Kowacs et al. 2001). Auch interiktal leiden viele Migräniker an Photophobie (Main et al. 1997). In dieser Studie konnte nun eine interiktale kortikale Übererregbarkeit auf visuelle Stimulation reproduziert werden (Boulloche et al. 2010).

In aktueller Literatur wird diskutiert, dass bei Migräne eine Veränderung multisensorischer Integration vorliegt (Peter J. Goadsby et al. 2017; Hodkinson et al. 2015; Schwedt 2013), die Ursache für diese Überempfindlichkeit auf verschiedene Stimulusmodalitäten sein könnte. Die Ergebnisse dieser Studie, gesteigerte Kopplung multisensorischer kortikaler Zentren, unterstützt diese Theorie.

gesteigerte multisensorische Integration bei Migränikern könnte Die in Zusammenhang stehen mit veränderten funktionellen Verbindungen von Hirnstamm, Cerebellum, Hypothalamus und Thalamus (Simon Akerman et al. 2011; Bahra et al. 2001; Mehnert und May 2017; Schulte und May 2016b; Anne Stankewitz und May 2011). Diese Veränderung funktioneller Verbindungen und somit gestörte Reizverarbeitung wird aktuell als Migräneauslöser erachtet (Peter J. Goadsby et al. 2017). Der Thalamus dient als "gate" von sensorischem Input und leitet somit die für multisensorische Verarbeitung benötigte Information. Nichtsdestotrotz implizieren die Ergebnisse dieser Studie Veränderungen von interkortikalen Verbindungen des multisensorischen Systems: Die genutzte Kopplungsanalyse beruht auf Phasenkopplung, was eine Modulierung durch einen dritten Mitspieler wie den Thalamus unwahrscheinlich macht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer aktuellen Studie, basierend auf fMRT-Messungen im Ruhezustand. bei welcher Hinweise für Veränderungen interkortikaler Verbindungen gefunden wurden. Diese könnten eine wichtige Rolle in der Migräneinitiierung und Entwicklung der assoziierten Begleitsymptome spielen (Hodkinson et al. 2016).

## 4.3 Perspektive für weiterführende Studien:

Migräne ist eine zyklische Erkrankung mit großen Unterschieden in Frequenz und Dauer der Attacken. Während bei manchen Patienten Migräneattacken nur wenige Male im Leben auftreten, leiden chronische Migräniker an mindestens 15 Tagen pro Monat an Kopfschmerzen (Headache Classification Committee of the

International Headache Society (IHS) 2018). Vermutlich existiert eine multifaktoriell bedingte "Migräneschwelle", durch dessen Überschreitung es zum Auftreten einer Attacke kommt. Bei dieser "Schwelle" bestehen nicht nur große individuelle Unterschiede, meist verändert sich auch intraindividuell die Attackenfrequenz im Laufe des Lebens (de Tommaso et al. 2014; Schreiber 2006). Um Verständnis über die zyklische Natur von Migräne zu erlangen, kommt der Erforschung der zyklusphasenabhängigen Unterschiede des neuronalen Systems eine besondere Bedeutung zu. Bildgebende Studien widmeten sich bereits dieser Thematik. In einer morphometrischen MRT-Studie wurden strukturelle Unterschiede zwischen interiktalem und iktalem Zustand gefunden, in der grauen Substanz des zerebralen Kortex (Coppola et al. 2012). Schulte und May erfassten mittels täglicher fMRT-Messungen über 30 Tage die funktionelle Hirnaktivität, unter Verwendung des hier ebenfalls genutzten Stimulationsparadigmas, wobei der Hypothalamus in den Fokus rückte. Trigeminonozizeptiv evozierte hypothalamische Aktivität steigerte sich über den interiktalen Zeitraum, mit einem präiktalen Maximum 24 Stunden vor Kopfschmerzbeginn. Weiterhin bestand präiktal und während der Kopfschmerzphase eine gesteigerte funktionelle Konnektivität zwischen Hypothalamus und spinalem Trigeminuskern, sowie zwischen Hypothalamus und dem "Migränegenerator" in der Pons (Schulte und May 2016b).

Auch mittels Elektroenzephalografie wurde versucht, Unterschiede der neuronalen Reizverarbeitung zwischen den einzelnen Zyklusphasen zu erforschen. In dieser Studie konnte eine Übererregbarkeit des Kortex auf visuelle Reize in der interiktalen Phase gefunden werden, wahrscheinlich eng verbunden mit dem bei VEP-Studien häufig berichteten interiktalen Habituationsdefizit (Magis et al. 2013). Wie bereits erwähnt, scheint das interiktale Habituationsdefizit auf sensible Reize sich in der Attacke zu normalisieren, um circa 24-48 Stunden danach wieder das anormale Muster anzunehmen, mit gradueller Steigerung des Defizits bis in die präiktale Phase (Judit et al. 2000; Katsarava et al. 2003). Jedoch lassen visuelle Übererregbarkeit bzw. Habituationsdefizit im interiktalen Zustand allein keine Aussagen über Kausalität und zyklusabhängige Veränderungen zu. Aus diesem Grund könnte ein Studiendesign mit täglicher Wiederholung der Messungen über einen Zeitraum von 30 Tagen, wie bei erwähnter fMRT-Studie von Schulte und May (Schulte und May 2016b), wertvolle Erkenntnisse liefern. In dieser Studie wurden ausschließlich interiktale Migräneprobanden und gesunde Kontrollprobanden verglichen. Durch tägliche Wiederholung der EEG-Messungen über 30 Tage könnte festgestellt werden, ob die Quellenlokalisationen und funktionellen Verbindungen zyklusbedingten Veränderungen unterliegen und Unterschiede zwischen den verschiedenen Migränezyklusphasen und Kontrollen, sowie zwischen den einzelnen Phasen untereinander bestehen. Voraussetzung wären selbstverständlich Probanden mit einer adäquaten Attackenfrequenz und Attackenlänge. Einerseits wären mehrere Attacken notwendig, um alle Zyklusphasen abzudecken und Mittelwerte bilden zu können. Zu häufige und zu lange Attacken würden es jedoch erschweren Veränderungen im interiktalen Zeitraum zu registrieren. Besonders geeignet für ein solches Studiendesign wären deshalb episodische Migräniker mit etwa zwei bis fünf Attacken pro Monat und einer Attackenlänge von 24 bis 72 Stunden, was eine sorgfältige Probandenauswahl durch einen erfahrenen Untersucher essentiell macht.

Zudem wäre eine simultane visuelle und trigemino-nozizeptive Stimulation als weitere Modalität interessant, um zusätzlichen Einblick in die multisensorische Integration des Kortex zu erlangen. Man könnte feststellen, ob sich die Potenzierung in Boulloches PET-Studie mittels EEG reproduzieren lässt (Boulloche et al. 2010) und/oder sich durch simultane Stimulation eine veränderte Konnektivität zeigt.

Elektroenzephalographie ist aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung ein wertvolles Werkzeug im Bereich der Neurowissenschaften, da neuronale Aktivität direkt gemessen werden kann. Im Gegensatz zu dieser hohen zeitlichen Präzision, ist die räumliche Präzision, Auflösung und Genauigkeit relativ niedrig, verglichen mit räumlich hochauflösenden funktionellen Bildgebungsmethoden wie fMRT. Aus diesem Grund ist EEG nur begrenzt geeignet für Studien, die eine präzise funktionale Ortung benötigen, besonders im Bereich tiefer Hirnstrukturen. Jedoch sind die Vorteile von EEG gleichzeitig die Nachteile von fMRT: Trotz der vergleichsweise hohen räumlichen Auflösung wird neuronale Aktivität nur indirekt gemessen, in zwei- bis dreifach geringerer zeitlicher Größenordnung als EEG (Cohen 2014, S. 27–35).

Ein neuer multimodaler Ansatz besteht in der simultanen Kombination von EEG und fMRT, wobei versucht wird sich die Vorteile beider Methoden zunutze zu machen (Bonmassar et al. 1999). Am etabliertesten ist dabei die Kombination des

BOLD-Kontrastes mit EEG. Bei BOLD-Messungen dient Hämoglobin als endogenes Kontrastmittel, aufgrund der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften der oxygenierten und desoxygenierten Form. Während sich oxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch verhält, ist die desoxygenierte Form diamagnetisch, tendiert also dazu aus Magnetfeldern herauszuwandern. Dies führt bei fMRT Messungen zu einer Verzerrung des Magnetfeldes um Gefäße mit desoxygeniertem Blut, wodurch in diesen Arealen die sogenannte "T2-Relaxationszeit" verkürzt ist. Vereinfacht dargestellt ist dies die Zeit des Rückgangs der Kreiselbewegung von Atomkernen, die durch Hochfrequenzimpulse des Magnetresonanztomografen verursacht wurde. In aktiven Hirnarealen erhöht sich der Blutfluss, ohne dass der Sauerstoffverbrauch in gleichem Maße steigt. Dadurch verlängert sich die T2-Relaxationszeit im Vergleich zu umliegendem Gewebe, was zu einer Erhöhung des BOLD-Kontrastes führt (Mullinger und Bowtell 2011; Ogawa et al. 1990). Jedoch erhöht sich der Blutfluss in aktiven Hirnarealen mit einer Zeitverzögerung im Bereich mehrerer Sekunden, mit individuellen und lokalen Variationen (Buxton 2009; Mullinger und Bowtell 2011). Das Resultat ist eine schlechte zeitliche Auflösung, weshalb die simultane EEG-Messung einen großen Vorteil darstellen könnte.

Es existieren jedoch erhebliche Probleme bei der Realisierung. Durch simultane Anwendung können sich die Signale beider Methoden verschlechtern, was sich besonders auf das EEG-Signal gravierend auswirkt: durch den künstlich erzeugten magnetischen Gradienten innerhalb eines MRT-Gerätes wird in den EEG-Elektroden eine Spannung erzeugt, was im resultierenden Signal zu sogenannten "Gradient-Artefakten" führt (Mullinger und Bowtell 2011). Diese sind zehn- bis tausendmal größer als Signale des Gehirns (Allen et al. 2000). Weiterhin führt die Herzaktion des Untersuchten in dem starken magnetischen Feld zu Pulsartefakten, die im EEG-Signal sichtbar sind. Neben EEG-Artefakten, kann auch das EEG-Equipment zu Auslöschungen im fMRT-Bild führen. Zudem muss ein Versuchsparadigma verwendet werden, bei dem die Parameter beider Methoden vereint werden können. Sehr kurze Stimulationsintervalle beispielsweise, wie sie bei EEG-Experimenten oft verwendet werden, sind aufgrund der hämodynamischen Latenz bei fMRT Experimenten nicht zielführend. Mittels verschiedener Ansätze können diese Schwierigkeiten adressiert und Signalqualität verbessert werden. Bei der "stepping stone" Technik erfolgt die Erhebung von MR- und EEG-Daten alternierend auf der Ebene von Millisekunden, wodurch Gradient-Artefakte minimiert werden können, jedoch müssen die MRT-Sequenzen vorher signifikant modifiziert werden (Anami et al. 2003; Mullinger und Bowtell 2011). Die mittlerweile am weitesten verbreitete Methode der Artefaktreduktion, die "average artefact subtraction", erlaubte zum ersten Mal eine wirklich simultane Kombination von EEG und fMRT (Allen et al. 1998, 2000). Dabei werden durch Mittelung Muster der Gradient- und Pulsartefakte erstellt, die in der Nachbearbeitung wieder subtrahiert werden vom Signal. Neben den beiden genannten, existieren noch weitere Techniken der Artefaktreduktion, jedoch ist die Artefaktoptimierung weiterhin Gegenstand aktiver Forschung (Mullinger und Bowtell 2011).

Ziel der simultanen Kombination von EEG und fMRT ist es, einen Mehrgewinn durch die Integration der Daten beider Methoden zu erreichen. Für die kombinierten Messungen gibt es mittlerweile zahlreiche Analyseansätze. Beispielsweise lässt sich durch Berechnung von Korrelationen mit EEG-Daten das zu erwartende BOLD-Signal vorhersagen (Goldman et al. 2002). Zudem kann das fMRT-Signal für eine bessere Quellenbestimmung des EEG-Signals genutzt werden (Mulert et al. 2004). EEG-fMRT ist ein zukunftsträchtiges Werkzeug im Bereich der Neurowissenschaften, jedoch wird weiterhin nach integrativen Analysemethoden geforscht, um dieses Werkzeug optimal nutzen zu können (Mullinger und Bowtell 2011).

## 5. Zusammenfassung

Migräne ist eine multifaktorielle und heterogene Kopfschmerzerkrankung mit zyklischem Charakter. Der meist große individuelle Leidensdruck und die hohe Inzidenz machen sie zu einer erheblichen Last, sowohl für den Einzelnen als auch die Gesellschaft. Es gibt multiple Forschungsansätze und Theorien über die pathophysiologischen Mechanismen. Im Zentrum dieser befindet sich das trigemino-vaskuläre System, was trigeminalen Stimulationsmethoden einen besonderen Stellenwert zukommen lässt. In der Erforschung primärer Kopfschmerzerkrankung spielt neben bildgebenden Methoden und Tierversuchen die Elektroenzephalografie eine große Rolle, da sich mit ihrer Hilfe neuronale Dynamiken in Echtzeit mit hervorragender zeitlicher Auflösung darstellen lassen.

In dieser EEG-Studie wurden trigemino-nozizeptive, visuelle und olfaktorische Stimuli genutzt, um Unterschiede zwischen Migränikern und Gesunden in der zentralen Reizverarbeitung aufzudecken. Dabei ermöglichten es moderne Analysemethoden, Einblick in die Zeit-Frequenz Dynamiken, Lokalisation und funktionellen Verbindungen der neuronalen Aktivität zu erhalten.

Nach trigemino-nozizeptiver Stimulation wurde mit kurzer Latenz eine Energieänderungen im Delta- und Thetaband evoziert, gleichzeitig kam es zu einer großflächigen Aktivierung im Gammaband. Die Analyse wies auf eine verminderte trigemino-nozizeptive Reizantwort bei Migränikern hin.

Bei visueller Stimulation mit 8 Hertz kommt es zu einer Aktivierung in ebendieser Frequenz. Dieser photische Antrieb war bei Migränikern signifikant erhöht, was für eine interiktale Übererregbarkeit auf visuelle Stimulation spricht.

Der visuelle Haupteffekt ließ sich im Cuneus lokalisieren, ein Areal im visuellen Kortex. Bei Migränikern zeigte sich eine verstärkte Phasenkopplung zwischen diesem Areal und weiteren multisensorischen Kortikalen Zentren, dem linken Temporalpol, dem linken anterioren cingulären Kortex und dem rechten prämotorischen Kortex. Dies weist auf eine Veränderte multisensorische Integration bei Migräne hin, die laut aktueller Studienlage vermutet, aber noch nicht bewiesen ist. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen für eine Veränderungen interkortikaler Verbindungen, die eine wichtige Rolle in der Entstehung von Migräneattacken und ihren Begleitsymptomen spielen könnten.

# Abstract

Migraine is a multifactorial and heterogeneous primary headache disorder with a cyclic behavior. The high incidence and the mostly severe suffering of the affected make it a substantial burden for both individuals and the society. In the center of the various research approaches and origin theories lies the trigeminovascular system, which makes trigeminal stimulation an important tool in migraine investigation. Electroencephalography is, next to other neuroimaging methods like MRI, a valuable instrument in the reaserch of primary headaches, because it can display neuronal activity in realtime.

In this EEG study, trigeminal nociceptive, visual and olfactory stimuli were used to detect differences in the central stimulus processing of migraineurs, compared to healthy controls. Advanced analysis methods revealed insights in time-frequenzy dynamics, sources and functional connectivity of the evoced neuronal activity.

With short latency after trigeminal nociceptive stimulation, a power change in delta and theta bands was induced, meanwhile a broad gamma band activation took place. The analysis indicated a reduced response to trigeminal nociceptive stimuation in migraineurs.

The main response to visual stimulation was located in the cuneus, an area in the visual cortex. Migraineurs showed an increased phase coupling of the cuneus and further cortical areas of multisensory integration: the left temporal pole, the left cingulate gyrus and the right premotor cortex. This implies an altered multisensory integration in migraineurs, which has been already suspected but not yet been proven, according to current literature. The results of this study indicate alterations of intercortical connections in migraine, which could play an important role in the genesis of attacks and the concomitant symptoms.

# 6. Abkürzungsverzeichnis

- ACC anteriorer cingulärer Kortex
- AEP auditorisch evoziertes Potential
- **BDI Becks Depression Inventar**
- BOLD blood oxygen level dependant
- CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide
- CSD Cortical Spreading Depression
- SD standart deviation (Standartabweichung)
- EEG Elektroenzephalografie
- eLORETA exact low resolution brain electromagnetic tomography
- EOG Elektrookulogramm
- EP evoziertes Potenzial
- FDR false discovery rate
- FHM familiäre hemiplegische Migräne dar
- fMRT funktionelle Magnetresonanztomografie
- FWE family wise error
- HFO High Frequenzy Oscillations (hochfrequente Oszillationen)
- IHS International Headache Society (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
- IQR Interquartilabstand
- LC Locus coeruleus
- LCMV-beamformer linearly constrained minimum variance beamformer
- MEG Magnetenzephalografie
- MIM Multivariate Interaction Measure
- MNI Montreal Neurological Institute
- MR--Magnetresonanz-
- MRT Magnetresonanztomografie
- PAG periaquäduktales Grau
- PET Positronen-Emissions-Tomographie
- PMC prämotorischer Kortex
- RVM rostrale ventromediale Medulla
- SD Standartabweichung
- SSVEP "steady state visually evoked potential"
- STFT Kurzzeit-Fourier-Transformation ("short-time fourier transformation")

- SuS Nucleus salivatorius superior
- TMS transkranielle Magnetstimulation
- TG Ganglion trigeminale
- TTH (tension type headache) Spannungskopfschmerz
- TZK trigemino-zervikaler Komplex (engl.: trigeminocervical complex)
- VEP visuell evoziertes Potenzial (Eng.: visual evoked potential)
- ZNS zentrales Nervensystem

## 7. Literaturverzeichnis

- Aderjan, D., Stankewitz, A., & May, A. (2010). Neuronal mechanisms during repetitive trigemino-nociceptive stimulation in migraine patients. *Pain*, 151(1), 97–103. doi:10.1016/j.pain.2010.06.024
- 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: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 4), 932–939. doi:10.1093/brain/awh416
- Afridi, Shazia 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. *Archives of Neurology*, *6*2(8), 1270–1275. doi:10.1001/archneur.62.8.1270
- Akerman, S., & Goadsby, P. J. (2007). Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 27(11), 1308–1314. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01478.x
- Akerman, Simon, Holland, P. R., & Goadsby, P. J. (2011). Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(10), 570–584. doi:10.1038/nrn3057
- Akerman, Simon, Holland, P. R., & Hoffmann, J. (2013). Pearls and pitfalls in experimental in vivo models of migraine: dural trigeminovascular nociception. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 33(8), 577–592. doi:10.1177/0333102412472071
- Akerman, Simon, Holland, P. R., Lasalandra, M. P., & Goadsby, P. J. (2009). Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache*, *49*(8), 1131–1143. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01501.x
- Akerman, Simon, Holland, P. R., Summ, O., Lasalandra, M. P., & Goadsby, P. J. (2012). A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization. *Brain: A Journal of Neurology*, *135*(Pt 12), 3664–3675. doi:10.1093/brain/aws249

- Allen, P. J., Josephs, O., & Turner, R. (2000). A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *NeuroImage*, 12(2), 230–239. doi:10.1006/nimg.2000.0599
- Allen, P. J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D. R., & Lemieux, L. (1998). Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *NeuroImage*, 8(3), 229–239. doi:10.1006/nimg.1998.0361
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E., & Hof, P. (2001). The Anterior Cingulate Cortex. Annals of the New York Academy of Sciences, 935(1), 107–117. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03476.x
- Amann, R., Schuligoi, R., Holzer, P., & Donnerer, J. (1995). The non-peptide NK1 receptor antagonist SR140333 produces long-lasting inhibition of neurogenic inflammation, but does not influence acute chemo- or thermonociception in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 352(2), 201–205.
- Ambrosini, A., Kisialiou, A., Coppola, G., Finos, L., Magis, D., Pierelli, F., &
  Schoenen, J. (2016). Visual and auditory cortical evoked potentials in interictal episodic migraine: An audit on 624 patients from three centres. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*. doi:10.1177/0333102416665224
- Anami, K., Mori, T., Tanaka, F., Kawagoe, Y., Okamoto, J., Yarita, M., et al. (2003). Stepping stone sampling for retrieving artifact-free electroencephalogram during functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, *19*(2), 281–295. doi:10.1016/S1053-8119(03)00048-X
- Angelini, L., de Tommaso, M., Guido, M., Hu, K., Ivanov, P. C., Marinazzo, D., et al. (2004). Steady-state visual evoked potentials and phase synchronization in migraine patients. *Physical Review Letters*, *93*(3), 038103. doi:10.1103/PhysRevLett.93.038103
- Anttila, V., Winsvold, B. S., Gormley, P., Kurth, T., Bettella, F., McMahon, G., et al. (2013). Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, *45*(8), 912–917. doi:10.1038/ng.2676
- Aurora, S. K., & Wilkinson, F. (2007). The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *27*(12), 1442–1453. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01502.x

- Ayata, C., Jin, H., Kudo, C., Dalkara, T., & Moskowitz, M. A. (2006). Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Annals of Neurology*, *59*(4), 652–661. doi:10.1002/ana.20778
- Bahra, A., Matharu, M. S., Buchel, C., Frackowiak, R. S., & Goadsby, P. J. (2001).
   Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet (London, England)*, 357(9261), 1016–1017.
- Bartsch, T., Levy, M. J., Knight, Y. E., & Goadsby, P. J. (2004). Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain*, *109*(3), 367–378. doi:10.1016/j.pain.2004.02.005
- Becerra, L., Morris, S., Bazes, S., Gostic, R., Sherman, S., Gostic, J., et al. (2006).
  Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(42), 10646–10657.
  doi:10.1523/JNEUROSCI.2305-06.2006
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.
- Benjamin, L., Levy, M. J., Lasalandra, M. P., Knight, Y. E., Akerman, S., Classey, J. D., & Goadsby, P. J. (2004). Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: a Fos study. *Neurobiology of Disease*, *16*(3), 500–505. doi:10.1016/j.nbd.2004.03.015
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A
   Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, *57*(1), 289–300.
- 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*(3), 740– 748.
- Blair, R. C., & Karniski, W. (1993). An alternative method for significance testing of waveform difference potentials. *Psychophysiology*, 30(5), 518–524.
- Blau, J. N. (1992). Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet (London, England)*, 339(8803), 1202–1207.

- Bodis-Wollner, I., Atkin, A., Raab, E., & Wolkstein, M. (1977). Visual association cortex and vision in man: pattern-evoked occipital potentials in a blind boy. *Science (New York, N.Y.)*, *198*(4317), 629–631.
- Bonmassar, G., Anami, K., Ives, J., & Belliveau, J. W. (1999). Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *Neuroreport*, *10*(9), 1893–1897.
- 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: A Journal of Neurology*, *125*(Pt 6), 1326–1336.
- Boulloche, N., Denuelle, M., Payoux, P., Fabre, N., Trotter, Y., & Géraud, G. (2010). Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(9), 978–984. doi:10.1136/jnnp.2009.190223
- Breslau, N., Davis, G. C., Schultz, L. R., & Peterson, E. L. (1994). Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache*, 34(7), 387–393.
- Burstein, R., Cliffer, K. D., & Giesler, G. J. (1987). Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 7(12), 4159–4164.
- Burstein, R., Cutrer, M. F., & Yarnitsky, D. (2000). The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain: A Journal of Neurology*, *123 (Pt 8)*, 1703–1709.
- Burstein, R., Yamamura, H., Malick, A., & Strassman, A. M. (1998). Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 79(2), 964–982.
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. J., & Bajwa, Z. H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of Neurology*, 47(5), 614–624.

- Buxton, R. B. (2009). Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques (2 edition.). Cambridge ; New York: Cambridge University Press.
- Calvert, G. A. (2001). Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *11*(12), 1110–1123.
- Cerbo, R., Barbanti, P., Buzzi, M. G., Fabbrini, G., Brusa, L., Roberti, C., et al. (1997). Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. *Clinical Neuropharmacology*, *20*(1), 36–41.
- Chai, N. C., Peterlin, B. L., & Calhoun, A. H. (2014). Migraine and estrogen. *Current Opinion in Neurology*, *27*(3), 315–324. doi:10.1097/WCO.000000000000091
- Charbit, A. R., Akerman, S., & Goadsby, P. J. (2010). Dopamine: what's new in migraine? *Current Opinion in Neurology*, 23(3), 275–281. doi:10.1097/WCO.0b013e3283378d5c
- Chatrian, G. E., Lettich, E., & Nelson, P. L. (1985). Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities. *American Journal of EEG Technology*, 25(2), 83–92. doi:10.1080/00029238.1985.11080163
- Chen, W.-T., Wang, S.-J., Fuh, J.-L., Ko, Y.-C., Lee, Y.-C., Hämäläinen, M. S., & Lin, Y.-Y. (2012). Visual cortex excitability and plasticity associated with remission from chronic to episodic migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *3*2(7), 537–543. doi:10.1177/0333102412443337
- Ciganek, L. (1961). The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *13*, 165–172.
- Cohen, M. X. (2014). Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice. MIT Press.
- Coppola, G., De Pasqua, V., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2012). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *32*(9), 700–709. doi:10.1177/0333102412446313

- Dahlem, M. A., & Hadjikhani, N. (2009). Migraine aura: retracting particle-like waves in weakly susceptible cortex. *PloS One*, *4*(4), e5007. doi:10.1371/journal.pone.0005007
- 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. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal* of the Society for Neuroscience, 22(18), 8183–8192.
- David, O., Kilner, J. M., & Friston, K. J. (2006). Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *NeuroImage*, *31*(4), 1580–1591. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.034
- De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L., Atorino, L., Rampoldi, L., Morgante, L., et al. (2003). Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nature Genetics*, 33(2), 192–196. doi:10.1038/ng1081
- de Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., et al. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews. Neurology*, *10*(3), 144–155. doi:10.1038/nrneurol.2014.14
- de Tommaso, M., Difruscolo, O., Sardaro, M., Libro, G., Pecoraro, C., Serpino, C., et al. (2007). Effects of remote cutaneous pain on trigeminal laser-evoked potentials in migraine patients. *The Journal of Headache and Pain*, 8(3), 167–174. doi:10.1007/s10194-007-0385-8
- de Tommaso, M., Valeriani, M., Sardaro, M., Serpino, C., Fruscolo, O. D.,
  Vecchio, E., et al. (2009). Pain perception and laser evoked potentials
  during menstrual cycle in migraine. *The Journal of Headache and Pain*,
  10(6), 423–429. doi:10.1007/s10194-009-0150-2
- Del Zompo, M., Lai, M., Loi, V., & Pisano, M. R. (1995). Dopamine hypersensitivity in migraine: role in apomorphine syncope. *Headache*, *35*(4), 222–224.
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., & Geraud, G. (2007). Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*, *47*(10), 1418–1426. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x
- Derbyshire, S. W., Jones, A. K., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., & Firestone,
  L. L. (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation
  produces differential patterns of central activity. *Pain*, *73*(3), 431–445.

Derntl, B., Habel, U., & Schneider, F. (2010). Funktionelle Magnetresonanztomographie in der Psychiatrie und Psychotherapie. *Der Nervenarzt*, 81(1), 16–23. doi:10.1007/s00115-009-2827-9

- Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., Di Piero, V., & Schoenen, J. (2007). Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 3), 765–770. doi:10.1093/brain/awl351
- Di Clemente, Laura, Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., & Schoenen, J. (2005). Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache*, *45*(10), 1388–1393. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.00271.x
- Di Clemente, Laura, Coppola, G., Magis, D., Gérardy, P.-Y., Fumal, A., De Pasqua, V., et al. (2009). Nitroglycerin sensitises in healthy subjects CNS structures involved in migraine pathophysiology: evidence from a study of nociceptive blink reflexes and visual evoked potentials. *Pain*, 144(1–2), 156–161. doi:10.1016/j.pain.2009.04.018
- Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., Babini, E., Lorenz-Depiereux, B., Biskup, S., et al. (2005). Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet (London, England)*, 366(9483), 371–377. doi:10.1016/S0140-6736(05)66786-4
- Dimitriadou, V., Buzzi, M. G., Moskowitz, M. A., & Theoharides, T. C. (1991).
   Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience*, *44*(1), 97–112.
- Dow, D. J., & Whitty, C. W. M. (1947). Electroencephalographic changes in migraine; review of 51 cases. *Lancet (London, England)*, *2*(6463), 52–54.
- Ebersberger, A., Averbeck, B., Messlinger, K., & Reeh, P. W. (1999). Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience*, *89*(3), 901–907.
- Edelmayer, R. M., Vanderah, T. W., Majuta, L., Zhang, E.-T., Fioravanti, B., De Felice, M., et al. (2009). Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Annals of Neurology*, 65(2), 184–193. doi:10.1002/ana.21537

- Enger, R., Tang, W., Vindedal, G. F., Jensen, V., Johannes Helm, P., Sprengel,
  R., et al. (2015). Dynamics of Ionic Shifts in Cortical Spreading Depression. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 25(11), 4469–4476.
  doi:10.1093/cercor/bhv054
- Ewald, A., Marzetti, L., Zappasodi, F., Meinecke, F. C., & Nolte, G. (2012). Estimating true brain connectivity from EEG/MEG data invariant to linear and static transformations in sensor space. *NeuroImage*, 60(1), 476–488. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.084
- Färkkilä, M., Diener, H.-C., Géraud, G., Láinez, M., Schoenen, J., Harner, N., et al. (2012). Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *The Lancet. Neurology*, *11*(5), 405–413. doi:10.1016/S1474-4422(12)70047-9
- Ferrari, M. D., Färkkilä, M., Reuter, U., Pilgrim, A., Davis, C., Krauss, M., et al. (2010). Acute treatment of migraine with the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan--a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *30*(10), 1170–1178. doi:10.1177/0333102410375512
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS* (Third Edition.). Los Angeles: Sage Publications Ltd.
- Fields, H. L., Basbaum, A. I., Clanton, C. H., & Anderson, S. D. (1977). Nucleus raphe magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Research*, 126(3), 441–453.
- Fields, H. L., & Heinricher, M. M. (1985). Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 308(1136), 361–374.
- Fields, H. L., Vanegas, H., Hentall, I. D., & Zorman, G. (1983). Evidence that disinhibition of brain stem neurones contributes to morphine analgesia. *Nature*, 306(5944), 684–686.
- Florian, G., & Pfurtscheller, G. (1995). Dynamic spectral analysis of event-related EEG data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(5), 393–396.
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M. (2003). Brain generators of laserevoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiologie*

*Clinique/Clinical Neurophysiology*, *33*(6), 279–292. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.008

- Giffin, N. J., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F., Olesen, J., et al. (2003). Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*, *60*(6), 935–940.
- Giffin, Nicola J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., & Goadsby, P. J. (2016). The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*, *87*(3), 309–313. doi:10.1212/WNL.00000000002789
- Goadsby, P. J. (2001). Migraine, aura, and cortical spreading depression: why are we still talking about it? *Annals of Neurology*, *49*(1), 4–6.
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1988). Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Annals of Neurology*, 23(2), 193–196. doi:10.1002/ana.410230214
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals* of Neurology, 28(2), 183–187. doi:10.1002/ana.410280213
- Goadsby, P. J., & Zagami, A. S. (1991). Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain: A Journal of Neurology*, *114 (Pt 2)*, 1001–1011.
- Goadsby, P. J., Zagami, A. S., & Lambert, G. A. (1991). Neural processing of craniovascular pain: a synthesis of the central structures involved in migraine. *Headache*, *31*(6), 365–371.
- Goadsby, Peter J. (2012). Pathophysiology of migraine. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *15*(Suppl 1), S15–S22. doi:10.4103/0972-2327.99993
- Goadsby, Peter J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin,
  C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of
  Sensory Processing. *Physiological Reviews*, *97*(2), 553–622.
  doi:10.1152/physrev.00034.2015
- Goldman, R. I., Stern, J. M., Engel, J., & Cohen, M. S. (2002). Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*, *13*(18), 2487–2492. doi:10.1097/01.wnr.0000047685.08940.d0

- Golla, F. L., & Winter, A. L. (1959). Analysis of cerebral responses to flicker in patients complaining of episodic headache. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *11*(3), 539–549.
- Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B. S., Palta, P., Esko, T., Pers, T. H., et al.
  (2016). Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, *48*(8), 856–866. doi:10.1038/ng.3598
- Gräfe, K., Zipfel, S., Herzog, W., & Löwe, B. (2004). Screening psychischer
   Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)".
   *Diagnostica*, *50*(4), 171–181. doi:10.1026/0012-1924.50.4.171
- Granella, F., Sances, G., Zanferrari, C., Costa, A., Martignoni, E., & Manzoni, G.
  C. (1993). Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache*, *33*(7), 385–389.
- Groppe, D. M., Urbach, T. P., & Kutas, M. (2011). Mass Univariate Analysis of Event-Related Brain Potentials/Fields II: Simulation Studies. *Psychophysiology*, 48(12), 1726–1737. doi:10.1111/j.1469-8986.2011.01272.x
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., & Ploner, M. (2007). Gamma
   Oscillations in Human Primary Somatosensory Cortex Reflect Pain
   Perception. *PLOS Biology*, *5*(5), e133. doi:10.1371/journal.pbio.0050133
- Grosser, K., Oelkers, R., Hummel, T., Geisslinger, G., Brune, K., Kobal, G., &
  Lötsch, J. (2000). Olfactory and trigeminal event-related potentials in
  migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 20(7), 621–631.
- Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., et al. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(8), 4687–4692. doi:10.1073/pnas.071582498
- Hadjikhani, Nouchine, & Vincent, M. B. (2012). Visual Aura. In *The Migraine Brain: Imaging Structure and Function* (S. 275–286). OUP USA.
- Hamelsky, S. W., & Lipton, R. B. (2006). Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache*, *46*(9), 1327–1333. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00576.x
- Hansen, J. M., Lipton, R. B., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Aurora,S. K., et al. (2012). Migraine headache is present in the aura phase: a

prospective study. *Neurology*, *79*(20), 2044–2049. doi:10.1212/WNL.0b013e3182749eed

- Harriott, A. M., & Schwedt, T. J. (2014). Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Current Pain and Headache Reports*, *18*(11), 458. doi:10.1007/s11916-014-0458-8
- Hauck, M., Lorenz, J., & Engel, A. K. (2007). Attention to Painful Stimulation
   Enhances γ-Band Activity and Synchronization in Human Sensorimotor
   Cortex. *Journal of Neuroscience*, *27*(35), 9270–9277.
   doi:10.1523/JNEUROSCI.2283-07.2007
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).
  (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 38, 1–211.
  https://doi.org/10.1177/0333102417738202
- Heiler, S., & Weichselberger, K. (1969). Über den Permutationstest und ein daraus ableitbares Konfidenzintervall. *Metrika*, *14*(1), 232–248. doi:10.1007/BF02613653
- Hirsch, A. R. (1992). Olfaction in migraineurs. Headache, 32(5), 233–236.
- Ho, T. W., Edvinsson, L., & Goadsby, P. J. (2010). CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nature Reviews. Neurology*, 6(10), 573–582. doi:10.1038/nrneurol.2010.127
- Hochberg, Y., & Tamhane, A. C. (1987). Single-Step Procedures for Pairwise and More General Comparisons among All Treatments. In *Multiple Comparison Procedures* (S. 72–109). John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9780470316672.ch3
- Hodkinson, D. J., Veggeberg, R., Kucyi, A., van Dijk, K. R. A., Wilcox, S. L.,
  Scrivani, S. J., et al. (2016). Cortico-Cortical Connections of Primary
  Sensory Areas and Associated Symptoms in Migraine. *eNeuro*, *3*(6).
  doi:10.1523/ENEURO.0163-16.2016
- Hodkinson, D. J., Veggeberg, R., Wilcox, S. L., Scrivani, S., Burstein, R., Becerra,
  L., & Borsook, D. (2015). Primary Somatosensory Cortices Contain Altered
  Patterns of Regional Cerebral Blood Flow in the Interictal Phase of
  Migraine. *PLoS ONE*, *10*(9). doi:10.1371/journal.pone.0137971

- Hoffmann, J., Supronsinchai, W., Akerman, S., Andreou, A. P., Winrow, C. J.,
  Renger, J., et al. (2015). Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiology of Disease*, *74*, 137–143. doi:10.1016/j.nbd.2014.10.022
- Holland, P., & Goadsby, P. J. (2007). The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *Headache*, *47*(6), 951–962. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00842.x
- Holstege, G., & Kuypers, H. G. (1982). The anatomy of brain stem pathways to the spinal cord in cat. A labeled amino acid tracing study. *Progress in Brain Research*, 57, 145–175. doi:10.1016/S0079-6123(08)64128-X
- Hosoya, Y., Matsushita, M., & Sugiura, Y. (1983). A direct hypothalamic projection to the superior salivatory nucleus neurons in the rat. A study using anterograde autoradiographic and retrograde HRP methods. *Brain Research*, 266(2), 329–333.
- Hu, L., Peng, W., Valentini, E., Zhang, Z., & Hu, Y. (2013). Functional features of nociceptive-induced suppression of alpha band electroencephalographic oscillations. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, *14*(1), 89–99. doi:10.1016/j.jpain.2012.10.008
- Huart, C., Legrain, V., Hummel, T., Rombaux, P., & Mouraux, A. (2012). Timefrequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans. *PloS One*, 7(3), e33221. doi:10.1371/journal.pone.0033221
- Hummel, T., Doty, R. L., & Yousem, D. M. (2005). Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chemical Senses*, 30 Suppl 1, i205-206. doi:10.1093/chemse/bjh186
- Iannilli, E., Del Gratta, C., Gerber, J. C., Romani, G. L., & Hummel, T. (2008). Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain*, 139(2), 376–388. doi:10.1016/j.pain.2008.05.007

IBM Corp. (2013). IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp.

Judit, A., Sándor, P. S., & Schoenen, J. (2000). Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia: An International Journal* of Headache, 20(8), 714–719. doi:10.1111/j.1468-2982.2000.00122.x

Katsarava, Z., Giffin, N., Diener, H.-C., & Kaube, H. (2003). Abnormal habituation of "nociceptive" blink reflex in migraine--evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 23(8), 814–819. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00591.x

- Kelman, L. (2006). The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *26*(2), 214–220. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x
- Kelman, Leslie. (2004). The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*, *44*(9), 865–872. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 3–6.
- Knight, Y. E., & Goadsby, P. J. (2001). The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience*, *106*(4), 793– 800.
- Knight, Yolande 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 Research*, *1045*(1–2), 1–11. doi:10.1016/j.brainres.2005.01.091
- Kornbrot, D. (2014). Spearman's Rho. In N. Balakrishnan, T. Colton, B. Everitt, W. Piegorsch, F. Ruggeri, & J. L. Teugels (Hrsg.), *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/9781118445112.stat06541
- Kowacs, P. A., Piovesan, E. J., Werneck, L. C., Tatsui, C. E., Lange, M. C., Ribas, L. C., & da Silva, H. P. (2001). Influence of intense light stimulation on trigeminal and cervical pain perception thresholds. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *21*(3), 184–188. doi:10.1046/j.1468-2982.2001.00178.x

Krämer, G. (2005). Kleines Lexikon der Epileptologie. Georg Thieme Verlag.

Kropp, P., & Gerber, W. D. (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience Letters*, 257(2), 73–76.

- Lai, M., Loi, V., Pisano, M. R., & Del Zompo, M. (1997). Therapy of migraine by modulating dopamine hypersensitivity: its effect on mood and pain. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, *17*(2–3), 101– 103.
- Lai, T.-H., Fuh, J.-L., & Wang, S.-J. (2009). Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *80*(10), 1116–1119. doi:10.1136/jnnp.2008.157743
- Lashley, K. S. (1941). Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. *Archives of Neurology and Psychiatry*, *49*, 332–339.
- Latham, P. W. (1872). Clinical Lecture on Nervous or Sick-Headaches. *Br Med J*, *1*(586), 305–306. doi:10.1136/bmj.1.586.305
- Leo, A. A. P., & Morison, R. S. (1945). PROPAGATION OF SPREADING CORTICAL DEPRESSION. *Journal of Neurophysiology*, *8*(1), 33.
- Leo, Aristides A. P. (1944a). SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. *Journal of Neurophysiology*, 7(6), 359.
- Leo, Aristides A. P. (1944b). PIAL CIRCULATION AND SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. *Journal of Neurophysiology*, 7(6), 391.
- Levy, D. (2009). Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Current Pain and Headache Reports*, *13*(3), 237–240.
- Linearly Constrained Minimum Variance Beamforming. (2009). In *Time-Domain Beamforming and Blind Source Separation* (S. 27–38). Springer, Boston, MA. doi:10.1007/978-0-387-68836-7\_3
- Lipton, R. B., Bigal, M. E., Ashina, S., Burstein, R., Silberstein, S., Reed, M. L., et al. (2008). Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of Neurology*, *63*(2), 148–158. doi:10.1002/ana.21211
- Litvak, V., Mattout, J., Kiebel, S., Phillips, C., Henson, R., Kilner, J., et al. (2011). EEG and MEG data analysis in SPM8. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 852961. doi:10.1155/2011/852961
- 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. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 29(9), 935–948. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01829.x
- Lorenz, J., & Garcia-Larrea, L. (2003). Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *33*(6), 293–301. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.004
- Lovick, T. A., & Robinson, J. P. (1983). Bulbar raphe neurones with projections to the trigeminal nucleus caudalis and the lumbar cord in the rat: a fluorescence double-labelling study. *Experimental Brain Research*, *50*(2–3), 299–308.
- Magis, D., Vigano, A., Sava, S., d'Elia, T. S., Schoenen, J., & Coppola, G. (2013).
  Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *33*(8), 526–539. doi:10.1177/0333102413477739
- Mahjoory, K., Nikulin, V. V., Botrel, L., Linkenkaer-Hansen, K., Fato, M. M., & Haufe, S. (2017). Consistency of EEG source localization and connectivity estimates. *NeuroImage*, *152*, 590–601. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.076
- Main, A., Dowson, A., & Gross, M. (1997). Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. *Headache*, *37*(8), 492–495.
- Malick, A., & Burstein, R. (1998). Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *400*(1), 125–144.
- Malick, A., Strassman, R. M., & Burstein, R. (2000). Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *Journal of Neurophysiology*, *84*(4), 2078–2112.
- 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: A Journal of Neurology*, *137*(Pt 1), 232–241.
  doi:10.1093/brain/awt320
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1), 50–60.
- Manzoni, G. C., & Torelli, P. (2003). Epidemiology of migraine. *The Journal of Headache and Pain*, *4*(1), s18–s22. doi:10.1007/s101940300003
- Martins-Ferreira, H., Nedergaard, M., & Nicholson, C. (2000). Perspectives on spreading depression. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 32(1), 215–234.

Mason, P. (2005). Ventromedial medulla: pain modulation and beyond. *The Journal of Comparative Neurology*, *493*(1), 2–8. doi:10.1002/cne.20751

Massey, F. J. (1951). The Kolmogorov-Smirnov Test for Goodness of Fit. Journal of the American Statistical Association, 46(253), 68–78. doi:10.2307/2280095

Masuhr, K. F., Masuhr, F., & Neumann, M. (2013). *Duale Reihe Neurologie*. Georg Thieme Verlag.

Matsushita, M., Ikeda, M., & Okado, N. (1982). The cells of origin of the trigeminothalamic, trigeminospinal and trigeminocerebellar projections in the cat. *Neuroscience*, *7*(6), 1439–1454.

May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R. S., & Goadsby, P. J. (1998).
Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet (London, England)*, 352(9124), 275–278. doi:10.1016/S0140-6736(98)02470-2

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. *Journal of Cerebral Blood Flow* and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 19(2), 115–127. doi:10.1097/00004647-199902000-00001

May, Arne. (2006). Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik und moderne Therapie der Migräne - Vom kritischen zum zufriedenen Patienten. Dtsch Arztebl International, 103(17), A-1157.

May, E. S., Butz, M., Kahlbrock, N., Hoogenboom, N., Brenner, M., & Schnitzler,
A. (2012). Pre- and post-stimulus alpha activity shows differential modulation with spatial attention during the processing of pain. *NeuroImage*, *62*(3), 1965–1974. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.071

Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., et al. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1412), 1293– 1322. doi:10.1098/rstb.2001.0915

McNaughton, F. L., & Feindel, W. H. (Hrsg.). (1977). Innervation of intracranial structures: a reappraisal. *Physiological aspects of clinical neurology*.

- Mehnert, J., & May, A. (2017). Functional and structural alterations in the migraine cerebellum. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 271678X17722109. doi:10.1177/0271678X17722109
- Mehnert, J., Schulte, L., Timmann, D., & May, A. (2017). Activity and connectivity of the cerebellum in trigeminal nociception. *NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.023
- Mitra, P. P., & Pesaran, B. (1999). Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophysical Journal*, *76*(2), 691–708. doi:10.1016/S0006-3495(99)77236-X
- Mitsikostas, D. D., & Tfelt-Hansen, P. (2012). Targeting to 5-HT1F receptor subtype for migraine treatment: lessons from the past, implications for the future. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 12(4), 241– 249.
- 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*(2), 416–430. doi:10.1016/j.pain.2008.05.020
- Molgat, C. V., & Patten, S. B. (2005). Comorbidity of major depression and migraine--a Canadian population-based study. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *50*(13), 832–837. doi:10.1177/070674370505001305
- Morrison, I., Lloyd, D., di Pellegrino, G., & Roberts, N. (2004). Vicarious responses to pain in anterior cingulate cortex: is empathy a multisensory issue? *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *4*(2), 270–278.
- Moskowitz, M. A. (1984). The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology*, *16*(2), 157–168. doi:10.1002/ana.410160202
- Moskowitz, M. A., & Cutrer, F. M. (1993). SUMATRIPTAN: a receptor-targeted treatment for migraine. *Annual Review of Medicine*, *44*, 145–154. doi:10.1146/annurev.me.44.020193.001045
- Moulton, E. A., Becerra, L., Maleki, N., Pendse, G., Tully, S., Hargreaves, R., et al. (2011). Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 21(2), 435–448. doi:10.1093/cercor/bhq109

- Moulton, Eric A., Becerra, L., Johnson, A., Burstein, R., & Borsook, D. (2014).
   Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PloS One*, *9*(4), e95508.
   doi:10.1371/journal.pone.0095508
- Mouraux, A., Guérit, J. M., & Plaghki, L. (2003). Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO2 laser skin stimulations may reflect central interactions between A partial partial differential- and C-fibre afferent volleys. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 114*(4), 710–722.
- Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, H.-J., et al. (2004). Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *NeuroImage*, 22(1), 83–94. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.10.051
- Mullinger, K., & Bowtell, R. (2011). Combining EEG and fMRI. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 711, 303–326. doi:10.1007/978-1-61737-992-5\_15
- Noseda, R., Jakubowski, M., Kainz, V., Borsook, D., & Burstein, R. (2011). Cortical Projections of Functionally-Identified Thalamic Trigeminovascular neurons: Implications to Migraine Headache and Its Associated Symptoms. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(40), 14204–14217. doi:10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG (Second Edition.). Oxford, New York: Oxford University Press.
- Oelkers, R., Grosser, K., Lang, E., Geisslinger, G., Kobal, G., Brune, K., & Lötsch, J. (1999). Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain: A Journal of Neurology*, *122 (Pt 6)*, 1147–1155.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(24), 9868–9872.

- Olesen, J., Friberg, L., Olsen, T. S., Iversen, H. K., Lassen, N. A., Andersen, A. R., & Karle, A. (1990). Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Annals of Neurology*, *28*(6), 791–798. doi:10.1002/ana.410280610
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 156869. doi:10.1155/2011/156869
- Ophoff, R. A., Terwindt, G. M., Vergouwe, M. N., van Eijk, R., Oefner, P. J., Hoffman, S. M., et al. (1996). Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 87(3), 543–552.
- Ozkul, Y., & Uckardes, A. (2002). Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *European Journal of Neurology*, *9*(3), 227–232.
- Parise, M., Kubo, T. T. A., Doring, T. M., Tukamoto, G., Vincent, M., & Gasparetto,
  E. L. (2014). Cuneus and fusiform cortices thickness is reduced in trigeminal neuralgia. *The Journal of Headache and Pain*, *15*, 17. doi:10.1186/1129-2377-15-17
- Parra, L. C., Spence, C. D., Gerson, A. D., & Sajda, P. (2005). Recipes for the linear analysis of EEG. *NeuroImage*, 28(2), 326–341. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.032
- 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. *British Journal of Pharmacology*, 143(6), 697–704. doi:10.1038/sj.bjp.0705966
- Pietrobon, D., & Moskowitz, M. A. (2013). Pathophysiology of migraine. Annual Review of Physiology, 75, 365–391. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183717
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., & Schnitzler, A. (2006). Pain suppresses spontaneous brain rhythms. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.:* 1991), 16(4), 537–540. doi:10.1093/cercor/bhj001
- Radtke, A., & Neuhauser, H. (2009). Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*, *49*(1), 79–89. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01263.x

- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., et al. (2009). Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, *92*(2), 135–138. doi:10.1016/j.nlm.2008.09.012
- Regan, D. (1989). *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*. New York: Elsevier Science Ltd.
- Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science (New York, N.Y.)*, *164*(3878), 444–445.
- Roon, K. I., Olesen, J., Diener, H. C., Ellis, P., Hettiarachchi, J., Poole, P. H., et al. (2000). No acute antimigraine efficacy of CP-122,288, a highly potent inhibitor of neurogenic inflammation: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Annals of Neurology*, *47*(2), 238–241.
- Russell, M. B., Iselius, L., & Olesen, J. (1995). Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. *Human Genetics*, *96*(6), 726–730.
- Sacco, S., Ricci, S., Degan, D., & Carolei, A. (2012). Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *The Journal of Headache and Pain*, *13*(3), 177–189. doi:10.1007/s10194-012-0424-y
- Sakurai, T. (2007). The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(3), 171–181. doi:10.1038/nrn2092
- Sand, T., Zhitniy, N., White, L. R., & Stovner, L. J. (2008). Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(5), 1020–1027. doi:10.1016/j.clinph.2008.01.009
- Sándor, P. S., Afra, J., Proietti-Cecchini, A., Albert, A., & Schoenen, J. (1999). Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. *Neuroreport*, *10*(6), 1235–1238.
- Schoenen, J., Wang, W., Albert, A., & Delwaide, P. J. (1995). Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *European Journal of Neurology*, 2(2), 115–122. doi:10.1111/j.1468-1331.1995.tb00103.x
- Schreiber, C. P. (2006). The pathophysiology of migraine. *Disease-a-month: DM*, 52(10), 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? *The Journal of Headache and Pain*, *16*, 14. doi:10.1186/s10194-015-0495-7
- Schulte, L. H., & May, A. (2016a). Functional Neuroimaging in Migraine: Chances and Challenges. *Headache*, *56*(9), 1474–1481. doi:10.1111/head.12944
- Schulte, L. H., & May, A. (2016b). The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain: A Journal of Neurology*, *139*(Pt 7), 1987–1993. doi:10.1093/brain/aww097
- Schulte, L. H., & May, A. (2017). Of generators, networks and migraine attacks. *Current Opinion in Neurology*. doi:10.1097/WCO.000000000000441
- Schulte, L. H., Sprenger, C., & May, A. (2016). Physiological brainstem mechanisms of trigeminal nociception: An fMRI study at 3T. *NeuroImage*, *124*(Pt A), 518–525. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.023
- Schwedt, T. J. (2013). Multisensory Integration in Migraine. *Current opinion in neurology*, *26*(3), 248–253. doi:10.1097/WCO.0b013e328360edb1
- 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*(1), 36–43. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.07.008
- Selby, G., & Lance, J. W. (1960). Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 23–32.
- Settle, M. (2000). The hypothalamus. *Neonatal network: NN*, *19*(6), 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 Research*, 277(2), 201–222.
- Silberstein, R. B., Schier, M. A., Pipingas, A., Ciorciari, J., Wood, S. R., & Simpson, D. G. (1990). Steady-state visually evoked potential topography associated with a visual vigilance task. *Brain Topography*, *3*(2), 337–347.
- Singh, K. D. (2012). Which "neural activity" do you mean? fMRI, MEG, oscillations and neurotransmitters. *NeuroImage*, 62(2), 1121–1130. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.028

- Siniatchkin, M., Averkina, N., Andrasik, F., Stephani, U., & Gerber, W.-D. (2006). Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neuroscience Letters*, 400(1–2), 121–124. doi:10.1016/j.neulet.2006.02.019
- Slepian, D. (1978). Prolate Spheroidal Wave Functions, Fourier Analysis, and Uncertainty—V: The Discrete Case. *Bell System Technical Journal*, *57*(5), 1371–1430. doi:10.1002/j.1538-7305.1978.tb02104.x
- Spehlmann, R. (1965). The averaged electrical responses to diffuse and to patterned light in the human. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *19*(6), 560–569.
- Spencer, S. E., Sawyer, W. B., Wada, H., Platt, K. B., & Loewy, A. D. (1990). CNS projections to the pterygopalatine parasympathetic preganglionic neurons in the rat: a retrograde transneuronal viral cell body labeling study. *Brain Research*, 534(1–2), 149–169.
- Stankewitz, A., Voit, H. L., Bingel, U., Peschke, C., & May, A. (2010). A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *30*(4), 475–485. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01968.x
- Stankewitz, Anne, Aderjan, D., Eippert, F., & May, A. (2011). Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(6), 1937–1943. doi:10.1523/JNEUROSCI.4496-10.2011
- Stankewitz, Anne, & May, A. (2011). Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*, 77(5), 476–482. doi:10.1212/WNL.0b013e318227e4a8
- Stern, J., Jeanmonod, D., & Sarnthein, J. (2006). Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *NeuroImage*, 31(2), 721–731. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.042
- Stewart, W. F., Lipton, R. B., Kolodner, K., Liberman, J., & Sawyer, J. (1999). Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *19*(2), 107–114; discussion 74. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019002107.x

- Stewart, W. F., Staffa, J., Lipton, R. B., & Ottman, R. (1997). Familial risk of migraine: a population-based study. *Annals of Neurology*, *41*(2), 166–172. doi:10.1002/ana.410410207
- Stewart, Walter F., Roy, J., & Lipton, R. B. (2013). Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology*, *81*(11), 948–955. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a43b32
- Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A., et al. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia: An International Journal* of Headache, 27(3), 193–210. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
- Stovner, L. J., & Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, *11*(4), 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. *The Journal of Headache and Pain*, 9(3), 139–146. doi:10.1007/s10194-008-0038-6
- Swienton, D. J., & Thomas, A. G. (2014). The visual pathway--functional anatomy and pathology. Seminars in ultrasound, CT, and MR, 35(5), 487–503. doi:10.1053/j.sult.2014.06.007
- The MathWorks, Inc. (2012). *MATLAB and Statistics Toolbox Release 2012b*. Natick, Massachusetts, United States: The MathWorks, Inc.
- 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: A Journal of Neurology*, *125*(Pt 6), 1379–1391.
- Thomson, D. J. (1982). Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proceedings* of the IEEE, 70(9), 1055–1096. doi:10.1109/PROC.1982.12433
- Tracey, I. (2008). Imaging pain. *British Journal of Anaesthesia*, *101*(1), 32–39. doi:10.1093/bja/aen102
- Tso, A. R., Trujillo, A., Guo, C. C., Goadsby, P. J., & Seeley, W. W. (2015). The anterior insula shows heightened interictal intrinsic connectivity in migraine without aura. *Neurology*, *84*(10), 1043–1050. doi:10.1212/WNL.00000000001330

- Tudor, M., Tudor, L., & Tudor, K. I. (2005). [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. Acta Medica Croatica: Casopis Hravatske Akademije Medicinskih Znanosti, 59(4), 307–313.
- Ulrich, V., Gervil, M., Kyvik, K. O., Olesen, J., & Russell, M. B. (1999). Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Annals of Neurology*, 45(2), 242–246.
- Valeriani, M., de Tommaso, M., Restuccia, D., Le Pera, D., Guido, M., Iannetti, G.
  D., et al. (2003). Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO(2) laser evoked potential study. *Pain*, *105*(1–2), 57–64.
- Vanagaite, J., Pareja, J., St⊘ren, O., White, L., Sanc, T., & Stovner, L. (1997). Light-Induced Discomfort and Pain in Migraine. *Cephalalgia*, *17*(7), 733– 741. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1707733.x
- Viana, M., Linde, M., Sances, G., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., et al. (2016). Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *36*(5), 413–421. doi:10.1177/0333102415593089
- Viana, M., Sances, G., Linde, M., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., et al. (2016). Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diaryaided study. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*. doi:10.1177/0333102416657147
- Viana, M., Sprenger, T., Andelova, M., & Goadsby, P. J. (2013). The typical duration of migraine aura: a systematic review. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 33(7), 483–490. doi:10.1177/0333102413479834
- Vingen, J. V., Pareja, J. A., Støren, O., White, L. R., & Stovner, L. J. (1998). Phonophobia in migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *18*(5), 243–249. doi:10.1111/j.1468-2982.1998.1805243.x
- Visually Evoked Potentials by Donnell J. Creel Webvision. (o. J.). http://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/visually-evokedpotentials/. Zugegriffen: 14. Juli 2017
- Walter, V. J., & Walter, W. G. (1949). The central effects of rhythmic sensory stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(1), 57–86. doi:10.1016/0013-4694(49)90164-9

- Wang, W., Timsit-Berthier, M., & Schoenen, J. (1996). Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*, *46*(5), 1404–1409.
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R. V., et al. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine*, 1(7), 658–660.
- Wessman, M., Terwindt, G. M., Kaunisto, M. A., Palotie, A., & Ophoff, R. A. (2007). Migraine: a complex genetic disorder. *The Lancet. Neurology*, 6(6), 521–532. doi:10.1016/S1474-4422(07)70126-6

Westfall, P. H., & Young, S. S. (1993). *Resampling-based multiple testing: examples and methods for P-value adjustment.* New York: Wiley.

- Williams, M. N., Zahm, D. S., & Jacquin, M. F. (1994). Differential foci and synaptic organization of the principal and spinal trigeminal projections to the thalamus in the rat. *The European Journal of Neuroscience*, *6*(3), 429–453.
- Williamson, D. J., Hargreaves, R. J., Hill, R. G., & Shepheard, S. L. (1997).
  Intravital microscope studies on the effects of neurokinin agonists and calcitonin gene-related peptide on dural vessel diameter in the anaesthetized rat. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *17*(4), 518–524. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1704518.x
- Yalinay Dikmen, P., Yavuz, B. G., & Aydinlar, E. I. (2015). The relationships between migraine, depression, anxiety, stress, and sleep disturbances. *Acta Neurologica Belgica*, *115*(2), 117–122. doi:10.1007/s13760-014-0312-0
- Yang, Y., Zhao, H., Heath, A. C., Madden, P. A. F., Martin, N. G., & Nyholt, D. R. (2016). Shared Genetic Factors Underlie Migraine and Depression. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, *19*(4), 341–350. doi:10.1017/thg.2016.46
- Zanchin, G., Dainese, F., Trucco, M., Mainardi, F., Mampreso, E., & Maggioni, F. (2007). Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *27*(9), 1061–1068. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01421.x

Zhang, Z. G., Hu, L., Hung, Y. S., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2012). Gamma-Band Oscillations in the Primary Somatosensory Cortex—A Direct and Obligatory Correlate of Subjective Pain Intensity. *Journal of Neuroscience*, 32(22), 7429–7438. doi:10.1523/JNEUROSCI.5877-11.2012

## 8. Danksagung

Da eine wissenschaftliche Arbeit selten im Alleingang durchgeführt wird, möchte ich mich hiermit bei allen Personen bedanken, die mich auf diesem Weg geführt, betreut und unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor A. May, mir die Promotion am Institut für Systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zu ermöglichen und mich dabei stets tatkräftig zu Unterstützen. Als Doktorand unter seiner erfahrenen, kompetenten und trotzdem gutherzigen Leitung, kann man sich einer exzellenten Betreuung gewiss sein.

In gleichem Maße möchte ich mich bei Dr. Jan Mehnert, der mich mit fachlicher Expertise auf freundschaftliche Weise durch jede Phase dieser Promotion geführt hat, für die wissenschaftliche Einarbeitung, umfassende Betreuung und Unterstützung bedanken. Ohne ihn und seine methodische Fachkenntnis wäre die Fertigstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterhin gebührt allen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe besonderer Dank. Durch ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung, sowie den harmonischen und familiären Zusammenhalt der Gruppe wurde die gesamte Promotion zu einem überaus wertvollen Lebensabschnitt, den ich auf keinen Fall missen möchte. Auch bei allen anderen Mitgliedern des Instituts bedanke ich mich herzlich.

Selbstverständlich danke ich ebenfalls allen Probanden, ohne deren weitsichtige Teilnahme an wissenschaftlichen Studien Forschung in dieser Form erst gar nicht möglich wäre.

Ganz besonderer Dank gilt außerdem meinen Eltern Brigitte Bader und Axel Sommer, meinem Stiefvater Christoph Klaas und allen weiteren Familienmitgliedern und Freunden, deren vorbehaltloses Vertrauen mich auf jedem Schritt begleitet. Ihre Unterstützung in Hinblick auf die Doktorarbeit war zwar weniger wissenschaftlicher als emotionaler Natur, bildet damit jedoch den Grundstein für alles Weitere.

## 9. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **10. 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.

, ,.....