Universitätsmedizin
Rostock

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Storch

Sonographische Veränderungen der Raphekerne des Hirnstamms bei Migränepatienten

Relation zu klinischen und neurophysiologischen Befunden

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae
(Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Gordian Hamerla
geb. am 09.09.1990 in Strausberg

Rostock 2016

urn:nbn:de:gbv:28-diss2017-0061-0

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Walter
Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. sc. soc. Peter Kropp
Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie,
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Christos Krogias
Klinik für Neurologie,
Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital Bochum

Datum der Einreichung: 26. April 2016

Datum der Verteidigung: 22. März 2017

Zusammenfassung

Die Migräne ist eine weit verbreitete primäre Kopfschmerzerkrankung, der reversible neurologische Symptome, die Aura, vorausgehen können. Mithilfe bildgebender Verfahren konnten in der Vergangenheit bereits Zusammenhänge zwischen verschiedenen Veränderungen des Zentralnervensystems und klinischen Parametern der Migräneerkrankung, wie Dauer oder Schwere, gezeigt werden. Das serotonerge System mit den Raphekernen des Hirnstamms wird als Bestandteil der Pathogenese diskutiert. Mithilfe der transcraniellen Sonographie sollen in dieser Arbeit Veränderungen des Hirnstamms mit klinischen Parametern der Migräneerkrankung und Medikation in Verbindung gebracht werden.

Bei 51 Migränepatienten (40 Frauen, Alter: 29,7 $\pm$ 11,9 Jahre) und 32 gesunden Kontrollprobanden (24 Frauen, Alter 34,4 $\pm$ 13,0 Jahre), insbesondere ohne Kopfschmerz oder andere neurologische Erkrankungen, wurden verschiedene Strukturen nach gängiger Standardisierung in einer Blindstudie sonographisch untersucht. Zur ergänzenden Objektivierung der Befunde erfolgte eine digitale Bildanalyse in der Patientengruppe. Klinische Parameter zu Eigenschaften der Erkrankung, ihrer Schwere, Medikation sowie zu begleitender depressiver Symptomatik wurden mithilfe geeigneter, validierter Fragebögen erfasst. Zusätzlich erhielten acht Patienten eine neurophysiologische Untersuchung der kortikalen Bereitschaftsreaktion (Contingent Negative Variation, CNV).

In der Patientengruppe zeigten 53% eine echoreduzierte Hirnstamm-Raphe, verglichen mit 18% in der Kontrollgruppe (P = 0,002, OR = 4,87). Innerhalb der Patientengruppe zeigte sich, dass bei Patienten mit echoreduzierten Raphekernen eine höhere Amplitude der terminalen CNV vorliegt (P = 0,028) und sie im Schnitt häufiger nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR; $P < 0{,}005$) und Schmerzmittel generell (P = 0,036) pro Monat einnehmen, als Patienten mit normal-echogener Raphe. Es ergaben sich keine Zusammenhänge mit der Einnahme von Triptanen, der Attackenhäufigkeit oder ihrer Schwere. Im Gruppenvergleich zeigten Patienten mit Aura größere dritte Ventrikel gegenüber Patienten ohne Aura (P = 0,014), während die Größe der Seitenventrikel sich nicht unterschied. Für die Echogenität der *Substantia nigra* und der Basalganglien gab es keine Zusammenhänge zu klinischen Daten und neurophysiologischer Untersuchung.

Echoreduzierte Raphekerne sind ein häufiger Befund bei Migränepatienten und stehen im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme. Vermutlich ist die echoreduzierte Hirnstamm-Raphe Ausdruck einer Beeinträchtigung des serotonergen Systems. Sie könnte eine Prädisposition zur Migräne widerspiegeln oder aber eine Folge der Erkrankung sein, etwa durch molekulare Mechanismen unter Beteiligung der Gliazellen oder durch Beeinflussung von Systemen, die in Beziehung zu Belohnungs- und Vermeidungsverhalten stehen. Mögliche Mechanismen der Interaktion mit Medikamenten sind neben direkten Wirkungen der Pharmaka auch funktionelle Veränderungen durch (Selbst-)Konditionierung und Lernvorgänge. Weitere klinische Studien zu diesem Thema können dazu beitragen, die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Chronifizierungsrisiko mithilfe der TCS zu ermöglichen.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung iii

Abkürzungsverzeichnis vi

1. Einleitung 1
1.1. Migräne . . . 2
1.1.1. Historischer Abriss . . . 2
1.1.2. Epidemiologie . . . 4
1.1.3. Pathophysiologie . . . 6
1.1.4. Diagnostik . . . 14
1.1.5. Therapie . . . 16
1.2. Transcranielle Sonographie . . . 18
1.2.1. Historischer Abriss . . . 19
1.2.2. TCS und verschiedene neurologische Erkrankungen . . . 20
1.3. Neurophysiologische Untersuchung . . . 21
1.4. Ziel der Arbeit . . . 22

2. Patienten, Material & Methoden 23
2.1. Patienten . . . 23
2.1.1. Patientenkollektiv . . . 23
2.1.2. Kontrollgruppe . . . 24
2.2. Material & Methoden . . . 24
2.2.1. Fragebogen zur Kopfschmerzqualität: Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex . . . 24
2.2.2. Fragebogen zur Kopfschmerzquantität: MIDAS . . . 25
2.2.3. Fragebogen zu depressiver Symptomatik: Beck-Depressionsinventar . . . 26
2.2.4. Transcranielle Sonographie . . . 26
2.2.5. Contingent Negative Variation . . . 28
2.2.6. Studiendesign und Statistik . . . 31

3. Ergebnisse 32
3.1. Klinische Ergebnisse . . . 32
3.2. Hirnsonographische Befunde . . . 32
3.3. Zusammenhang zwischen hirnsonographischen und klinischen Befunden . . . 35
3.4. Zusammenhang zwischen hirnsonographischen Befunden und Selbstmedikation 36
3.5. Zusammenhang zwischen hirnsonographischen und neurophysiologischen Befunden . . . 38

4. Diskussion **39**
4.1. Echoreduzierte Raphekerne bei Migränepatienten 39
4.2. Echogenität der Raphekerne und CNV 42
4.3. Echogenität der Raphekerne und Selbstmedikation 43
4.4. Rolle der *Substantia nigra* 45
4.5. Migräne mit Aura und dritter Ventrikel 46
4.6. Abschließende Bemerkungen 46

A. Abbildungsverzeichnis **48**

B. Tabellenverzeichnis **49**

C. Literaturverzeichnis **50**

D. Publikationsliste **61**

E. Thesen zur Dissertation **62**

F. Danksagung **64**

G. Selbstständigkeitserklärung **65**

Abkürzungsverzeichnis

5-HT 5-Hydroxytryptamin (Serotonin).
5-HIAA 5-Hydroxyindolylessigsäure.
5-HTT Serotonintransporter.

AMPP American Migraine Prevalence and Prevention Study.
ASS Acetylsalicylsäure.

BDI Beck-Depressionsinventar.

CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide.
CNV Contingent Negative Variation.
CSD Cortical Spreading Depression.
CT Computertomographie.

EEG Elektroenzephalogramm.
EOG Elektrooculogramm.

GFAP Glial Fibrillary Acidic Protein.

ICHD International Classification of Headache Disorders.
iCNV initial CNV.
IHS International Headache Society.

MIDAS Migraine Disability Assessment Score.
MPTP 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydropydridin.
MRS Magnetresonanzspektroskopie.
MRT Magnetresonanztomographie.

NAA N-Acetylaspartat.
NF-κB Nuclear-factor „kappa light chain enhancer“ aktivierter B-Zellen.
NO Stickstoffmonoxid.
NSAR nichtsteroidale Antirheumatika.

oCNV overall CNV.

PAG Periaquäduktales Grau.
PET Positronenemissionstomographie.
PINV Postimperative Negative Variation.

Rokoko Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex.

SN *Substantia nigra*.
SSRI selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

tCNV terminal CNV.
TCS transcranielle Sonographie.
TIA transiente ischämische Attacke.

ZNS Zentralnervensystem.

1 | Einleitung

Das unbekannteste Land
liegt unterm Hut.

George Bernard Shaw

Kopfschmerz ist ein häufiges Symptom, das durch verschiedenste Erkrankungen hervorgerufen werden kann. Man unterteilt Kopfschmerzen nach ihrer Ätiologie in sekundäre, die Begleiterscheinung zu einer anderen Erkrankung sind, und primäre, die keine bekannte Ursache haben. Die Migräne ist eine verbreitete primäre Kopfschmerzerkrankung, der reversible fokal-neurologische Symptome, die Aura, vorausgehen können. Eine Episode kann 4 bis zu 72 Stunden dauern. Solche Attacken sind typischerweise begleitet von Übelkeit und Erbrechen sowie Photophobie und Phonophobie. Die Erkrankung beeinflusst sowohl das soziale Leben als auch das Arbeitsleben und ist ein wichtiger prädispositionierender Faktor für weitere Komorbiditäten, wie chronische Schmerzen oder Depressionen.

Die Studie „Global Burden of Disease“ von 2010 führt Migräne nach Karies und Kopfschmerz vom Spannungstyp auf Platz 3 der verbreitetsten Erkrankungen weltweit.[116] Sie ist seit 1990 unverändert auf Platz 8 der Erkrankungen mit den meisten verlebten Jahren mit Behinderung, hinter beispielsweise chronischem Rückenschmerz und schweren Depressionen und vor Diabetes mellitus und Asthma bronchiale. Die World Health Organization (WHO) schätzt den Anteil der Weltbevölkerung, der innerhalb des letzten Jahres Kopfschmerzen gehabt hat, auf etwa drei Viertel. In Deutschland geben 58% an, in den letzten 12 Monaten Kopfschmerzen gehabt zu haben.[126]

Zu literarischer Berühmtheit kam diese Kopfschmerzerkrankung durch Lewis Carrolls Erzählung „Alice im Wunderland“ von 1865. Inspiriert von der Beobachtung seiner eigenen Symptomatik hat er angeblich die Makropsie, bei der Objekte aus der Umgebung als größer als in der Realität wahrgenommen werden, als eines der Erlebnisse seiner Alice verarbeitet.[93] In Anlehnung daran ist diese und ähnliche Symptomatik bei Migräne im Kindesalter als Alice-in-Wonderland-Syndrom bekannt.[73]

1.1. Migräne

1.1.1. Historischer Abriss

Frühzeit Die frühen Konzepte des Kopfschmerzes waren übernatürlicher Natur.[a] Man glaubte, der Schmerz hätte bösartige Kreaturen im Kopf zur Ursache. Dieser Ansicht entsprechend wurden zur Behandlung Beschwörungen und verschiedenste Substanzen eingesetzt, die Dämonen und Geister austreiben sollten. Aus dem neolithischen Zeitalter (8500–7000 v. Chr.) ist bekannt, dass die Geister und Dämonen auch physisch ausgetrieben wurden. Die Menschen dieser Zeit benutzten auch die Trepanation der Schädeldecke, um die gefürchteten bösen Kräfte zum Austritt aus dem Kopf zu bewegen. Dabei wurden kreisförmige Stücke des Schädeldaches mit mehreren Zentimetern Durchmesser entfernt. Bei mehr als der Hälfte der Funde trepanierter Schädel aus dieser Zeit lassen sich Heilungszeichen an den Wundrändern feststellen. Sie belegen eine recht hohe Überlebensrate unter den Operierten. Über lange Zeit gab es keine Fortschritte im Verständnis der Erkrankung und so wurde diese Therapie der Migräne bis hin ins 17. Jahrhundert weiter durchgeführt. Das älteste bekannte medizinische Werk zum Thema Kopfschmerz, das Ebers-Papyrus von 1200 v. Chr., beruft sich auf ältere Dokumente von 2500 v. Chr. und enthält einen altägyptischen Therapievorschlag für die Migräne: Um die Götter zu bewegen, dem Patienten den Kopfschmerz zu nehmen, wurde ihnen ein Tonabbild eines heiligen Krokodils mit Kräutern im Maul mit Leinen auf den Kopf gebunden. Um 400 v. Chr. grenzte der altgriechische Arzt HIPPOKRATES die Migräne klar von übernatürlichen Ursachen ab und schrieb den Schmerz Dämpfen zu, die vom Magen zum Kopf aufsteigen sollten. Auch war er der erste, der die visuellen Prodromi, die Aura, beschrieb. Im 2. Jahrhundert n. Chr. etablierte GALEN den Begriff *Hemicrania* zum Ausdruck des halbseitigen Kopfschmerzes. Wie Hippokrates glaubte auch er an Gase aus dem Magen, die im Kopf Schaden anrichten. Diese Hypothese hielt sich bis ins 17. Jahrhundert. Aus seiner *Hemicrania* leitete sich später im Französischen das heute gebräuchliche „Migraine“ ab.

17.–20. Jahrhundert Hippokrates' Idee der Verbindung von Magen und Kopf baute WILLIAM HARVEY in seiner anatomischen Vorlesung in den Jahren 1615 und 16 aus. Bei seinen Ausführungen zur Innervation des Magens schnitt er kurz das Thema *Hemicrania* an: Er ging davon aus, dass wegen der großen „Sympathie“ zwischen Hirn und Magen es dem Magen auch schlecht gehen müsse, wenn der Kopf Schmerzen hat und anders herum. Das

a. Für diesen Abschnitt: vgl. Villalón et al.[115] (2002) und Eadie[37] (2005).

sympathische Konzept entstammt der Medizin dieser Zeit und sollte der Erklärung dienen, weshalb Störungen der Körperfunktionen sich auch an anderer Stelle manifestieren können, als der pathomorphologisch feststellbaren Ursache. Harveys jüngerer Zeitgenosse, THOMAS WILLIS, schlug in seinem Werk *„De Anima Brutorum“*[b] 1664 vor, die Migräne sei auf eine Erweiterung der Blutgefäße im Kopf zurückzuführen und veröffentlichte damit die erste vaskuläre Hypothese. Er vertrat die Ansicht, dass der Schmerz durch erweiterte Gefäße und erhöhten Blutfluss in den Meningen zustande kommt. Die Orte der größten Gefäßerweiterung wären nach ihm die schmerzhaften. Urasche der pulsierenden Qualität sei die rhythmische Gefäßerweiterung und mechanische Irritation der Meningen. Als einer der ersten setzte er sich auseinander mit den verschiedensten Gründen, die Kopfschmerz auslösen können: zum Beispiel der Genuss von Wein, exzessives Essen, ausgedehnte Sonnenbäder oder auch übertriebene körperliche Aktivität. Der Bristoler CALEB HILLIER PARRY beobachtete 1789, dass eine einseitige Karotidenkompression auf der Seite des Kopfschmerzes zeitweise den Schmerz lindern konnte. Diese Beobachtung unterstützte die Ansicht, die Migräne hätte eine Zunahme von Blutfluss und Gefäßdurchmesser zur Ursache. In den folgenden Jahren wurde die Migräne behandelt über die Kompression der *A. temporalis superficialis* und (auf der schmerzhaften Seite) der zuführenden Gefäße zum Kopf. Mit dem Vorschlag EDWARD LIVEINGS aus dem Jahr 1873 wurde dem eine neurogene Hypothese entgegengestellt. Er schlug vor, die Migräne sei auf „Nervenstürme“ zurückzuführen, die aus dem optischen Thalamus kämen. Für beide Hypothesen lag zu diesem Zeitpunkt keine wissenschaftliche Grundlage vor. ERNST MOEBIUS versuchte 1898 beide Theorien zu vereinen: Er behauptete, dass sowohl ein Problem der Nerven, als auch eine vaskuläre Dysfunktion nötig wären, um eine Migräneattacke auszulösen („Das Parenchym ist der Herr, der Kreislauf der Diener“). Ebenfalls in dieser Zeit (1884) stellte W. H. THOMSEN die Substanz Ergot vor, ein Produkt, gewonnen aus dem Pilz *Claviceps purpurea*, und setzte sich ein für dessen Verwendung zur Migränetherapie. Auch zu dieser Zeit waren sich die behandelnden Ärzte bewusst über das Intoxikationsrisiko mit Ergotpräparaten. Beschreibungen der Nebenwirkungen des potenten und langanhaltenden Vasokonstriktors (ausgedehnte Gangrän der Extremitäten) gehen zurück bis ins Mittelalter. Ein weiterer Meilenstein in der Therapie, mit einer Verringerung der Nebenwirkungsraten, war die Isolation des ersten puren Ergotalkaloids, Ergotamin, von STOLL im Jahre 1920.

b. Der Name bezieht sich auf die Tier- oder Körperseele, die zusammen mit der *Anima rationalis*, der Vernunftseele, den Menschen ausmachen soll.[37]

Moderne In den späten 1930er Jahren schuf HAROLD WOLFF die ersten wissenschaftlichen Grundlagen. In seinen Studien konnte er zeigen, dass während einer Migräneattacke bei einer signifikanten Anzahl von Patienten Pulsationen in den temporalen Ästen der *A. carotis externa* stattfinden. Der Schmerz konnte behandelt werden sowohl mit physischer Kompression als auch mit Ergotamin.[46] Zu Gunsten der vaskulären Hypothese konnten im weiteren viele vasoaktive Substanzen gefunden werden, die Migräneanfälle auslösen und beeinflussen können. Unter ihnen erhielt 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) die größte Aufmerksamkeit, denn seine Serumspiegel sind iktal verringert und die Attacke kann mit einer i.v. Injektion beendet werden. Erst 1983 erhielt die bis dahin allgemein akzeptierte Annahme über die vaskuläre Genese einen Dämpfer. Lance et al. konnten in Tierversuchen zeigen, dass sich mit elektrischer Stimulation des Hirnstamms Änderungen im Blutfluss provozieren lassen, die denen der Migräne sehr ähnlich sind.[63] Diese Ergebnisse boten Anlass zur weiteren Erforschung des Verhältnisses der neurogenen und der vaskulären Komponenten der Erkrankung. Im Jahr 1984 zeigte Moskowitz,[84] dass trigeminovaskuläre Axone von Gefäßen der *Pia mater* und der *Dura mater* vasoaktive Peptide freisetzen, die eine neurogene Entzündung mit Schmerz verursachen. Damit brachte er die zwei verschiedenen Ansätze der Pathophysiologie unter einen Hut.

1.1.2. Epidemiologie

Die Migräne ist zwar nicht ganz so häufig, wie der Kopfschmerz vom Spannungstyp, betrifft aber dennoch mehr als 10% der Weltbevölkerung.[c] Ein beträchtlicher Anteil der Patienten entwickelt eine chronische Verlaufsform, was die sozioökonomische Last von Individuum und Gesellschaft verstärkt. Die Prävalenz der Migräne ist stabil über verschiedene Populationen und Zeiträume: In groß angelegten Erhebungen, der American Migraine Study I[104] von 1989, der American Migraine Study II[71] von 1999 und der American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP)[70] von 2004 konnten fast identische Prävalenzen geschätzt werden. Sie bezifferten die Prävalenz in den USA mit 12% allgemein, 18% bei Frauen und 6% bei Männern.

Bei einer Erhebung von Yoon et al. in Deutschland zwischen 2003 und 2005 gaben 17% der Befragten an, unter episodischer Migräne zu leiden ($<$ 15 Tage/Monat) und 1,1% unter chronischer Migräne ($\geq$ 15 Tage/Monat, für die Verteilung über verschiedene Altersgruppen siehe Abbildung 1.1).[126] Für Kopfschmerz allgemein sind die Zahlen 55% (episodisch) und

c. Für diesen Abschnitt vgl. Robbins & Lipton[95] (2010) sowie Merikangas[79] (2013).

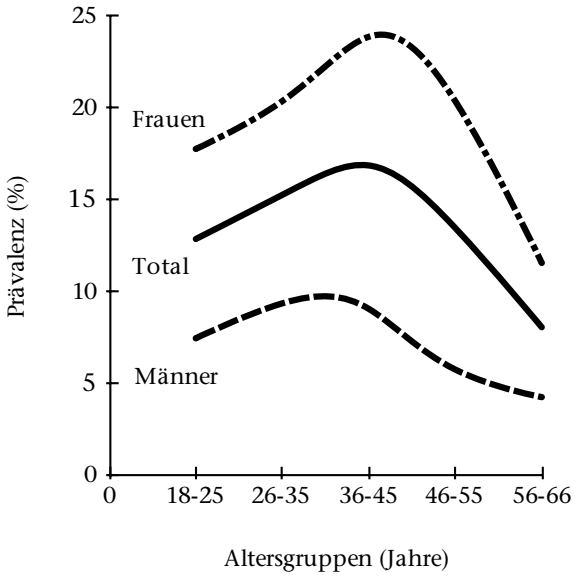


Abbildung 1.1.: *Prävalenz von Migräne in Deutschland nach Yoon et al.[126] (2012).*

2,6% (chronisch). Europa und Nordamerika haben im Vergleich der Kontinente die höchsten Prävalenzen. Die Verbreitung von Migräne unter Frauen ist im Schnitt etwa dreimal höher, als die unter Männern. Dieser Unterschied ist stabil und etwa gleich in allen Ländern, in denen solche Daten erhoben wurden.[79] Den höchsten Unterschied gibt es in der Altersgruppe 40–45 Jahre. Nur vor der Pubertät ist sie häufiger bei Jungen anzutreffen, als bei Mädchen.[1]

Aus den Daten der AMPP konnte gezeigt werden, dass das Anfangsalter der Migräneerkrankung im Schnitt bei 24–25 Jahren liegt.[70] Die kumulative Lebenszeitinzidenz liegt bei 43% bei Frauen und 18% bei Männern. Diese Werte entsprechen etwa dem dreifachen der Prävalenz in der gleichen Population, was bedingt ist, durch die relativ hohen Remissionsraten.

Sozioökonomische Belastung In Deutschland liegen die Kosten für eine leitliniengerechte Therapie der Migräne mit einem Triptan bei 140 € pro Betroffenem und Jahr (zum Vergleich: *Diabetes mellitus* 573 €, Opioidtherapie bei chronischen Schmerzen 564 €).[38] Insgesamt belaufen sich die Kosten pro Patient pro Jahr auf 1100 €. Davon sind 65% Resultat der Abwesenheit vom Arbeitsplatz, 25% Folge der fehlenden Produktivität am Arbeitsplatz und 10% gehen auf direkte Behandlungskosten (Medikamente und ärztliche Behandlung) zurück. Die Gesamtkosten, die durch Migränekopfschmerz entstehen, betragen für Deutschland 17 Mrd. €.

1.1.3. Pathophysiologie

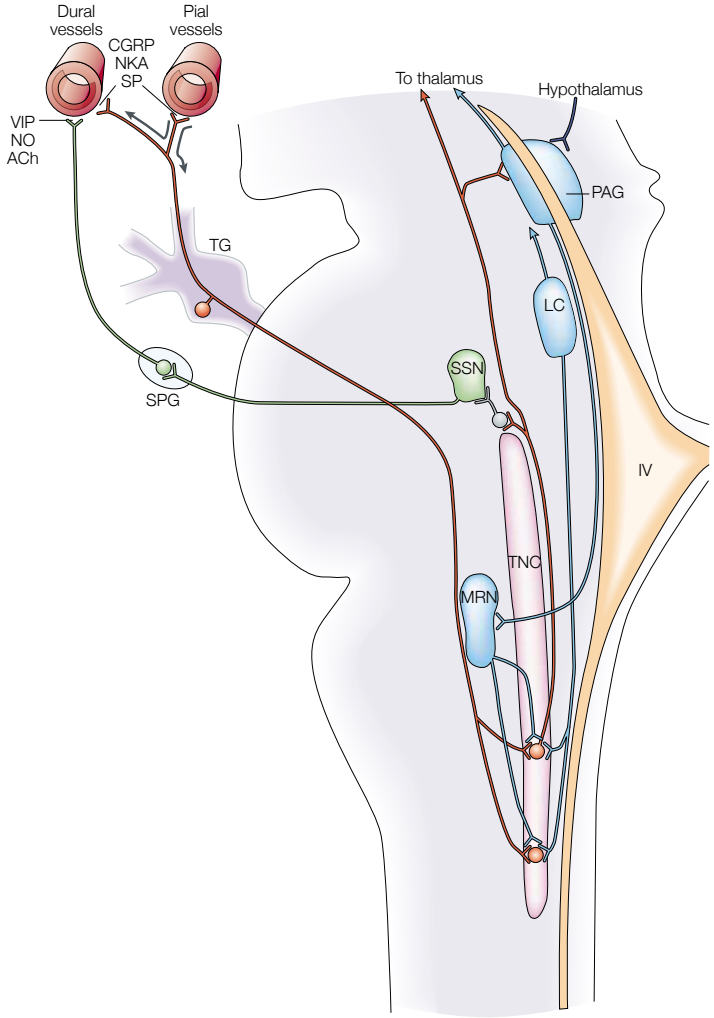
Während das Gehirnparenchym selbst keine nozizeptive Sensibilität besitzt, ist die Wahrnehmung von Schmerz innerhalb des Schädels hauptsächlich auf die Blutgefäße der Meningen beschränkt.[d] Ihre trigeminalen Afferenzen durch meningeale Äste des *N. ophthalmicus* (V1) spielen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung des Migränekopfschmerzes. Sie waren in Tiermodellen (u.a. bei Primaten) in der Lage, die zweiten Neurone der Schmerzbahn zu aktivieren, nämlich den *Ncl. caudalis n. trigemini*, sowie spinale Neurone in den Hinterhörern von C1 und C2. Von hier aus wird das Signal weiter nach rostral in Zentren der Integration und Modulation von Schmerzwahrnehmung getragen, darunter der *Thalamus* und caudale Regionen des periaquäduktalen Grau (PAG, siehe Abbildung 1.2). Das PAG moduliert nicht nur die aufsteigenden pontothalamischen Projektionen, sondern ist auch Bestandteil des absteigenden schmerzhemmenden Systems. Die Aktivierung dieser Einheit, des trigeminovaskulären Systems, führt auch zur Freisetzung von vasoaktiven Substanzen in den Gefäßen der Meningen, die in Tiermodellen zu einer Vasodilatation führen. Es folgt die Extravasation von Plasma und die Degranulation von Mastzellen, was insgesamt zu einem Anstieg proinflammatorischer Substanzen und weiterhin zu einer neurogenen Entzündung führt. Unterstützt wird die Vasodilatation durch einen parasympathischen Reflexbogen über den *Ncl. salvatorius superior*.

Als Schmerzmechanismen werden hauptsächlich zwei Wege diskutiert: Die neurogene Entzündung der Meningen sowie die periphere und zentrale Sensitisierung des trigeminalen Systems. Die meningeale Vasodilatation und Inflammation ist hauptsächlich getragen von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), andere Faktoren, wie Substanz P und Stickstoffmonoxid (NO), spielen ebenfalls eine Rolle. Diese Vorgänge führen zu einer Schmerzsensitisierung in der Peripherie. Zentrale Sensitisierungseffekte konnten bei Migränepatienten und im Tiermodell bereits gezeigt werden für das zweite Neuron der Schmerzbahn und höhere Zentren der Schmerzmodulation. Die kopfschmerzspezifischen Triptane scheinen sowohl die Ausschüttung vasoaktiver Substanzen zu hemmen als auch die zentrale Weiterleitung der Wahrnehmung, weshalb ihre Wirkung nicht bei der Unterscheidung zwischen den Mechanismen hilft. Insgesamt deutet die gegenwärtige Datenlage darauf hin, dass die neurogene Entzündung allein nicht ausreichen könnte um den Migränekopfschmerz auszulösen.

Einige Aspekte der Pathophysiologie sollen im Weiteren erläutert werden:

d. Für diesen Abschnitt vgl. Girotra et al.[45] (2014), Noseda & Burstein[88] (2013) sowie Pietrobon & Striessnig[92] (2003).

Abbildung 1.2.: *Schema der neuronalen Pfade, die in trigeminovaskuläre Aktivierung und Schmerzverarbeitung involviert sind, entnommen aus Pietrobon & Striessnig[92] (2003).*



IV: 4. Ventrikel. ACh: Acetylcholin. CGRP: Calcitonin-related Peptide. LC: Locus coeruleus. *PAG: periaquäduktales Grau. MRN:* Ncl. raphe magnus. *NKA: Neurokinin A. NO: Stickstoffmonoxid. SP: Substanz P. SPG:* Ganglion sphenopalatinum superius. *SSN:* Ncl. salvatorius superior. *TG:* Ganglion trigeminale. *TNC:* Ncl. caudalis n. trigemini. *VIP: vasoaktives intestinales Peptid.*

Cortical Spreading Depression (CSD) 1941 hat KARL LASHLEY, ein Neuropsychologe, aufgrund der Analyse der Skotome seiner eigenen Migräneaura eine Welle abgesenkter neuronaler Aktivität postuliert,[66] die sich mit etwa 3mm/min über den Cortex bewegen sollte.[e] Etwas später, 1947 konnte ARISTIDES LEÃO diese Welle pharmakologisch im Kaninchenmodell nach-

e. Für den Aspekt der CSD vgl. Cui et al.[32] (2014).

bilden.[67] Cortical Spreading Depression (CSD) benennt die neuronale und gliale Erregung und die folgende, länger anhaltende Depression, die sich in einer Welle über den cerebralen Cortex ausbreitet.[88] Die CSD ist in der Lage, eine Reihe von Veränderungen nach sich zu ziehen: Darunter sind die Aktivierung des *Ganglion trigeminale* und höherer zentraler Wege der Nozizeption, die Dilatation der *A. meningea media* mit der folgenden Erhöhung der vaskulären Durchlässigkeit und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren sowie eine langanhaltende (bis zu 48 Stunden) Störung der Blut-Hirn-Schranke. Sie wird als elektrophysiologisches Korrelat der Aura diskutiert und man geht davon aus, dass sie ein Trigger des Migränekopfschmerzes ist.

Mitochondriale Dysfunktion Die Mitochondrien spielen mit der Atmungskette als Ort der oxidativen Phosphorylierung die wichtigste Rolle im zellulären Stoffwechsel.[f] Eine ausreichende Versorgung mit energiereichen Verbindungen ist notwendig, um den Metabolismus aufrecht zu erhalten, die Zellmembran zu stabilisieren oder reaktive Sauerstoffspezies zu inaktivieren. Neurone haben durch die kontinuierliche Transmittersynthese und die für ihre elektrophysiologische Funktion nötige Membranstabilität einen im Vergleich zu anderen Geweben hohen Energieumsatz, was sie anfällig macht für Energieengpässe. Eine Induktion von oxidativem Stress durch CSD konnte im Rattenmodell belegt werden.[98] Die Beteiligung der Mitochondrien an der Pathogenese der Migräne wird schon seit Ende der 80er Jahre diskutiert, denn vererbte mitochondriale Störungen können sich im Kindesalter auch mit Kopfschmerz präsentieren.[82] Eine Schädigung von Neuronen in Gebieten, die mit der Verarbeitung von Schmerz, besonders mit dem absteigenden antinozizeptiven System, im Zusammenhang stehen, könnte zu der Zunahme von Attackenfrequenz und -intensität beitragen, die bei vielen Patienten beobachtet werden kann. Dass ein Untergang von Neuronen bei Migränikern vorkommen kann, konnte bereits gezeigt werden: Der Metabolit N-Acetylaspartat (NAA) wird ausschließlich in neuronalen Mitochondrien produziert und als Marker für funktionsfähige Neurone angesehen.[29] NAA kann ins Blut diffundieren und renal ausgeschieden werden. In einer Erhebung mit 147 Migränepatienten konnten de Tommaso et al. zeigen, dass bei Migränikern interiktal ein erniedrigter Serumspiegel vorliegt im Vergleich zu Patienten mit Spannungskopfschmerz und gesunden Probanden.[113] Sarchielli et al. haben den Gehalt an NAA im visuellen Cortex mithilfe von Magnetresonanzspektroskopie bestimmt und ebenfalls erniedrigte Werte im Vergleich zu Gesunden festgestellt.[97]

f. Für den Aspekt der mitochondrialen Beteiligung vgl. Yorns & Hardison[127] (2013).

Raphekerne und das periaquäduktale Grau

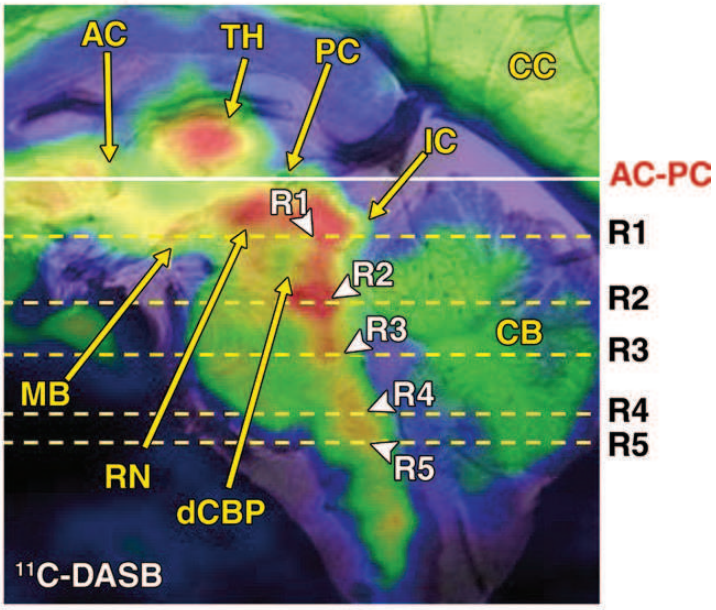
Periaquäduktales Grau (PAG) Die *Substantia grisea centralis* ist ein altes Zentrum des Hirnstammes aller Vertebraten, das Afferenzen erhält sowohl von aufsteigenden, sensorischen Systemen, als auch von absteigenden, höheren Systemen und moduliert verschiedenste Vorgänge.[g] Zu ihren Funktionen gehören die Modulation von Schmerz und Schmerzempfinden, körperliche Reaktionen auf bedrohliche Situationen und Reproduktionsverhalten.[69] Es konnte gezeigt werden, dass elektrische Stimulation dieses Gebietes bei Ratten Analgesie hervorruft. Diese Beeinflussung geschieht über Projektionen des periaquäduktalen Grau zum *Ncl. raphe magnus*.[3] Das PAG spielt außerdem eine wichtige Rolle bei der Integration peripherer Informationen mit zentralen Funktionen, wie Bewusstsein oder Emotionen. Es wird davon ausgegangen, dass die verschiedenen Funktionen von separaten Kerngebieten innerhalb des Areals übernommen werden.

Raphekerne Die *Ncll. raphes* sind einige Kerngebiete, die sich mediosagittal im *Tegmentum* vom rostralen Mittelhirn bis zum Übergang zum Rückenmark an der *Decussatio pyramidarum* erstrecken (siehe Abbildung 1.3 zur Veranschaulichung).[h] Die Raphekerne sind serotonerg und Teil der funktionell vielschichtigen *Formatio reticularis*. Sie projizieren in nahezu alle Regionen des Gehirns: Die rostralen Gebiete Versorgen aufsteigend Gebiete bis hin zum Cortex serotonerg und die caudalen Anteile den unteren Hirnstamm und das Rückenmark. Der *Ncl. dorsalis raphe* ist verantwortlich für den größten Teil der serotonergen Innervation des präfrontalen Cortex.[44] Die Neurone der Raphe sind an einer Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Mechanismen beteiligt. Für diese Arbeit interessant sind vor allem die Modulation von Schmerz und die Beteiligung an der Pathogenese psychiatrischer Komorbiditäten, wie sie bei Patienten mit Migräne häufig auftreten. Daneben spielen sie beispielsweise auch eine Rolle bei Schlaf-Wach-Rhythmus, Motorik und auch während der Hirnentwicklung.

Die zentrale Steuerung der Reaktion auf Schmerz wird vermittelt durch Opioidrezeptoren und geschieht vor allem im ventrolateralen periaquäduktalen Grau (PAG) und im *Ncl. reticularis magnocellularis* sowie dem benachbarten *Ncl. raphe magnus*. Letzterem wird der größte Einfluss zugeschrieben.[78] Dieses System greift an der Umschaltung der nozizeptiven Primärafferenzen im Hinterhorn und im *Ncl. spinalis n. trigemini* früh hemmend in die Weiterleitung der Reize ein. Die Modulation erfolgt im Allgemeinen durch nicht-serotonerge Populationen von

g. Für Morphologie und Funktion des PAG vgl. Paxinos & Mai[91], S. 393–423.
h. Für Morphologie und Funktion der Raphekerne vgl. Paxinos & Mai[91], S. 424–448.

Abbildung 1.3.: *PET/MRT-Fusionsdarstellung der Raphekerne mediansagittal im Hirnstamm mit $^{11}C-DASB$, entnommen aus Son et al.[103] (2014).*



Dargestellt ist eine Fusion von MRT und PET unter Nutzung von Kohlenstoff-11-markiertem 3-Amino-4-(2-Dimethylaminomethylphenylthio)-benzonitril ($^{11}C-DASB$) als Tracer. $^{11}C-DASB$ bindet an den Serotonintransporter SERT und macht die Identifizierung von Bereichen mit hohem Serotoninmetabolismus möglich. AC: Commissura anterior. CB: Cerebellum. CC: cerebraler Cortex. dCBP: Decussatio pedunculorum cerebellarium superiorum. IC: Colliculus inferior. MB: Corpus mammilare. PC: Commissura posterior. R1: Ncl. dorsalis raphe. R2: Ncl. centralis superior. R3: Ncl. raphe pontis. R4: Ncl. raphe magnus. R5: Ncl. raphe obscurus. RN: Ncl. ruber. TH: Thalamus.

reizbahnenden On-Neuronen, die während der Wachphasen aktiv sind, und hemmenden Off-Neuronen, die während während des Schlafes aktiviert sind. Bei chronischen Schmerzen können die beiden antagonistischen Gruppen gleichzeitig aktiv sein.

Das Serotoninsystem spielt eine zentrale Rolle bei affektiven Störungen, wie Depressionen, Zwangs- und Angststörungen. Klinisch haben sich für die Behandlung dieser Erkrankungen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) bewährt, um dem nach gängiger Vorstellung zu Grunde liegenden Mangel an 5-HT entgegen zu wirken. Die tegmentalen Raphekerne als wichtigste Versorger für den Transmitter konnten bereits sonographisch in Zusammenhang gebracht werden mit Störungen in diesem System. Es konnte gezeigt werden, dass sie sonographisch eine verminderte Echogenität aufweisen bei depressiver affektiver Störung (siehe auch 1.2.2).[12;14]

Allodynie Allodynie ist ein neurologisches Symptom gesteigerter Schmerzempfindlichkeit, bei dem leichte Reize als unangenehm und schmerzhaft empfunden werden. Sie ist eine Komorbidität, die klinisch häufig zusammen mit Migräne auftritt, meist mit Migräne mit Aura.[5;21] Manchmal kann die Allodynie auch auftreten im Zusammenhang mit motorischen oder sensorischen Symptomen während der Attacke.[2] Auch konnte Allodynie in Zusammenhang gebracht werden mit einer erhöhten Prävalenz von Depressionen unter Migränikern.[74]

Bildgebung

Bei Migränepatienten wurden in den vergangenen Jahren viele Studien mithilfe bildgebender Verfahren durchgeführt. Eine große Zahl chronischer Veränderungen des Zentralnervensystems (ZNS), morphologisch und funktionell, konnte der Migräneerkrankung zugeordnet werden.[i] Einige von ihnen zeigten eine Korrelation mit der Dauer der Erkrankung oder ihrer Schwere, andere konnten zur Unterscheidung klinischer Subgruppen herangezogen werden (siehe Tabellen 1.1 und 1.2). Jedoch bleibt es immer noch weitgehend unklar, ob diese Veränderungen Grund der Erkrankung sind oder erst durch sie zu Stande kommen. Eben so bleibt im Dunkeln, wie die unterschiedlichen Aspekte der Pathophysiologie sich gegenseitig beeinflussen.

Den Hirnstamm betreffend umfassen die verschiedenen Veränderungen, die bisher gefunden werden konnten, Abweichungen der Konnektivität des PAG, die mit der Zunahme der Migräneattacken zunehmen und ein typisches Verbindungsmuster zeigen bei Patienten mit Allodynie in der Anamnese.[77] Außerdem konnte eine erhöhte Konzentration von nicht Häm-gebundenem Eisen im PAG von Migränepatienten gefunden werden, die Konzentration zunehmend mit der Erkrankungsdauer, nicht jedoch mit dem Alter.[124] Kruit et al.[59;60] (2009,2010) konnten zeigen, dass ein erhöhter Eisenspiegel im *Ncl. ruber* (und anderen Strukturen) bei Patienten, die jünger sind als 50 Jahre, mit einem erhöhten Risiko für eine hohe Attackenfrequenz und längere Erkrankungsdauer einhergeht. Eine Unterscheidung zwischen episodischer und chronischer Migräne war möglich mit der Messung der Eisenansammlung im *Globus pallidus*.[112] Morphometrische Unterschiede konnten ebenso gefunden werden bei Patienten mit Aura im Vergleich zu nicht-Aura Patienten, wobei die Patienten mit Aura eine erhöhte Dichte des PAG aufwiesen.[114] Metabolische Unterschiede konnten gefunden werden im dorsalen rostralen Hirnstamm mittels Positronenemissionstomographie (PET) Untersuchung, am ehesten den *Locus coeruleus* und die Hirnstammraphe beschreibend.[8;123]

i. Für diesen Abschnitt vgl. Lakhan et al.[62] (2013).

Tabelle 1.1.: *Hirnstrukturelle Veränderungen bei Migränepatienten zwischen den Anfällen verglichen mit gesunden Probanden, modifiziert nach Lakhan et al.[62] (2013).*

Methode	Untersuchungsergebnisse
MRT	Hyperperfusion des linken medialen *Gyrus frontalis* (Pat. mit Aura), *Gyrus temporalis inferior* und *medius* (Pat. ohne Aura) Hypoperfusion des *Gyrus postcentralis* und *Gyrus temporalis inferior* (Pat. mit Aura), *Gyrus frontalis inferior* (Pat. ohne Aura) Hyperintensitäten der weißen Substanz Erhöhte Eisenablagerungen im PAG, *Putamen*, *Globus pallidus* und *Ncl. ruber*
Voxel-basierte Morphometrie	Verminderte Dichte der grauen Substanz in Frontal-, Parietal- und Temporallappen, erhöht im PAG Verminderte Dichte der grauen Substanz bei chronischer gegenüber episodischer Migräne: bilateral im anterioren *Cingulum*, linke Amygdala, linkes parietales *Operculum*, linker *Gyrus frontalis medius* und *inferius*, rechter *Gyrus frontalis inferior* und *Insula* Vermindertes Volumen in der *Insula*, Pre- und Motorkortex, präfrontaler Kortex, *Cingulum*, posteriorer parietaler Kortex, orbitofrontaler Kortex
Diffusionstensor MRT	Reduzierte fraktionelle Anisotropie der rechts-frontalen weißen Substanz, entlang des *Tractus thalamocorticalis*, *Tractus trigeminothalamicus ventralis* (Pat. mit Aura) und im ventrolateralen PAG

Tabelle 1.2.: *Funktionelle Veränderungen bei Migränepatienten zwischen den Anfällen verglichen mit gesunden Probanden, modifiziert nach Lakhan et al.[62] (2013).*

Methode	Untersuchungsergebnisse
MRT	Stärkere Aktivierung des visuellen Kortex bei geringen und mittleren Helligkeitsreizen Stärkere Aktivierung des kontralateralen primären sensomotorischen Kortex nach einer einfachen motorischen Aufgabe Stärkere Verbindungen zwischen PAG und nozizeptiven und somatosensorischen Gehirnregionen Verminderte Verbindungen zwischen PAG, präfrontalen Regionen und anteriorem *Cingulum* bei Pat. mit Allodynie Verminderte Antwort auf Schmerz in *Ncl. caudatus*, *Putamen* und *Pallidum* bei Pat. mit hoher Attackenfreqenz
MRS	Vermindertes NAA-Signal
PET	Hypometabolismus in Regionen der Schmerzverarbeitung, z. B. *Insula*, anteriores und posteriores *Cingulum*, Premotor-, Prefrontal- und somatosensorischer Kortex

1.1.4. Diagnostik

Migränekopfschmerz ist eine klinische Diagnose. Wegweisend sind die typische Anamnese zusammen mit der Abwesenheit von Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung. Weitere Diagnostik, zum Ausschluss von Differentialdiagnosen mit anderer therapeutischer Konsequenz, beispielsweise intracranieller Raumforderungen, wird nur empfohlen bei ungewöhnlicher klinischer Präsentation oder anhaltenden Auffälligkeiten im neurologischen oder psychopathologischen Befund.[36]

Zur Objektivierung der Symptomatik kann die Klassifikation der International Headache Society (IHS) herangezogen werden. Nach der Betaversion der 3. Ausgabe der Internationalen Kopfschmerzklassifikation – International Classification of Headache Disorders (ICHD) – der IHS unterscheidet man zwischen Migräne mit und ohne Aura:[53]

Migräne ohne Aura

Die Migräne ohne Aura ist der häufigste Typ. Sie hat eine höhere durchschnittliche Attackenfrequenz und ist üblicherweise einschränkender im Alltag als Migräne mit Aura.

Beschreibung Migräne ohne Aura wird beschrieben als rezidivierender Kopfschmerz, der in Attacken auftritt und 4–72 Stunden anhält. Typische Eigenschaften des Kopfschmerzes sind unilateraler Schmerz, pulsierende Qualität (auch pulssynchon) mittlere bis schwere Intensität, Verschlimmerung der Symptome durch körperliche Aktivität und Auftreten von Übelkeit oder auch Photo- und Phonophobie.

Diagnostische Kriterien:

A Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B – D erfüllen

B Unbehandelt dauert die Attacke 4 – 72 Stunden

C Mindestens 2 der folgenden Schmerzcharakteristika sind erfüllt:

1 Einseitiger Schmerz

2 Pulsierende Qualität

3 Mittlere bis schwere Intensität

4 Verschlimmerung durch oder Vermeidung von Alltagstätigkeiten (z.B. Laufen oder Treppensteigen)

D Während des Kopfschmerzes wenigstens eines von:

1 Übelkeit und / oder Erbrechen

2 Photophobie und Phonophobie

E Die Symptome können keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden.

Anmerkungen Die Unterscheidung zwischen Migräne ohne Aura und Kopfschmerz vom Spannungstyp mit selteneren Episoden kann schwierig sein, weshalb mindestens 5 Anfälle Voraussetzung für die Diagnose sind. Von chronischer Migräne sollte gesprochen werden, wenn Episoden an mehr als 15 Tagen im Monat auftreten für mehr als 3 Monate. Bei Kindern ist der Schmerz häufig beidseits. Das typische einseitige Schmerzmuster ergibt sich erst in der späten Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter. Der Migräneschmerz ist typischerweise frontotemporal lokalisiert.

Migräne mit Aura

Mindestens 2 Attacken treten auf, die einher gehen mit einer Aura, die die Kriterien einer der Unterformen erfüllt, und keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden können. Der Kopfschmerz entspricht dem typischen Migränekopfschmerz.

Diagnostische Kriterien:

A Mindestens 2 Attacken, die die Kriterien B und C erfüllen

B Mindestens eines der folgenden, vollständig reversiblen Aurasymptome:

1 visuell

2 sensorisch

3 Sprache und Sprechen

4 motorisch

5 Hirnstamm

6 retinal

C Mindestens 2 der folgenden Charakteristika:

1 Mindestens ein Aurasymptom, dass sich graduell ausbreitet über mehr als 5 Minuten oder mehrere Symptome nacheinander

2 Jedes Symptom besteht über 5–60 Minuten

3 Mindestens ein Symptom ist unilateral (z.B. Aphasie)

4 Die Aura wird begleitet oder binnen einer Stunde gefolgt von Kopfschmerz

D Die Symptome können keiner anderen Erkrankung, insbesondere transiente ischämische Attacke (TIA), zugeordnet werden.

1.1.5. Therapie

Derzeit werden in Deutschland für die klinische Praxis eine Reihe gut gesicherter medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien für die Migräne empfohlen:[j]

Akuttherapie Eine wirksame Schmerztherapie kann mit Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika erreicht werden, wobei Acetylsalicylsäure (ASS) und Ibuprofen favorisiert werden. Kombinationspräparate mit Coffein zeigen sich etwas wirksamer. Von Opioiden sollte Abstand genommen werden. Für die akute Migräneattacke werden 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten, die Triptane, empfohlen, sofern bei mittelschweren oder schweren Attacken Nichtopioidanalgetika oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) nicht ausreichend wirksam sind. Triptane scheinen spezifisch wirksam zu sein bei Migräne, andere Kopfschmerzformen, wie

j. Siehe die aktuelle (2015) S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. [36]

Kopfschmerz vom Spannungstyp, lassen sich mit ihnen im Allgemeinen nicht beeinflussen. Sie können mit lang wirkenden NSAR kombiniert werden, um ein Wiederauftreten der Migräneattacke nach dem Wirkungsabfall zu verhindern. Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon können gegen die migränetypische vegetative Begleitsymptomatik, Übelkeit und Erbrechen, eingesetzt werden. Sie können durch ihren prokinetischen Effekt die intestinale Absorption anderer Medikamente begünstigen und so zu schnellerer und besserer Wirksamkeit beitragen.

Prophylaxe Die medikamentöse Prophylaxe von Migräneattacken ist indiziert bei besonderem Leidensdruck durch Einschränkungen der Lebensqualität, wie beispielsweise häufige, oder sehr lange Attacken, oder solche mit neurologischer Begleitsymptomatik, wie Hemiplegie oder anhaltender Aura. Sinnvoll ist eine Prophylaxe auch bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemedikamenten. Mittel der ersten Wahl sind dabei Metoprolol und Propanolol (Betablocker), Flunarizin (Kalziumantagonist) sowie Topiramat und Valproinsäure (Antikonvulsiva). Dabei sollten psychologische Verfahren, wie Verhaltenstherapie, die Medikation ergänzen oder auch die Prophylaxe ersetzen.

Psychologische Therapie Die psychologische Therapie orientiert sich an dem heute weit akzeptierten multidimensionalen Ätiopathogenesemodell, nach dem genetische, psychosoziale, physiologische und biochemische Prädispositionen, zusammen mit habituell dysfunktionaler Stressverarbeitung, die Grundlage für die Migräneerkrankung bilden. Empirisch sind häufige Auslöser für Kopfschmerzattacken Zustandswechsel, wie Abfall von Anspannung zum Wochenende oder Entzug bei hohem Kaffeekonsum. Die Liste der Auslöser kann individuell lang sein und das Ziel der Verhaltenstherapie und anderer psychotherapeutischer Verfahren ist, den Patienten psychologische Strategien an die Hand zu geben, um einen „ausbalancierten Lebensstil“ zu erreichen.

1.2. Transcranielle Sonographie

Die Sonographie ist ein Verfahren, das in der modernen Medizin einen festen Platz hat. Sie stellt ein schnelles und aussagekräftiges Verfahren dar, Einblicke in verschiedenste Regionen und Gewebe zu erhalten. Das Einsatzspektrum ist sehr breit: zeitsparende Einschätzung von posttraumatischen inneren Blutungen, nicht-invasive Pränataldiagnostik oder auch die Darstellung von Blutflussgeschwindigkeiten und Myokardkontraktion während der Herzaktion. Die Möglichkeit, auch Bewegungen zu erfassen, die Duplexsonographie und die immer bessere Bildqualität haben in den vergangenen Jahren immer neue Einsatzgebiete erschlossen. Mit den flexiblen Einsatzmöglichkeiten, der kostengünstigen Durchführung und dem Verzicht auf ionisierende Strahlung hat die Ultraschalluntersuchung wichtige Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie der Computertomographie (CT) oder der MRT.

Die transcranielle Sonographie (TCS) ist erst möglich geworden, seit es technisch machbar ist, Bilder in guter Qualität durch die geschlossene Schädelkalotte zu realisieren. Die Beurteilung des Gehirnparenchyms sowie der Ventrikel ist bei Neugeborenen und Kleinkindern schon länger möglich. Da nach dem Verschluss der knorpeligen Schädelnähte aber überall fester Knochen Schall reflektiert und streut, sind beim Erwachsenen ein gutes Sonographiesystem und Erfahrung beim Untersucher nötig. Die TCS konnte sich als reliables und sensitives Werkzeug in der Diagnose und im Monitoring neurodegenerativer Erkrankungen etablieren.[80] Aktuelle high-end Ultraschallgeräte bieten eine Auflösung tiefer Hirnstrukturen, die vergleichbar und sogar besser ist, als die der MRT, wenn es um die Auflösung[120] und die Sensitivität in der Erfassung von Spurenmetallablagerungen[118] geht. Es liegen mittlerweile ausreichend praktische Erfahrungen mit dem Verfahren für die verbreitete Differentialdiagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms vor, die eine hohe Belastbarkeit sicherstellen. Diese ist sowohl für die Befundung an sich gegeben als auch für die Unabhängigkeit vom Untersucher.[119]

1.2.1. Historischer Abriss

Eine der ersten technischen Anwendungen des Echoeffekts der Schallausbreitung geht zurück in das Jahr 1673, als ANTHASIUS KIRCHER mittels seiner „Echometria“ die Vermessung der Tiefe von Brunnen gelang und er die Schallgeschwindigkeit bestimmte.[k] Die Grundlage für den Ultraschall legten die Gebrüder CURIE 1880. Sie entdeckten den piezoelektrischen Effekt und ermöglichten damit die Erzeugung von Ultraschallwellen. Nach vor allem technischem Gebrauch als Echolot in der Schifffahrt und zur Ortung von Unterseebooten im ersten Weltkrieg war die erste medizinische Nutzung zunächst eine therapeutische: Der Berliner R. VON POHLMANN veröffentlichte 1939 eine Arbeit zur Therapie der Epicondylitis bei Violinspielern. Der diagnostische Einsatz folgte 1942, als der österreichische Neurologe K. T. DUSSIK mithilfe seiner „Hyperphonographie“ im Durchschallungsverfahren die Darstellung der Gehirnventrikel gelang, die sich im konventionellen Röntgen der Beurteilung entziehen. Er konstruierte einen aufwändigen Apparat, der eine Fläche rasterförmig durchschallen und mit einer Lampe eine Fotoplatte belichten konnte, um so ein zweidimensionales Bild zu erhalten.

In der Medizin war die Sonographie einige Zeit praxisferne Grundlagenforschung, die hohes physikalisch-technisches Verständnis beim Untersucher voraussetzte, sowie ein Patientenkollektiv, das auch ein Wasserbad, das lange zur Schallübertragung nötig war, tolerierte. Den nächsten großen Fortschritt brachten die Australier G. KOSSOFF und W. GARRETT, die 1972 die Grey-Scale-Technik, das heute gebräuchliche B-Mode-Bild, vorstellten. Damit war erstmals eine echte zweidimensionale Darstellung gelungen. Der „schnelle B-Scan“, entwickelt an den Siemens-Werken in Erlangen, machte erstmals die Darstellung in Echtzeit mit 16 Bildern pro Sekunde möglich und markierte einen weiteren Meilenstein der Entwicklung. Eine breite Akzeptanz im klinischen Alltag entwickelte sich im Verlauf der 80er Jahre, als neuere, kompaktere Geräte einen einfachen und reproduzierbaren Einsatz möglich machten. Die Entwicklung der Anwendungsmöglichkeiten ist noch nicht abgeschlossen – so eröffnet beispielsweise die Funsionsdarstellung von Sonographie- und MRT-Bild eine neue Möglichkeit der Beurteilung intracranieller Gefäße.[61;128] Heute bietet beispielsweise die Verwendung von bisher ungenutzten Informationen der computergestützten Auswertung Potential für Verbesserungen der Ultraschalltechnik.[102]

k. Für diesen Abschnitt vgl. Frentzel-Beyme[40] (2005).

1.2.2. TCS und verschiedene neurologische Erkrankungen

Depressionen 1994 konnten Becker et al. zeigen, dass bei Patienten mit schweren Depressionen häufig eine verminderte Echogenität der Hirnstamm-Raphe zu beobachten ist.[14] Die 20 Probanden mit Depressionen, die an der Studie teilnahmen und auch entsprechende Medikation einnahmen, zeigten alle diese Auffälligkeit, wobei die Schwere der depressiven Störung nicht mit dem Ausmaß der Echoreduktion korrelierte. In einer weiteren Erhebung konnte die verminderte Echogenität mit der unipolaren affektiven Störung in spezifischen Zusammenhang gebracht werden, nicht jedoch mit der bipolaren affektiven Störung und der Schizophrenie.[11] Diese sonographischen Befunde ließen sich auch gut mit der MRT reproduzieren.[12;111] 2007 wurde der Zusammenhang zwischen Raphe-Echogenität und verschiedenen Diagnosen affektiver Störungen an 50 Patienten untersucht:[121] Die TCS war hier nicht in der Lage, die Diagnosen depressive Störung, rezidivierende depressive Störung und Anpassungsstörung mit depressiver Episode zu unterscheiden, jedoch zeigte sich, dass Patienten, die klinisch von der Einnahme von SSRIs profitierten, signifikant häufiger eine reduzierte Raphe-Echogenität aufwiesen.

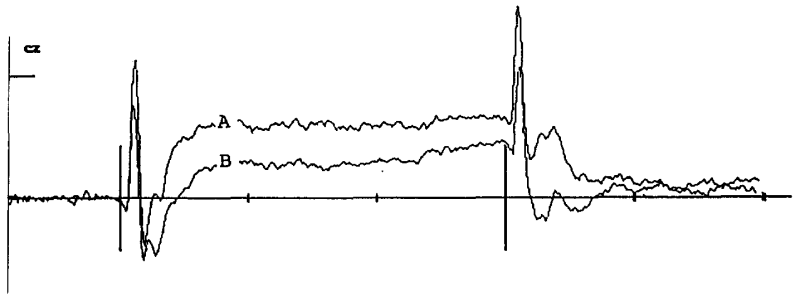
Idiopathisches Parkinson-Sydrom Bei dem idiopathischen Morbus Parkinson konnten ebenfalls Becker et al. 1995 zeigen, dass die *Substantia nigra* (SN) in ihrer Echogenität von der Normalbevölkerung abweicht.[13] Normalerweise schwierig von dem umliegenden Parenchym zu trennen, ist sie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom hyperechogen. Das Ausmaß der Hyperechogenität korreliert mit der Erkrankungsdauer und der Schwere der Erkrankung. Diese Veränderung werden einer Gliose durch Neuronenuntergang oder erhöhten Eisenkonzentrationen zugeschrieben. Die TCS kann Metallablagerungen, wie zum Beispiel das Eisen beim Morbus Parkinson oder Kupfer beim Morbus Wilson sensitiver erkennen, als die MRT.[118] Es konnte gezeigt werden, dass sich die SN hyperechogener und vergrößert kontralateral der klinisch betroffeneren Seite darstellt, auch Depressionen im Rahmen des Parkinson-Syndroms zeigen sich mit der typischen reduzierten Raphe.[121] Bereits in frühen Stadien kann die Sonographie hilfreich sein für die diffenrentialdiagnostische Unterscheidung zwischen dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und den zwei häufigsten atypischen Parkinson-Syndromen: progressiver supranukleärer Blickparese und Multisystematrophie.[41;117] Wie eine große Erhebung mit 300 Probanden kürzlich zeigen konnte, hat die TCS eine gute diagnostische Validität in der Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms, wenn ein standardisiertes Protokoll zum Einsatz kommt.[4]

1.3. Neurophysiologische Untersuchung

Als neurophysiologische Untersuchung kommt hier die Contingent Negative Variation (CNV) zum Einsatz. Das auch Erwartungspotenzial, oder neuer Vorbereitungspotential, genannte Phänomen wird mithilfe eines Elektroencephalogramms (EEG) aufgezeichnet (siehe Abschnitt 2.2.5) und tritt zwischen einem ankündigenden und einem erwarteten Reiz auf. Es wird mit dem Zustand einer Erwartung in Verbindung gebracht. Die zuerst von W. G. WALTER 1964 beschriebene[122] CNV lieferte einen Beitrag zum Verständnis des zeitlichen Ablaufs motorischer Aktionen. Die im Vergleich zur übrigen elektrischen Aktivität des Gehirns gering ausgeprägte Amplitude macht es nötig, das Potential über mehrere Versuchsdurchläufe aufzuzeichnen und zu mitteln.

Das langsame, ereigniskorrelierte Potential hat einige Verbindungen zur Migräneerkrankung: Es konnte gezeigt werden, dass es einen Tag vor einer Attacke zu einer Erhöhung der negativen Amplitude und zum Verlust an üblicher Habituation kommt und wenige Tage danach wieder zu einer Normalisierung.[57;100] Auch konnten mithilfe der CNV Auffälligkeiten in Familien mit vielen Migränikern gefunden werden,[99] und bei Kindern scheinen auch soziale Faktoren innerhalb der Familie ein Einflussfaktor zu sein.[43] Verhaltenstherapie scheint bei Kindern einen positiven Effekt auf die Migräne-typischen CNV-Befunde zu haben.[101]

Abbildung 1.4.: *Zwei gemittelte CNV-Kurven, entnommen aus Gerber & Kropp[42] (1993).*



A: CNV auf Anfangsniveau. B: CNV erniedrigt bei Habituation. Eichmarke bei $-10\mu V$.

1.4. Ziel der Arbeit

Bearbeitet werden soll die Fragestellung, ob die beschriebenen Änderungen der Physiologie des Nervensystems bei Migräne zu sonografisch erfassbaren morphologischen Veränderungen führen. Das schmerzverarbeitende System ist ein komplexes Zusammenspiel aus einer Reihe von Strukturen, die teilweise mit der Sonographie erfassbar sind. Während eine große Zahl von Studien mithilfe verschiedener bildgebender Verfahren bereits spezifische Befunde mit klinischen Daten der Erkrankung in Zusammenhang bringen konnte (siehe 1.1.3), wurden vergleichbare Daten mittels Ultraschall bisher nicht erhoben. Zusammenhänge mit der Hirnstammraphe sind zu vermuten, denn sie sind vielfältig in die Vorgänge der Pathophysiologie der Migräne integriert. Beispielsweise konnte bereits gezeigt werden, dass ihr Funktionsverlust im Tiermodell die Ausbreitung der CSD moduliert.[33] Die objektive Beurteilung soll durch ein standardisiertes Vorgehen und eine nachträgliche digitale Bildanalyse gesichert werden (siehe 2.2.4).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Befunde der transcraniellen Sonographie mit Eigenschaften des individuellen Krankheitsverlaufs und mit neurophysiologischen Befunden in Zusammenhang zu stellen, und sie in das gegenwärtige Bild der Pathophysiologie einzuordnen.

2 | Patienten, Material & Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Patientenkollektiv

Unsere Stichprobe umfasste 51 Patienten mit Migräne (11 Männer, 40 Frauen, mittleres Alter: 29,7 $\pm$ 11,9 Jahre). 9 Patienten sind oder waren ambulant in Behandlung im Institut für Medizinische Psychologie und Soziologie der Universität Rostock und haben dort die Diagnose erhalten. 42 Probanden konnten zusätzlich über eine E-Mail an alle Studenten der Universität Rostock zwischen April 2014 und Februar 2015 für die Studie gewonnen werden. Bei allen Patienten wurde der Rokoko-Fragebogen (siehe 2.2.1) zur Validierung der Diagnose und der MIDAS-Fragebogen (siehe 2.2.2) zur Erhebung der Krankheitsschwere herangezogen. Wo möglich, wurde ein persönlich geführtes Kopfschmerztagebuch in die Auswertung mit einbezogen (n = 6). Teilnahmevoraussetzung war ein schriftliches Einverständnis nach vorheriger Aufklärung über die Untersuchung. Die Genehmigung dieser Studie erfolgte durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Rostock (Registriernummer: A2014-0167).

Ausschlusskriterien waren (1) neurologische Erkrankung, ausgenommen Migränekopfschmerz, (2) Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese und (3) depressive Störung in der Anamnese, die zu medizinischer Behandlung führte.

Zur Erhebung von kutaner Allodynie als zusätzlichem Symptom bewerteten alle Patienten die Aussage „Gelegentlich bin ich so empfindlich, dass meine Haare beim Kämmen schmerzen“ auf einer Skala von 1 (trifft nicht zu) bis 5 (trifft voll zu).

2.1.2. Kontrollgruppe

32 gesunde Kontrollprobanden – weitere Studenten sowie Klinikangestellte – konnten für die Studie gewonnen werden (8 Männer, 24 Frauen, mittleres Alter: 34,4 $\pm$ 13,0 Jahre), alle ohne neurologische und psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese, insbesondere ohne episodischen oder chronischen Kopfschmerz. Alle Kontrollprobanden haben ebenfalls nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme gegeben.

2.2. Material & Methoden

2.2.1. Fragebogen zur Kopfschmerzqualität: Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex

Für die Diagnose einer primären Kopfschmerzerkrankung im Sinne der IHS ist ein ausführliches Anamnesegespräch nötig, um die entsprechenden Kriterien erheben zu können.[a] Zur Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsentitäten sind jedoch nur wenige Kriterien nötig. Nach Cady et al. genügt ein Fragebogen mit drei Fragen, um die Diagnose Migräne mit einer Sensitivität von 0,77 stellen zu können.[23] Die Kriterien sind (1) rezidivierende Kopfschmerzen, die sich auf Arbeit, soziales Leben und Familie auswirken und (2) unbehandelt mindestens vier Stunden andauern sowie (3) fehlende Erfahrung mit unterschiedlichen Kopfschmerzen.

Der Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex (Rokoko) orientiert sich in seiner Struktur am ICHD III Beta, wie von der IHS für die klinische Forschung nahe gelegt.[53] Darüber hinaus erhebt er auch einige Aspekte des individuellen Krankheitsverlaufes, wie zum Beispiel auslösende Faktoren und Medikamentenanamnese. Er ist ein valides Mittel zur Diagnose von Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, Kopfschmerzen vom Spannungstyp, einer Mischform dieser oder unklassifizierbarem Kopfschmerz. Anhand der erhobenen Daten lassen sich aber auch Hinweise auf weitere Diagnosen finden: So spricht das vorliegen von Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp für das Vorliegen zum Beispiel einer chronischen Migräne oder eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes. Das Heranziehen eines Kopfschmerztagebuches zur genauen Erhebung der Medikamentenanamnese und zur Unterscheidung verschiedener Schmerzarten ist dabei hilfreich.

a. Für diesen Abschnitt vgl. Müller et al.[85] (2014).

Tabelle 2.1.: *Methodik der Zuordnung einer Diagnose zur Symptomatik im Rokoko-Fragebogen*

Migräne ohne Aura	Kopfschmerz anfallsartig und keine Aura-Symptomatik
Migräne mit Aura	Kopfschmerz anfallsartig und bestehende Aura-Symptomatik und nicht andauernd
Kopfschmerz vom Spannungstyp	Kopfschmerz andauernd und nicht anfallsartig
Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt	Kopfschmerz anfallsartig und andauernd
unklassifizierbarer Kopfschmerz	Kopfschmerz, der in keine der genannten Kategorien fällt

Der Rokoko unterscheidet die Kopfschmerzen in anfallsartig, andauernd, beides und anderes. Die Eigenschaften und Umstände der jeweiligen Kategorie werden in eigenen Abschnitten detaillierter erfragt. Die Zuordnung zu einer ICHD-Diagnose erfolgt entsprechend Tabelle 2.1. In einer repräsentativen Studie mit 87 Patienten konnten die statistischen Eigenschaften des Fragebogens bestimmt werden:[85] Für die Migräne ohne Aura betragen Sensitivität und Spezifität, gemessen an einer Experteneinschätzung als Referenzstandard, 0,86 und 0,51, für Migräne mit Aura 0,71 und 0,95, für Kopfschmerzen Spannungstyp 0,57 und 0,93 sowie für Migräne und Spannungskopfschmerzen zusammen 0,22 und 0,93.

2.2.2. Fragebogen zur Kopfschmerzquantität: MIDAS

Zur Erhebung der Erkrankungsschwere der Patienten wurde der Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) verwendet.[105;106] Im MIDAS-Selbstbeurteilungsbogen wird die subjektiv erlebte Beeinträchtigung in Familie, Arbeit und sozialem Umfeld innerhalb der letzten drei Monate abgefragt. Dabei werden die wegen Kopfschmerzen verlorenen Tage für Arbeit, soziales Leben und Haushalt erhoben und die Tage mit einer Minderung der Leistungsfähigkeit in Arbeit und Haushalt. Die angegebenen Tage werden zu einem Score summiert und eingeteilt in keine Beeinträchtigung (0–5 Tage), geringe Beeinträchtigung (6–10 Tage), mäßige Beeinträchtigung (11–20 Tage) und schwere Beeinträchtigung (mehr als 21 Tage). Am Schluss werden die Zahl der Kopfschmerztage in den letzten drei Monaten erfragt und die durchschnittliche Intensität auf einer visuellen Analogskala von 0–10.

2.2.3. Fragebogen zu depressiver Symptomatik: Beck-Depressionsinventar

Zur Bewertung depressiver Symptomatik der Probanden verwendeten wir das Beck-Depressionsinventar (BDI) nach Beck et al. (1961).[9;10] Dieser Fragebogen besteht aus 21 Multiple-Choice-Fragen, deren Antworten jeweils mit zwischen 0 und 3 Punkten bewertet werden. Die verschiedenen Items erheben dabei depressionstypische Symptome, wie zum Beispiel Traurigkeit, Selbstvorwürfe oder Interesselosigkeit. Mit dem Gesamtscore kann eine Einschätzung über eine vorliegende Depression getroffen werden. Der BDI kann als Screeningmethode oder auch zur Verlaufskontrolle bei affektiven Störungen verwendet werden.

Tabelle 2.2.: *BDI-Score und Aussage*

Score	Schwere der Depression
0 – 8	keine Depression
9 – 13	minimal
14 – 19	mild
20 – 28	mittelschwer
mehr als 29	schwer

2.2.4. Transcranielle Sonographie

Die TCS wurde ausgeführt über das periaurikuläre Knochenfenster mit dem Ultraschallsystem Acuson Antares™ (Siemens, Erlangen) mit einem 2,5MHz Schallkopf und den folgenden Einstellungen: 16cm Eindringtiefe, Dynamic Range: 50dB, Nachbearbeitungs-Preset G. Das akustische Knochenfenster war bei allen Probanden ausreichend. Der Untersucher (Prof. Walter) war geblindet für die klinischen Daten der Probanden. Die Ultraschalluntersuchung wurde jeweils von beiden Seiten ausgeführt und richtete sich nach gängigen Standards[b] (siehe Abb. 2.1 und 2.2).

Beurteilte Strukturen

Substantia nigra Es wurde eine quantitative computergestützte Beurteilung der Fläche des echogenen Areals beider *Substantiae nigrae* nach manueller Markierung der Begrenzungen in cm^2 durchgeführt. Für die Auswertung wurde nach beidseitiger Untersuchung nur der größere Wert herangezogen. Die computergestützte Berechnung der Flächen ist vom verwendeten Gerät abhängig, es wurde bei allen Probanden das selbe Gerät verwendet.

b. Vgl. hierfür: Becker et al.[15] (1997), Berg et al.[16] (1999), Berg et al.[17] (2008) sowie Busse et al.[22] (2012).

Nucleus ruber Es erfolgte eine semiquantitative Beurteilung der Echogenität beider *Ncll. rubri*, wobei nur die Seite mit dem auffälligeren Befund in die Auswertung eingeht. Die Skala umfasst die Unterscheidungen (1) reduziert (kein Echo), (2) normal (leichte Echogenität) und (3) hyperechogen (kräftig echogen). Zum Vergleich wurde das umliegende Parenchym herangezogen.

Raphekerne des Hirnstamms Die Beurteilung der Echogenität der Raphekerne (siehe 1.1.3) erfolgte nach einer semiquantitativen Skala. Die Werte 1 und 2 werden dabei als hypoechogen angesehen, 3 als normal. Auf der mesencephalen Höhe, die hier beurteilt wird, enthält die graue Substanz den *Ncl. centralis superior* (Synonym: *Ncl. raphe medianus*) und den *Ncl. dorsalis raphe* (vgl. Abb. 1.3).[44;103]

Tabelle 2.3.: *Raphe-Score und Bedeutung*

Rating	Raphe-Morphologie
3	hyperechogen zum umliegenden Parenchym, kräftige Mittellinie (Normalbefund)
2	reduzierte Echogenität, Mittellinie unterbrochen
1	kaum oder überhaupt nicht vom umliegenden Parenchym zu unterscheiden

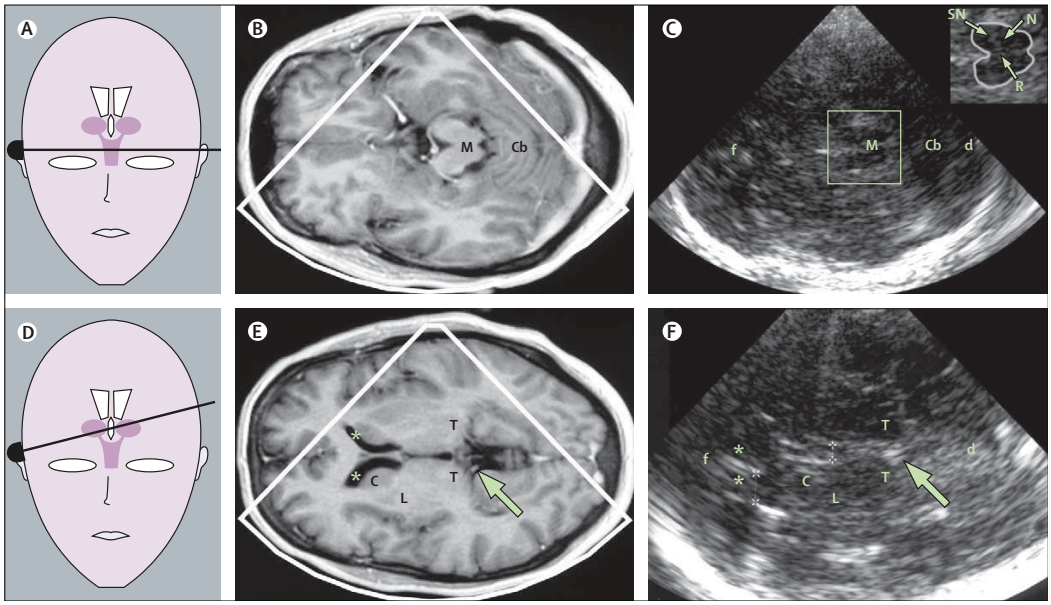
Nuclei caudatus* & *lentiformis Eine qualitative Beurteilung des zum Schallkopf kontralateralen *Ncl. caudatus* bzw. *Ncl. lentiformis* (bestehend aus *Putamen* und *Globus pallidus*) wurde durchgeführt. Isoechogenität zum umliegenden Parenchym stellt den Normalbefund dar. Die Flächen von hyperechogenen Arealen wurden computergestützt vermessen.

3. Ventrikel & Vorderhörner der Seitenventrikel Es erfolgte die computergestützte Messung der Weite des 3. Ventrikels sowie des zum Schallkopf kontralateralen Vorderhorns in *mm* nach manueller Markierung der Begrenzungen.

Digitale Bildanalyse

Zusätzlich wurde zur Objektivierung der Befunde des Untersuchers eine digitale Analyse der Sonographiebilder der Migränegruppe durchgeführt. Dabei wurden von einem weiteren, unabhängigen Untersucher (Dr. A. Rocco) Echointensitätswerte für die Raphekerne und die

Abbildung 2.1.: *Standardisierte axiale Schnittebenen bei der TCS-Darstellung, entnommen aus Berg et al.*[17] *(2008).*



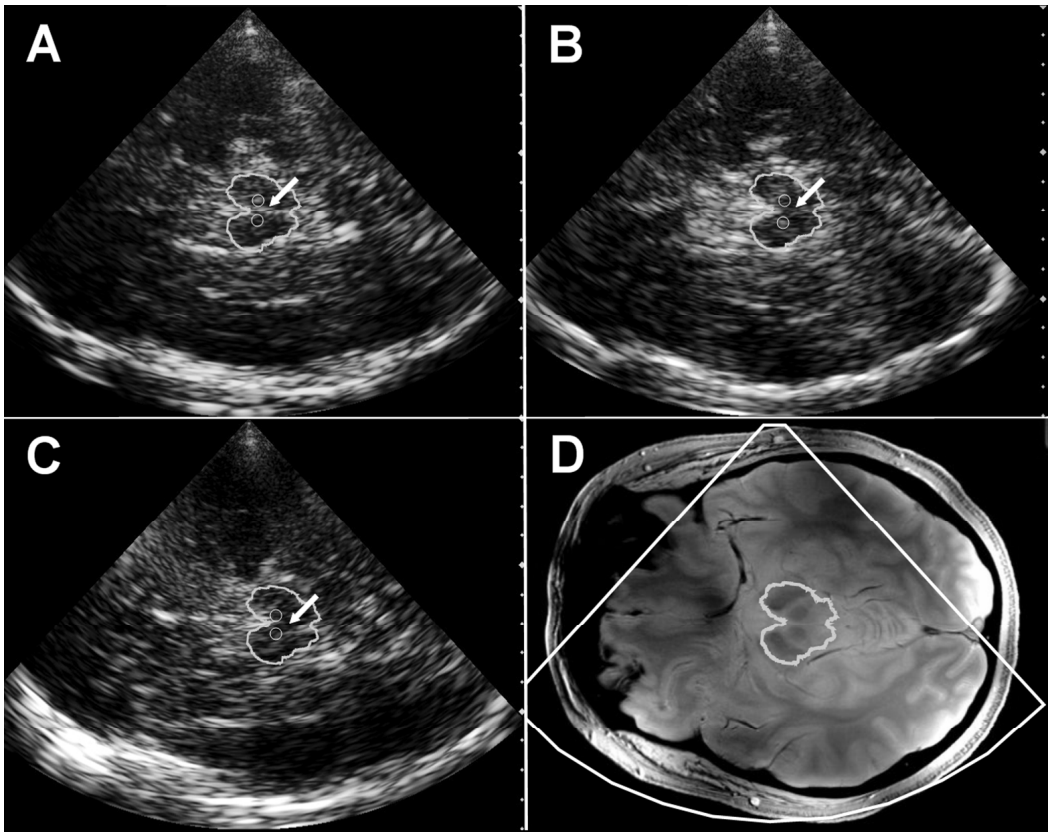
(A) Schema der axialen Schnittebene auf Höhe des Mittelhirns. (B) Axialer MRT-Schnitt auf Mittelhirnebene. (C) TCS-Bild zu (B). Das Quadrat um den Hirnstamm ist noch einmal vergrößert dargestellt. (D) Schema der axialen Schnittebene auf Thalamus-Höhe. (E) Axialer MRT-Schnitt auf Höhe des Thalamus. (F) TCS-Bild zu (E): Die MRT-Rekonstruktion ist dem leicht schrägen Winkel der TCS angepasst. Die Pfeile in (E) und (F) zeigen auf die Glandula pinealis*, die im TCS wegen der kalzifizierungsbedingt hohen Echogenität als Orientierungspunkt dient. C:* Caput ncl. caudati. *Cb:* Cerebellum. *d: dorsal. f: frontal. L:* Ncl. lentiformis. *M: Mesencephalon. N: Ncl. ruber. R: Raphe. T: Thalamus. *: Vorderhorn des Seitenventrikels. +: Messpunkte für den 3. Ventrikel. x: Messpunkte für den Seitenventrikel.*

SN berechnet. Dazu wurde ein zuvor validiertes Verfahren auf Basis von MATLAB® (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) verwendet.[102]

2.2.5. Contingent Negative Variation

Zur Bestimmung der Contingent Negative Variation (CNV) wurde über dem Vertex (*Cz*) gemessen, mit Referenzelektroden über beiden *Procc. mastoidei* (Elektrodenwiderstand etwa 6*k*Ω). Das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde mit 100*Hz* für jeden Kanal digitalisiert, Frequenzen außerhalb von 0,03–35*Hz* herausgefiltert. Alle Teilnehmer wurden in einem Sessel sitzend untersucht, die Räumlichkeiten waren elektromagnetisch und akustisch isoliert. Sie wurden gebeten, weder zu blinzeln noch die Augen zu bewegen. Die akustische Warnung (Stimulus 1, S1) und der imperative Stimulus (Stimulus 2, S2) wurden von Lautsprechern hinter den Probanden mit einer Schallintensität von 75*dB*(*A*) ausgegeben. Als Intervall

Abbildung 2.2.: *TCS-Bilder von normaler und echoreduzierter Hirnstammraphe aus dem Probandenkollektiv.*



Das Mesencephalon *wurde zur besseren Sichtbarkeit markiert. Kleine Kreise:* Ncll. rubri. *Pfeile: Raphekerne. A: TCS-Bild mit normal-echogenen Raphekernen. Die Raphe-Linie ist gut sichtbar (Rating: 3). B: TCS-Bild mit moderat reduzierter Echogenität der Raphekerne (Rating: 2). C: TCS-Bild mit stark reduzierter Echogenität der Raphekerne (Rating: 1). Die Raphekerne sind nicht sichtbar, obwohl die* Ncll. rubri *und die basalen Cisternen gut auszumachen sind. D: MRT-Schnittbild in einer zu den Sonographien A-D korrespondierenden axialen Ebene.*

zwischen S1 und S2 wurden 3*s* gewählt. Zur CNV Bestimmung wurden 32 Versuchsdurchläufe gebraucht, bei denen die Probanden auf den S2 mit einer Go-Antwort reagieren sollten. Um die Aufmerksamkeit der Teilnehmer sicherzustellen, wurde in acht zusätzlichen, zufälligen Durchläufen erwartet, dass keine Reaktion gezeigt wird (No-Go-Antwort). Für die Go-Antwort wurde ein S1 von 1000*Hz* gewählt, für die No-Go-Antwort 200*Hz*, je über 100*ms*. Der S2, mit einer Frequenz von 2500*Hz* wurde für höchstens 1500*ms* präsentiert und konnte vom Probanden durch Knopfdruck vorher beendet werden. Die Aufnahme des CNV erfolgte über eine Zeit von 6*s* mit einer zufälligen Pause von 6–10*s* zwischen den Versuchsdurchläufen. Sie startete 1*s* vor S1 und endete 2*s* nach dem Beginn von S2. No-Go-Durchläufe flossen

nicht mit in die Auswertung ein. Zusätzlich wurde ein Elektrooculogramm (EOG) abgeleitet, mit dessen Hilfe CNV-Aufnahmen mit Augenbewegungen oder Artefakten von der Analyse ausgeschlossen wurden. Als Basiswerte für die Auswertung jedes Versuchsdurchlaufs lieferte das Zeitintervall zwischen Aufzeichnungsbeginn und S1. Die CNV-Bestimmung war nach jeweils 40 artefaktfreien Aufnahmen abgeschlossen (32 Go- und 8 No-Go-Durchläufe) und die 32 Go-Durchläufe wurden für die Mittelung verwendet. Das overall CNV (oCNV) stellt den Mittelwert der Amplitude zwischen S1 und S2 dar. Die initiale Komponente – initial CNV (iCNV) – wurde festgelegt als Mittelwert der Amplitude zwischen in einem Zeitfenster von 200*ms* um die maximale Amplitude der Erwartungswelle zwischen 550–750*ms* nach S1.[20] Die späte Komponente – terminal CNV (tCNV) – wurde definiert als die mittlere Amplitude 200*ms* vor S2. Die Postimperative Negative Variation (PINV) ist die gemittelte Amplitude 500–2000*ms* nach S2.

Zum Ausschluss von Einflüssen einer Migräneattacke auf CNV-Amplituden und Habituation[c] wurden die Symptome (auch telefonisch) erfragt und Aufzeichnungen, die drei Tage vor oder nach einer Attacke stattfanden nicht in die Auswertung mit einbezogen.

c. Vgl. hierfür Kropp & Gerber[57] (1998).

2.2.6. Studiendesign und Statistik

Alle Probanden der Migränegruppe füllten die drei Fragebögen aus. Alle gesunden Kontrollprobanden füllten den BDI aus und schlossen episodische oder chronische Kopfschmerzerkrankungen entweder durch den Rokoko oder anamnestisch aus. Der Rokoko-Fragebogen (siehe 2.2.1) übernahm dabei die Zuordnung der Diagnosen Migräne mit und ohne Aura und Kopfschmerz vom Spannungstyp zu den Patienten nach den Richtlinien der IHS. Zum Zeitpunkt der Sonographie war der Untersucher über die Gruppenzugehörigkeit der Probanden geblindet.

Für Gruppenvergleiche wurde der *U*-Test nach Mann-Whitney und der *t*-Test herangezogen, für den Vergleich kategorialer Variablen der χ^2-Test (Chi-Quadrat-Test). Für Korrelationen kam der Koeffizient nach Pearson und für nicht normalverteilte Größen der Rangkorrelationskoeffizient ρ (Rho) nach Spearman zum Einsatz. Die klinischen Daten wurden mit den Erhebungen der TCS korreliert. Für alle Auswertungen wurde ein Konfidenzintervall von 95% verwendet. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Software SPSS® Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3 | Ergebnisse

3.1. Klinische Ergebnisse

Alle 51 Migränepatienten erfüllten die diagnostischen Kriterien der ICHD für Migräne. 49 Patienten erfüllten die Kriterien für episodische, zwei für chronische Migräne. Dazu erhielten 27 Patienten zusätzlich zur Migräne die Diagnose Kopfschmerz vom Spannungstyp. In dieser Stichprobe geben 37 Patienten an, regelmäßig eine Aurasymptomatik zu haben, die den Kopfschmerzattacken vorausgeht. Als häufigste Akutmedikamente wurden NSAR, wie Ibuprofen, genannt (n = 31, im Schnitt $4{,}6 \pm 4{,}1$ Einnahmen pro Monat). Aus pragmatischen Gründen wurde auch Paracetamol zu dieser Wirkstoffgruppe gerechnet (n = 6). Triptane wurden von 13 Patienten eingenommen ($4{,}2 \pm 3{,}5$ Einnahmen pro Monat). Zwei Patienten gaben an, prophylaktische Medikation einzunehmen – beide Propanolol. Demographische und klinische Daten sind Tabelle 3.1 zu entnehmen.

3.2. Hirnsonographische Befunde

Die manuellen Messungen der Raphekerne und die digitale Analyse korrelierten hochsignifikant ($P < 0{,}001$, Spearmans ρ). Für die SN ergab sich dagegen dieser Zusammenhang nicht ($P = 0{,}128$).

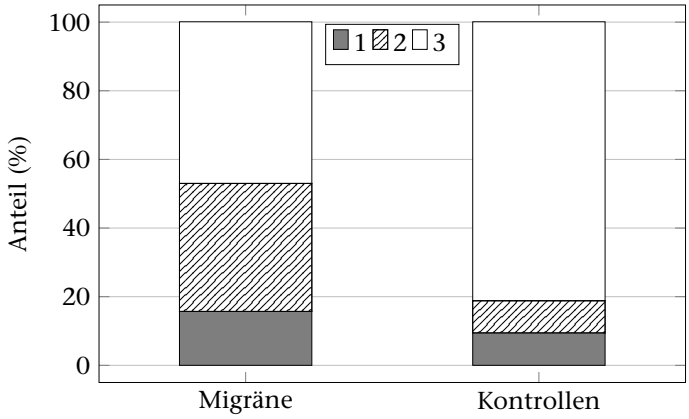
In der Patientengruppe zeigten 53% (n = 27) eine hypoechogene Hirnstammraphe (Mittelwert: $2{,}31 \pm 0{,}74$), verglichen mit 18% (n = 9) in der Kontrollgruppe (Mittelwert: $2{,}76 \pm 0{,}551$). Der Gruppenvergleich mit dem χ^2-Test bestätigte den signifikanten Unterschied ($P = 0{,}002$). Die übrigen beurteilten tiefen Hirnstrukturen zeigten in der explorativen Datenanalyse keine signifikanten Zusammenhänge mit Eigenschaften der Migräneerkrankung, insbesondere der Dauer oder Schwere bzw. Attackenfrequenz. Eine Übersicht der Ergebnisse des Gruppenvergleiches ist in Tabelle 3.1 aufgeführt.

Tabelle 3.1.: *Klinische Daten und Sonographiebefunde von Patienten- und Kontrollgruppe.*

		Migräne	Kontrolle	P
Anzahl		51	32	
Geschlecht	(Anzahl) M / W	11 / 40	8 / 24	
Alter	(MW ± SD)[Y]	29,7 ± 12,0	34.4 ± 13.0	
Altersspanne	[Y]	19 – 70	22 – 71	
Erkrankungsdauer	(MW ± SD)[Y]	15,9 ± 11,7	—	
Spanne Erkrankungsdauer	[Y]	2 – 53	—	
Aura	(Anzahl)	34 (67%)	—	
Spannungskopfschmerz	(Anzahl) n = 48	27 (56%)	—	
MIDAS	(MW ± SD) n = 46	23,3 ± 36,2	—	
Kopfschmerztage/3 Mon.	(MW ± SD) n = 46	14,4 ± 13,4	—	
VAS für Schmerz	(MW ± SD) n = 46	6,54 ± 1,8	—	
BDI	(MW ± SD) n = 46	9,5 ± 8,5	—	
Allodynie	(MW ± SD) n = 46	2,0 ± 2,1	—	
SN	(MW ± SD)[cm^2]	0,18 ± 0,08	0,18 ± 0,09	n.s.*
Raphe ↓	(Anzahl)	27 (53%)	6 (19%)	0,002‡
Ncl. ruber ↕	(Anzahl)	3 (6%)	0 (0%)	n.s.‡
Ncl. caudatus ↑	(Anzahl)	4 (8%)	14 (28%)	n.s.‡
Ncl. lentiformis ↑	(Anzahl)	3 (6%)	9 (18%)	n.s.‡
3. Ventrikel	(MW ± SD)[mm]	1,9 ± 1,9	2,9 ± 2,2	n.s.*
Seitenventrikel	(MW ± SD)[mm]	11,3 ± 2,6	12,2 ± 2,2	n.s.*

MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. Y: Jahre. VAS: visuelle Analogskala. SN: Substantia nigra. *DA: digitale Analyse. ↓: hypoechogen. ↕: auffällig. ↑: hyperechogen. MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. P: Signifikanz für 95% Konfidenzintervall. n.s.: nicht signifikant. *: t-Test. †: Mann-Whitney U-Test. ‡: χ^2-Test*

Abbildung 3.1.: *Verteilung der Echo-Ratings der Raphekerne in Migräne- und Kontrollgruppe (siehe Tab. 2.3)*



Die Anteile von Rating 3 unterscheiden sich signifikant (P = 0,002, χ^2-Test).

Tabelle 3.2.: *Klinische Daten im Gruppenvergleich nach Echogenität der Hirnstammraphe in der Patientengruppe*

		Raphe Echogenität		
		normal	reduziert	P
Anzahl		24	27	
Spannungskopfschmerz	(Anzahl)	12 (50%)	15 (55%)	n.s.‡
Aura	(Anzahl)	16 (67%)	18 (67%)	n.s.‡
Erkrankungsdauer	(MW ± SD)[Y]	18,0 ± 12,7	14,2 ± 10,7	n.s.†
VAS	(MW ± SD)	6,5 ± 1,3	6,6 ± 2,1	n.s.†
Kopfschmerztage/Mon.	(MW ± SD)	12,8 ± 12,4	15,8 ± 14,4	n.s.†
Allodynie	(MW ± SD)	1,7 ± 1,9	2,2 ± 2,3	n.s.†
BDI-Score	(MW ± SD)	9,7 ± 9,7	9,2 ± 7,5	n.s.†
NSAR/Mon.	(MW ± SD) $n = 31$	2,5 ± 2,2	5,8 ± 4,4	0,005†
Triptane/Mon.	(MW ± SD) $n = 13$	5,2 ± 4,3	3,4 ± 2,7	n.s.†
Schmerzmed./Mon.	(MW ± SD) $n = 39$	3,6 ± 3,2	6,3 ± 4,9	0,036†

TTH: Kopfschmerz vom Spannungstyp. VAS: visuelle Analogskala für Schmerz. MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. Y: Jahre. P: Signifikanz für 95% Konfidenzintervall. n.s.: nicht signifikant. †: Mann-Whitney U-Test. ‡: χ^2-Test.

Tabelle 3.3.: *Klinische Daten der Patientengruppe nach Rating der Echogenität der Hirnstamm-Raphe (siehe Tabelle 2.3)*

		Raphe Rating		
		1	2	3
Anzahl		8	19	24
Alter	(MW ± SD)[Y]	29,6 ± 9,9	29,4 ± 13,3	30,0 ± 12,0
ED	(MW ± SD)[Y]	15,6 ± 6,9	13,6 ± 12,0	18,0 ± 12,7
Aura	(Anzahl)	5 (62%)	13 (68%)	16 (67%)
TTH	(Anzahl)	4 (50%)	11 (61%)	12 (54%)
MIDAS	(MW ± SD)	30,1 ± 19,0	28,2 ± 56,3	17,3 ± 14,6
KT/3 Mon.	(MW ± SD)	15,1 ± 8,0	16,0 ± 16,3	12,8 ± 12,4
VAS	(MW ± SD)	6,9 ± 2,0	6,4 ± 2,2	6,5 ± 1,3
BDI	(MW ± SD)	10,9 ± 4,8	8,6 ± 8,4	9,7 ± 9,7
Allodynie	(MW ± SD)	2,1 ± 2,5	2,3 ± 2,4	1,7 ± 1,9
NSAR/Mon.	(MW ± SD)	5,4 ± 4,4	6,0 ± 4,5	2,5 ± 2,2
Schm.-Med./Mon.	(MW ± SD)	6,3 ± 4,7	6,3 ± 5,2	3,6 ± 3,2
Pat. mit NSAR	(Anzahl)	7 (87%)	13 (68%)	11 (46%)
Pat. mit Triptanen	(Anzahl)	2 (25%)	5 (26%)	6 (25%)

TTH: Kopfschmerz vom Spannungstyp. ED: Erkrankungsdauer. KT: Kopfschmerztage. VAS: visuelle Analogskala für Schmerz. MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. Y: Jahre. Einige Probanden nehmen sowohl NSAR als auch Triptane regelmäßig ein.

Tabelle 3.4.: *TCS-Befunde im Gruppenvergleich: Migräne mit und ohne Aura*

		Patienten mit Migräne		
		ohne Aura	mit Aura	P
Anzahl		17	34	
Substantia nigra	(MW ± SD)[cm^2]	0,19 ± 0,09	0,18 ± 0,07	n.s.†
Substantia nigra DA	(MW ± SD)	39,3 ± 5,9	35,9 ± 7,2	n.s.†
Raphe ↓	(Anzahl)	9 (53%)	18 (53%)	n.s.‡
Raphe DA	(MW ± SD)	24,0 ± 6,3	22,7 ± 7,7	n.s.†
Ncl. ruber ↕	(Anzahl)	1 (6%)	32/32 (100%)	n.s.‡
Ncl. caudatus ↑	(Anzahl)	1 (6%)	3 (9%)	n.s.‡
Ncl. lentiformis ↑	(Anzahl)	0 (0%)	3 (9%)	n.s.‡
3. Ventrikel	(MW ± SD)[*mm*]	1,2 ± 0,7	2,3 ± 2,1	0,028†
Seitenventrikel	(MW ± SD)[*mm*]	11,1 ± 1,9	11,4 ± 3,0	n.s.†

ED: Erkrankungsdauer. SN: Substantia nigra. *DA: digitale Analyse. VAS: visuelle Analogskala für Schmerz. KT: Kopfschmerztage. ↓: hypoechogen. ↕: auffällig. ↑: hyperechogen. MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. P: Signifikanz für 95% Konfidenzinterwall. n.s.: nicht signifikant. †: Mann-Whitney U-Test. ‡: χ^2-Test.*

3.3. Zusammenhang zwischen hirnsonographischen und klinischen Befunden

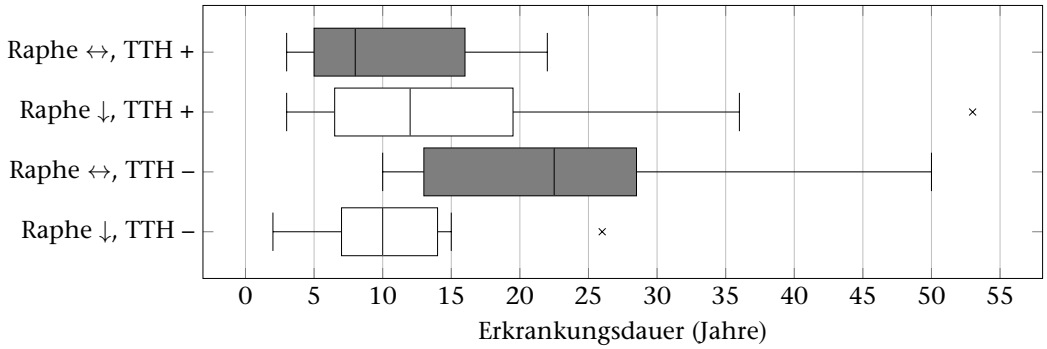
In der gesamten Patientengruppe zeigte sich kein Zusammenhang von TCS-Befunden und Erkrankungsdauer. Bei der Auswertung der Patienten, die nur an Migräne ohne Kopfschmerz vom Spannungstyp leiden, ergab der Gruppenvergleich einen signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit normaler und echoreduzierter Raphe hinsichtlich der Erkrankungsdauer (n = 21; P = 0,016 mit Mann-Whitney U-Test). Die Gruppe mit normaler Echogenität zeigte dabei eine längere Erkrankungsdauer (siehe Abbildung 3.2). In der gleichen Untergruppe (Migräne ohne Spannungskopfschmerz) konnte die Größe der Größe der *Substantia-nigra*-Echogenität in der untersucherabhängigen Messung signifikant mit der Erkrankungsdauer korreliert werden (n = 20; P = 0,003, Pearsons Koeffizient), nicht aber in der digitalen Bildanalyse (n = 19; P = 0,243 mit Pearsons ρ). Auch alterskorrigiert zeigte die SN einen signifikanten Zusammenhang zur Erkrankungsdauer (n = 20; P = 0,006). Korrigiert für das Alter ergab sich ebenso für die Raphekerne (Rating 1 bis 3) ein signifikanter Zusammenhang (n = 20; P = 0,021). Für die Ergebnisse der digitalen Bildanalyse ergaben sich diese Zusammenhänge nicht (zur Übersicht siehe Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5.: *Korrelationen mit der Erkrankungsdauer bei Patienten mit Migräne ohne Spannungskopfschmerz ohne und mit Alterskorrektur.*

Erkrankungsdauer:		P	P_a
SN	$n = 20$	0,003*	0,006
SN DA	$n = 19$	n.s.*	n.s.
Raphe-Rating	$n = 20$	n.s.†	0,021
Raphe DA	$n = 19$	n.s.*	n.s.

SN: Substantia nigra. *DA: digitale Analyse. P: Signifikanz für 95% Konfidenzintervall.* P_a*: Signifikanz alterskorrigiert. n.s.: nicht signifikant. *: Pearsons* ρ*.* †*: Spearmans* ρ*.*

Abbildung 3.2.: *Erkrankungsdauer der Migränepatienten ohne und mit zusätzlichem Kopfschmerz vom Spannungstyp (TTH), unterschieden nach Echogenität der Hirnstammraphe.*



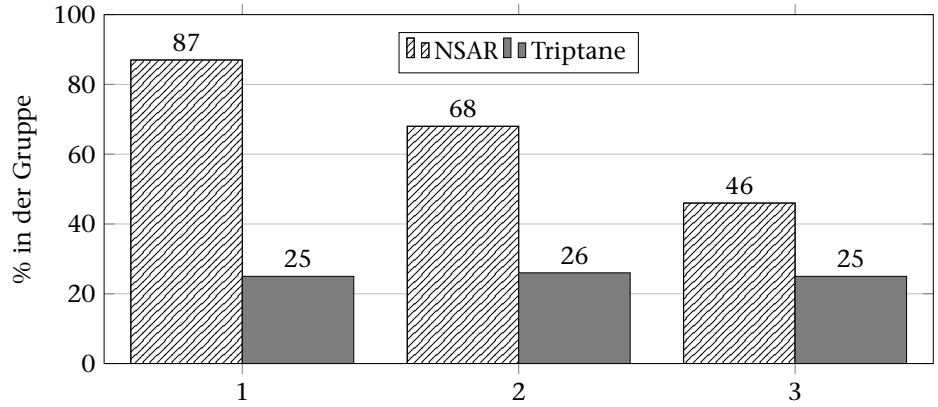
Raphe ↔: Raphekerne normal echogen. Raphe ↓: Raphekerne hypoechogen. TTH +: mit Spannungskopfschmerz. TTH -: ohne Spannungskopfschmerz. Unter den Patienten ohne TTH ist der Unterschied zwischen Probanden unterschiedlicher Raphe-Echogenität signifikant ($P < 0{,}004$*, Mann-Whitney U-Test).*

3.4. Zusammenhang zwischen hirnsonographischen Befunden und Selbstmedikation

Es wurde die Medikation für den akuten Kopfschmerz in unserer Patientengruppe ausgewertet für Korrelationen mit TCS-Befunden. Die häufigsten Schmerzmedikamente waren NSAR, die zweithäufigsten waren Triptane. In anderen Kategorien rechtfertigten die kleinen Fallzahlen keine Auswertung. Im Vergleich von Patienten mit hypoechogener und normaler Raphe zeigte sich, dass Probanden mit hypoechogener Raphe im Schnitt an mehr Tagen pro Monat NSAR ($P < 0{,}007$, Mann-Whitney U-Test) oder jede Medikation ($P < 0{,}033$) einnehmen. Dieses Ergebnis konnte mit Spearmans Korrelationskoeffizient ρ (Rho) reproduziert werden unter

Nutzung des semiquantitativen Raphe-Ratings (siehe Tabelle 2.3) und den Tagen pro Monat, an denen NSAR ($P < 0{,}011$) oder jede Schmerzmedikation ($P < 0{,}031$) eingenommen wurde. Mit der digitalen Bildanalyse konnte nur der Zusammenhang von Echogenität der Raphekerne zu jeder Medikation ($P = 0{,}033$, Spearmans ρ), nicht aber zu NSAR ($P = 0{,}066$, Spearmans ρ) hergestellt werden. Nur Probanden, die NSAR oder eine beliebige Schmerzmedikation einnahmen, wurden in die Analyse einbezogen. Einen Zusammenhang zu einem speziellen Wirkstoff ergab sich nicht. Interessanterweise nahm der Anteil an Patienten, die NSAR zur Schmerzbefreiung einnehmen, über die Rating-Stufen ab, während der Anteil an Patienten, die Triptane einnehmen, stabil blieb (siehe Tabelle 3.3 sowie Abbildung 3.3)

Abbildung 3.3.: *Anteil von NSAR und Triptanen unter Patientensubgruppen*

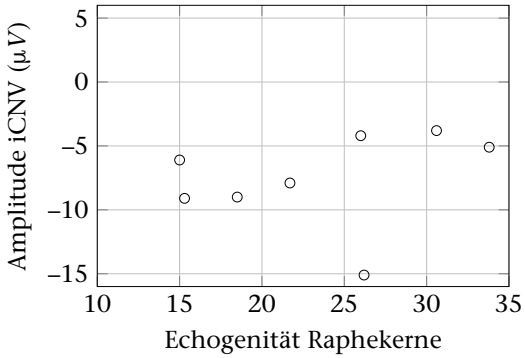


Anteil der Patienten, die NSAR und Triptane als akute Schmerzmedikation nehmen nach Raphe-Rating (siehe Tabelle 2.3). Summen von mehr als 100% sind möglich durch Einnahme von mehr als einem Medikament.

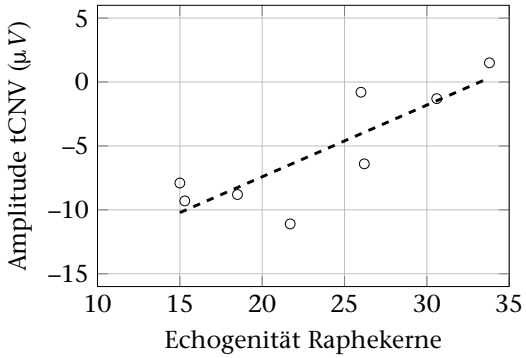
3.5. Zusammenhang zwischen hirnsonographischen und neurophysiologischen Befunden

Acht Migränepatienten (davon 7 Frauen; 40,2 ± 19,2 Jahre) erhielten zusätzlich eine CNV-Untersuchung. In der Auswertung korrelierten die Werte der digitalen Bildanalyse der Raphekerne mit der tCNV (Spearmans ρ, $r = 0{,}76$, $P = 0{,}028$, siehe auch Abb. 3.4), nicht aber mit der iCNV, der oCNV oder der PINV. Andere TCS-Befunde waren ohne Zusammenhang zur CNV.

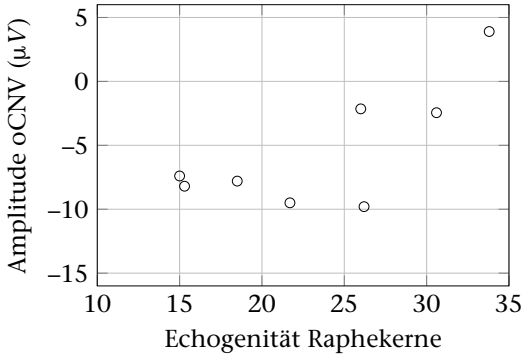
Abbildung 3.4.: *Beziehung zwischen Echogenität der Raphekerne in der digitalen Bildanalyse und verschiedenen Komponenten der CNV*



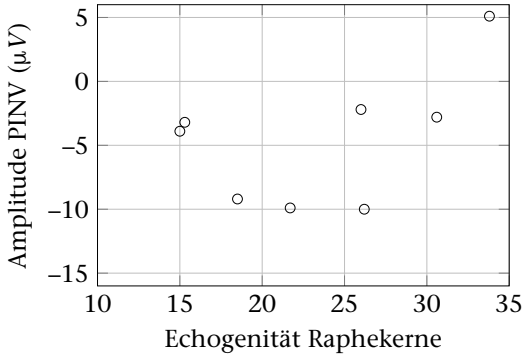
(a) *Keine Korrelation mit iCNV (Spearmans ρ, $P = 0{,}57$).*



(b) *Korrelation mit tCNV ($r = 0{,}76$, $P = 0{,}028$).*



(c) *Keine Korrelation mit oCNV ($P = 0{,}35$)*



(d) *Keine Korrelation mit PINV ($P = 0{,}39$).*

4 | Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden TCS-Befunde bei Migränepatienten ausgewertet und es wurde gezeigt, dass echoreduzierte Raphekerne häufiger bei Migränepatienten zu finden sind, als bei gesunden Kontrollprobanden. Die geringere Echogenität der Raphekerne konnte mit höherer Amplitude der terminal CNV (tCNV) und häufigerer Nutzung von NSAR, nicht aber der von Triptanen oder der Attackenhäufigkeit bzw. -schwere, in Zusammenhang gebracht werden. Bei Migränepatienten ohne zusätzliche Kopfschmerzen vom Spannungstyp konnte die geringere Echogenität der Raphekerne mit kürzerer Erkrankungsdauer assoziiert werden. Im Gruppenvergleich von Migränepatienten mit und ohne Aura haben Patienten mit Aura im Schnitt weitere dritte Ventrikel. Andere Befunde der TCS zeigten keine Zusammenhänge mit den hier erhobenen klinischen Parametern. Die TCS war nicht in der Lage, zwischen Migräne mit und ohne Aura zu unterscheiden. Bemerkenswerterweise gab es keinen Zusammenhang zwischen dem TCS-Rating der Raphe und dem BDI-Score.

Derzeit ist nicht ganz klar, womit die Änderung in der Impedanz der Raphekerne, die sich in der Veränderung der Echogenität widerspiegelt, auf histologischer Ebene korreliert. Sie könnte zurück zu führen sein auf eine Verschiebung der Zelldichte, Änderungen in der Zusammensetzung der interstitiellen Matrix oder Störungen der Fasertraktintegrität.

4.1. Echoreduzierte Raphekerne bei Migränepatienten

Die Häufigkeit der hypoechogenen Raphekerne in der gesunden Kontrollgruppe (19%) passt gut zu den 15%, die in einer Meta-Analyse kürzlich gezeigt werden konnten.[56] Die Häufigkeit in der Migränegruppe (53%) unterscheidet sich signifikant davon, liegt aber noch unter den 67%, die in einer größeren Stichprobe von 211 Patienten mit depressiver Störung festgestellt wurden.[56] Die Ergebnisse dieser Erhebung unterscheiden sich von den kürzlich veröffentlichten einer anderen Arbeitsgruppe: Ayzenberg et al. haben mit 39 Probanden in der Patientengruppe und 35 in der Kontrollgruppe keinen Unterschied in der Verteilung der

hypoechogenen Raphekerne gefunden.[6] Im Unterschied zu dieser Untersuchung wurde eine kleinere Stichprobe genommen und mit einem BDI-Score von ≥ 11 strengere Ausschlusskriterien angewandt. Dies könnte zum Ausschluss einer Patientengruppe mit höherer Rate an hypoechogener Raphe geführt haben. In der hier untersuchten Stichprobe bleibt das Ergebnis auch mit dem strengeren Einschlusskriterium (BDI-Score < 11) signifikant ($P = 0{,}004$, χ^2-Test, Patientengruppe: $n = 36$, Kontrollen: $n = 32$).

Wenn man davon ausgeht, dass die Änderung der Echogenität der Raphekerne eine Störung der Funktion dieser Region widerspiegelt, stellt sich die Frage nach dem Bezug zur Migräneerkrankung. Walter et al. haben bei der hirnsonographischen Untersuchung von Patienten mit affektiven Störungen das mögliche Vorliegen einer Prädisposition gegenüber depressiver Symptomatik als Korrelat zur echoreduzierten Hirnstammraphe diskutiert.[121] Darauf aufbauend könnte – in Hinblick auf die klinisch häufig beobachteten Komorbiditäten chronischer Schmerz und Stress – insgesamt eine intrinsische Vulnerabilität gegenüber dem dysfunktionalen Umgang mit diesen Faktoren bestehen. Eine mögliche Erklärung der Hypoechogenität könnte also sein, dass sie eine Prädisposition widerspiegelt hinsichtlich schmerzbahnender, funktioneller Veränderungen, getrieben durch wiederholte Kopfschmerzepisoden und die neuronale Plastizität. Ebenso ist es möglich, dass die beschriebene Abweichung der Echogenität der Raphekerne eine Folge von wiederholter Exposition gegenüber extrinsischen Faktoren ist, die in Zusammenhang mit Depressionen stehen, oder wiederholten Kopfschmerzepisoden. Zwei mögliche Mechanismen, die miteinander im Zusammenhang stehen, sollen im Folgenden diskutiert werden:

Molekulare Mechanismen Neben Neuronen und besteht das Gehirnparenchym auch aus Gliazellen, die für die Erhaltung der Homöostase und damit für die Funktion des neuronalen Gewebes von wesentlicher Bedeutung sind. Veränderungen, die Astrocyten und Mikroglia betreffen, könnten sich ebenfalls in einer Änderung der Gewebeimpedanz niederschlagen. Die Mikroglia sind die Immunzellen des Gehirnparenchyms und für ihre Beteiligung an der Pathophysiologie der Migräne über eine neurogene Inflammation zentraler Strukturen des Nervensystems gibt es einige Hinweise.[34] Imbe et al. haben 2013 einen Zusammenhang zwischen Gliaktivität, Stress und kutaner Hypersentitivität im Tiermodell zeigen können:[52] Sie analysierten die Sensitivität von Ratten gegenüber mechanischen Reizen sowie deren rostrale ventrolaterale Medulla mittels immunhistochemischer Färbung nach chronischer Induktion von psychischem Stress. Dabei zeigte sich zum einen eine Überempfindlichkeit gegenüber Kontrolltieren und eine deutliche Verminderung der Expression von Glial Fibrill-

ary Acidic Protein (GFAP) isoliert im Bereich des *Ncl. raphe magnus*. Diese Veränderung war nur bei chronischem, aber nicht bei kurzfristigem Stress zu finden. GFAP ist ein Bestandteil der Intermediärfilamente des Cytoskeletts und ein spezifischer Marker für Astrocyten. Es ist wichtig für die Reaktionsfähigkeit der Zellen und die Erhaltung ihrer Form.[68] Die Autoren geben an, dass die Reduktion der GFAP-Expression eine Störung der Funktionsfähigkeit der Zellen anzeigen könnte. Weiterhin diskutieren sie eine damit verbundene sekundäre Auswirkung auf die Plastizität der neuronalen Strukturen. Die Dysfunktion, die damit einher gehen soll, machen sie für ihre Beobachtungen verantwortlich.

Motivation & Belohnung Viele Studien mit bildgebenden Verfahren zur Migräne konnten Überlappungen zwischen strukturellen und funktionellen Änderungen von Hirnregionen und Zentren zeigen, die mit Schmerz und Belohnung im Zusammenhang stehen.[25] Mit Blick auf die hohe Prävalenz von Migräne bei affektiven Störungen wurde kürzlich ein Zusammenhang zum mesolimbisch-kortikalen Belohnungssystem vorgeschlagen:[24] Es besteht aus Projektionen zwischen der *Area tegmentalis ventralis* sowie dem *Ncl. accumbens* im ventralen *Striatum* und spielt eine Schlüsselrolle bei Belohnungs- und Vermeidungsverhalten. Der rostrale Anteil des *Ncl. accumbens* erhält afferente Projektionen vom *Ncl. dorsalis raphe*, die in Experimenten in der Lage waren, Vermeidungsverhalten bei Ratten zu provozieren.[64] Eine Verzerrung der Wahrnehmung von Motivation im Zusammenhang mit akuten Schmerzereignissen bei chronischen Schmerzleiden wurde ebenfalls kürzlich als Konsequenz von schmerzinduzierter Reorganisation von Belohnungs- und Motivationsschaltkreisen vorgeschlagen.[a] Was also in der TCS als Strukturveränderung zu sehen ist, könnte auch Folge wiederholten Vermeidungsverhaltens, von Schmerzerwartung und erwarteter Schmerzlinderung sein. Ebenso könnte dieser Befund eine Anfälligkeit für Medikamentengebrauch zur Schmerzbefreiung widerspiegeln.

Erkrankungsdauer Wie in anderen Studien, zeigen auch die Daten der vorliegenden Arbeit einen Zusammenhang zwischen Veränderungen bestimmter Hirnstrukturen und der Erkrankungsdauer, allerdings nur in der Untergruppe von Patienten mit Migräne ohne Kopfschmerz vom Spannungstyp. In dieser Stichprobe hatten Patienten mit länger andauernder Migräneerkrankung im Mittel eine normalere Hirnstammraphe. Dieser Umstand könnte auf die Remissionen hinweisen, die viele Migränepatienten im Krankheitsverlauf erleben. in Hinblick auf die geringe Fallzahl in der betreffenden Untergruppe von Migränepatienten ohne

a. Siehe Navratilova & Porreca[87] (2014) für eine Übersicht zu Veränderungen im Belohnungssystem bei Schmerz und Schmerzlinderung.

Kopfschmerz vom Spannungstyp sollten Interpretationen an dieser Stelle mit Vorsicht begangen werden. Auch konnten diese Befunde nicht durch die digitale Bildanalyse objektiviert werden.

4.2. Echogenität der Raphekerne und CNV

In der vorliegenden Stichprobe war eine Korrelation von niedriger Echogenität der Raphekerne und höherer Amplitude im tCNV zu finden. Mithilfe der CNV lassen sich Aufmerksamkeit, Habituation und das Niveau der kortikalen Erregbarkeit messen. Bei der initialen Komponente (iCNV) geht man davon aus, dass sie Ausdruck der Höhe der Erwartung ist, vom noradrenergen System moduliert wird, und damit eine gerichtete Aufmerksamkeit mit erhöhter Nutzung geistiger Ressourcen für eine spezielle Aufgabe widerspiegelt.[20;58;86] Im Gegensatz zu gesunden Probanden findet bei Migränepatienten eine Habituation der Erwartungshaltung im Verlauf des Experiments mit einer Verminderung der Amplituden des CNV, und besonders des initial CNV (iCNV), nur eingeschränkt statt.[58] Bei der tCNV vermutet man, dass sie die Vorbereitungen im motorischen Systeme zeigt und es wird ein Zusammenhang zur Aktivität des dopaminergen Systems diskutiert.[86] Die funktionelle Bedeutung der tCNV ist nicht ganz klar. Einige Studien legen nahe, dass der supplementär-motorische Cortex, die motorischen Areale des *Gyrus cinguli* sowie der primäre motorische und sensorische Cortex an der Ausbildung des tCNV beteiligt sind.[31] Die serotonergen Neurone des rostralen Raphe-Komplexes des *Mesencephalon* und der rostralen *Pons* projizieren hauptsächlich in den Frontallappen.[51] Die vorliegenden Ergebnisse bringen eine morphologische Veränderung der rostralen Raphekerne mit der tCNV in Verbindung, so dass man hier auch über eine Störung des serotonergen Systems spekulieren kann. An anderer Stelle konnte gezeigt werden, dass Patienten mit schwerer depressiver Episode, die eine hypoechogene Hirnstammraphe aufweisen, stärker von SSRIs profitieren.[121] Ein weiterer Aspekt, der die Bedeutung des Serotonins unterstreicht, ist, dass eine Läsion des *Ncl. dorsalis raphe* die Sensitivität isolierter cerebraler Arterien von Katzen gegenüber Serotonin erhöht.[83] Diese Befunde sind vereinbar mit einer erhöhten Sensitivität neuronaler 5-HT-Rezeptoren bei Migränepatienten, wie sie bereits vorgeschlagen wurde, was möglicherweise mit einer Disposition zu einem chronisch niedrigen Serotoninspiegel zusammenhängt.[b]

In genetischen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang mit Polymorphismen des Serotonintransporters (5-HTT) mit der Migräneerkrankung gezeigt werden. 5-HTT ist durch das

b. Für eine Übersicht zu Serotonin im Zusammenhang mit Migräne siehe Hamel[49] (2007) sowie Deen et al.[35] (2016).

Gen SLC6A4 auf Chromosom 17q12 kodiert. Die beiden Polymorphismen, die bisher gefunden worden, konnten mit einer verminderten Serotoninwiederaufnahmerate in Verbindung gebracht werden.[89;125] Dazu passend, wurden mit dem erniedrigten Serotoninplasmaspiegel auch erhöhte Spiegel von 5-Hydroxyindolylessigsäure (5-HIAA) – einem Metaboliten von Serotonin – zwischen zwei Attacken gemessen.[39] Zusammen mit den hier genannten Untersuchungen stützen die Ergebnisse der vorliegenden Erhebung das Konzept einer Disposition für erniedrigte Serotoninspiegel[b] als Hintergrund der Ätiologie der Migräneerkrankung. In weiteren Studien könnte untersucht werden, ob es beispielsweise einen Zusammenhang zwischen der Echogenität der Raphekerne des Hirnstamms und Polymorphismen von Proteinen gibt, die am Serotoninmetabolismus beteiligt sind.

4.3. Echogenität der Raphekerne und Selbstmedikation

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass Migränepatienten mit echoreduzierter Hirnstammraphe im Mittel mehr Schmerzmittel pro Monat einnehmen, als Patienten mit Normalbefund. Es liegt zwar nahe, anzunehmen, dass dieser Befund sich sekundär als eine Folge der Medikamenteneinnahme ergibt, aber ein kausaler oder zeitlicher Zusammenhang lässt sich an dieser Stelle nicht konstruieren. Die Auswertung der großen Stichprobe der AMPP ergab, dass mit der Häufigkeit der Einnahme von sowohl NSAR als auch Triptanen mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung einer chronischen Migräne assoziiert ist. Der Effekt von NSAR ist dabei abhängig von der Häufigkeit der Kopfschmerzattacken. Während sie protektiv wirken bei geringen Häufigkeiten, sind sie eher fördernd für eine Chronifizierung der Migräneerkrankung bei häufigeren Attacken.[19;72]

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) In der gesamten Patientengruppe zeigten Probanden, die mehr Schmerzmedikation einnehmen – besonders NSAR – eher eine hypoechogene Raphe. Es ist allgemein akzeptiert, dass NSAR zusätzlich zu ihrer hemmenden Wirkung auf das Cyclooxygenase-Enzym auch eine zentrale Wirkung auf die Modulation und Integration nozizeptiver Stimuli haben. Dabei sind die genauen Mechanismen aktuell noch Gegenstand der Diskussion. Jüngere pharmakologische Studien am Rattenmodell konnten zeigen, dass die chronische, aber nicht die akute Einnahme von Paracetamol zu einer Zunahme der Häufigkeit von CSD,[109] und damit vielleicht zu einer kortikalen Übererregbarkeit führt.[c] Die CSD wird als neurophysiologisches Korrelat der Migräneaura gesehen, und man nimmt an, dass sie einen

c. Siehe Kristoffersen & Lundqvist[54] (2014) für eine Übersicht zu Auswirkungen von Medikamenteneinnahme auf Kopfschmerz.

Auslöser des Kopfschmerzes darstellt.[88] Die Anwendung eines 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten war im Experiment in der Lage, die Paracetamol-induzierte erhöhte Anfälligkeit für CSD zu blocken.[108] Bei Tieren mit erniedrigten Serotoninspiegeln konnte gezeigt werden, dass sie ebenfalls eine höhere CSD-Frequenz aufweisen.[47;110] Es gibt einen engen Zusammenhang zwischen den zentralen Effekten von NSAR und dem serotonergen System, wie Miranda et al.[81] (2003) zeigen konnten. Ihre Ergebnisse deuten auf eine Aktivierung des absteigenden schmerzhemmenden Systems durch die nichtsteroidalen Antiphlogistika (einschließlich Paracetamol), um ihre analgetische Wirkung zu erreichen. Der pharmakologische Block von 5-HT-Rezeptoren führt zu einem starken oder kompletten Verlust der analgetischen Wirkung. Mit einer neuen MRT-Technologie zur Messung des regionalen Blutflusses konnten Hodkinson et al. 2015 nicht nur die Beteiligung der rostralen ventromedialen Medulla, inklusive der Raphekerne, bei der Wahrnehmung von Schmerz zeigen (mit erhöhtem regionalen Blutfluss entlang der Medianlinie), sondern sie auch als eine der Zielstrukturen der analgetischen Interaktionen von Ibuprofen identifizieren.[50]

Diese Ergebnisse deuten auf eine enge Beziehung zwischen dem serotonergen System, seiner Modulation von sowohl kortikaler Erregbarkeit als auch Schmerzwahrnehmung, und der Einnahme von NSAR hin. Unter der Annahme, dass die Impedanzveränderung der Raphe eine funktionelle Störung der serotongergen Innervation widerspiegelt, stellt sich die Frage, ob es sich hier um Ursache oder Auswirkung der NSAR-Einnahme handelt. Auch an dieser Stelle lässt sich eine Brücke schlagen zu einer Beteiligung der Gliazellen in der Pathophysiologie: Der Wirkstoff ASS ist in der Lage, Nuclear-factor „kappa light chain enhancer“ aktivierter B-Zellen (NF-κB) zu blockieren und damit sowohl die basale Expression als auch die Hochregulation von GFAP in menschlichen Gliazellen zu verhindern, wie 2006 gezeigt werden konnte.[7] NF-κB ist ein Bestandteil der Signalkaskade der zellulären Immunantwort und wird mit inflammatorischen Vorgängen im ZNS in Verbindung gebracht. Hier lässt sich über eine Beeinflussung der glialen Funktion durch die Einnahme von NSAR spekulieren. Ein Faktor, der für eine enge Beziehung von Schmerzmitteln und der Migräne spricht, ist ein epidemiologischer: Die Prävalenz der Erkrankung ist in Europa und Nordamerika am höchsten, in industriell weniger entwickelten Regionen, wie Afrika am niedrigsten.[95]

Triptane Bemerkenswert ist, dass die Verteilung von Triptan-einnehmenden Patienten in unserer Erhebung über alle drei Raphe-Ratings stabil ist. Von Triptanen wird angenommen, dass sie ihre analgetische Wirkung über die Unterbrechung der trigeminokortikalen Konnektivität erreichen, womit sich ihre schmerzlindernde Wirkung erklären lässt, die spezifisch

für Kopfschmerzen ist.[55] Andere konnten eine Hemmung der Glia-getragenen nozizeptiven Sensitisierung im *Ganglion trigeminale* zeigen.[26] Der Umstand, dass sie verschiedene pharmakologische Targets verglichen mit NSAR haben, spiegelt sich wider in unserer Datenlage, die keine Verbindung zwischen Echogenität der Hirnstamm-Raphe und der Einnahme von 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten zeigt. Im menschlichen Gehirn sind 5-HT_{1B}-Rezeptoren vor allem in Basalganglien, *Striatum* und im frontalen Kortex exprimiert, wo sie präsynaptisch hemmend wirken.[94] Die Expression von 5-HT_{1D}-Rezeptoren ist dagegen sehr selten. Sie finden sich unter anderem als Autorezeptoren im *Ncl. doralis raphe*.

Die erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Triptanen und sonographisch erfassbaren Veränderungen der tiefer Hirnstrukturen. Die Interpretation ist problematisch, weil zur Vermeidung von Medikamentenübergebrauchskopfschmerz ihr Einsatz laut Empfehlung 10 Tage pro Monat nicht überschreiten sollte.[107] Möglich ist also, dass dieser Effekt der üblichen Verschreibungspraxis geschuldet ist.

4.4. Rolle der *Substantia nigra*

Das Dopaminsystem steht ebenso in der Diskussion, in die Wahrnehmung und Modulation von Schmerz involviert zu sein. Seine Beteiligung wird unter anderem klinisch nahegelegt durch die hohe Prävalenz von akutem und chronischem Schmerz, zusammenhängend mit dem Untergang nigrostriataler Projektionen, im Rahmen der idiopathischen Parkinson-Erkrankung. Diese Symptome sind bei etwa 40 – 60% der Patienten zu finden.[d] Ebenso deuten experimentelle Ergebnisse in diese Richtung: Von striatalen Dopamin-D_1- und D_2-Rezeptoren wird ausgegangen, dass sie an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind.[75] Ein kombinierter D_1/D_2-Agonist, und mit gemischteren Ergebnissen Levodopa, war in klinischen Studien gegen Schmerzsymptomatik bei Parkinson'scher Erkrankung wirksam.[48] Park et al. konnten 2015 zeigen, dass im MPTP-Modell die Schwelle für Schmerzwahrnehmung abgesenkt ist. Das Parkinson-Modell unter Nutzung von 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydropydridin (MPTP) ist gängig und wird oft verwendet. MPTP verursacht einen Untergang von dopaminergen Neuronen in der SN *Pars compacta* und im *Striatum*. In der SN gibt es Neurone, die sowohl auf mechanische Stimulation geringer Intensität, als auch auf nozizeptive Stimuli reagieren.

d. Siehe Chaudhuri et al.[27] (2006) für eine Übersicht zu nicht-motorischen Symptomen des idiopathischen Parkinson-Syndroms.

Sie haben große rezeptive Felder, die den gesamten Körper umfassen können.[e] Die nigrale Reaktion ist wahrscheinlich abhängig vom Verhaltenskontext.[96]

Von der sonographischen Hyperechogenität der SN wird angenommen, dass sie eine erhöhte Konzentration von nicht Häm-gebundenem Eisen im Gewebe widerspiegelt, das die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies fördert, und somit einen Risikofaktor für Zelluntergang darstellt.[18] An dieser Stelle lässt sich spekulieren, ob wiederholte Kopfschmerzattacken vielleicht über erhöhten metabolischen Stress zu strukturellen Umbauprozessen im Verlauf der Migräneerkrankung führen.

4.5. Migräne mit Aura und dritter Ventrikel

Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass Probanden mit Migräne mit Aura im Schnitt einen weiteren dritten Ventrikel haben als solche ohne Aura. Dieser Trend zeigte sich auch in einer kürzlich veröffentlichten Erhebung, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen.[6] Unabhängig von Aurasymptomen konnten in einer multizentrischen MRT-Studie aber volumetrische Veränderungen von Kerngebieten des Thalamus gezeigt werden.[76] Lane et al. berichteten von einem Patienten, bei dem eine Kolloidzyste des dritten Ventrikels mit obstruktivem Hydrocephalus eine syptomatische Migräne mit Aura hervorgerufen hat.[65] Weitere Untersuchungen sind nötig für Aussagen zu Veränderungen von Strukturen mit örtlicher Nähe zum dritten Ventrikel, die spezifisch sind für Migräne mit Aura.

4.6. Abschließende Bemerkungen

Zusammenfassend deuten die Daten der vorliegenden Studie darauf hin, dass die echoreduzierte Hirnstamm-Raphe als möglicher Marker für eine Dysfunktion dieses Systems gesehen werden kann. Zum einen könnte sie eine Prädisposition für schmerzbahnende funktionelle Änderungen widerspiegeln, die durch Lernen und neuronale Plastizität hervorgerufen werden. Andererseits ist auch eine Veränderung dieses Systems durch den Verlauf der Erkrankung nicht auszuschließen. Ebenso bleibt ungeklärt, ob die häufigere Einnahme von Medikamenten zur Analgesie eine ursächliche Rolle für die im Rahmen dieser Erhebung gefundenen sonographischen Auffälligkeiten der Raphekerne spielt, oder, ob wiederum eine Prädisposition für die häufigere Nutzung von Schmerzmedikation durch (Selbst-)Konditionierung hier reflektiert ist.

e. Für die Rolle der Basalganglien bei Nozizeption und Schmerz vgl. Chudler & Dong[28] (1995).

Die Raphekerne sind eine Schlüsselstruktur des Hirnstamms und im Zentrum verschiedenster komplexer und wichtiger Vorgänge einschließlich Motivation, Lernen, Aufmerksamkeit, Abhängigkeitsverhalten und Schmerzwahrnehmung. Die TCS konnte sich als belastbares und ebenso kosten- wie zeiteffizientes Mittel für die Untersuchung ihrer Veränderungen beweisen.

Zu den Schwächen dieser Erhebung gehören die geringe Zahl an Patienten und der verhältnismäßig große Teil an Probanden, die sowohl an Migräne als auch an Kopfschmerz vom Spannungstyp leiden. Die Zusammensetzung der Kontrollgruppe konnte nur begrenzt an Anzahl und Alter der Patienten angepasst werden, weil sich nicht genügend jüngere Gesunde in einem vertretbaren Zeitrahmen für die Teilnahme gewinnen ließen. Da die Kontrollgruppe ausschließlich für den Häufigkeitsvergleich der auffälligen Raphekerne herangezogen wurde, wird sie mit der vorliegenden Zusammensetzung als hinreichend für diese Zielstellung angesehen. Außerdem waren die Therapien der Migränepatienten inhomogen, sie reichten von verschiedenen Medikamenten und Psychotherapie bis zu therapeutischem Nihilismus. Für die Datenerhebung war die Anamnese der Probanden die Grundlage, nicht eine ärztliche Dokumentation der Medikation.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass sich bestimmte Gehirnareale in der MRT morphometrisch zwischen iktalen und interiktalen Zeitpunkten unterscheiden.[30] Die in der betreffenden Erhebung gefundenen Areale finden sich zwar nicht unter den im Rahmen dieser Arbeit beurteilten tiefen Hirnstrukturen, dennoch könnte für zukünftige Studien der individuelle Migränezyklus der Probanden Beachtung finden. Um sich den Auswirkungen von Medikamenten auf die Raphekerne differenzierter zu nähern, kann eine detailliertere Erhebung der Medikation hilfreich sein, mit Kopfschmerztagebüchern bei allen Patienten, inklusive der Erfassung von Dosen und kopfschmerzunabhängiger Medikation. Mehr klinische Studien zu Erkrankungen, die mit der Funktionalität der Raphekerne im Zusammenhang stehen, wie Medikamentenübergebrauchskopfschmerz oder chronischer Schmerz sollten angestrebt werden, um ihre funktionelle Rolle vollständig zu verstehen. Longitudinale Studien können dabei helfen, zeitliche Änderungen in Zusammenhang mit Erkrankungen und Symptomen zu bringen, um belastbare Aussagen zu Diagnosen und Prognosen sowie Wahl und Effektivität von Therapien für einzelne Patienten mithilfe der Sonographie treffen zu können. Möglicherweise könnte die TCS dabei helfen, Risikopatienten zu identifizieren, um mit aggressiverer Therapiestrategie einer Chronifizierung der Migräneerkrankung entgegentreten zu können.

A | Abbildungsverzeichnis

1.1. Prävalenz von Migräne in Deutschland nach Yoon et al.[126] (2012). 5
1.2. Schema der neuronalen Pfade, die in trigeminovaskuläre Aktivierung und Schmerzverarbeitung involviert sind, entnommen aus Pietrobon & Striessnig[92] (2003). 7
1.3. PET/MRT-Fusionsdarstellung der Raphekerne mediansagittal im Hirnstamm mit ^{11}C – DASB, entnommen aus Son et al.[103] (2014). 10
1.4. Zwei gemittelte CNV-Kurven, entnommen aus Gerber & Kropp[42] (1993). 21

2.1. Standardisierte axiale Schnittebenen bei der TCS-Darstellung, entnommen aus Berg et al.[17] (2008). 28
2.2. TCS-Bilder von normaler und echoreduzierter Hirnstammraphe aus dem Probandenkollektiv. 29

3.1. Verteilung der Echo-Ratings der Raphekerne in Migräne- und Kontrollgruppe (siehe Tab. 2.3) 33
3.2. Erkrankungsdauer der Migränepatienten ohne und mit zusätzlichem Kopfschmerz vom Spannungstyp (TTH), unterschieden nach Echogenität der Hirnstammraphe. 36
3.3. Anteil von NSAR und Triptanen unter Patientensubgruppen 37
3.4. Beziehung zwischen Echogenität der Raphekerne in der digitalen Bildanalyse und verschiedenen Komponenten der CNV 38

B | Tabellenverzeichnis

1.1. Hirnstrukturelle Veränderungen bei Migränepatienten zwischen den Anfällen verglichen mit gesunden Probanden, modifiziert nach Lakhan et al.[62] (2013). . 13
1.2. Funktionelle Veränderungen bei Migränepatienten zwischen den Anfällen verglichen mit gesunden Probanden, modifiziert nach Lakhan et al.[62] (2013). . . . 13

2.1. Methodik der Zuordnung einer Diagnose zur Symptomatik im Rokoko-Fragebogen 25
2.2. BDI-Score und Aussage 26
2.3. Raphe-Score und Bedeutung 27

3.1. Klinische Daten und Sonographiebefunde von Patienten- und Kontrollgruppe. 33
3.2. Klinische Daten im Gruppenvergleich nach Echogenität der Hirnstammraphe in der Patientengruppe 34
3.3. Klinische Daten der Patientengruppe nach Rating der Echogenität der Hirnstamm-Raphe (siehe Tabelle 2.3) 34
3.4. TCS-Befunde im Gruppenvergleich: Migräne mit und ohne Aura 35
3.5. Korrelationen mit der Erkrankungsdauer bei Patienten mit Migräne ohne Spannungskopfschmerz ohne und mit Alterskorrektur. 36

C | Literaturverzeichnis

[1] Abu-Arefeh, I ; Russell, G: Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. In: *BMJ* 309 (1994), September, Nr. 6957, S. 765–769 — *Zitiert auf S. 5*

[2] Aguggia, M: Allodynia and migraine. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 33 Suppl 1 (2012), Mai, Nr. S1, S. S9–11 — *Zitiert auf S. 11*

[3] Aimone, L. D. ; Jones, S. L. ; Gebhart, G. F.: Stimulation-produced descending inhibition from the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus in the rat: mediation by spinal monoamines but not opioids. In: *Pain* 31 (1987), Oktober, Nr. 1, S. 123–136 — *Zitiert auf S. 9*

[4] Alonso-Cánovas, A ; López-Sendón, J. L. ; Buisán, J ; Mimbrera, A deFelipe ; Guillán, M ; García-Barragán, N ; Corral, I ; Matute-Lozano, M. C. ; Masjuan, J ; Martínez-Castrillo, J. C. ; Walter, U: Sonography for diagnosis of Parkinson disease-from theory to practice: a study on 300 participants. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 33 (2014), Dezember, Nr. 12, S. 2069–2074 — *Zitiert auf S. 20*

[5] Ashkenazi, A ; Sholtzow, M ; Shaw, J. W. ; Burstein, R ; Young, W. B.: Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 27 (2007), Februar, Nr. 2, S. 111–117 — *Zitiert auf S. 11*

[6] Ayzenberg, I ; Nastos, I ; Strassburger-Krogias, K ; Obermann, M ; Gold, R ; Krogias, C: Hypoechogenicity of brainstem raphe nuclei is associated with increased attack frequency in episodic migraine. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* (2015), November — *Zitiert auf S. 39, 40, 46*

[7] Bae, M.-K ; Kim, S.-R ; Lee, H.-J ; Wee, H.-J ; Yoo, M.-A ; Ock Oh, S ; Baek, S.-Y ; Kim, B.-S ; Kim, J.-B ; Sik-Yoon ; Bae, S.-K: Aspirin-induced blockade of NF-kappaB activity restrains up-regulation of glial fibrillary acidic protein in human astroglial cells. In: *Biochimica et biophysica acta* 1763 (2006), März, Nr. 3, S. 282–289 — *Zitiert auf S. 44*

[8] Bahra, A ; Matharu, M. S. ; Buchel, C ; Frackowiak, R. S. ; Goadsby, P. J.: Brainstem activation specific to migraine headache. In: *Lancet* 357 (2001), März, Nr. 9261, S. 1016–1017 — *Zitiert auf S. 12*

[9] Beck, A. T. ; Steer, R. A. ; Brown, G. K.: *Manual for the Beck Depression Inventory*. San Antonio : The Psycological Corporation, Juni 1996 — *Zitiert auf S. 26*

[10] Beck, A. T. ; Ward, C. H. ; Mendelson, M ; Mock, J ; Erbaugh, J: An inventory for measuring depression. In: *Archives of general psychiatry* 4 (1961), Juni, S. 561–571 — *Zitiert auf S. 26*

[11] BECKER, G ; BECKER, T ; STRUCK, M ; LINDNER, A ; BURZER, K ; RETZ, W ; BOGDAHN, U ; BECKMANN, H: Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. In: *Biological psychiatry* 38 (1995), August, Nr. 3, S. 180–184 — *Zitiert auf S. 20*

[12] BECKER, G ; BERG, D ; LESCH, K. P. ; BECKER, T: Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. In: *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 4 (2001), März, Nr. 1, S. 21–31 — *Zitiert auf S. 10, 20*

[13] BECKER, G ; SEUFERT, J ; BOGDAHN, U ; REICHMANN, H ; REINERS, K: Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. In: *Neurology* 45 (1995), Januar, Nr. 1, S. 182–184 — *Zitiert auf S. 20*

[14] BECKER, G ; STRUCK, M ; BOGDAHN, U ; BECKER, T: Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. In: *Psychiatry research* 55 (1994), Juni, Nr. 2, S. 75–84 — *Zitiert auf S. 10, 20*

[15] BECKER, T ; BECKER, G ; SEUFERT, J ; HOFMANN, E ; LANGE, K. W. ; NAUMANN, M ; LINDNER, A ; REICHMANN, H ; RIEDERER, P ; BECKMANN, H ; REINERS, K: Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 63 (1997), November, Nr. 5, S. 590–596 — *Zitiert auf S. 26*

[16] BERG, D ; SUPPRIAN, T ; HOFMANN, E ; ZEILER, B ; JÄGER, A ; LANGE, K. W. ; REINERS, K ; BECKER, T ; BECKER, G: Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. In: *Journal of Neurology* 246 (1999), Dezember, Nr. 12, S. 1186–1193 — *Zitiert auf S. 26*

[17] BERG, D ; GODAU, J ; WALTER, U: Transcranial sonography in movement disorders. In: *Lancet neurology* 7 (2008), November, Nr. 11, S. 1044–1055 — *Zitiert auf S. 26, 28, 48*

[18] BERG, D ; ROGGENDORF, W ; SCHRÖDER, U ; KLEIN, R ; TATSCHNER, T ; BENZ, P ; TUCHA, O ; PREIER, M ; LANGE, K. W. ; REINERS, K ; GERLACH, M ; BECKER, G: Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. In: *Archives of neurology* 59 (2002), Juni, Nr. 6, S. 999–1005 — *Zitiert auf S. 46*

[19] BIGAL, M. E. ; SERRANO, D ; BUSE, D ; SCHER, A ; STEWART, W. F. ; LIPTON, R. B.: Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. In: *Headache* 48 (2008), September, Nr. 8, S. 1157–1168 — *Zitiert auf S. 43*

[20] BÖCKER, K. B. ; TIMSIT-BERTHIER, M ; SCHOENEN, J ; BRUNIA, C. H.: Contingent Negative Variation in migraine. In: *Headache* 30 (1990), September, Nr. 9, S. 604–609 — *Zitiert auf S. 30, 42*

[21] BURSTEIN, R ; YARNITSKY, D ; GOOR-ARYEH, I ; RANSIL, B. J. ; BAJWA, Z. H.: An association between migraine and cutaneous allodynia. In: *Annals of neurology* 47 (2000), Mai, Nr. 5, S. 614–624 — *Zitiert auf S. 11*

[22] BUSSE, K ; HEILMANN, R ; KLEINSCHMIDT, S ; ABU-MUGHEISIB, M ; HÖPPNER, J ; WUNDERLICH, C ; GEMENDE, I ; KAULITZ, L ; WOLTERS, A ; BENECKE, R ; WALTER, U: Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the

differential diagnosis of early Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 83 (2012), April, Nr. 4, S. 441–447 — *Zitiert auf S. 26*

[23] CADY, R. K. ; BORCHERT, L. D. ; SPALDING, W ; HART, C. C. ; SHEFTELL, F. D.: Simple and efficient recognition of migraine with 3-question headache screen. In: *Headache* 44 (2004), April, Nr. 4, S. 323–327 — *Zitiert auf S. 24*

[24] CAHILL, C. M. ; COOK, C ; PICKENS, S: Migraine and reward system-or is it aversive? In: *Current Pain and Headache Reports* 18 (2014), Mai, Nr. 5, S. 410–9 — *Zitiert auf S. 41*

[25] CAUDA, F ; TORTA, D. M.-E ; SACCO, K ; GEDA, E ; D'AGATA, F ; COSTA, T ; DUCA, S ; GEMINIANI, G ; AMANZIO, M: Shared "core" areas between the pain and other task-related networks. In: *PloS one* 7 (2012), Nr. 8, S. e41929 — *Zitiert auf S. 41*

[26] CERUTI, S ; VILLA, G ; FUMAGALLI, M ; COLOMBO, L ; MAGNI, G ; ZANARDELLI, M ; FABBRETTI, E ; VERDERIO, C ; MAAGDENBERG, A. M. J. M. van den ; NISTRI, A ; ABBRACCHIO, M. P.: Calcitonin gene-related peptide-mediated enhancement of purinergic neuron/glia communication by the algogenic factor bradykinin in mouse trigeminal ganglia from wild-type and R192Q Cav2.1 Knock-in mice: implications for basic mechanisms of migraine pain. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (2011), März, Nr. 10, S. 3638–3649 — *Zitiert auf S. 45*

[27] CHAUDHURI, K. R. ; HEALY, D. G. ; SCHAPIRA, A. H. V. ; NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. In: *Lancet neurology* 5 (2006), März, Nr. 3, S. 235–245 — *Zitiert auf S. 45*

[28] CHUDLER, E. H. ; DONG, W. K.: The role of the basal ganglia in nociception and pain. In: *Pain* 60 (1995), Januar, Nr. 1, S. 3–38 — *Zitiert auf S. 46*

[29] CLARK, J. B.: N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. In: *Developmental neuroscience* 20 (1998), Nr. 4-5, S. 271–276 — *Zitiert auf S. 8*

[30] COPPOLA, G ; DI RENZO, A ; TINELLI, E ; IACOVELLI, E ; LEPRE, C ; DI LORENZO, C ; DI LORENZO, G ; DI LENOLA, D ; PARISI, V ; SERRAO, M ; PAURI, F ; FIERMONTE, G ; BIANCO, F ; PIERELLI, F: Evidence for brain morphometric changes during the migraine cycle: A magnetic resonance-based morphometry study. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 35 (2015), August, Nr. 9, S. 783–791 — *Zitiert auf S. 47*

[31] CUI, R. Q. ; EGKHER, A ; HUTER, D ; LANG, W ; LINDINGER, G ; DEECKE, L: High resolution spatiotemporal analysis of the contingent negative variation in simple or complex motor tasks and a non-motor task. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 111 (2000), Oktober, Nr. 10, S. 1847–1859 — *Zitiert auf S. 42*

[32] CUI, Y ; KATAOKA, Y ; WATANABE, Y: Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. In: *Neuroscience bulletin* 30 (2014), Oktober, Nr. 5, S. 812–822 — *Zitiert auf S. 7*

[33] CUI, Y ; LI, Q.-H ; YAMADA, H ; WATANABE, Y ; KATAOKA, Y: Chronic degeneration of dorsal raphe serotonergic neurons modulates cortical spreading depression: a possible pathophysiology of migraine. In: *Journal of neuroscience research* 91 (2013), Juni, Nr. 6, S. 737–744 — *Zitiert auf S. 22*

[34] CUI, Y ; TAKASHIMA, T ; TAKASHIMA-HIRANO, M ; WADA, Y ; SHUKURI, M ; TAMURA, Y ; DOI, H ; ONOE, H ; KATAOKA, Y ; WATANABE, Y: 11C-PK11195 PET for the in vivo evaluation of neuroinflammation in the rat brain after cortical spreading depression.

In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 50 (2009), November, Nr. 11, S. 1904–1911 — *Zitiert auf S. 40*

[35] DEEN, M ; CHRISTENSEN, C. E. ; HOUGAARD, A ; HANSEN, H. D. ; KNUDSEN, G. M. ; ASHINA, M: Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* (2016), März, S. 1–14 — *Zitiert auf S. 42*

[36] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE: *Therapie der Migräne*. März 2013. – URL `http://www.dgn.org/leitlinien/2298-ll-55-2012-therapie-der-migraene` — *Zitiert auf S. 14, 16*

[37] EADIE, M. J.: The pathogenesis of migraine - 17th to early 20th century understandings. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 12 (2005), Mai, Nr. 4, S. 383–388 — *Zitiert auf S. 2, 3*

[38] EVERS, S: Bevölkerungsmedizinische Relevanz von Kopfschmerzen : Versorgung, Kosten, Ausfalltage. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 57 (2014), August, Nr. 8, S. 946–951 — *Zitiert auf S. 5*

[39] FERRARI, M. D. ; ODINK, J ; TAPPARELLI, C ; VAN KEMPEN, G. M. ; PENNINGS, E. J. ; BRUYN, G. W.: Serotonin metabolism in migraine. In: *Neurology* 39 (1989), September, Nr. 9, S. 1239–1242 — *Zitiert auf S. 43*

[40] FRENTZEL-BEYME, B: Vom Echolot zur Farbdopplersonographie: Die Geschichte der Ultraschalldiagnostik. In: *Der Radiologe* 45 (2005), April, Nr. 4, S. 363–370 — *Zitiert auf S. 19*

[41] GAENSLEN, A ; UNMUTH, B ; GODAU, J ; LIEPELT, I ; DI SANTO, A ; SCHWEITZER, K. J. ; GASSER, T ; MACHULLA, H.-J ; REIMOLD, M ; MAREK, K ; BERG, D: The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. In: *Lancet neurology* 7 (2008), Mai, Nr. 5, S. 417–424 — *Zitiert auf S. 20*

[42] GERBER, W.-D ; KROPP, P: Migräne als Reizverarbeitungsstörung? Empirische Untersuchungen zur Contingenten Negativen Variation bei Migränepatienten. In: *Der Schmerz* 7 (1993), Dezember, Nr. 4, S. 280–286 — *Zitiert auf S. 21, 48*

[43] GERBER, W.-D ; STEPHANI, U ; KIRSCH, E ; KROPP, P ; SINIATCHKIN, M: Slow cortical potentials in migraine families are associated with psychosocial factors. In: *Journal of psychosomatic research* 52 (2002), April, Nr. 4, S. 215–222 — *Zitiert auf S. 21*

[44] GEYER, M. A. ; PUERTO, A ; DAWSEY, W. J. ; KNAPP, S ; BULLARD, W. P. ; MANDELL, A. J.: Histologic and enzymatic studies of the mesolimbic and mesostriatal serotonergic pathways. In: *Brain research* 106 (1976), April, Nr. 2, S. 241–256 — *Zitiert auf S. 9, 27*

[45] GIROTRA, P ; SINGH, S. K. ; SAINI, D: Disentangling The Intricacies Of Migraine: A Review. In: *CNS & neurological disorders drug targets* 13 (2014), April, Nr. 5, S. 776–791 — *Zitiert auf S. 6*

[46] GRAHAM, J. R. ; WOLFF, H. G.: Mechanism of Migraine Headache and Action of Ergotamin Tartrate. In: *Archives of Neurology and Psychiatry* 39 (1938), April, Nr. 4, S. 737–763 — *Zitiert auf S. 4*

[47] GRAND, S. M. le ; SUPORNSILPCHAI, W ; SAENGJAROENTHAM, C ; SRIKIATKHACHORN, A: Serotonin depletion leads to cortical hyperexcitability and trigeminal nociceptive facilitation via the nitric oxide pathway. In: *Headache* 51 (2011), Juli, Nr. 7, S. 1152–1160 — *Zitiert auf S. 44*

[48] HAGELBERG, N ; JÄÄSKELÄINEN, S. K. ; MARTIKAINEN, I. K. ; MANSIKKA, H ; FORSSELL, H ; SCHEININ, H ; HIETALA, J ; PERTOVAARA, A: Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. In: *European journal of pharmacology* 500 (2004), Oktober, Nr. 1-3, S. 187–192 — *Zitiert auf S. 45*

[49] HAMEL, E: Serotonin and migraine: biology and clinical implications. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 27 (2007), November, Nr. 11, S. 1293–1300 — *Zitiert auf S. 42*

[50] HODKINSON, D. J. ; KHAWAJA, N ; O'DALY, O ; THACKER, M. A. ; ZELAYA, F. O. ; WOOLDRIDGE, C. L. ; RENTON, T ; WILLIAMS, S. C. R. ; HOWARD, M. A.: Cerebral analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. In: *Pain* 156 (2015), April, Nr. 7, S. 1301–1310 — *Zitiert auf S. 44*

[51] HORNUNG, J.-P: The human raphe nuclei and the serotonergic system. In: *Journal of chemical neuroanatomy* 26 (2003), Dezember, Nr. 4, S. 331–343 — *Zitiert auf S. 42*

[52] IMBE, H ; KIMURA, A ; DONISHI, T ; KANEOKE, Y: Effects of restraint stress on glial activity in the rostral ventromedial medulla. In: *Neuroscience* 241 (2013), Juni, S. 10–21 — *Zitiert auf S. 40*

[53] INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 33 (2013), Juli, Nr. 9, S. 629–808 — *Zitiert auf S. 14, 24*

[54] KRISTOFFERSEN, E. S. ; LUNDQVIST, C: Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. In: *Therapeutic advances in drug safety* 5 (2014), April, Nr. 2, S. 87–99 — *Zitiert auf S. 43*

[55] KRÖGER, I. L. ; MAY, A: Triptan-induced disruption of trigemino-cortical connectivity. In: *Neurology* 84 (2015), Mai, Nr. 21, S. 2124–2131 — *Zitiert auf S. 45*

[56] KROGIAS, C ; WALTER, U: Transcranial Sonography Findings in Depression in Association With Psychiatric and Neurologic Diseases: A Review. In: *Journal of Neuroimaging* (2016), Januar — *Zitiert auf S. 39*

[57] KROPP, P ; GERBER, W.-D: Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. In: *Neuroscience letters* 257 (1998), November, Nr. 2, S. 73–76 — *Zitiert auf S. 21, 30*

[58] KROPP, P ; WALLASCH, T.-M ; MÜLLER, B ; MEYER, B ; DARABANEANU, S ; BOSSE, C ; KELLER, A ; MEYER, W ; GERBER, W.-D: Disease duration of episodic migraine correlates with modified amplitudes and habituation of contingent negative variation. In: *Journal of Neural Transmission* 122 (2015), Juni, Nr. 6, S. 877–885 — *Zitiert auf S. 42*

[59] KRUIT, M. C. ; BUCHEM, M. A. van ; LAUNER, L. J. ; TERWINDT, G. M. ; FERRARI, M. D.: Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 30 (2010), Februar, Nr. 2, S. 129–136 — *Zitiert auf S. 12*

[60] KRUIT, M. C. ; LAUNER, L. J. ; OVERBOSCH, J ; BUCHEM, M. A. van ; FERRARI, M. D.: Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 29 (2009), März, Nr. 3, S. 351–359 — *Zitiert auf S. 12*

[61] LAGANÀ, M. M. ; FORZONI, L ; VIOTTI, S ; DE BENI, S ; BASELLI, G ; CECCONI, P: Assessment of the cerebral venous system from the transcondylar ultrasound window using virtual navigator technology and MRI. In: *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference* 2011 (2011), S. 579–582 — *Zitiert auf S. 19*

[62] LAKHAN, S. E. ; AVRAMUT, M ; TEPPER, S. J.: Structural and functional neuroimaging in migraine: insights from 3 decades of research. In: *Headache* 53 (2013), Januar, Nr. 1, S. 46–66 — *Zitiert auf S. 12, 13, 49*

[63] LANCE, J. W. ; LAMBERT, G. A. ; GOADSBY, P. J. ; DUCKWORTH, J. W.: Brainstem influences on the cephalic circulation: experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. In: *Headache* 23 (1983), November, Nr. 6, S. 258–265 — *Zitiert auf S. 4*

[64] LAND, B. B. ; BRUCHAS, M. R. ; SCHATTAUER, S ; GIARDINO, W. J. ; AITA, M ; MESSINGER, D ; HNASKO, T. S. ; PALMITER, R. D. ; CHAVKIN, C: Activation of the kappa opioid receptor in the dorsal raphe nucleus mediates the aversive effects of stress and reinstates drug seeking. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (2009), November, Nr. 45, S. 19168–19173 — *Zitiert auf S. 41*

[65] LANE, R ; JENKINS, H ; DELLEN, J van ; DAVIES, P: Migraine with atypical visual aura caused by colloid cyst of the third ventricle. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 30 (2010), August, Nr. 8, S. 996–999 — *Zitiert auf S. 46*

[66] LASHLEY, K. S.: Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. In: *Archives of Neurology and Psychiatry* 46 (1941), August, Nr. 2, S. 331–339 — *Zitiert auf S. 7*

[67] LEÃO, A. A. P.: Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. In: *Journal of neurophysiology* 10 (1947), November, Nr. 6, S. 409–414 — *Zitiert auf S. 7, 8*

[68] LEVENTOPOULOS, M ; RÜEDI-BETTSCHEN, D ; KNUESEL, I ; FELDON, J ; PRYCE, C. R. ; OPACKA-JUFFRY, J: Long-term effects of early life deprivation on brain glia in Fischer rats. In: *Brain research* 1142 (2007), April, S. 119–126 — *Zitiert auf S. 41*

[69] LINNMAN, C ; MOULTON, E. A. ; BARMETTLER, G ; BECERRA, L ; BORSOOK, D: Neuroimaging of the periaqueductal gray: state of the field. In: *NeuroImage* 60 (2012), März, Nr. 1, S. 505–522 — *Zitiert auf S. 9*

[70] LIPTON, R. B. ; BIGAL, M. E. ; DIAMOND, M ; FREITAG, F ; REED, M. L. ; STEWART, W. F. ; AMPP ADVISORY GROUP: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. In: *Neurology* 68 (2007), Januar, Nr. 5, S. 343–349 — *Zitiert auf S. 4, 5*

[71] LIPTON, R. B. ; STEWART, W. F. ; DIAMOND, S ; DIAMOND, M. L. ; REED, M: Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. In: *Headache* 41 (2001), Juli, Nr. 7, S. 646–657 — *Zitiert auf S. 4*

[72] LIPTON, R. B. ; SERRANO, D ; NICHOLSON, R. A. ; BUSE, D. C. ; RUNKEN, M. C. ; REED, M. L.: Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. In: *Headache* 53 (2013), November, Nr. 10, S. 1548–1563 — *Zitiert auf S. 43*

[73] LIU, A. M. ; LIU, J. G. ; LIU, G. W. ; LIU, G. T.: Alice in wonderland syndrome: presenting and follow-up characteristics. In: *Pediatric neurology* 51 (2014), September, Nr. 3, S. 317–320 — *Zitiert auf S. 1*

[74] LOUTER, M ; WARDENAAR, K ; VEEN, G ; OOSTERHOUT, W. v. ; ZITMAN, F ; FERRARI, M ; TERWINDT, G: Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 34 (2014), April, Nr. 14, S. 1187–1192 — *Zitiert auf S. 11*

[75] MAGNUSSON, J. E. ; FISHER, K: The involvement of dopamine in nociception: the role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. In: *Brain research* 855 (2000), Februar, Nr. 2, S. 260–266 — *Zitiert auf S. 45*

[76] MAGON, S ; MAY, A ; STANKEWITZ, A ; GOADSBY, P. J. ; TSO, A. R. ; ASHINA, M ; AMIN, F. M. ; SEIFERT, C. L. ; CHAKRAVARTY, M. M. ; MÜLLER, J ; SPRENGER, T: Morphological Abnormalities of Thalamic Subnuclei in Migraine: A Multicenter MRI Study at 3 Tesla. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35 (2015), Oktober, Nr. 40, S. 13800–13806 — *Zitiert auf S. 46*

[77] MAINERO, C ; BOSHYAN, J ; HADJIKHANI, N: Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. In: *Annals of neurology* 70 (2011), November, Nr. 5, S. 838–845 — *Zitiert auf S. 12*

[78] MASON, P: From descending pain modulation to obesity via the medullary raphe. In: *Pain* 152 (2011), März, Nr. 3 Suppl, S. S20–4 — *Zitiert auf S. 9*

[79] MERIKANGAS, K. R.: Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. In: *Headache* 53 (2013), Februar, Nr. 2, S. 230–246 — *Zitiert auf S. 4, 5*

[80] MIJAJLOVIC, M. D. ; TSIVGOULIS, G ; STERNIC, N: Transcranial brain parenchymal sonography in neurodegenerative and psychiatric diseases. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 33 (2014), Dezember, Nr. 12, S. 2061–2068 — *Zitiert auf S. 18*

[81] MIRANDA, H. F. ; LEMUS, I ; PINARDI, G: Effect of the inhibition of serotonin biosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Brain research bulletin* 61 (2003), August, Nr. 4, S. 417–425 — *Zitiert auf S. 44*

[82] MONTAGNA, P ; GALLASSI, R ; MEDORI, R ; GOVONI, E ; ZEVIANI, M ; DI MAURO, S ; LUGARESI, E ; ANDERMANN, F: MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. In: *Neurology* 38 (1988), Mai, Nr. 5, S. 751–754 — *Zitiert auf S. 8*

[83] MORENO, M. J. ; CONDE, M. V. ; LUZ FRAILE, M de la ; FERNÁNDEZ-LOMANA, H ; PABLO, A. L. López de ; MARCO, E. J.: Lesion of the dorsal raphe nucleus induces supersensitivity to serotonin in isolated cat middle cerebral artery. In: *Brain research* 538 (1991), Januar, Nr. 2, S. 324–328 — *Zitiert auf S. 42*

[84] MOSKOWITZ, M. A.: The neurobiology of vascular head pain. In: *Annals of neurology* 16 (1984), August, Nr. 2, S. 157–168 — *Zitiert auf S. 4*

[85] MÜLLER, B ; BAUM, A ; HOLZHAUSEN, M ; GRITTNER, U ; HILGENDORF, I ; MARTUS, P ; ALTINER, A ; EVERS, S ; ROLFS, A ; ZETTL, U. K. ; KROPP, P: Der Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex ("Rokoko") - Validierung einer schnellen diagnostischen Hilfe bei der Einordnung primärer Kopfschmerzen. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 82 (2014), März, Nr. 3, S. 145–148 — *Zitiert auf S. 24, 25*

[86] NAGEL-LEIBY, S ; WELCH, K. M. ; D'ANDREA, G ; GRUNFELD, S ; BROWN, E: Event-related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 10 (1990), Dezember, Nr. 6, S. 317–329 — *Zitiert auf S. 42*

[87] NAVRATILOVA, E ; PORRECA, F: Reward and motivation in pain and pain relief. In: *Nature neuroscience* 17 (2014), September, Nr. 10, S. 1304–1312 — *Zitiert auf S. 41*

[88] NOSEDA, R ; BURSTEIN, R: Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. In: *Pain* 154 Suppl 1 (2013), Dezember, S. S44–S53 — *Zitiert auf S. 6, 8, 44*

[89] PARK, J. W. ; HAN, S. R. ; YANG, D. W. ; KIM, Y. I. ; LEE, K. S.: Serotonin transporter protein polymorphism and harm avoidance personality in migraine without aura. In: *Headache* 46 (2006), Juni, Nr. 6, S. 991–996 — *Zitiert auf S. 43*

[90] PARK, J ; LIM, C.-S ; SEO, H ; PARK, C.-A ; ZHUO, M ; KAANG, B.-K ; LEE, K: Pain perception in acute model mice of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). In: *Molecular pain* 11 (2015), Nr. 1, S. 28 — *Zitiert auf S. 45*

[91] PAXINOS, G ; MAI, J. K.: *The Human Nervous System* 2. Auflage. Amsterdam, Boston : Elsevier Academic Press — *Zitiert auf S. 9*

[92] PIETROBON, D ; STRIESSNIG, J: Neurobiology of migraine. In: *Nature reviews. Neuroscience* 4 (2003), Mai, Nr. 5, S. 386–398 — *Zitiert auf S. 6, 7, 48*

[93] PODOLL, K ; ROBINSON, D: Lewis Carroll's migraine experiences. In: *Lancet* 353 (1999), April, Nr. 9161, S. 1366 — *Zitiert auf S. 1*

[94] PYTLIAK, M ; VARGOVÁ, V ; MECHÍROVÁ, V ; FELŠÖCI, M: Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. In: *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 60 (2011), Nr. 1, S. 15–25 — *Zitiert auf S. 45*

[95] ROBBINS, M. S. ; LIPTON, R. B.: The epidemiology of primary headache disorders. In: *Seminars in neurology* 30 (2010), April, Nr. 2, S. 107–119 — *Zitiert auf S. 4, 44*

[96] ROMO, R ; SCHULTZ, W: Somatosensory input to dopamine neurones of the monkey midbrain: responses to pain pinch under anaesthesia and to active touch in behavioural context. In: *Progress in brain research* 80 (1989), S. 473–8– discussion 465–6 — *Zitiert auf S. 46*

[97] SARCHIELLI, P ; TARDUCCI, R ; PRESCIUTTI, O ; GOBBI, G ; PELLICCIOLI, G. P. ; STIPA, G ; ALBERTI, A ; CAPOCCHI, G: Functional 1H-MRS findings in migraine patients with and without aura assessed interictally. In: *NeuroImage* 24 (2005), Februar, Nr. 4, S. 1025–1031 — *Zitiert auf S. 8*

[98] SHATILLO, A ; KOROLEVA, K ; GINIATULLINA, R ; NAUMENKO, N ; SLASTNIKOVA, A. A. ; ALIEV, R. R. ; BART, G ; ATALAY, M ; GU, C ; KHAZIPOV, R ; DAVLETOV, B ; GROHN, O ; GINIATULLIN, R: Cortical spreading depression induces oxidative stress in the trigeminal nociceptive system. In: *Neuroscience* 253 (2013), Dezember, S. 341–349 — *Zitiert auf S. 8*

[99] SINIATCHKIN, M ; KROPP, P ; GERBER, W.-D: Contingent negative variation in subjects at risk for migraine without aura. In: *Pain* 94 (2001), November, Nr. 2, S. 159–167 — *Zitiert auf S. 21*

[100] SINIATCHKIN, M ; AVERKINA, N ; ANDRASIK, F ; STEPHANI, U ; GERBER, W.-D: Neurophysiological reactivity before a migraine attack. In: *Neuroscience letters* 400 (2006), Mai, Nr. 1-2, S. 121–124 — *Zitiert auf S. 21*

[101] SINIATCHKIN, M ; MÜLLER, G Gerber-von ; DARABANEANU, S ; PETERMANN, F ; STEPHANI, U ; GERBER, W.-D: Behavioural treatment programme contributes to normalization of contingent negative variation in children with migraine. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 31 (2011), April, Nr. 5, S. 562–572 — *Zitiert auf S. 21*

[102] ŠKOLOUDÍK, D ; JELÍNKOVÁ, M ; BLAHUTA, J ; CERMÁK, P ; SOUKUP, T ; BÁRTOVÁ, P ; LANGOVÁ, K ; HERZIG, R: Transcranial sonography of the substantia nigra: digital image analysis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 35 (2014), Dezember, Nr. 12, S. 2273–2278 — *Zitiert auf S. 19, 28*

[103] SON, Y.-D ; CHO, Z.-H ; CHOI, E.-J ; KIM, J.-H ; KIM, H.-K ; LEE, S.-Y ; CHI, J.-G ; PARK, C.-W ; KIM, J.-H ; KIM, Y.-B: Individually Differentiated Serotonergic Raphe Nuclei Measured with Brain PET/MR Imaging. In: *Radiology* 272 (2014), August, Nr. 2, S. 541–548 — *Zitiert auf S. 10, 27, 48*

[104] STEWART, W. F. ; LIPTON, R. B. ; CELENTANO, D. D. ; REED, M. L.: Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. In: *JAMA* 267 (1992), Januar, Nr. 1, S. 64–69 — *Zitiert auf S. 4*

[105] STEWART, W. F. ; LIPTON, R. B. ; DOWSON, A. J. ; SAWYER, J: Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. In: *Neurology* 56 (2001), Nr. 6 Suppl 1, S. S20–8 — *Zitiert auf S. 25*

[106] STEWART, W. F. ; LIPTON, R. B. ; KOLODNER, K ; LIBERMAN, J ; SAWYER, J: Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 19 (1999), März, Nr. 2, S. 107–14– discussion 74 — *Zitiert auf S. 25*

[107] STRAUBE, A ; GAUL, C ; FÖRDERREUTHER, S ; KROPP, P ; MARZINIAK, M ; EVERS, S ; JOST, W. H. ; GÖBEL, H ; LAMPL, C ; SÁNDOR, P. S. ; GANTENBEIN, A. R. ; DIENER, H. C. ; GERMAN MIGRAINE AND HEADACHE SOCIETY ; GERMAN SOCIETY FOR NEUROLOGY ; AUSTRIAN HEADACHE SOCIETY ; SWISS HEADACHE SOCIETY: *Therapie und Versorgung bei chronischer Migräne : Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Neurologie sowie der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft/Schweizerischen Kopfwehgesellschaft*. Dezember 2012 — *Zitiert auf S. 45*

[108] SUPORNSILPCHAI, W ; GRAND, S. M. le ; SRIKIATKHACHORN, A: Involvement of pronociceptive 5-HT2A receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. 50 (2010), Februar, Nr. 2, S. 185–197 — *Zitiert auf S. 44*

[109] SUPORNSILPCHAI, W ; GRAND, S. M. le ; SRIKIATKHACHORN, A: Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. In: *Cephalalgia: an international journal of headache* 30 (2010), September, Nr. 9, S. 1101–1109 — *Zitiert auf S. 43*

[110] SUPORNSILPCHAI, W ; SANGUANRANGSIRIKUL, S ; MANEESRI, S ; SRIKIATKHACHORN, A: Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. 46 (2006), Januar, Nr. 1, S. 34–39 — *Zitiert auf S. 44*

[111] SUPPRIAN, T ; REICHE, W ; SCHMITZ, B ; GRUNWALD, I ; BACKENS, M ; HOFMANN, E ; GEORG, T ; FALKAI, P ; REITH, W: MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls. In: *Psychiatry research* 131 (2004), September, Nr. 3, S. 269–276 — *Zitiert auf S. 20*

[112] TEPPER, S. J. ; LOWE, M. J. ; BEALL, E ; PHILLIPS, M. D. ; LIU, K ; STILLMAN, M. J. ; HORVAT, M ; JONES, S. E.: Iron deposition in pain-regulatory nuclei in episodic migraine and chronic daily headache by MRI. In: *Headache* 52 (2012), Februar, Nr. 2, S. 236–243 — *Zitiert auf S. 12*

[113] Tommaso, M de ; Ceci, E ; Pica, C ; Trojano, M ; Delussi, M ; Franco, G ; Livrea, P ; Ruggieri, M: Serum levels of N-acetyl-aspartate in migraine and tension-type headache. In: *The journal of headache and pain* 13 (2012), Juli, Nr. 5, S. 389–394 — *Zitiert auf S. 8*

[114] Valfrè, W ; Rainero, I ; Bergui, M ; Pinessi, L: Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. In: *Headache* 48 (2008), Januar, Nr. 1, S. 109–117 — *Zitiert auf S. 12*

[115] Villalón, C. M. ; Centurión, D ; Valdivia, L. F. ; De Vries, P ; Saxena, P. R.: An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy. In: *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 45 (2002), S. 199–210 — *Zitiert auf S. 2*

[116] Vos, T ; Flaxman, A. D. ; Naghavi, M ; Lozano, R ; Michaud, C ; Ezzati, M ; Shibuya, K ; Salomon, J. A. ; Abdalla, S ; Aboyans, V ; Abraham, J ; Ackerman, I ; Aggarwal, R ; Ahn, S. Y. ; Ali, M. K. ; Alvarado, M ; Anderson, H. R. ; Anderson, L. M. ; Andrews, K. G. ; Atkinson, C ; Baddour, L. M. ; Bahalim, A. N. ; Barker-Collo, S ; Barrero, L. H. ; Bartels, D. H. ; Basáñez, M.-G ; Baxter, A ; Bell, M. L. ; Benjamin, E. J. ; Bennett, D ; Bernabé, E ; Bhalla, K ; Bhandari, B ; Bikbov, B ; Bin Abdulhak, A ; Birbeck, G ; Black, J. A. ; Blencowe, H ; Blore, J. D. ; Blyth, F ; Bolliger, I ; Bonaventure, A ; Boufous, S ; Bourne, R ; Boussinesq, M ; Braithwaite, T ; Brayne, C ; Bridgett, L ; Brooker, S ; Brooks, P ; Brugha, T. S. ; Bryan-Hancock, C ; Bucello, C ; Buchbinder, R ; Buckle, G ; Budke, C. M. ; Burch, M ; Burney, P ; Burstein, R ; Calabria, B ; Campbell, B ; Canter, C. E. ; Carabin, H ; Carapetis, J ; Carmona, L ; Cella, C ; Charlson, F ; Chen, H ; Cheng, A. T.-A ; Chou, D ; Chugh, S. S. ; Coffeng, L. E. ; Colan, S. D. ; Colquhoun, S ; Colson, K. E. ; Condon, J ; Connor, M. D. ; Cooper, L. T. ; Corriere, M ; Cortinovis, M ; Vaccaro, K. C. de ; Couser, W ; Cowie, B. C. ; Criqui, M. H. ; Cross, M ; Dabhadkar, K. C. ; Dahiya, M ; Dahodwala, N ; Damsere-Derry, J ; Danaei, G ; Davis, A ; De Leo, D ; Degenhardt, L ; Dellavalle, R ; Delossantos, A ; Denenberg, J ; Derrett, S ; Des Jarlais, D. C. ; Dharmaratne, S. D. ; Dherani, M ; Diaz-Torne, C ; Dolk, H ; Dorsey, E. R. ; Driscoll, T ; Duber, H ; Ebel, B ; Edmond, K ; Elbaz, A ; Ali, S. E. ; Erskine, H ; Erwin, P. J. ; Espindola, P ; Ewoigbokhan, S. E. ; Farzadfar, F ; Feigin, V ; Felson, D. T. ; Ferrari, A ; Ferri, C. P. ; Fèvre, E. M. ; Finucane, M. M. ; Flaxman, S ; Flood, L ; Foreman, K ; Forouzanfar, M. H. ; Fowkes, F. G. R. ; Franklin, R ; Fransen, M ; Freeman, M. K. ; Gabbe, B. J. ; Gabriel, S. E. ; Gakidou, E ; Ganatra, H. A. ; Garcia, B ; Gaspari, F ; Gillum, R. F. ; Gmel, G ; Gosselin, R ; Grainger, R ; Groeger, J ; Guillemin, F ; Gunnell, D ; Gupta, R ; Haagsma, J ; Hagan, H ; Halasa, Y. A. ; Hall, W ; Haring, D ; Haro, J. M. ; Harrison, J. E. ; Havmoeller, R ; Hay, R. J. ; Higashi, H ; Hill, C ; Hoen, B ; Hoffman, H ; Hotez, P. J. ; Hoy, D ; Huang, J. J. ; Ibeanusi, S. E. ; Jacobsen, K. H. ; James, S. L. ; Jarvis, D ; Jasrasaria, R ; Jayaraman, S ; Johns, N ; Jonas, J. B. ; Karthikeyan, G ; Kassebaum, N ; Kawakami, N ; Keren, A ; Khoo, J.-P ; King, C. H. ; Knowlton, L. M. ; Kobusingye, O ; Koranteng, A ; Krishnamurthi, R ; Lalloo, R ; Laslett, L. L. ; Lathlean, T ; Leasher, J. L. ; Lee, Y. Y. ; Leigh, J ; Lim, S. S. ; Limb, E ; Lin, J. K. ; Lipnick, M ; Lipshultz, S. E. ; Liu, W ; Loane, M ; Ohno, S. L. ; Lyons, R ; Ma, J ; Mabweijano, J ; MacIntyre, M. F. ; Malekzadeh, R ; Mallinger, L ; Manivannan, S ; Marcenes, W ; March, L ; Margolis, D. J. ; Marks, G. B. ; Marks, R ; Matsumori, A ; Matzopoulos, R ; Mayosi, B. M. ; McAnulty, J. H. ; McDermott, M. M. ; McGill, N ; McGrath, J ; Medina-Mora, M. E. ; Meltzer, M ; Mensah, G. A. ; Merriman, T. R. ; Meyer, A.-C ; Miglioli, V ; Miller, M ; Miller, T. R. ; Mitchell, P. B. ; Mocumbi, A. O. ; Moffitt, T. E. ; Mokdad, A. A. ; Monasta, L ; Montico, M ; Moradi-Lakeh, M ; Moran, A ; Morawska, L ; Mori, R ; Murdoch, M. E. a.: Years

lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. In: *Lancet* 380 (2012), Dezember, Nr. 9859, S. 2163–2196 — *Zitiert auf S. 1*

[117] WALTER, U ; NIEHAUS, L ; PROBST, T ; BENECKE, R ; MEYER, B. U. ; DRESSLER, D: Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. In: *Neurology* 60 (2003), Januar, Nr. 1, S. 74–77 — *Zitiert auf S. 20*

[118] WALTER, U: Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation. In: *International review of neurobiology* 90 (2010), S. 166–178 — *Zitiert auf S. 18, 20*

[119] WALTER, U: How to measure substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease: detailed guide with video. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 32 (2013), Oktober, Nr. 10, S. 1837–1843 — *Zitiert auf S. 18*

[120] WALTER, U ; KANOWSKI, M ; KAUFMANN, J ; GROSSMANN, A ; BENECKE, R ; NIEHAUS, L: Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. In: *NeuroImage* 40 (2008), April, Nr. 2, S. 551–558 — *Zitiert auf S. 18*

[121] WALTER, U ; PRUDENTE-MORRISSEY, L ; HERPERTZ, S. C. ; BENECKE, R ; HOEPPNER, J: Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. In: *Psychiatry research* 155 (2007), Mai, Nr. 1, S. 67–73 — *Zitiert auf S. 20, 40, 42*

[122] WALTER, W. G. ; COOPER, R ; ALDRIDGE, V. J. ; MCCALLUM, W. C. ; WINTER, A. L.: Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. In: *Nature* 203 (1964), Juli, S. 380–384 — *Zitiert auf S. 21*

[123] WEILLER, C ; MAY, A ; LIMMROTH, V ; JÜPTNER, M ; KAUBE, H ; SCHAYCK, R. V. ; COENEN, H. H. ; DIENER, H. C.: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. In: *Nature Medicine* 1 (1995), Juli, Nr. 7, S. 658–660 — *Zitiert auf S. 12*

[124] WELCH, K. M. ; NAGESH, V ; AURORA, S. K. ; GELMAN, N: Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? In: *Headache* 41 (2001), Juli, Nr. 7, S. 629–637 — *Zitiert auf S. 12*

[125] YILMAZ, M ; ERDAL, M. E. ; HERKEN, H ; CATALOLUK, O ; O, B ; BAYAZIT, Y. A.: Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. In: *Journal of the Neurological Sciences* 186 (2001), Mai, Nr. 1-2, S. 27–30 — *Zitiert auf S. 43*

[126] YOON, M.-S ; KATSARAVA, Z ; OBERMANN, M ; FRITSCHE, G ; OEZYURT, M ; KAESEWINKEL, K ; KATSAROVA, A ; SANTOWSKI, I ; DIENER, H ; MOEBUS, S: Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. In: *The journal of headache and pain* 13 (2012), April, Nr. 3, S. 215–223 — *Zitiert auf S. 1, 4, 5, 48*

[127] YORNS, W. R. ; HARDISON, H. H.: Mitochondrial dysfunction in migraine. In: *Seminars in pediatric neurology* 20 (2013), September, Nr. 3, S. 188–193 — *Zitiert auf S. 8*

[128] ZAMBONI, P ; MENEGATTI, E ; VISELNER, G ; MOROVIC, S ; BASTIANELLO, S: Fusion imaging technology of the intracranial veins. In: *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine* 27 (2012), Oktober, Nr. 7, S. 360–367 — *Zitiert auf S. 19*

D | Publikationsliste

Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

HAMERLA, G. ; KROPP, P. ; MEYER, B. ; ROCCO, A. ; JÜRGENS, T. ; WALTER, U.: Midbrain raphe hypoechogenicity in migraineurs: indicator for use of analgesics but not of triptans. *Cephalalgia, Epub ahead of print* (2016)

E | Thesen zur Dissertation

1. Die Migräne ist eine weit verbreitete primäre Kopfschmerzerkrankung, deren Anfälle typischerweise mit Photophobie bzw. Phonophobie und vegetativen Symptomen, wie Übelkeit und Erbrechen, einher gehen. Pathophysiologisch spielt wahrscheinlich eine Störung schmerzverarbeitender zentralnervöser Systeme eine Rolle, die zu einer vermehrten Aktivierung trigeminocortikaler Wege und damit zum Schmerzempfinden führt.

2. Die mesencephalen Raphekerne spielen, zusammen mit anderen Strukturen wie dem periaquäduktalen Grau und dem limbischen System, eine zentrale Rolle bei der Integration nozizeptiver Reize. Das Serotoninsystem (Raphekerne) ist an einer Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge beteiligt, wie beispielsweise an den bei Migränepatienten häufigen psychiatrischen Komorbiditäten; es ist Ziel zahlreicher psychopharmakolgischer Therapeutika.

3. Es besteht großes klinisches Interesse daran, die Pathophysiologie dieser Erkrankung besser zu verstehen, um gezieltere und effektivere Therapien vor allem bei den chronischen Verläufen anbieten zu können. In der Praxis bereiten häufig ein parallel bestehender Kopfschmerz vom Spannungstyp Probleme und die Gefahr der Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes im Rahmen langer Krankheitsverläufe.

4. Die transcranielle Sonographie (TCS) ist ein etabliertes Verfahren zur Darstellung und Befundung tiefer Hirnstrukturen und ein erprobtes Werkzeug in der Differentialdiagnostik verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen. Sie nutzt andere Gewebeeigenschaften als beispielsweise das CT oder MRT und liefert für gezielte Fragestellungen zuverlässige Befundungsmöglichkeiten. In einigen Aspekten, wie z. B. der Detektion von Spurenmetallablagerungen, ist sie ihnen teilweise überlegen. Zur weiteren Objektivierung wurden in dieser Studie MATLAB®-basierte digitale Bildanalysen der TCS-Bilder vorgenommen.

5. Die Contingent-Negative-Variation (CNV) ist ein ereigniskorreliertes EEG-Potential, das zwischen einem ankündigenden und einem erwarteten Reiz auftritt, und spiegelt das Niveau der kortikalen Erregbarkeit wider. Diese elektrophysiologische Größe zeigt Auffälligkeiten bei Patienten mit einer Migräneerkrankung. Ein Verlust der physiologisch auftretenden Habituation deutet auf eine erhöhte Anfälligkeit für Migräneattacken hin und ist einen Tag vor einer Attacke zu beobachten.

6. In dieser Erhebung mit 51 Patienten und 32 gesunden Kontrollprobanden konnte gezeigt werden, dass der Befund einer echoarmen Hirnstammraphe bei Migränepatienten (53%) häufiger ist als in der Kontrollgruppe (18%, $P = 0{,}002$) sowie in der gesunden Normalbevölkerung. Eine kräftige Echogenität ist der Normalbefund für die Raphekerne – vermutlich spiegelt eine reduzierte Echogenität eine Beeinträchtigung in diesem System wider.

7. Ein weiteres Ergebnis ist, dass Patienten mit echoreduzierter Raphe im Schnitt mehr nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR, aus pragmatischen Gründen unter Einbeziehung von Paracetamol, $P < 0{,}007$) und Schmerzmittel generell ($P < 0{,}033$) pro Monat einnehmen als Patienten mit normaler Raphe. Es sind verschiedene Zusammenhänge zwischen NSAR und dem Serotoninsystem beschrieben und eine gegenseitige Beeinflussung von langfristiger Medikation und Kopfschmerz gilt als wahrscheinlich. Mögliche Mechanismen sind neben direkten Wirkungen der Pharmaka auch funktionelle Veränderungen durch (Selbst-)Konditionierung und Lernvorgänge. Für die Einnahme von Triptanen, die eine andere Wirkungsweise zeigen, ergab sich kein Gruppenunterschied.

8. Acht Patienten erhielten zusätzlich eine CNV-Untersuchung. Hierbei ergab sich ein Zusammenhang zwischen der terminalen Komponente der CNV (tCNV) und den Echogenitätswerten der Raphekerne aus der digitalen Bildanalyse ($P = 0{,}028$). Der Frontallappen ist ein wichtiges Zielgebiet der serotonergen Projektionen der Raphekerne, und beinhaltet den supplementär-motorischen Cortex, der mit der Entstehung der tCNV in Verbindung gebracht wird. Die neurophysiologischen und hirnsonographischen Befunde deuten auf eine Alteration des zentralen serotonergen Systems.

9. Bislang ist unklar, ob die häufigere Einnahme von Medikamenten zur Schmerzlinderung eine ursächliche Rolle für die sonographischen Auffälligkeiten spielt, oder ob wiederum eine Prädisposition für die Abhängigkeit von Schmerzmedikation hier reflektiert ist.

F | Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Professor Dr. Walter für die Bereitstellung des Themas sowie bei ihm und Professor Dr. Kropp für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung dieses Projektes.

Ebenso möchte ich Dr. Alessandro Rocco danken, für die Durchführung der Bildanalysen, Frau Antonia Frenzel für die Hilfe bei der Datenerhebung und Frau Dr. Bianca Meyer für die Vermittlung von Probanden.

Ich möchte mich herzlich bei meiner Familie bedanken – insbesondere bei meinen Eltern – auch für die Unterstützung während des gesamten Studiums. Nicht zuletzt geht mein Dank an den Kreis meiner Freunde, die durch die Wissenschaft ergänzende Ideen zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Großvater, der in seiner eigenen Art einen besonderen Anteil an der Entstehung dieser Schrift hat.

G | Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die hier vorgelegte Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die Promotionsordnung der Universität Rostock ist mir bekannt.

Heidelberg, 29.03.2017 _____