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

Nachbild-Dauer bei Migräne mit und ohne Aura

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Doctor medicinae)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Julia Nida Teuber (geb. Rager), geboren am 30.03.1995 in Bad Mergentheim

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00003736

Rostock, März 2021

Dekan: Prof. Dr. Emil Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. Tim Jürgens, KMG Klinikum Güstrow, Klinik für Neurologie
2. Gutachter: Prof. Dr. Peter Kropp, Universität Rostock, Institut für medizinische Psychologie und Soziologie
3. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Stefan Evers, Krankenhaus Lindenbrunn, Neurologische Klinik

Jahr der Einreichung: 2021

Jahr der Verteidigung: 2022

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	7
1.1	Definition Migräne und Migräne mit Aura	7
1.2	Diagnostische Kriterien und weitere Symptome	8
1.3	Therapie Migräne und Therapie Aura	8
1.3.1	Therapie der Migräne	8
1.3.2	Therapie der Aura	8
1.4	Epidemiologie und Ätiologie	9
1.5	Differenzialdiagnosen	9
1.5.1	Ischämische Genese	9
1.5.2	Infektiöse Genese	9
1.6	Cortical Spreading Depression (CSD)	9
1.7	Thalamo-kortikale Dysrhythmie	10
1.8	Kortikale Hyperexzitabilität	11
1.9	Habituation und Sensitivierung	11
1.10	Wie leitet die Aura eine Migräneattacke ein?	12
1.11	Nachbild	12
1.12	Palinopsie	13
1.13	Bisherige Studien	15
1.14	Herleitung der Aufgabenstellung	18
1.15	Hypothesen	18
2	Methodik	19
2.1	Allgemeine Methodik	19
2.2	Propädeutikstudie	19
2.3	Allgemeiner Versuchsaufbau	19
2.4	Experimente	20
2.4.1	Experiment 1	20
2.4.2	Experiment 2	20
2.4.3	Experiment 3	21
2.5	Ein - und Ausschlusskriterien	22
2.6	Auswahl der Versuchsteilnehmer	22
2.6.1	Experiment 1	22
2.6.2	Experiment 2	22
2.6.3	Experiment 3	22
2.7	Fragebögen	23
2.7.1	PHQ-9	23
2.7.2	HIT-6	23
2.7.3	Palinopsiefragebogen	23
2.7.4	Kopfschmerzfragebogen	24
2.7.5	Habituationsfragebogen	25
2.8	Geräte	27

2.8.1	iPad Pro™	27
2.8.2	i-care ic Tonometer™	27
2.9	Statistische Analyse	27
3	Ergebnisse	29
3.1	Experiment 1	29
3.2	Experiment 2	30
3.2.1	Kopfschmerzcharakteristika	31
3.2.2	Nachbilddatenzen	32
3.2.3	PHQ-9	34
3.2.4	HIT-6	35
3.2.5	Palinopsiefragebogen	36
3.2.6	Habituationsfragebogen	37
3.2.7	Augenerkrankungen	37
3.2.8	Medikation	38
3.2.9	Begleiterkrankungen	38
3.2.10	Patientencharakteristika	39
3.3	Experiment 3	40
3.3.1	Nachbilddatenzen	40
3.3.2	Probandencharakteristika und Kopfschmerzcharakteristika	42
3.3.3	Medikation	42
3.3.4	Robuste Varianzanalyse mit Messwiederholung der Nachbild-Latenzen	42
4	Diskussion	45
4.1	Experiment 1	45
4.2	Experiment 2	45
4.3	Experiment 3	52
4.4	Palinopsiefragebogen	54
4.5	PHQ-9	55
4.6	HIT-6	56
4.7	Habituationsfragebogen	56
4.8	Kopfschmerzcharakteristika Experiment 2	56
4.9	Kopfschmerzcharakteristika Experiment 2	57
5	Limitationen	58
5.1	Experiment 1	58
5.2	Experiment 2	58
5.3	Experiment 3	58
6	Zusammenfassung	59
7	Danksagung	61
8	Anhang	61

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1	Palinopsieprävalenz in Prozent bei Migränepatienten und Kontrollen bei unterschiedlichen Farbreizen nach Kalita et al. [45]	15
2	Stimulus Propädeutikstudie	17
3	Nachbildlatenzen der Propädeutikstudie	17
4	Versuchsaufbau der in dieser Studie durchgeführten Experimente	20
5	Stimulus Experiment 3	22
6	Nachbildlatenzen Experiment 1	30
7	Nachbildlatenzen in den Gruppen Migräne mit Aura (hellblau), Migräne ohne Aura (grau) und Gesunde (dunkelblau); Experiment 2	34
8	Nachbildlatenzen aus Experiment 3	41
9	Emmert'sches Gesetz	45
10	Sehbahn	46
11	Aufbau der Netzhaut	48
12	Verarbeitung des Nachbildes	52

TABELLENVERZEICHNIS

1	Die Phänomene Nachbild und Palinopsie im Vergleich	13
2	Probandencharakteristika Propädeutikstudie	19
3	Palinopsiefragebogen nach Belcastro [6]	24
4	Items des Habituationsfragebogen	26
5	Nachbildlatenzen in Abhängigkeit von Umgebungshelligkeit, Bildschirmhelligkeit und Abstand, Experiment 1	29
6	Kopfschmerzcharakteristika der Migränepatienten, Experiment 2	31
7	Korrelation der ersten Nachbildlatenz, Experiment 2	31
8	Korrelation der zweiten Nachbildlatenz, Experiment 2	32
9	Korrelation der Nachbildlatenzen, Experiment 2	33
10	Ergebnisse des Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Experiment 2	35
11	Ergebnisse des Headache Impact Tests 6 (HIT-6), Experiment 2	35
12	Ergebnisse des Palinopsiefragebogens aus Belcastro et al. [6], Experiment 2	36
13	Korrelation des Habituationsfragebogens, Experiment 2	37
14	Augenerkrankungen, Anteil der Brillenträger und Augeninnendruck in Experiment 2	38
15	Eingenommene Medikation, Experiment 2	38
16	Patientencharakteristika, Experiment 2	39
17	Nachbildlatenzen, Experiment 3	41
18	Probandencharakteristika und Kopfschmerzcharakteristika des 3. Experimentes .	42
19	Varianzanalyse, Experiment 3	43
20	Innersubjektkontraste, Experiment 3	44

1 EINLEITUNG

1.1 DEFINITION MIGRÄNE UND MIGRÄNE MIT AURA

Migräne gehört zu den primären Kopfschmerzarten. Das bedeutet, dass der Kopfschmerz unabhängig von einer anderen Erkrankung auftritt. Zudem erfolgt die Unterteilung der Migräne in zwei Gruppen: Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura.

Eine Migräne ohne Aura wird nach der Internationalen Kopfschmerzklassifikation diagnostiziert, wenn im Leben mindestens fünf Attacken mit folgenden Kriterien aufgetreten sind. Die Attacken müssen unbehandelt beziehungsweise nicht erfolgreich behandelt 4 bis 72 Stunden andauern. Dauert die Attacke länger als 72 Stunden an, bezeichnet man dies als „Status migränosus“. Der Kopfschmerz erfüllt mindestens zwei der vier folgenden Kriterien:

1. einseitige Lokalisation,
2. pulsierende Qualität,
3. moderate bis starke Schmerzintensität,
4. als Begleitsymptom des Kopfschmerzes treten Lärm- und/oder Lichtempfindlichkeit oder Übelkeit mit/ohne Erbrechen auf,
5. keine andere Diagnose aus der ICHD-III trifft besser zu.

Von allen Migränepatienten leiden circa 15 % unter Migräne mit Aura [29].

Die Diagnose einer Migräne mit Aura kann ebenfalls nach der Internationalen Kopfschmerzklassifikation gestellt werden. Dabei müssen mindestens zwei der folgenden Symptome auftreten [74].

1. Mindestens eines der komplett reversiblen Aurasymptome: visuell, sensorisch, Sprache, motorisch, Hirnstamm oder retinal ist vorhanden.
2. Mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika ist vorhanden: mindestens ein Aurasymptom breitet sich allmählich über 5 Minuten aus, jedes individuelle Aurasymptom dauert zwischen 5-60 Minuten, mindestens ein Aurasymptom ist unilateral, die Aura wird begleitet oder es folgt innerhalb von 60 Minuten Kopfschmerz.
3. eine andere Diagnose aus der ICHD-III oder die Diagnose einer transienten ischämischen Attacke (passagere Durchblutungsstörung des Gehirns mit neurologischen Ausfallsymptomen, welche reversibel sind) trifft nicht zu.

Die Symptome, welche während einer Migräneaura auftreten, sind komplett umkehrbar. Am häufigsten treten visuelle Störungen auf [30]. Diese können von Lichtblitzen über Flimmerskotome bis zur homonymen Hemianopsie reichen. Häufig existieren Mischformen von Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura. Dies bedeutet, dass ein Migränekopfschmerz sowohl mit Aura als auch ohne Aura auftreten kann.

Eine weitere Unterteilung wird in eine chronische Form und in eine episodische Form vorgenommen. Eine Migräne wird als chronisch bezeichnet, wenn über einen Mindestzeitraum von drei Monaten in 15 Tagen Kopfschmerzen auftreten, die an mindestens 8 Tagen migränetypisch sind. Treten weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat auf, bezeichnet man dies als episodische Migräne [77].

1.2 DIAGNOSTISCHE KRITERIEN UND WEITERE SYMPTOME

Es gibt spezielle Formen der Migräne mit Aura. So kann eine isolierte Aura auftreten („Migraine sans migraine“) oder mit Kopfschmerzen, welche nicht migränetypisch sind. Des Weiteren gibt es die familiäre hemiplegische Migräne, die neben einer halbseitigen Parese begleitend alle o.g. Aurasymptome umfassen kann. Wenn durch bildgebende Verfahren eine symptomatische Ursache, insbesondere eine zerebrale Ischämie, ausgeschlossen wurde, wird von einer persistierenden Aura ausgegangen. Dabei kann es vorkommen, dass ein Aurasymptom länger als eine Woche bestehen bleibt. Dies wird als „persistierende Aura ohne Hirninfarkt“ bezeichnet. Sind Infarktzeichen vorhanden und bleiben die Aurasymptome länger als 60 Minuten bestehen, wird dies als migränöser Infarkt benannt.

Neben den klar zur Aura gehörigen Symptomen existieren migräneassoziierte Symptome. Dazu gehören Metamorphopsien (veränderte/verzerrte Wahrnehmung), Visual Snow (Bildrauschen) und cinematographisches Sehen (Wahrnehmen einer bewegten Szene, wie in einer Diashow). Diese Symptome treten nicht nur bei Migräne mit Aura auf, sondern sind auch bei Migräne ohne Aura vertreten. Aber es besteht eine Assoziation vor allem mit der Gruppe der Migräne mit Aura [44, 73].

1.3 THERAPIE MIGRÄNE UND THERAPIE AURA

1.3.1 THERAPIE DER MIGRÄNE

Man kann die Therapie der Migräne in eine prophylaktische Medikation und eine Akutmedikation unterteilen. Dabei umfasst eine Prophylaxe die Medikamentengruppen der β -Blocker, Kalziumantagonisten, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Onabotulinumtoxin A. Wenn Migräneattacken gehäuft vorkommen oder wenn im Rahmen von Migräneattacken neurologische Ausfälle auftreten wird eine Prophylaxe angewendet. Zur Akutmedikation eingesetzte Therapeutika umfassen Triptane (5-HT_{1B/1D}-Agonisten), nicht-steroidale Antirheumatika (z.B. Ibuprofen), Nichtopioidanalgetika, Ergotamine und Antiemetika. Diese Art der Medikation wird während einer Migräneattacke eingesetzt. Die Therapien werden durch eine Empfehlung zum Ausdauersport und Verfahren der nicht medikamentösen Verhaltenstherapie (z.B. Biofeedback und Entspannungsverfahren) ergänzt und auch als Alternativen zur medikamentösen Therapie bewertet [58] [28].

1.3.2 THERAPIE DER AURA

Das Antiepileptikum Lamotrigin reduziert die Häufigkeit und Dauer der Migräneattacken mit Aura [50, 74]. Flunarizin, ein Ca²⁺-Kanalblocker, reduziert die Häufigkeit der Auren, sowie der Migräneattacken [47]. Die Vitamine B₆, B₉ und B₁₂ haben einen positiven Effekt auf die Reduktion von Frequenz und Stärke der Migräneattacke bei Migränepatienten mit Aura [79]. Ein mutierter Ionenkanal kann ein therapeutisches Target für Amilorid, ein Entwässerungsmittel, darstellen. Dabei konnte an Mäusen nachgewiesen werden, dass die „Cortical Spreading Depression“ abnimmt [42]. Cortical Spreading Depression bezeichnet eine depolarisierende Welle über das Gehirn. Diese „Cortical Spreading Depression“ ist für die Migräneaura verantwortlich [16]. Darüber hinaus zeigen Studien, dass der Einsatz von in die Nase appliziertem Ketamin, ein Narkosemittel, die Stärke und die Frequenz der Aurasymptome vermindern kann [2, 48]. Eine

Blockade der okzipitalen Nerven am Hinterkopf kann die Dauer von prolongierten Auren (Dauer < 2h) reduzieren [26].

1.4 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Circa 10% bis 15 % der Bevölkerung leiden an Migräne. In der Gesamtbevölkerung leiden ungefähr 3 % an einer Migräne mit visueller Aura. Im Vergleich zu Männern tritt Migräne bei Frauen dreimal häufiger auf [68].

Ein genetischer Zusammenhang kann bei Migränepatienten bestehen. Bei der familiären hemiplegischen Migräne wurden erstmalig Gene festgestellt, die mit Migräne assoziiert werden können [66]. Bei dieser Form der Migräne kommt es in der Auraphase zu einer komplexen Aura-symptomatik, bei der die Hemiparese im Vordergrund steht. Die Schwächung/Lähmung ist nach Abklingen der Migräne vollständig reversibel [71].

Bisher wurden drei Gene der familiären hemiplegischen Migräne festgestellt. Diese sind in den Ionentransport an neurosynaptischen Endplatten eingebunden und regulieren die Freisetzung von Transmittern, welche für die Wiederaufnahme von Glutamat aus den Synapsen und die Generation von Aktionspotenzialen zuständig sind. Dadurch kommt es zu einer Instabilität dieser Ionenkanäle. Zu den Kanälen gehören: FHM1, welches für einen P/Q-Typ Calciumkanal kodiert. FHM2 kodiert die $\alpha 2$ -Untereinheit der Natrium/Kalium-Pumpe. FHM3 kodiert für die $\alpha 1$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Na1.1-Kanals. Diese Pumpen und Kanäle sind dafür verantwortlich das Membranpotenzial aufrechtzuerhalten oder zu verändern, sodass eine Erregung erfolgen kann [71].

1.5 DIFFERENZIALDIAGNOSEN

1.5.1 ISCHÄMISCHE GENESE

Die Differenzialdiagnosen der Migräne mit Aura können eine ischämischen oder einer infektiösen Genese zugehören. Eine mögliche Differenzialdiagnose zu einem plötzlich auftretenden Kopfschmerz ist der ischämische oder hämorrhagische Schlaganfall, insbesondere wenn auratypische Symptome erstmalig in Verbindung mit plötzlichen Kopfschmerzen auftreten. So wurde auch festgestellt, dass bei weiblichen Migränepatienten mit Aura eine erhöhte Lebenszeitprävalenz für das Auftreten von Schlaganfällen besteht [35]. Zur Sicherung der Diagnose einer Migräne mit Aura oder eines Schlaganfalls empfiehlt sich ein MRT [31].

1.5.2 INFEKTIÖSE GENESE

In der Gruppe der infektiösen Genese, ist eine bakterielle Hirnhautentzündung eine Differenzialdiagnose zur Migräne. Dabei weist das gleichzeitige Auftreten von Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Fieber auf eine Hirnhautentzündung hin [31]. Diese Diagnose lässt sich durch eine Liquorentnahme und Untersuchung sichern.

1.6 CORTICAL SPREADING DEPRESSION (CSD)

„Cortical Spreading Depression“ bezeichnet eine langsame, elektrische und depolarisierende Welle, welche über die Oberfläche des Gehirn entlang läuft. Auf diese Welle folgt eine passagere Unterdrückung der Gehirnaktivität [16] Erstmals wurde das Phänomen 1940 von Leao beschrieben

und als Auslöser der Migräne mit Aura angesehen [15] [90]. Leao hat die „CSD“ erstmals anhand von Tiermodellen beschrieben. Dabei fand er heraus, dass die Auslösung einer „CSD“ immer in den visuellen Kortex wandert, unabhängig davon, von welcher Lokalisation die „CSD“ ausgelöst wurde. Eine Auslösung der „CSD“ direkt im visuellen Kortex ist schwerer. [52]. Darüber hinaus entdeckte er, dass die „CSD“ mit einer Vasodilatation einhergeht, in manchen Fällen gefolgt von einer Vasokonstriktion. „CSD“ tritt auch bei Gehirnverletzungen auf und kann gezielt in Tiermodellen erzeugt werden. Die Anfangsphase der elektrischen Aktivität des Gehirns der „CSD“ ähnelt der Anfangsphase der elektrischen Aktivität des Gehirns bei einer arteriellen Okklusion [51]. Die Ähnlichkeiten zwischen der Ausbreitung der „CSD“ und der kortikalen Repräsentation der visuellen Migräneaura unterstützt die Hypothese, dass die „CSD“ das der Migräneaura zugrundeliegende Phänomen ist [51–53]. Die klassisch beschriebene visuelle Migräneaura ist ähnlich der „CSD“ Ausbreitung nicht nur auf das kortikale Areal beschränkt. Jedoch sprechen die komplexeren Muster der sensorischen, motorischen und auditorischen Dysfunktionen einer Migräneaura eher für die Möglichkeit eines multifokalen Geschehens.

„CSD“ startet mit einer Depolarisation von Gliazellen und Neuronen, welche durch eine erhöhte extrazelluläre Kalium-Konzentration, einer verminderten extrazellulären Natrium-Konzentration und veränderten Chlorid-, Magnesium- und Zink-Konzentrationen begleitet wird. Diese Veränderung der Elektrolyte führt zu einem Anschwellen der Zellen, welche wiederum Veränderungen im Extrazellulärraum nach sich zieht. Weshalb die „CSD“ gehäuft bei Migräne auftritt, ist unklar. Diskutiert werden eine familiäre Disposition durch Gene, z.B. die Mutation eines P/Q-Kanals oder eine Mutation der Natrium/Kalium-Pumpe [16].

1.7 THALAMO-KORTIKALE DYSRHYTHMIE

Der Thalamus ist ein Kerngebiet im Zwischenhirn und befindet sich um den III. Ventrikel. Er besteht aus mehr als 100 Kernen, welche eine Verbindung zur Großhirnrinde aufweisen. Fast alle Faserverbindungen aus der Peripherie ziehen zum Thalamus, bevor sie zum Großhirn weitergeleitet werden.

Die Thalamuskern kann man in spezifische und in unspezifische Kerne einteilen. Die spezifischen Kerne ziehen direkt zu spezifischen Großhirnarealen, diese werden z.B. als motorischer oder sensibler Thalamus bezeichnet. Die unspezifischen Kerne aktivieren die Großhirnrinde und werden deshalb auch als aktivierender Thalamus bezeichnet, wodurch die Großhirnrinde vorerregt wird, was in einer gesteigerten Aufmerksamkeit resultiert. Auch in der Schmerzverarbeitung spielt der Thalamus eine wichtige Rolle, da die Bahnen aus dem Rückenmark im Thalamus in das limbische oder in das somatosensorische System weitergeleitet werden [32].

Der Thalamus wird auch als „Türwächter des Gehirns“ bezeichnet, da er die einkommenden Reize reguliert. Dynamische thalamische Regulation (durch Glutamat, Histamin, Orexin A, Melanin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin) führt dazu, dass das Gehirn sich schneller auf sich veränderte Reize anpassen kann. Dazu muss der Thalamus von sich ändernden einkommenden Reizen (aus Hypothalamus, Großhirn, Hirnstamm, Rückenmark und interthalamischen Fasern) moduliert werden. Der Thalamus leitet die eintreffende Erregung entweder als tonisch-rhythmische Aktionspotenziale weiter, welche mit Wachheit, erhöhter Erregbarkeit und chronischen Schmerzen assoziiert sind, oder als spontane aktive wiederkehrende Salven. Letztere sind mit einer verringerten Erregbarkeit, akutem Schmerz und Schläfrigkeit assoziiert. Diese Rhythmik der

thalamokortikalen Schaltkreise wirkt wie ein Filter auf die eintreffende Reize und findet z.B. im Schlaf statt.

Auch bei Migränepatienten hat eine Veränderung des Inputs auf Thalamusneurone Effekte auf die Thalamusverbindungen [63]. Die Hypothese der thalamo-kortikalen-Dysrhythmie bei Migräne besagt, dass eine anatomische oder funktionelle Diskonnektion des Thalamus von subkortikalen Arealen eine Veränderung des thalamo-kortikalen-Rhythmus bewirkt. Jene Diskonnektion bevorzugt niedrigere Frequenzen. Dies führt anfangs zu einer geringeren Feuerrate von exzitatorischen pyramidalen Zellen und von „fast-spiking“ inhibitorischer Interneurone während sich wiederholender Reize [55].

1.8 KORTIKALE HYPEREXZITABILITÄT

Der Begriff Hyperexzitabilität bedeutet Übererregbarkeit. Betrachtet man Hyperexzitabilität als ein rein physiologisches Phänomen bedeutet dies, dass der Kortex eine Antwort auf einen unterschwelligen Reiz gibt, sowie eine gesteigerte Antwort des Kortex auf einen überschwelligem Reiz [17]. Hyperexzitabilität bei Migränepatienten zeigt sich oft als Überempfindlichkeit gegen umweltbedingte Stimuli, wie beispielsweise Licht, welches bei normaler Helligkeit als blendend empfunden wird. Diese Überempfindlichkeit tritt vor allem zwischen den Migräneattacken auf [24].

Evozierte Potentiale bieten eine Möglichkeit, die Hyperexzitabilität zu quantifizieren. Jene werden durch eine Reizung eines Nerves oder eines Sinnesorgans ausgelöst. Die Potenziale sind viel kleiner als die Potenziale der Hirnrindenaktivität, weshalb der Reiz mehrfach (50 bis 1000 Mal) dargeboten wird. Im EEG führt dies zur sichtbaren Potenzialänderung, nach Mittelung der Messungen.

Anhand von evozierten Potenzialen wurde gezeigt, dass Migränepatienten eine verlängerte elektrophysiologische Reaktion auf visuelle Reize zeigen. Die Begründung für diese veränderte Exzitabilität bei Migränepatienten zwischen den Attacken liegt im primären visuellen Kortex und es gibt Hinweise, dass diese veränderte Exzitabilität auch im visuell assoziierten Kortex gefunden werden kann. Anhand von Messungen mit visuell evozierten Potenzialen konnte dies nachgewiesen werden [82].

Daneben zeigen Migränepatienten mit einer chronischen Migräne eine reduzierte visuelle Unterdrückung. Dies kann mit einer höheren kortikalen Exzitabilität assoziiert werden [4]. Der somatosensorische Kortex von chronischen Migränepatienten ähnelt dem von episodischen Migränepatienten in einer Attacke. Anfangs zeigt sich eine Sensibilisierung auf den Reiz. Auf diesen Reiz wird normal habituiert [19]. Dies könnte mit einer verstärkten Verbindung zwischen Thalamus und Cortex zusammen hängen.

1.9 HABITUATION UND SENSITIVIERUNG

Unter Habituation versteht man eine verringerte Antwort auf sich wiederholender Reize. Sensitivierung hingegen bezeichnet die Zunahme einer Antwort bei sich wiederholenden Reizen. Elektrophysiologische Studien konnten zeigen, dass bei Betroffenen mit Migräne die Habituation auf verschiedene sensorische Reize gestört ist. So zeigt das Gehirn eines Migränepatienten ein Habituationsdefizit bei sich wiederholenden Reizen [57]. Habituation und Sensitivierung sind

neuronale Komplexe, bei denen die Vorgänge der synaptischen Plastizität noch nicht genau erforscht sind. Die reduzierte Habituation bei Migräne kann in der thalamo-kortikalen Dysrhythmie begründet liegen [20].

Das Habituationsdefizit und somit die kortikale Dysfunktion fluktuiert mit dem Migränezyklus. Hierbei normalisiert sich das Defizit vor und während einer Attacke [84], wohingegen zwischen den Migräneattacken bei Migränepatienten ein Habituationsdefizit besteht [20]. Migränepatienten weisen eine erhöhte Sensitivität gegenüber visuellen Stimuli (Lichtempfindlichkeit/ Photophobie), auditorischen Stimuli (Geräuschempfindlichkeit/ Phonophobie) und auch somatosensorischen Stimuli (Schmerzempfindlichkeit/ Allodynie) ictal und interiktal auf. Die Ergebnisse von Studien zur Habituation und einem Habituationsdefizit bei Migränepatienten sind unterschiedlich. Einerseits konnte anhand einer Vielzahl von Studien mit evozierten Potenzialen gezeigt werden, dass eine Habituation und ein Habituationsdefizit bei Migränepatienten besteht. Diese lassen darauf schließen, dass Habituation bei Migräne ein kortikales Phänomen ist [7, 24]. Andererseits konnte in anderen Studien kein Habituationsdefizit nachgewiesen werden [65]. Eine mögliche Begründung dafür könnte an einer mangelnden Verblindung der Untersucher und am Patientenkollektiv oder der Untersuchungsmethode liegen [75].

Eine kortikale Sensitivierung spielt vor allem bei der Chronifizierung von Schmerzprozessen eine Rolle. Ein Beispiel für die Sensitivierung ist Allodynie. Dieser Begriff bezeichnet die Empfindung eines harmlosen mechanischen oder thermischen Reizes als schmerzhaft (z.B. wird Haare kämmen als schmerzhaft empfunden). Auch bei Migräne tritt eine Allodynie auf, 80 % berichten dieses Phänomen erlebt zu haben [7].

1.10 WIE LEITET DIE AURA EINE MIGRÄNEATTACKE EIN?

Die typische Aura beginnt 20 bis 30 Minuten vor dem Migränekopfschmerz. Als Ursache hierfür kann die Cortical Spreading Depression gesehen werden [51]. Dabei kann die Welle an verschiedenen Stellen des visuellen Kortex entspringen. Unter bestimmten Bedingungen (durch eine Prophylaxe) kann die Aura unterdrückt werden [38]. Die häufigste Aura ist die visuelle Aura, dabei treten visuelle Symptome auf. Diese umfassen ein Nebeneinander von positiven (Blitze, Zick-Zack-Linien, Punkte) sowie negativen (Gesichtsfeldausfälle) Symptomen.

1.11 NACHBILD

Unter einem Nachbild versteht man ein Bild, das über das Ende einer Stimuluspräsentation bestehen bleibt oder wiederkehrt. Es kann in der Komplementärfarbe, aber auch in der gleichen Farbe wieder erlebt werden. Durch Blinzeln kann das Nachbild reaktiviert werden. Das bedeutet je häufiger ein Proband blinzelt, desto länger ist die Nachbilddauer. Nachbilder können mit einem geöffneten Auge, beiden geöffneten Augen oder geschlossenen Augen wahrgenommen werden. Die Wahrnehmung des Nachbildes hängt von der Stimulusintensität, dem Stimuluskontrast, der Fixierungszeit und von retinalen Adaptationsvorgängen ab. Ein Nachbild, welches auf einem Auge gezeigt wird, wird auf beiden Augen empfunden [33]. Dies ist ein Hinweis auf ihre am ehesten kortikale Generierung.

Gegen einen hellen Hintergrund erscheint das Nachbild in der Komplementärfarbe (negatives Nachbild), gegen einen dunklen Hintergrund erscheint das Nachbild in der gleichen Farbe (positives Nachbild). Die Größe des empfundenen Nachbildes hängt proportional von dem empfundenen

Abstand ab (Emmerts Gesetz). Nachbilder werden als größer empfunden, je weiter entfernt der Stimulus ist [59]. Nachbilder folgen den aktiven Augenbewegungen. Werden die Augen hingegen passiv bewegt, bleibt das Nachbild an seiner Lokalisation bestehen [8].

Zur Entstehung des Nachbildes gibt es verschiedene Theorien. Zum einen wird eine reine photochemische Ausbleichreaktion in der Retina für die Nachbildentstehung verantwortlich gemacht [13]. Zum anderen wird eine retinale Entstehung, mit einer postretinalen modulierenden Komponente als Verarbeitungsmechanismus angesehen [97]. Der genaue Entstehungsmechanismus eines Nachbildes bleibt jedoch unklar. Hier sprechen die o.g. Befunde (das Nachbild wird auf einem Auge präsentiert, allerdings wird es auf beiden Augen wahrgenommen) gegen die zyklone Entstehung. Das Nachbild muss von der Palinopsie abgegrenzt werden. Palinopsie bezeichnet ein ähnliches Phänomen zum Nachbild indem etwas wieder gesehen wird. Die Palinopsie ist dadurch gekennzeichnet, dass sie in der gleichen Farbe persistiert oder über eine Latenz von mehreren Minuten bestehen bleibt. Ein Nachbild kann physiologisch auftreten, im Gegensatz zur Palinopsie, welche pathologisch ist. Nachbilder treten meist im gleichen visuellen Feld und in der Komplementärfarbe auf. Das Phänomen Palinopsie kann auch in einem anderen visuellen Feld auftreten (siehe Tabelle 1) [33].

Palinopsie	Nachbild
gleiche Farbe	Komplementärfarbe
pathologisch	physiologisch
jedes visuelle Feld	gleiches visuelles Feld

Tabelle 1: Die Phänomene Nachbild und Palinopsie im Vergleich

1.12 PALINOPSIE

Palinopsie ist ein Überbegriff für viele verschiedene visuelle Symptome. Hauptcharakteristikum für Palinopsie ist das Wiederkehrenden oder Persistieren eines Bildes oder einer Szene [6]. Auch eine bewegte Szene kann teilweise oder vollständig wieder erlebt werden.

Man kann die verschiedenen Symptome, die als Palinopsie bezeichnet werden, in zwei klinische relevante Gruppen unterteilen. Zum einen in die Gruppe der halluzinatorischen Palinopsie, welche durch die Störung des visuellen Gedächtnisses entsteht [33, 89]. Diese kann durch kortikale Läsionen oder Anfälle ausgelöst werden. Eine halluzinatorische Palinopsie wird nicht durch Umwelteinflüsse verändert. Zum anderen erfolgt die Unterteilung in die Gruppe der illusionären Palinopsie, welche durch eine Störung der visuellen Wahrnehmung gekennzeichnet ist. Die illusionäre Palinopsie kann als Auslöser eine Migräne, Medikamente, Drogen oder ein Kopftrauma haben.

Insgesamt findet sich in der englischsprachigen Literatur Palinopsie als Überbegriff für acht Phänomene [33].

1. "Prolonged indistinct after-image"

Ein Stimulus bleibt im visuellen Feld bestehen. Dabei entspricht die Wahrnehmung exakt dem Stimulus in seiner Auflösung, Klarheit und Farbe. Die Fixierungszeit hat keinen Einfluss auf die Entstehung dieses Phänomens. Es kann am Entstehungsort oder an einem anderen Punkt im visuellen Feld auftreten.

2. "Scene perserveration"

Es wird in der gleichen Farbe und Klarheit eine erlebte Szene wiedererlebt. Diese Szene kann mehrmals wieder erlebt werden. Der Entstehungsort kann in einem defekten Areal des visuellen Feld oder aber auch in einem gesunden visuellen Areal liegen.

3. "Categorial incorporation"

Dies beschreibt das Eingliedern eines gesehenen Merkmals oder eines Objektes auf ähnliche Objekte. So kann zum Beispiel der Bart eines Mannes, auf einen anderen Mann übertragen werden. Das Merkmal hat die selben Eigenschaften, wie der originale Stimulus und wird nicht durch Licht oder die Zeit der Fixierung beeinflusst. Dieses Phänomen beschreibt die konstruierte Verarbeitung des Gehirns auf externe Einflüsse.

4. "Illusory visual spread/ patternd visual spread"

Hierunter versteht man das Übertragen eines Musters auf andere Objekte in einem Gesichtsfeld. Dieses Phänomen wird nicht durch Einflüsse aus der Umgebung beeinflusst.

5. "Prolonged indistinct after-image"

Ein heller Stimulus oder Licht wird nach dessen Verschwinden wiedererlebt. Dieses Phänomen kann für zehn Minuten oder länger erlebt werden. Stimulusintensität, die Umgebung und die Fixierungszeit beeinflussen die Wahrnehmung dieses Phänomens.

6. "Light streaking"

Dieses Phänomen tritt auf, wenn eine relative Bewegung zwischen einer Person und der Lichtquelle dazu führen, dass hinter der Lichtquelle Streifen auftreten. Das Phänomen kann im gesamten visuellen Feld auftreten, abhängig von der Lokalisation der Lichtquelle.

7. "Visual trailing"

Dies bezeichnet das Bestehen eines bewegten Objektes in seiner Bewegung. Exemplarisch kann man hier die Kurve eines geworfenen Balls betrachten. Dabei wird der Ball nicht in einer fließenden Bewegung wahrgenommen, sondern an einzelnen Punkten der Flugkurve. Das erlebte Bild ist in seiner Form und Farbe identisch zum Stimulus, kann aber im temporalen Feld häufiger auftreten.

8. "Variant image perseveration"

Ist ähnlich dem „prolonged indistinct after-image“, aber unterscheidet sich durch das Fehlen der realistischen Darstellung des Bildes. Es kann durch die Fixierungszeit, die Stimulusintensität und den Stimuluskontrast beeinflusst werden.

In bisherigen Studien wurde ein migräneassoziiertes Phänomen, die Palinopsie, untersucht. Dem Nachbild sehr ähnliche Phänomene sind: "prolonged indistinct after-image", "formed image perserveration" und "variant image perseveration". Dabei unterscheidet sich das „prolonged indistinct after-image“, vom Nachbild durch die Intensität und die Dauer des wiedererlebten Stimulus. Das „prolonged indistinct after-image“ ist in der Intensität stärker und besteht länger an im Vergleich zum Nachbild. Das „variant image perservation“ und das „formed image perserveration“ unterscheidet sich durch die wahrgenommene Farbe, Intensität und der Wahrnehmung unabhängig von der Stimulusintensität vom Nachbild [33]. Vom Nachbild ist es abzugrenzen, da die Palinopsie in der gleichen Farbe (positive Palinopsie), wie das vorher gesehene Bild erscheint. Ein

Bild in der Komplementärfarbe kann als Palinopsie bezeichnet werden, wenn dieses über mehrere Minuten persistiert. Allerdings sind die Übergänge des Nachbildes zur Palinopsie fließend.

1.13 BISHERIGE STUDIEN

Bisher wurde das Phänomen Palinopsie bei Migränepatienten untersucht. Dabei konnte anhand einer fragebogenorientierten Studie gezeigt werden, dass 14,2 % der Migränepatienten mit Aura und 6,6 % der Migränepatienten ohne Aura schon einmal eine Palinopsie erlebt haben. Wohingegen in der Kontrollgruppe kein Patient eine Palinopsie angegeben hat [6].

Eine weitere Studie untersuchte das Phänomen Palinopsie mit Hilfe eines Versuchs, in dem Probanden ein unifarbigen Handydisplay in einem dunklen Raum präsentiert und das Auftreten der Palinopsie gemessen wurde. Dies wurde für die Farben Rot, Blau, Gelb, Grün und Weiß durchgeführt. Hierbei trat bei 57,5 % der Migränepatienten und 12 % der Kontrollen eine Palinopsie auf [46]. Bei der Farbe Rot gab es die höchste Palinopsieprävalenz (51,6 %), gefolgt von Gelb (49,7 %), Blau (47,7 %), Grün (46,6 %) und Weiß (30,7 %). Im Vergleich dazu erlebten die Kontrollen Palinopsie bei Rot in 9,8 %, bei Gelb in 3,9 %, bei Blau in 5,9 %, bei Grün in 3,9 % und bei Weiß in 2 % der Fälle. Die längste Latenz wurde durch die Farbe Rot erzielt, gefolgt von Blau, Grün, Gelb und schließlich Weiß [46].

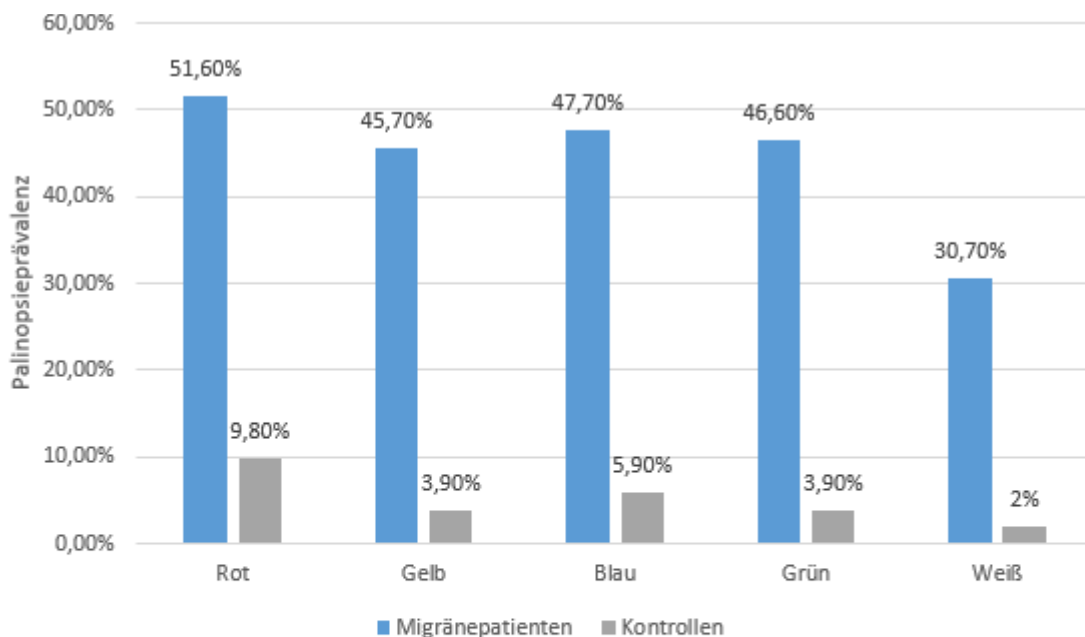


Abbildung 1: Palinopsieprävalenz in Prozent nach Kalita et. al [46]

Das visuelle Phänomen „Nachbild“ wurde bereits bei chronisch episodischen Migränepatienten und Kontrollen untersucht. Hierbei zeigte sich eine längere Nachbild-Dauer bei Kontrollen im Vergleich zu Migränepatienten [56]. Zwischen Migränepatienten mit Aura und Migränepatienten ohne Aura zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In der longitudinalen Analyse zeigte sich, dass die Dauer der Nachbilder während der Kopfschmerztage der Migränepatienten länger waren. Die Autoren sehen die Begründung hierfür einerseits in einer Veränderung der erregbaren oder hemmenden Neurone im Thalamus oder in einer Veränderung der erregenden und hemmenden Komponenten des Kortex [56].

Innerhalb einer Cross-over-Studie an Medizinstudierenden der Universität Rostock mit 12 Teilnehmer mit selbstberichteter Migräne mit Aura (21,2 Jahre \pm 4,0 Jahre; 8 Frauen, 4 Männer), 22 Teilnehmer mit Migräne ohne Aura (19,4 Jahre \pm 2,2 Jahre; 17 Frauen, 5 Männer) und 226 Kontrollen ohne bekannte Kopfschmerzen (20,5 Jahre \pm 3,1 Jahre; 116 Frauen, 113 Männer) untersucht. Hierbei wurde ein Stimulus (Abbildung 2) für 30 Sekunden über einen Beamer auf eine Leinwand (6.4 Quadratmeter) projiziert. Daraufhin erschien auf der Leinwand eine weiße Fläche. Die Probanden befanden sich alle zur gleichen Zeit in einem Hörsaal der Universität Rostock. Die Probanden wurden gebeten, die Zeitdauer bis zum erstmaligen Verschwinden des Nachbilds zu notieren. Die Zeitmessung erfolgte anhand eines lauten Aufzählens der Sekunden durch den Untersucher. Das Experiment wurde zeitlich versetzt unter denselben Bedingungen wiederholt (Untersuchung 2).

Der Hörsaal ist als Halbkreis mit aufsteigenden Rängen gebaut. Nimmt man an, dass die Leinwand ein diffuser Strahler ist, kommt sie einem Lambertschen Strahler nahe und das Lambertsche Gesetz tritt in Kraft. Das Lambertsche Gesetz besagt, dass die Lichtstärke proportional zum Produkt aus Kosinuswinkel und der Fläche ist. Da die wahrgenommene Fläche der Leinwand ebenfalls proportional zum Winkel ist, ist die Lichtstärke auf jedem Platz des Hörsaales gleich. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und Wilcoxon-Test in SPSS 21TM. Die Nachbildlatenzen betragen für den ersten Versuch 2,1 s \pm 1,75 s für die gesunde Kontrollgruppe, 3,1 s \pm 2,71 s für Migräne ohne Aura und 4,56 s \pm 3,57 s für Migräne mit Aura. Für den zweiten Versuch betragen die Nachbildlatenzen 2,1 s \pm 1,25 s für die gesunde Kontrollgruppe, 3,01 s \pm 2,23 s für Migräne ohne Aura und 4,69 s \pm 2,51 s für Migräne mit Aura (Abbildung 3). Es wurden eine signifikant längere Nachbild-Dauer bei Migräne mit Aura im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$) festgestellt. Bei Migräne ohne Aura bestand ein Trend zu einer längeren Nachbild-Dauer im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,075$). Als mögliche Ursache für die verlängerten Nachbilder kann eine niedrige Präaktivierung mit langsamen Überschreiben des Nachbildes (low preactivation) bei starker Orientierungsreaktion im Rahmen einer Hyperexzitabilität bei Reizaufnahme (high gain) bei Migräne mit Aura gesehen werden.



Abbildung 2: Stimulus Propädeutikstudie

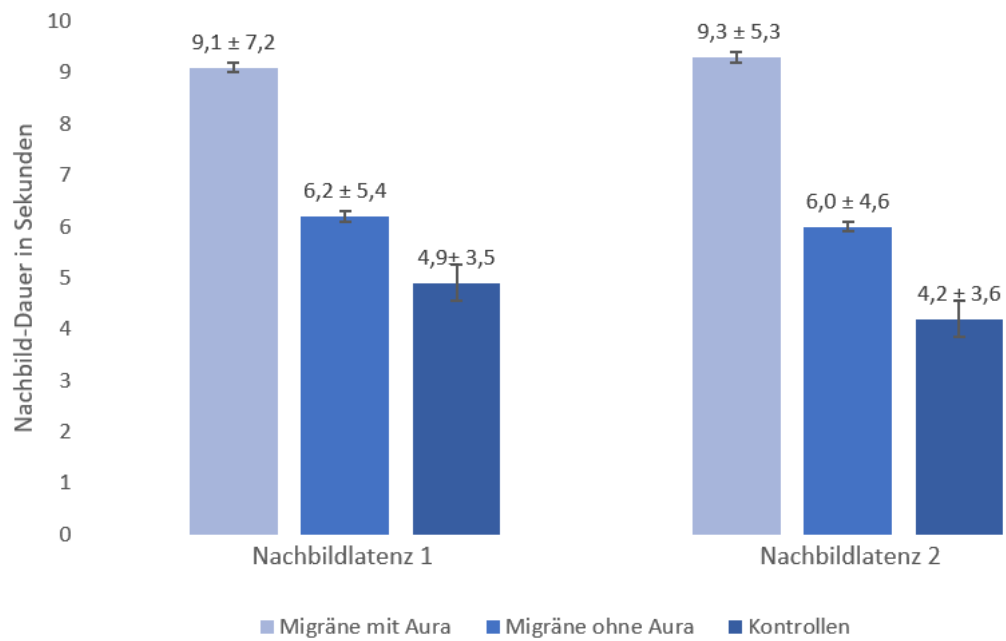


Abbildung 3: Nachbildlatenzen Propädeutikstudie, Zeit in Sekunden mit Standardfehler des Mittelwertes

1.14 HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG

Die visuelle Aura umfasst nach der ICHD-III klar definierte visuelle Phänomene, wie Lichtblitze, Fortifikationen und Skotome. Darüber hinaus sind jedoch zahlreiche weitere visuelle Phänomene, wie „Visual Snow“ und Palinopsie sowie cinematographisches Sehen und Metamorphopsien beschrieben worden, die alle mit einer Migränepathophysiologie einher gehen, jedoch nur teilweise auch mit der Diagnose einer Migräneaura assoziiert sind [44, 73]. Als zugrundeliegender Mechanismus wird bei Betroffenen mit Migräne eine veränderte Reizwahrnehmung bzw. Reizverarbeitung diskutiert. Neben einer veränderten Habituation in diversen neurophysiologischen Untersuchungstechniken (wie etwa visuell evozierten Potentialen) gibt es auch Hinweise auf eine kortikale Hyperexzitabilität.

1.15 HYPOTHESEN

Ziel dieser Studie war es, den physiologischen Vorgang des Nachbildes bei Migränepatienten zu untersuchen, welches nach Präsentation eines kontrastreichen Bildes persistiert und welches durch Blinzeln reaktiviert werden kann. Es werden folgende Hypothesen aufgestellt, um das Nachbild zu untersuchen.

- Bei Migränepatienten mit Aura ist aufgrund einer erhöhten kortikalen Exzitabilität eine längere Nachbild-Dauer zu erwarten.
- Die längeren Nachbild-Dauer korreliert mit dem Abstand zur letzten Migräneattacke, da ein migränezyklischer Zusammenhang bei der kortikalen Erregung besteht.
- Nachbilder sprechen das System der Stäbchen und der Zäpfchen gleichermaßen an. Werden die beiden Systeme gleich angesprochen, legt dies eine subkortikale und/oder kortikale Modulation der Nachbilder nahe. Es ist mit einer nicht signifikant längeren oder kürzeren Nachbild-Dauer des schwarzen Stimulus im Vergleich zum roten Stimulus zu rechnen.
- Des Weiteren wurde bei Migränepatienten eine geringere Habituation festgestellt. Ein konstantes Messergebnis, trotz mehrfacher aufeinanderfolgender Messung ist bei Migränepatienten im Vergleich zu Kontrollen zu erwarten.

2 METHODIK

Nachfolgend wird der allgemeine Versuchsaufbau, die einzelnen Experimente und die verwendeten Fragebögen erläutert.

2.1 ALLGEMEINE METHODIK

Die Untersuchungen wurden jeweils im Querschnittsdesign, teilweise mit Messwiederholungen durchgeführt. Für alle Untersuchungen liegt ein positives Ethikvotum vor (Aktenzeichen 2017-0187).

2.2 PROPÄDEUTIKSTUDIE

Es wurden in einer Cross-over-Studie an Medizinstudierenden der Universität Rostock 260 Probanden untersucht. Hiervon hatten 12 Teilnehmer eine selbstberichtete Migräne mit Aura, 22 Teilnehmer eine Migräne ohne Aura und 226 Kontrollen gaben keinen bekannten Kopfschmerz an. Es wurde ein Stimulus (Abbildung 2) für 30 Sekunden über einen Beamer auf einer Leinwand ($6,4 \text{ m}^2$) präsentiert. Auf der Leinwand erschien daraufhin eine weiße Fläche. Die Messung der Nachbild-Dauer erfolgte über ein lautes Zählen der Sekunden über einen unteruscher. Unter einer zeitlichen Versetzung erfolgte eine erneute Messung der Nachbild-Dauer.

	Migräne mit Aura	Migräne ohne Aura	Kontrollen
n	12	22	226
Alter (Jahre)	21,2	19,4	20,5
Standardfehler des Mittelwertes (Jahre)	4,0	2,2	3,1
weiblich/ männlich	8/4	17/5	116/113

Tabelle 2: Probandencharakteristika Propädeutikstudie

2.3 ALLGEMEINER VERSUCHSAUFBAU

Es wurde ein iPadTM (Apple Inc., USA) mit einer Diagonale von 12,9 Zoll (32,77 cm) verwendet. Es erfolgte die Befestigung des iPadsTM (Apple Inc., USA) auf einem Gestell. Der Kopf des Probanden wurde auf einer Kinnstütze abgelegt. Kinnstütze und Bildschirm hatten einen festen Winkel zueinander. Der Abstandshalter hat einen Winkel von 90° zu der Kinnstütze und einen Winkel von 90° zum Bildschirm. Der Abstand von Bildschirm zu Kinnstütze war variabel. (siehe Abbildung 4). Durch Verwendung eines IPS-Panels ist dieser Versuchsaufbau stabil gegen mögliche Abweichungen des Blickwinkels. Die Bildschirmhelligkeit wurde, entsprechend dem Versuchsaufbau, stets konstant gehalten. Alle Untersuchungen erfolgten bei Umgebungslicht. Das Präsentieren des Stimulus, sowie das Messen der Nachbild-Dauer wurde mittels eines hierfür entwickelten Programmes durchgeführt.

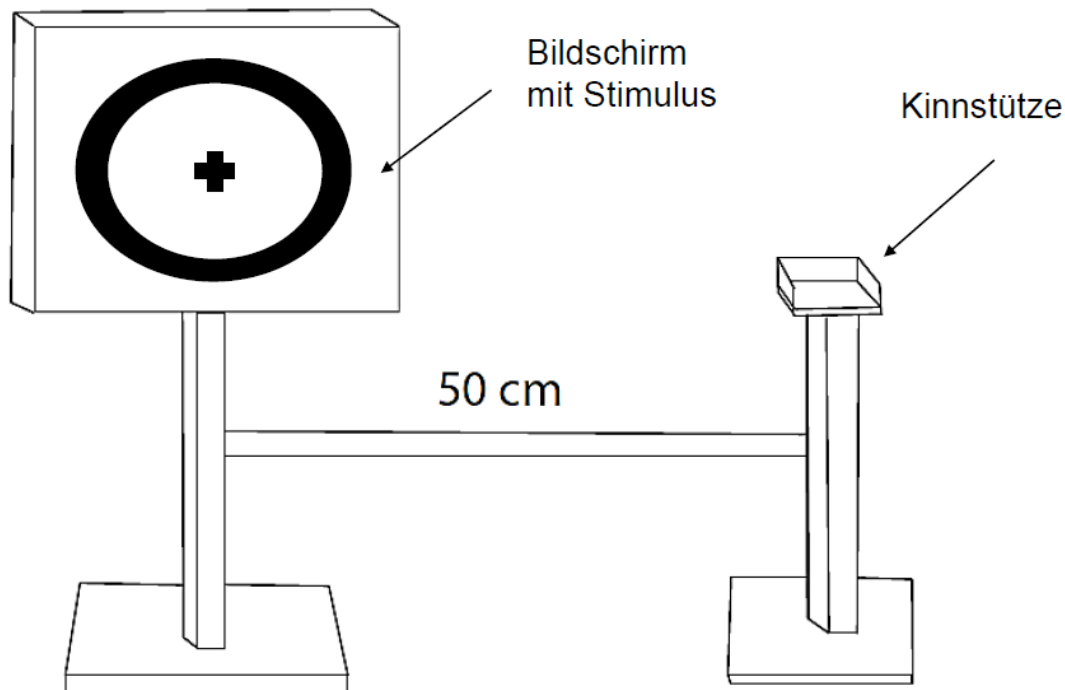


Abbildung 4: Versuchsaufbau der in dieser Studie durchgeführten Experimente

2.4 EXPERIMENTE

2.4.1 EXPERIMENT 1

In einem ersten Experiment wurde mit 20 Probanden ohne bekannten Kopfschmerz (10 Frauen, 10 Männer (1:1 Verhältnis), Durchschnittsalter 23,2 Jahre \pm 0,9 Jahre) der Einfluss von Abstand (30cm, 40cm, 50 cm), der Bildschirmhelligkeit (0 % , 50 % , 100 %) und der Umgebungshelligkeit des Raumes (Licht an/Licht aus) überprüft. Insgesamt wurden in Experiment 1 pro Proband 18 verschiedene Einstellungen untersucht. Der kontrastreiche Stimulus, bestehend aus einem schwarzen Kreis mit einem schwarzen Kreuz in der Mitte, wurde jeweils für 30 Sekunden präsentiert. Die Probanden wurden gebeten während der 30 Sekunden das schwarze Kreuz in der Mitte zu fixieren. Anschließend erschien eine weiße Fläche mit dem schwarzen Kreuz in der Mitte. Hier auf wurde das Nachbild als grau-weißer Kreis wahrgenommen. Die Probanden signalisierten das Verschwinden des Nachbildes. Der Untersucher stoppt durch eine Berührung des Bildschirms die Zeit, daraufhin erscheint die gemessene Zeit auf dem Bildschirm.

2.4.2 EXPERIMENT 2

Es wurden 40 Migränepatienten mit Aura (34 Frauen, 6 Männer (Verhältnis 5,66 :1) ; Durchschnittsalter 37,9 Jahre \pm 1,85 Jahre), 53 Migränepatienten ohne Aura (43 Frauen, 10 Männer (Verhältnis 4,3:1); Durchschnittsalter 45,8 Jahre \pm 1,94 Jahre) und 81 Kontrollen (Probanden ohne Kopfschmerz (<2 Tage Kopfschmerzen pro Monat)), (67 Frauen, 16 Männer (Verhältnis 4,2:1); Durchschnittsalter 40,8 Jahre \pm 1,46 Jahre) untersucht. Hierbei wurde die Dauer des Nachbildes gemessen. Probanden wurden gebeten, das Kreuz in der Mitte zu fixieren und während der Persistenz des Nachbildes nicht zu blinzeln, da dieses das Nachbild wiederbelebt [33]. Durch Berühren des iPadsTM (Apple Inc., USA) durch den Untersucher wurde die erste Zeit-

stoppfunktion aktiviert. Gleich nach dem Verschwinden wurden die Probanden dazu aufgefordert erneut zu blinzeln. Erschien das Nachbild wieder, wurde die Zeit ein zweites Mal gestoppt. Es wurde ein Abstand von 50 cm und eine Bildschirmhelligkeit von 50 % gewählt (Versuchsaufbau Abbildung 4). Daneben füllten die Probanden den PHQ-9, den HIT-6, einen Palinopsiefragebogen aus der Literatur [6], einen Habituationsfragebogen und einen Fragebogen zu Kopfschmerzcharakteristika, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen aus. Kontrollen füllten den PHQ-9, HIT-6, einen Palinopsiefragebogen aus der Literatur, einen Habituationsfragebogen und einen Fragebogen zu Kopfschmerztagen/Monat, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen aus. Der Augeninnendruck wurde mittels eines iCareTM Tonometers (iCare Finland OY, Finland) gemessen.

2.4.3 EXPERIMENT 3

In dem dritten Experiment wurde die Latenz des Nachbildes anhand eines schwarzen und eines roten Stimulus untersucht (Abbildung 4, 5). Es nahmen 10 Migränepatienten mit Aura (8 Frauen, 2 Männer (Verhältnis 4:1), Durchschnittsalter 29,5 Jahre \pm 2,74 Jahre) und 10 Kontrollen (Probanden ohne Kopfschmerz (<2 Tage pro Monat)), (8 Frauen, 2 Männer (Verhältnis 4:1), Durchschnittsalter 25,6 Jahre \pm 0,43 Jahre) teil. Der Stimulus war einmal ein roter Kreis, mit einem roten Kreuz in der Mitte, wobei das Rot eine Wellenlänge von 700 nm hatte (Abbildung 5). Das andere Mal wurde der gleiche Stimulus wie in Experiment 1 und Experiment 2 verwendet. Die Bestimmung der Latenzen erfolgte analog zu Experiment 2 durch zweimaliges Berühren des iPadsTM (AppleInc.,USA). Es erfolgten 10 aufeinanderfolgende Messungen des schwarzen und des roten Kreises. Zusätzlich wurde eine weitere Messung, in der jeweils anderen Farbe durchgeführt (Rot bei Messung der Habituation anhand eines schwarzen Kreises und Schwarz bei Messung der Habituation anhand eines roten Kreises). Der zweite Messversuch erfolgte in der anderen Farbe. Zwischen den Messungen erfolgte ein Pause von 120 Sekunden. Die Bildschirmhelligkeit betrug 50 % und der Abstand betrug 50 cm. Der Stimulus wurde für 30 Sekunden präsentiert, daraufhin erschien eine weiße Fläche mit einem roten oder schwarzen Kreuz in der Mitte. Die Reihenfolge der Messung Schwarz oder Rot wurde randomisiert festgestellt. Es erfolgten insgesamt zwei Messungen mit einem Mindestabstand von 24 h. Migränepatienten haben einen Fragebogen zu Kopfschmerzcharakteristika, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen beantwortet und Kontrollen erhielten einen Fragebogen zur Anzahl der Kopfschmerztagen pro Monat, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen.

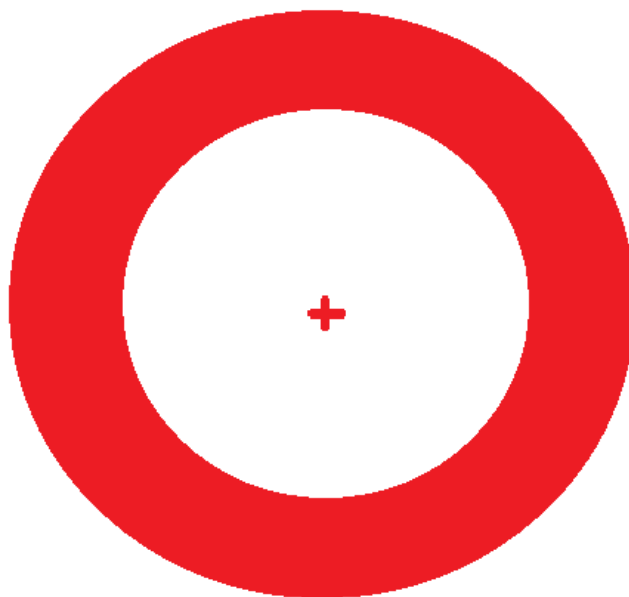


Abbildung 5: Stimulus Experiment 3

2.5 EIN - UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Alle Probanden mussten mindestens 18 Jahre alt sein und eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen. Die Teilnahme an dem Versuch war freiwillig. Dabei konnten die Probanden den Versuch jederzeit abbrechen oder ihr Einverständnis widerrufen, ohne dass ihnen nachteilige Auswirkungen auf ihre Behandlungen zuteil wurden. Die Kriterien für eine Migräne mit Aura oder eine Migräne ohne Aura wurden nach der Klassifikation der ICHD-III- β oder der ICHD-III erstellt. Kontrollen durften keine Migräne und keinen trigemino-autonomen Kopfschmerz aufweisen. Spannungskopfschmerz bei Kontrollen stellte kein Ausschlusskriterium dar.

2.6 AUSWAHL DER VERSUCHSTEILNEHMER

2.6.1 EXPERIMENT 1

Bei den Probanden handelte es sich um Studierende der Universität Rostock, die weder unter Migräne, noch unter Begleiterkrankungen litten. Der Versuchsaufbau ist Abbildung 4 zu entnehmen.

2.6.2 EXPERIMENT 2

Probanden wurden über die Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Klinik der Universität Rostock und unter Mitarbeitern und Studierende der Universitätsmedizin Rostock rekrutiert.

2.6.3 EXPERIMENT 3

Migränepatienten und Kontrollen wurden unter Studierende und Mitarbeitern der Universitätsmedizin Rostock rekrutiert.

2.7 FRAGEBÖGEN

2.7.1 PHQ-9

Der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) wurde zum Screening von selbstberichteter Depressivität verwendet. Er besitzt bei Migränepatienten eine hohe Reliabilität und Validität [78]. Der PHQ-9 besteht aus 9 Items. Diese Items erfassen Symptome einer Depression, welche innerhalb der letzten 14 Tage auftreten.

Der PHQ-9 erfasst folgende Symptome: Anhedonie, depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Müdigkeit, Änderungen im Essverhalten, Schuld/ Gefühl von Wertlosigkeit, Konzentrationsstörungen, Gefühl der Mattigkeit oder Rastlosigkeit, Gedanken lieber tot zu sein [78]. Jedes Item wird auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von 0 bis 3 bewertet. Dabei entspricht eine 0 nie, 1 entspricht an einigen Tagen, 2 entspricht an der Hälfte der Tage und 3 entspricht beinahe jeden Tag. Die 9 erhaltenen Werte werden zu einem Gesamtscore summiert, diesen wiederum kann man in sechs Kategorien unterteilen. Ein Score von <5 wird als unauffällig, ein Score von 5-10 als auffällig und ein Score von 10-14 als leichtgradige Depression, ein Score von 15-19 als mittelgradige Depression und ein Score von 20 bis 27 als schwergradige Depression gewertet.

2.7.2 HIT-6

Der Headache Impact Test 6 (HIT-6) ist ein Test zur Erfassung der Auswirkungen von Kopfschmerzen auf das Leben der Betroffenen. Er wird auch zum Screening und Monitoring der Behandlung von Kopfschmerzen eingesetzt. Der HIT-6 besteht aus sechs Items [96]. Die sechs Items erfassen, Schmerz, soziale Funktion, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychologischen Stress. Jedes Item wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet (6 = nie, 8 = manchmal, 10 = oft, 11 = Sehr oft, 13 = immer) [70]. Der Gesamtscore liegt im Bereich von 36 bis 78 Punkten, wobei ein höherer Score eine höhere Betroffenheit widerspiegelt (<50 = keine oder wenige Auswirkungen, 50-55 = Auswirkungen, 56-59 = wesentliche Auswirkungen, >59 = schwere Auswirkungen). Der HIT-6 kann bei episodischer und chronischer Migräne eingesetzt werden.

2.7.3 PALINOPSIEFRAGEBOGEN

Der Palinopsiefragebogen entsprach einer deutschen Übersetzung eines in einer italienischen Studie eingesetzten Fragebogens [6]. Der Palinopsiefragebogen besteht aus 17 Items. Beantwortet man Item 1 (Haben Sie jemals das Bild eines Objektes oder einer Szene erneut oder wieder gesehen nachdem Sie diese/s zuvor betrachtet haben?) mit Nein, ist der Fragebogen beendet, da sich die folgenden Fragen auf das vorherige Auftreten von Palinopsie beziehen. Wird die Frage bejaht, werden folgende Items erfasst: (siehe Tabelle 3)

Sind die Sinneswahrnehmungen wie zusammenhängende Szenen oder wie individuelle Objekte/Figuren?
Sehen Sie das ganze Objekt?
Kehren sich die Farben der Nachbilder um (d.h. wird aus einem schwarzen Gegenstand ein Weißer)?
Welche Farbe hat das Nachbild ? dieselbe Farbe/ schwarz-weiß/ es hat die Farbe gewechselt
Wie ist die Größe des Nachbildes? gleich groß/ kleiner/ größer
Wie lange dauerte dieses Phänomen an? Sekunden/Minuten
Wie oft treten diese Phänomene auf?
Sehen Sie dieses Phänomen vor sich oder aus ihrem Augenwinkel?
Haben Sie mehr als eine solche Wahrnehmung pro Tag? Nie/ Gelegentlich/ Öfter
Wie fühlen Sie sich während der Nachbilder? Neutral/ Wohl/ Unwohl
Wann tritt dieses Phänomen normalerweise auf? In Ruhe/ Bei Arbeit/ In Stresssituationen
Wird das Nachbild durch Photophobie/Phonophobie begleitet? (Lichtempfindlichkeit/ Geräuschempfindlichkeit)
Tritt das Nachbild mit überempfindlicher Schmerzempfindlichkeit auf? statisch/ dynamisch/ Wärme
Wie verschwindet das Nachbild? aus dem Augenwinkel zur Augenmitte/ von der Augenmitte zum Augenwinkel
Wenn Sie an Kopfschmerzen leiden
Leiden Sie an diesen Nachbildern bevor Sie Kopfschmerzen bekommen? Nie/ Manchmal/ Immer
Leiden Sie an diesen Nachbildern wenn die Kopfschmerzen vorbei sind? Nie/ Manchmal/ Immer
Leiden Sie an diesen Nachbildern unabhängig von Kopfschmerzen? Nie/ Manchmal/ Immer

Tabelle 3: Palinopsiefragebogen nach Belcastro [6]

2.7.4 KOPFSCHMERZFRAGEBOGEN

Die Diagnose jedes Patienten wurde durch einen Arzt des lokalen Kopfschmerzzentrums bestätigt oder gestellt. Begleitsymptome (Lichtempfindlichkeit, Lärmempfindlichkeit, Geruchsempfindlichkeit, eine laufende Nase, verstopfte Nase, tränendes Auge, herabhängendes Augenlid, weite Pupille, Nackenschmerzen, Lageabhängigkeit, Bewegungsdrang) des Kopfschmerzes, Begleiterkrankungen, Medikation, Tragen einer Brille, vorhandenes MRT des Kopfes und Kopfschmerzcharakteristika (Kopfschmerztagen pro Monat, Attacken pro Monat, Schmerzstärke, letzte Migräneattacke, Erkrankungsdauer, Art des Kopfschmerzes) wurden mithilfe eines standardisierten Fragebogens

erfasst. Kontrollen erhielten einen Fragebogen, welcher Kopfschmerztage pro Monat, erfolgtes MRT des Kopfes, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, Augenerkrankungen, Schmerzkrankungen und das Tragen einer Brille erfasst.

2.7.5 HABITUATIONSFRAGEBOGEN

Der Habituationsfragebogen besteht aus 40 Items und erfasst die Sensivität von einzelnen Items, die im Alltag auftreten(siehe Tabelle 4).

- 1) Mich stört gelegentlich das Flimmern des Fernsehapparates
 - 2) Ein tickender Wecker stört mich in der Nacht
 - 3) Es stört mich beim Schlafen, wenn in der Nacht
 - a) ein Licht gleichmäßig brennt b) ein Licht flackert
 - 4) Starke Gerüche (Zwiebeln, Knoblauch)
 - a) stören mich nur kurz b) stören mich länger (über Minuten)
 - 5) Das Prasseln des Regens ans Fensters a) stört mich generell b) stört mich beim Einschlafen
 - 6) Das dumpfe Bass-Wummern eines Lautsprechers meines Nachbars
 - a) stört mich generell b) stört mich beim Arbeiten c) stört mich beim Einschlafen
 - 7) Einen starken Blasendruck kann ich für eine bestimmte Zeit ausblenden
 - 8) Ein juckender Mückenstich stört mich, weil ich mich sofort kratzen muss
 - 9) Beim Baden in der Wanne steige ich eher in zu heißes Wasser ein
 - 10) Eine eintönige Aufgabe führt bei mir zu Langeweile
 - 11) Das Geräusch einer Küchenmaschine oder eines Staubsaugers stört mich
 - 12) Der Geruch von Zigaretten- oder Zigarrenrauch stört mich
 - 13) Der Geruch eines frisch mit Kuhmist gedüngten Feldes stört mich
 - a) kurzfristig b) länger (über Stunden)
 - 14) Mit Musik im Hintergrund kann ich besser am Schreibtisch arbeiten
 - 15) Verkehrslärm
 - a) stört mich generell b) stört mich beim Arbeiten c) stört mich beim Einschlafen
 - 16) Wenn ein Telefon klingelt gehe ich oft zuerst an den Apparat
 - 17) Gelegentlich geht mir eine Musik nicht mehr aus den Kopf
 - 18) Wenn ich mich ärgere, dauert es generell lange, bis ich nicht mehr böse bin
 - 19) Manchmal kann ich Parfum-Geruch nicht ausstehen
 - 20) Gelegentlich bin ich so empfindlich, dass meine Haare beim Kämmen schmerzen
 - 21) Wenn Geschirr unsauber ist, muss ich es sofort reinigen
 - 22) Wenn es gewittert, werde ich aufgeregt
 - 23) Bei Reisen mit einem Schiff oder im Bus wird mir leicht übel
 - 24) Helles Sonnenlicht stört mich
 - 25) Wenn mir Musik gefällt, drehe ich den Lautstärkereglern auf
 - 26) Trotz einer Wasserblase an der Ferse kann ich manchmal noch weiterwandern
 - 27) Ein ständiger Summton (z.B. Kühlschrank oder Heizung) stört mich
 - a) beim Schlafen b) beim Arbeiten c) beim Entspannen
 - 28) Zugluft z.B. im Konzertsaal oder im Kino stört mich
 - 29) Ich bin sehr kitzelig
 - 30) Ich erschrecke oft
-
-

Tabelle 4: Items des Habituationsfragebogen

Jedes Item wird auf einer 6-Punkte-Likert Skala bewertet (0 = trifft nicht zu, 5 = trifft voll zu, sonst keine Angaben). 4 Items haben eine negative Polarität. Die Items 2 (ein tickender Wecker stört mich in der Nacht), 3 b (es stört mich beim Schlafen, wenn in der Nacht ein Licht flackert), 6 c (das dumpfe Bass-Wummern eines Lautsprechers meines Nachbarn stört mich

beim Einschlafen), 15 a (Verkehrslärm stört mich generell) und 27 c (ein ständiger Summton (z.B. Kühlschrank oder Heizung) stört mich beim Entspannen) zielen auf die Habituation ab. Hierbei spricht ein hoher Summenscore für eine Dishabituation und niedrigere Werte für eine Habituation [95].

2.8 GERÄTE

2.8.1 IPAD PRO™

Die Diagonale des iPads™ (Apple Inc., USA) beträgt 12,9 Zoll (32,77 cm). Die Werte ergeben sich, wenn man das iPad™ (Apple INC., USA) als Standardrechteck mit einem 90 ° Winkel betrachtet. In Realität sind die Ecken abgerundet, somit ist die tatsächliche Diagonale kleiner. Die Auflösung beträgt 2732 x 2048 Pixel bei 264 ppi. Die Beleuchtung erfolgt mittels LED-Hintergrundbeleuchtung. Der Reflexionsgrad beträgt 1,8 Grad, wobei eine Antireflexbeschichtung vorhanden ist. Durch Verwendung eines IPS-Panels ist diese Versuchsaufbau stabil gegen möglichen Abweichungen des Blickwinkels. Die Leuchtdichte beträgt 600 Nits (= 600 Candela/m²) [3]. Die Leuchtdichte ist definiert durch einen Lichtstrom, der eine bestimmte Fläche durchtritt und bestimmt somit, mit welcher Flächenhelligkeit das Auge die Fläche wahrnimmt [54]. Die Flächenhelligkeit kann als die von einer Flächeneinheit senkrecht abgestrahlte Lichtfläche betrachtet werden. Da das iPad Pro™ (Apple INC., USA) ein diffuser Strahler ist, handelt es sich somit um ein Lambertscher Strahler. Dieses bedeutet, dass das Lambertsche Gesetz in Kraft tritt, wonach die Strahlenintensität des iPads™ (Apple INC., USA) an jedem Punkt gleich hell erscheint. Es existiert allerdings kein Material, welches das Lambertsche Gesetz komplett erfüllt.

2.8.2 I-CARE IC TONOMETER™

Der Augeninnendruck der Probanden wurde mit Hilfe eines i-Care ic100 Tonometers™ (icare Finland OY, Finnland) gemessen. Die Messung des Augeninnendrucks erfolgt über die Kontaktzeit des Messgebers mit der Kornea. Diese Messung des Augeninnendrucks erfolgt mehrmals. Dabei wird über die „Rebound“-Technologie ein leichtes Gewicht auf die Hornhaut gegeben. Über ein durch Induktion funktionierendes Spulensystem werden Bewegungsparameter gemessen. Eine Software analysiert die Berührungszeit der Probe mit der Kornea. Je höher der intraokuläre Druck ist, desto kürzer ist die Kontaktzeit der Probe mit der Kornea. Die Messung des Augeninnendrucks mit einem i-Care™ (icare Finland OY, Finnland) Tonometer liefert ähnlich sensitive Werte wie die Messung des Augeninnendrucks per Applanationstonometrie nach Goldmann, Tonopen XL und noncontact Tonometer [60]. Die Normwerte für den Augeninnendruck liegen zwischen 10 und 21 mmHg.

2.9 STATISTISCHE ANALYSE

Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Statistiken, wie z.B. Median, Mittelwert, Prozentzahl und der Standardfehler des Mittelwerts verwendet. Dabei wurden Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Brillenträger und Kopfschmerzcharakteristika wie z.B. Erkrankungsdauer und Medikation dargestellt. Eine einfaktorische Varianzanalyse wurde bei Voraussetzung der Annahme einer Normalverteilung für Gruppenunterschiede der Latenz der Nachbilder, des PHQ-9-Scores und des HIT-6-Scores eingesetzt. Zum Vergleich zwischen mehreren Gruppen

in Experiment 1 und 2 wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Für Experiment 3 wurde eine vierfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Zur Korrelation von Items mit der ersten Latenz in Experiment 2 wurde die Pearson-Korrelation bei metrische skalierten Daten und der Mann-Whitney-U für ordinal skalierte Daten eingesetzt. Als signifikant wurden eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ für alle statistischen Test gesehen. Die Tests erfolgten in IBM SPSS StatisticsTM (IBM, USA), sowie in RStudioTM (RStudio, USA).

3 ERGEBNISSE

Nachfolgend finden sich die Nachbildlatenzen, Korrelationen und Ergebnisse der Signifikanztests aus den Experimenten eins bis drei. In Experiment 1 erfolgte die Messung der Nachbilder an Probanden ohne bekannten Kopfschmerz (<2 Kopfschmerztage pro Monat). Die Messung variierte in Abstand, Bildschirmhelligkeit und Umgebungshelligkeit.

In Experiment 2 erfolgte die Messung anhand von zwei Messpunkten. Die Messung der ersten Latenz erfolgte direkt nach dem Verschwinden des kontrastreichen Stimulus bis zum Verschwinden des Nachbildes. Daraufhin blinzelten die Probanden und belebten das Nachbild wieder. Die Messung der zweiten Latenz erfolgte nach dem Wiederauftreten des Nachbildes bis zu dessen Verschwinden.

In Experiment 3 erfolgte die Messung des Nachbildes anhand eines schwarzen und eines roten Kreises. Die Messung erfolgte serielle mit 10 Messungen mit einer Pause von jeweils 120 Sekunden.

3.1 EXPERIMENT 1

In Experiment 1 wurden die Dauer der Nachbilder an Probanden ohne selbstberichtete Kopfschmerzen (<2 Kopfschmerztage pro Monat, $n = 20$) ermittelt. Hierbei wurde der Einfluss von Bildschirmhelligkeit, Umgebungshelligkeit und Abstand zum Bildschirm untersucht. Die daraus resultierenden Nachbildlatenzen sind Tabelle 5 und Abbildung 6 zu entnehmen.

	Abstand in cm	Nachbilddauer in Sekunden
Licht an, 100 % Helligkeit	50	$7,7 \pm 0,7$
	40	$7,7 \pm 0,8$
	30	$7,6 \pm 0,9$
Licht an, 50 % Helligkeit	50	$7,8 \pm 0,6$
	40	$8,2 \pm 1,0$
	30	$7,2 \pm 0,8$
Licht an, 0 % Helligkeit	50	$7,8 \pm 0,9$
	40	$7,2 \pm 0,8$
	30	$6,6 \pm 0,7$
Licht aus, 100 % Helligkeit	50	$7,5 \pm 0,7$
	40	$6,8 \pm 0,5$
	30	$6,0 \pm 0,5$
Licht aus, 50 % Helligkeit	50	$8,5 \pm 0,8$
	40	$6,9 \pm 0,6$
	30	$6,8 \pm 0,8$
Licht aus, 0 % Helligkeit	50	$8,5 \pm 0,9$
	40	$7,8 \pm 0,9$
	30	$6,1 \pm 0,6$

Tabelle 5: Nachbildlatenzen in Sekunden in Abhängigkeit von Umgebungshelligkeit, Bildschirmhelligkeit in % und Abstand von Kinn zum iPadTM in cm.

Der Levene-Test basierend auf dem Median auf Varianzhomogenität des Medians zeigte keinen Hinweis auf inhomogene Varianzen ($p = 0,545$). Somit ist von einer Varianzhomogenität auszugehen. In einer univariaten Varianzanalyse ergab sich kein signifikanter Einfluss von Abstand ($p = 0,378$), Bildschirmhelligkeit ($p = 0,751$) und Umgebungslicht ($p = 0,679$) auf die Nachbildlatenzen. Berücksichtigt man die Umgebungshelligkeit und den Abstand gemeinsam in einer Varianzanalyse ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Einflüsse ($p = 0,252$), sowie für den gemeinsamen Einfluss von Bildschirmhelligkeit und Abstand ($p = 0,291$) und den gemeinsamen Einfluss von Bildschirmhelligkeit und Umgebungshelligkeit ($p = 0,291$). Berücksichtigt man alle drei Faktoren (Abstand, Umgebungshelligkeit und Bildschirmhelligkeit) gemeinsam, dann ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss ($p = 0,534$).

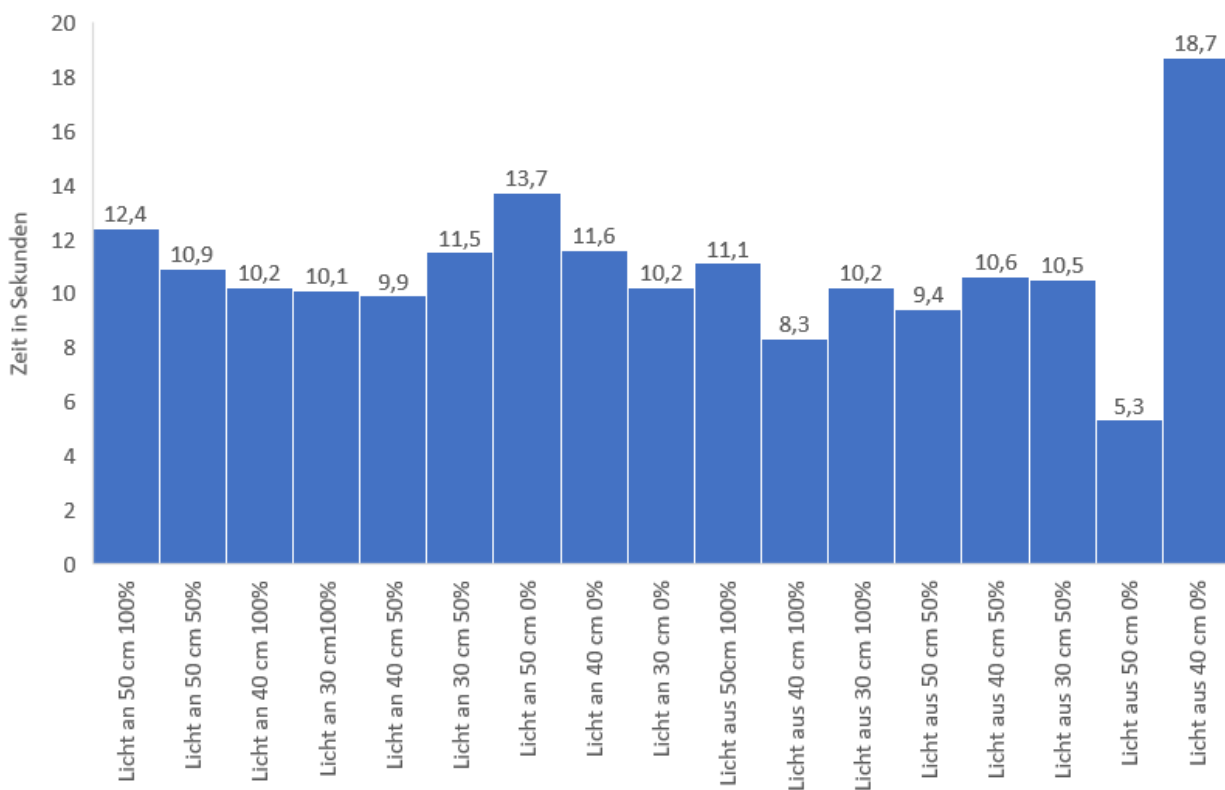


Abbildung 6: Nachbildlatenzen Experiment 1, Nachbild-Dauer in Sekunden, Abstand in cm, Umgebungshelligkeit (Licht an/Licht aus), Bildschirmhelligkeit in %

3.2 EXPERIMENT 2

In Experiment 2 erfolgte die Messung der Nachbildlatenzen in den Gruppen Migräne mit Aura ($n = 40$), Migräne ohne Aura ($n = 53$) und Kontrollen ohne bekannte Kopfschmerzen ($n = 81$). Die Messung der Latenzen erfolgte anhand von zwei Messpunkten. Es wurden verschiedene Fragebögen angewandt zur Erfassung einer selbstberichteten Depressivität, der Habituation, einer bereits erlebte Palinopsie und zu Kopfschmerzcharakteristika.

3.2.1 KOPFSCHMERZCHARAKTERISTIKA

Nachfolgend finden sich die Kopfschmerzcharakteristika, welche durch einen Fragebogen erhoben wurden (Tabelle 6) und die Korrelation mit der ersten und zweiten Nachbildlatenz (siehe Tabelle 7 und 8). Alle Probanden wurden von einem Arzt des lokalen Kopfschmerzzentrums untersucht und diagnostiziert.

	Migräne ohne Aura	Migräne mit Aura	Kontrollen
Erkrankungs- dauer (Jahre)	25,2 a \pm 2,99 a	21,3 a \pm 1,86 a	
Attacken- dauer (Stunden)	33,8 h \pm 3,86 h	30,2 h \pm 4,53 h	
Dauer der Aura (Stunden)		1,02 \pm 0,24 h	
NRS	7,2 \pm 0,35	6,9 \pm 0,35	
Kopfschmerz- tage pro Monat	12,43 d \pm 1,6 d	10,9 d \pm 1,1 d	2 \pm 0,4 d ¹
Kopfschmerzen am Untersuchungstag	43,4 %	41,5 %	0 %
NRS am Untersuchungstag bei vorhande- nen Kopfschmerzen	4,4 \pm 0,73	3,9 \pm 0,4	
Tage seit der letzten Attacke	11,8 d \pm 7,45 d	11,9 d \pm 3,89 d	

Tabelle 6: Kopfschmerzcharakteristika bei Migränepatienten a=Jahre, d=Tage, h= Stunden, NRS = numerische Analogskala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz);

¹ wurden von einem Arzt des lokalen Kopfschmerzzentrum untersucht. Der Kopfschmerz wurde als gelegentlicher nicht-migränöser Kopfschmerz gewertet.

	Migräne mit Aura	Migräne ohne Aura	Migräne gesamt	Alle Probanden
Kopfschmerz- tage pro Monat	r=0,005 p= 0,976	r=0,057 p=0,541	r=0,038 p=0,725	r=0,085 p=0,875
Kopfschmerzen am Untersuchungs- tag	r=0,023 p=0,885	r=0,055 p=0,507	r=0,014 p=0,896	r=0,014 p=0,896
NRS ¹ am Untersuchungstag bei vorhandenen Kopfschmerzen	r=0,242 p=0,385	r=0,069 p=0,750	r=0,080 p=0,725	r=0,086 p=0,632
Tage seit der letz- ten Attacke	r=0,133 p=0,461	r=0,109 p=0,476	r=0,008 p=0,389	r=0,008 p=0,389

Tabelle 7: Pearson-Korrelation der ersten Nachbildlatenz p=Signifikanz, r=Pearson-Korrelation, ¹NRS = numerische Analogskala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz)

	Migräne mit Aura	Migräne ohne Aura	Migräne gesamt	Alle Probanden
Kopfschmerztag pro Monat	r=0,055 p= 0,769	r=0,027 p=0,875	r=0,040 p=0,749	r=0,062 p=0,460
Kopfschmerzen am Untersuchungstag	r=0,202 p=0,276	r=0,086 p=0,624	r=0,014 p=0,896	r=0,081 p=0,517
NRS ¹ am Untersuchungstag bei vorhandenen Kopfschmerzen	r=0,081 p=0,385	r=0,084 p=0,740	r=0,080 p=0,632	r=0,055 p=0,798
Tage seit der letzten Attacke	r=0,046 p=0,523	r=0,051 p=0,775	r=0,045 p=0,375	r=0,045 p=0,731

Tabelle 8: Pearson-Korrelation der zweiten Nachbildlatenz p=Signifikanz, r=Pearson-Korrelation, ¹NRS = numerische Analogskala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz)

3.2.2 NACHBILDLATENZEN

Migränepatienten mit Aura hatten eine signifikant längere Nachbild-Dauer als Migränepatienten ohne Aura und Kontrollen. Die erste Latenz betrug bei Migränepatienten mit Aura durchschnittlich $12,59 \text{ s} \pm 2,59 \text{ s}$ und bei Migränepatienten ohne Aura $7,7 \text{ s} \pm 1,63 \text{ s}$ und bei den Kontrollen $5,8 \text{ s} \pm 0,33 \text{ s}$. Der Levene-Test für Varianzhomogenität wies auf heterogene Varianzen hin ($p = 0,000$). Es ist von einer Varianzheterogenität auszugehen, weshalb eine Brown-Forsythe-Anova angewendet wurde. Diese ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,022$). In einer post-hoc-Analyse mittels Games-Howell ergab sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen bei Migränepatienten mit Aura und Kontrollen ($p = 0,035$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Migränepatienten ohne Aura und Migränepatienten mit Aura ($p = 0,251$), sowie zwischen Migränepatienten ohne Aura und Kontrollen ($p = 0,506$). Die zweite Latenz betrug durchschnittlich $5,2 \text{ s} \pm 0,95 \text{ s}$ bei Migränepatienten mit Aura, $2,6 \text{ s} \pm 0,59 \text{ s}$ bei Migränepatienten ohne Aura und $2,8 \text{ s} \pm 0,29 \text{ s}$ bei den Kontrollen (siehe Abbildung 7). Der Levene-Test, basierend auf dem Mittelwert, weist auf eine Varianzhomogenität hin ($p = 0,097$). In einer univariaten Varianzanalyse ergab sich auch hier zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$). Für die Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der LSD-post-hoc-Test durchgeführt. Es ergaben sich zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede, zwischen Migränepatienten mit Aura und Migränepatienten ohne Aura ($p = 0,004$), zwischen Migränepatienten mit Aura und den Kontrollen ($p = 0,002$). Zwischen Migränepatienten ohne Aura und den Kontrollen war auch hier kein signifikanter Unterschied vorhanden ($p = 0,800$).

Einige Probanden haben das Erscheinen des Nachbildes nicht wahrgenommen. Dies gilt auch nach dem Blinzeln (Wiederbeleben des Nachbildes). Das erste Nachbild hatten 16,7% der Migränepatienten mit Aura, 18,9% der Migränepatienten ohne Aura und 8,6% der Kontrollen nicht wahrgenommen. Das zweite Nachbild (wiederbelebte Nachbild) hatten 23,3% der Migränepatienten mit Aura, 37,7% der Migränepatienten ohne Aura und 39,5% der Kontrollen nicht wahrgenommen. Es erfolgte ein Ausschluss der Probanden mit einer Latenz von 0 Sekunden. Es ergab sich nun eine Stichprobe von 35 Migränepatienten mit Aura (30 Frauen, 5 Männer, Durchschnittsalter $36,6 \text{ Jahre} \pm 2,04 \text{ Jahre}$), 42 Migränepatienten ohne Aura (35 Frauen, 8 Männer, Durchschnittsalter

42,8 Jahre \pm 1,87 Jahre) und 83 Kontrollen (67 Frauen, 16 Männer, Durchschnittsalter 38,7 Jahre \pm 1,45 Jahre). Für die erste Latenz ergibt sich eine Varianzheterogenität (Levene-Test basierend auf dem Mittelwert mit einer Signifikanz von $p = 0,000$). Es erfolgte die Durchführung einer Welch-Anova, diese ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,009$). Bei der Post-Hoc-Analyse mittels Games-Howell-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Migränepatienten mit Aura und Kontrollen ($p = 0,020$). Es ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Migränepatienten ohne Aura und Migränepatienten mit Aura ($p = 0,327$), sowie zwischen Migränepatienten ohne Aura und Kontrollen ($p = 0,244$). Die Korrelationen der Nachbildlatenzen sind Tabelle 9 zu entnehmen.

	Migräne mit Aura	Migräne ohne Aura	Kontrollen
Alter	$p = 0,88$; $r = 0,320$	$p = 0,51$; $r = 0,272$	$p = 0,233$; $r = 0,135$
HIT-6	$p = 0,869$	$p = 0,945$	$p = 0,585$
PHQ-9	$p = 0,687$	$p = 0,957$	$p = 0,962$
Habituationsfragebogen	$p = 0,252$	$p = 0,990$	$p = 0,227$
Tage seit letzter Attacke	$p = 0,708$	$p = 0,470$	
Stärke auf der NRS	$p = 0,435$	$p = 0,606$	
durchschnittliche Attackendauer	$p = 0,644$	$p = 0,737$	
Kopfschmerztage pro Monat	$p = 0,363$	$p = 0,967$	
Erkrankungsjahre	$p = 0,588$	$p = 0,929$	
Dauer der Aura	$p = 0,242$		

Tabelle 9: Korrelation der Nachbildlatenzen, p=Signifikanz, r=Pearson- Korrelation

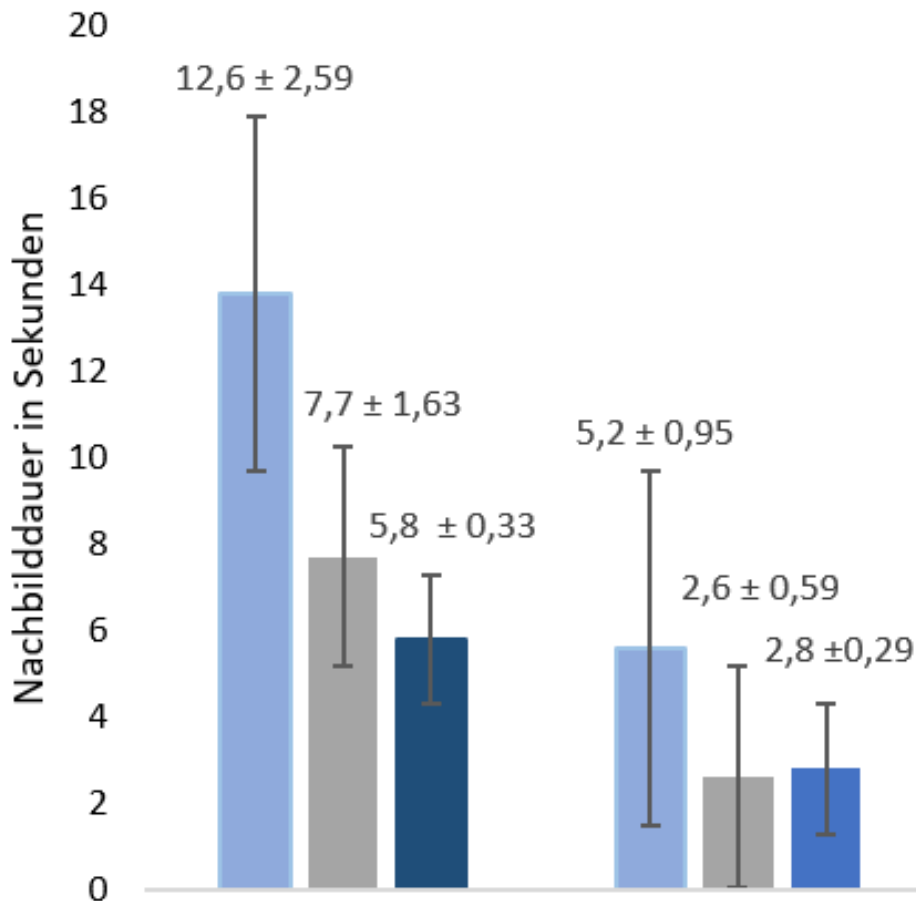


Abbildung 7: Nachbilddauern in den Gruppen Migräne mit Aura (hellblau), Migräne ohne Aura (grau) und Gesunde (dunkelblau); Experiment 2

3.2.3 PHQ-9

Im PHQ-9 hatten Migränepatienten mit Aura einen durchschnittlichen Wert von $9,4 \pm 1,21$ und Migränepatienten ohne Aura einen durchschnittlichen Score von $7,2 \pm 0,68$. Kontrollen hatten einen Score von $3,8 \pm 0,37$. 61,4 % der Migränepatienten hatten nach dem PHQ-9 depressive Symptome (6 % der Migränepatienten hatten schwere depressive Symptome (4 Migräne mit Aura, 1 Migräne ohne Aura), 7 % hatten mittelschwere depressive Symptome (3 Migräne mit Aura, 3 Migräne ohne Aura), 12 % hatten leichtgradige depressive Symptome (5 Migräne mit Aura, 5 Migräne ohne Aura), 24 % hatten depressive Symptome, die keine Behandlung benötigen). Zwei der Kontrollen hatten nach dem PHQ-9 leichte depressive Symptome.

	Migräne ohne Aura	Kontrollen
Migräne mit Aura	p=0,129	p=0,000
Migräne mit Aura	T=1,545	T=4,377
	Migräne mit Aura	Kontrollen
Migräne ohne Aura	p=0,129	p= 0,000
Migräne ohne Aura	T=1,545	T=-4,374

Tabelle 10: t-Test des PHQ-9, p= Signifikanz, T=T-Wert

3.2.4 HIT-6

Im HIT-6 hatten Migränepatienten mit Aura einen durchschnittlichen Score von $64,2 \pm 1,13$ und Migränepatienten ohne Aura einen durchschnittlichen Score von $61,1 \pm 0,88$, Kontrollen erreichten einen durchschnittlichen Score von $43,2 \pm 1,23$.

	Migräne ohne Aura	Kontrollen
Migräne mit Aura	p=0,038	p=0,000
Migräne mit Aura	T=2,711	T=11,037
	Migräne mit Aura	Kontrollen
Migräne ohne Aura	p=0,038	p=0,000
Migräne ohne Aura	T=2,711	T=-12,031

Tabelle 11: t-Test des HIT-6, p=Signifikanz

3.2.5 PALINOPSIEFRAGEBOGEN

Der Palinopsiefragebogen stammt aus der Studie zu Palinopsie von Belcastro et. al [6]. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen bei folgenden Items: Palinopsietage pro Monat ($p = 0,006$), die Größe der Palinopsie ($p = 0,000$) und das Auftreten von Kopfschmerzen nach der Palinopsie ($p = 0,008$)(Tabelle 12).

Item	Migräne mit Aura	Migräne ohne Aura	Kontrollen	df	p
Palinopsie ¹	26,7 %	20,8 %	11,1 %	2	p=0,025
zusammenhängende Szene ¹	13,3 %	6,8 %	6,7%	2	p=0,624
ganzes Objekt ¹	33,3 %	28,3 %	13,6 %	4	p=0,371
Farbumkehr ¹	62 %	48 %	58 %	2	p=0,535
Palinopsiedauer in Sekunden ²	23,4 ± 9,6	5,2 ± 0,9	8,6 ± 2,7	2	p=0,111
Palinopsietage pro Monat ²	5,5 ± 1,2	4,2 ± 1,8	1,4 ± 0,2	2	p=0,006
gleiche Größe ¹	23,3 %	34,0 %	24,7 %	2	p=0,000
vor dem Probanden ¹	50,0 %	28,3 %	19,8 %	4	p=0,728
mehrmaliges Auftreten pro Tag ¹	23,3 %	24,5 %	8,6 %	2	p=0,109
Häufung bei Stress ¹	23,3 %	25,1 %	9,9 %	4	p=0,665
begleitende Photophobie ¹	26,7 %	3,8 %	2,5 %	2	p=0,044
begleitende Phonophobie ¹	23,3 %	3,8 %	2,5 %	2	p=0,041
Allodynie ¹	23,3 %	9,4 %	2,5 %	2	p=0,020
Palinopsie verschwindet über den Augenwinkel ¹	45,3 %	22,6 %	9,9 %	4	p=0,311
Unwohlsein während Palinopsie ¹	23,3 %	5,7 %	2,5 %	2	p= 0,075
Kopfschmerzen vor Palinopsie ¹	60 %	5 %	0 %	4	p=0,139
Kopfschmerzen nach Palinopsie ¹	80 %	52 %	29%	2	p=0,008
Auftreten unabhängig von Kopfschmerzen ¹	50,0 %	35,8 %	13,6 %	2	p=0,285

Tabelle 12: Ergebnisse des Palinopsiefragebogens aus Belcastro et al. [6]

¹ Chi-2-Test, ² Welch-Anova bei Varianzheterogenität

3.2.6 HABITUATIONSFRAGEBOGEN

Im Habituationsfragebogen hatten Migränepatienten mit Aura einen Score von $108,9 \pm 5,9$, Migränepatienten ohne Aura $99,5 \pm 3,78$ und Kontrollen $82,2 \pm 3,59$. Zwischen den Kontrollen und Migräne mit Aura ergibt sich bei einem Vergleich der Mittelwerte mittels eines t-Tests ein signifikanter Unterschied des Scores ($p = 0,000$). Ebenso ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Migräne ohne Aura ($p = 0,001$). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura ($p = 0,183$). Schaut man den Score der 5 Items an, welche für eine Habituation sensitiv sind, ergibt sich für Migräne mit Aura ein Score von $17,1 \pm 1,7$, für Migräne ohne Aura ein Score von $16,25 \pm 2,4$ und für Kontrollen ein Score von $6,45 \pm 0,03$. Hierbei ergibt sich bei der Analyse der Mittelwerte anhand eines t-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen Migräne mit Aura und Kontrollen ($p = 0,002$). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Migräne ohne Aura und Kontrollen ($p = 0,027$) und zwischen Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura ($p = 0,398$). Der Gesamtscore des Habituationsfragebogens korreliert mit den Kopfschmerztagen pro Monat, aber nicht mit den anderen Kopfschmerzcharakteristika und den Nachbildlatenzen. Der 5-Item-Score korreliert nicht mit den Nachbildlatenzen und den Kopfschmerzcharakteristika (Tabelle 13).

	Habituationsfragebogen gesamt	5-Item-Score
1. Latenz	$r = 0,140$ $p = 0,108$	$r = 0,061$ $p = 0,486$
2.Latenz	$r = 0,157$ $p = 0,099$	$r = 0,168$ $p = 0,075$
Dauer durchschnittlich	$r = 0,184$ $p = 0,122$	$r = 0,310$ $p = 0,797$
Kopfschmerztag pro Monat*	$r = 0,277$ $p = 0,001$	$r = 0,170$ $p = 0,530$
Attacken pro Monat	$r = 0,140$ $p = 0,241$	$r = 0,053$ $p = 0,657$
Jahre Kopfschmerz	$r = 0,194$ $p = 0,274$	$r = 0,012$ $p = 0,524$
Stärke durchschnittlich	$r = 0,112$ $p = 0,341$	$r = 0,039$ $p = 0,737$

Tabelle 13: Korrelation des Habituationsfragebogens, r =Pearson-Korrelation, p =Signifikanz

3.2.7 AUGENERKRANKUNGEN

Der Anteil der Brillenträger, an einer Augenerkrankung (Glaukom, Katarakt, Einäugigkeit, Astigmatismus) leidenden Probanden und der durchschnittliche Augeninnendruck ist Tabelle 14 zu entnehmen. Migränepatienten hatten keine erhöhten oder erniedrigten Werte. Bei einem Probanden mit Migräne ohne Aura wurden erhöhte Werte von 25 mmHg für das rechte Auge und 27 mmHg für das linke Auge festgestellt. Dem Patient wurde empfohlen einen Augenarzt aufzusuchen und wurde aus der Studie ausgeschlossen.

3. ERGEBNISSE

Item	Migräne mit Aura	Migräne ohne Aura	Kontrollen
Brille/ Kontaktlinse	55,0 %	68,0 %	74,0 %
Augen- erkrankung	6,9 %	18,0 %	6,7 %
Augeninnen- druck rechts	11,7 mmHg \pm 0,99 mmHg	12,0 mmHg \pm 1,09 mmHg	10,0 mmHg \pm 1,0 mmHg
Augeninnen- druck links	11,7 mmHg \pm 0,91 mmHg	12,7 mmHg \pm 1,4 mmHg	8,5 mmHg \pm 2,5 mmHg

Tabelle 14: Augenerkrankungen, Anteil der Brillenträger und Augeninnendruck in mmHg

3.2.8 MEDIKATION

Nachfolgend findet sich die eingenommene Medikation der Patienten. 44% der Migränepatienten mit Aura und 36 % der Migränepatienten ohne Aura (Antidepressiva, Antiepileptika, β -Blocker). 6 % der Kontrollen nahmen β -Blocker ein, dies wurde in den Berechnungen als Prophylaxe gewertet. In der Tabelle 15 finden sich die Angaben der eingenommenen Kopfschmerzprophylaxe, sowie der Akutmedikation.

Medikation	Migräne mit Aura	Migräne ohne Aura	Kontrollen
Kopfschmerzprophylaxe	44 %	36 %	0 %
Antidepressivum	33 %	15 %	0 %
Antiepileptikum	6,6 %	13 %	0 %
β -Blocker	6,6 %	20 %	6 %
Akutmedikation			
Aspirin	0 %	11 %	2,6 %
Ibuprofen	20 %	41 %	15,6 %
Triptan	30 %	33 %	0 %
Paracetamol	6,6 %	5,6 %	0 %
Metoclopramid	6,6 %	7,5 %	0 %
Novaminsulfon	6,6 %	5,6 %	0 %
Naproxen	10 %	0 %	0 %

Tabelle 15: Eingenommene Medikation in %

3.2.9 BEGLEITERKRANKUNGEN

Keiner der Migränepatienten mit Aura, sowie keiner der Migränepatienten ohne Aura und 6,2% der Kontrollen gaben an, unter einer weiteren Schmerzerkrankung (schmerzhafte Beschwerden der Halswirbelsäule, Rheuma, Impingement-Syndrom, schmerzhafte Erkrankung des Kniegelenks) zu leiden. Die Einnahme von Drogen wurde von allen Probanden verneint.

3.2.10 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Es wurden 40 Migränepatienten mit Aura (34 Frauen, 6 Männer (Verhältnis 5,6:1), Durchschnittsalter 37,9 Jahre \pm 1,85 Jahre), 53 Migränepatienten ohne Aura (43 Frauen, 10 Männer (Verhältnis 4,3:1), Durchschnittsalter 45,8 Jahre \pm 1,94 Jahre) und 82 Kontrollen (66 Frauen, 15 Männer (Verhältnis 4,4:1), Durchschnittsalter 40,6 Jahre \pm 1,46 Jahre) untersucht.

	n	Durchschnittsalter (Jahre)	Standardfehler des Mittelwertes (Jahre)
Migräne mit Aura	n=40	37,9 a	1,85 a
Migräne ohne Aura	n=53	45,8 a	1,94 a
Kontrollen	n=82 a	40,6 a	1,46 a

Tabelle 16: Patientencharakteristika Experiment 2, a=Jahre

3.3 EXPERIMENT 3

In Experiment 3 wurden die Nachbildlatenzen zwischen Migräne mit Aura ($n = 10$) und Kontrollen ($n = 10$) untersucht. Der Stimulus wurde in den Farben Rot und Schwarz präsentiert. Es erfolgten 10 Messwiederholungen.

3.3.1 NACHBILDLATENZEN

Die Nachbildlatenzen lassen sich der Tabelle 17 und der Abbildung 8 entnehmen. Im Datensatz finden sich keine Ausreißer.

	Migräne mit Aura	Kontrollen	Signifikanz	T-Wert
schwarzer Kreis				
erste Latenz (s)	8,4 s ± 1,23 s	4,8 s ± 0,40 s	p=0,017	-2,81
zweite Latenz (s)	3,7 s ± 0,49 s	1,9 s ± 0,47 s	p=0,021	-2,53
roter Kreis				
erste Latenz (s)	8,9 s ± 1,20 s	5,6 s ± 0,51 s	p=0,030	-2,36
zweite Latenz (s)	5,2 s ± 0,63 s	3,6 s ± 0,59 s	p=0,075	-1,89
roter Kreis, erste Latenz				
Messung 1 (s)	8,8 s ± 1,29 s	6,2 s ± 1,06 s	p= 0,166	-1,47
Messung 2 (s)	8,7 s ± 1,63 s	5,2 s ± 1,08 s	p=0,101	-1,83
Messung 3 (s)	8,2 s ± 1,30 s	4,9 s ± 0,53 s	p=0,035	-2,17
Messung 4 (s)	7,1 s ± 1,23 s	5,0 s ± 0,82 s	p=0,180	-1,48
Messung 5 (s)	6,9 s ± 1,19 s	4,9 s ± 0,44 s	p=0,137	-1,53
Messung 6 (s)	7,5 s ± 1,17 s	5,1 s ± 0,72 s	p=0,093	-1,93
Messung 7 (s)	7,0 s ± 1,28 s	4,5 s ± 0,43 s	p=0,091	-1,69
Messung 8 (s)	4,8 s ± 1,53 s	4,5 s ± 0,48 s	p=0,056	-1,72
Messung 9 (s)	7,7 s ± 1,37 s	4,5 s ± 0,60 s	p=0,054	-1,87
Messung 10 (s)	7,6 s ± 1,21 s	4,1 s ± 0,67 s	p=0,023	-2,19
schwarzer Kreis, erste Latenz				
Messung 1 (s)	7,9 s ± 1,44 s	5,1 s ± 0,23 s	p=0,087	-11,9
Messung 2(s)	8,1 s ± 1,31 s	4,3 s ± 0,36 s	p=0,019	-2,78
Messung 3 (s)	8,3 s ± 1,60 s	4,3 s ± 0,35 s	p=0,037	-2,42
Messung 4 (s)	8,6 s ± 1,50 s	4,3 s ± 0,16 s	p=0,018	-2,88
Messung 5 (s)	7,4 s ± 1,45 s	3,9 s ± 0,56 s	p=0,044	-2,26
Messung 6 (s)	8,1 s ± 1,38 s	4,3 s ± 0,32 s	p=0,023	-2,65
Messung 7 (s)	7,8 s ± 1,19 s	4,3 s ± 0,17 s	p=0,017	-2,89
Messung 8 (s)	8,4 s ± 1,29 s	4,1 s ± 0,97 s	p=0,009	-3,23
Messung 9 (s)	8,6 s ± 1,61 s	4,5 s ± 0,30 s	p=0,033	-2,49
Messung 10 (s)	7,4 s ± 1,00 s	4,2 s ± 0,31 s	p=0,012	-3,03
roter Kreis, zweite Latenz				
Messung 1 (s)	5,2 s ± 0,47 s	2,2 s ± 0,73 s	p=0,003	-3,22
Messung 2 (s)	4,2 s ± 0,59 s	2,0 s ± 0,45 s	p=0,008	-2,70
Messung 3 (s)	4,7 s ± 0,75 s	3,4 s ± 0,82 s	p=0,262	-1,04

3. ERGEBNISSE

Messung 4 (s)	4,6 s ± 0,71 s	2,6 s ± 0,64 s	p=0,045	-2,09
Messung 5 (s)	4,3 s ± 0,46 s	2,8 s ± 0,57 s	p=0,053	-1,82
Messung 6 (s)	5,0 s ± 0,48 s	2,5 s ± 0,50 s	p=0,002	-3,4
Messung 7 (s)	5,1 s ± 0,48 s	3,6 s ± 0,85 s	p=0,151	-1,37
Messung 8 (s)	3,9 s ± 0,56 s	2,3 s ± 0,48 s	p=0,045	-1,9
Messung 9 (s)	4,0 s ± 0,57 s	2,8 s ± 0,86 s	p=0,228	-1,17
Messung 10 (s)	4,4 s ± 0,67 s	2,0 s ± 0,55 s	p=0,013	-2,56
schwarzer Kreis, zweite Latenz				
Messung 1 (s)	4,9 ± 0,62 s	2,4 ± 0,58 s	p=0,009	-2,91
Messung 2 (s)	5,5 ± 0,93 s	2,6 ± 0,54 s	p=0,017	-2,64
Messung 3 (s)	3,9 ± 0,63 s	2,0 ± 0,48 s	p=0,033	-2,31
Messung 4 (s)	4,5 ± 0,86 s	2,4 ± 0,44 s	p=0,062	-2,04
Messung 5 (s)	4,4 ± 0,86 s	1,9 ± 0,54 s	p=0,013	-2,77
Messung 6 (s)	3,6 ± 0,51 s	2,0 ± 0,54 s	p=0,050	-2,09
Messung 7 (s)	3,2 ± 0,44 s	1,7 ± 0,36 s	p=0,018	-2,60
Messung 8 (s)	3,5 ± 0,57 s	1,6 ± 0,33 s	p=0,011	-2,83
Messung 9 (s)	2,9 ± 0,59 s	1,5 ± 0,34 s	p=0,060	-2,00
Messung 10 (s)	3,1 ± 0,47 s	1,8 ± 0,44 s	p=0,048	-2,13

Tabelle 17: Ergebnisse Experiment drei, Mittelwerte in Sekunden und Standardfehler des Mittelwertes, p= Signifikanz, unabhängiger t-test

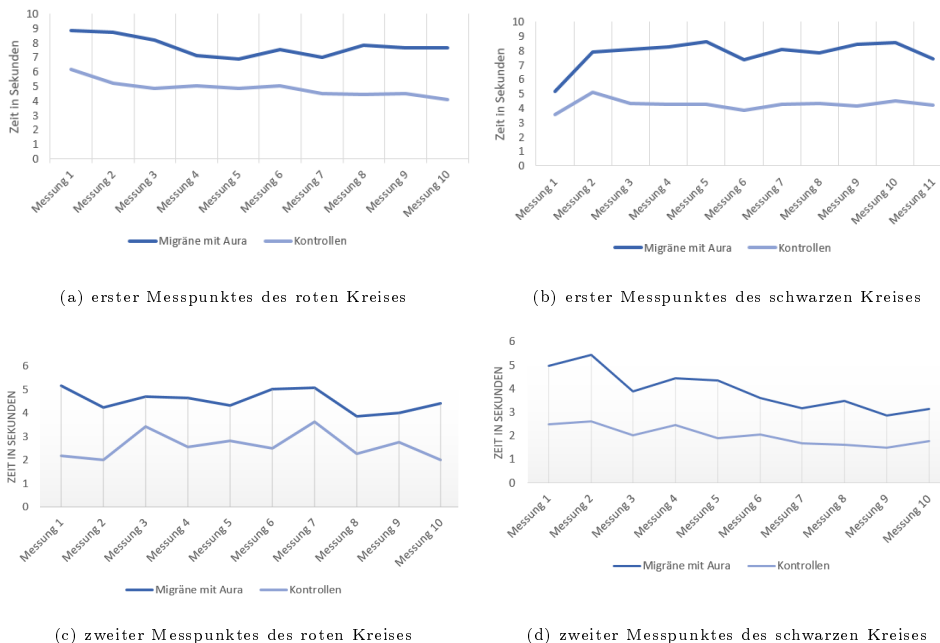


Abbildung 8: Nachbildlatenzen aus Experiment 3

3.3.2 PROBANDENCHARAKTERISTIKA UND KOPFSCHMERZCHARAKTERISTIKA

Nachfolgend finden sich die Probandencharakteristika und die Kopfschmerzcharakteristika der Probanden aus Experiment 3 (siehe Tabelle 18).

	Migräne mit Aura	Kontrollen	Signifikanz
Alter (Jahre)	29,9 a \pm 9,5 a	25,6 a \pm 1,3 a	p=0,194
Geschlecht (w/m)	8/2	8/2	p=0,921
Kopfschmerzjahre	14,8 a \pm 3,37 a	7,2 a \pm 0,54 a	
Durchschnittliche Stärke auf der NRS	7,2 \pm 0,54		
Kopfschmerztag pro Monat	3,3 d \pm 0,83 d	1,5 d \pm 0,67 d	
Dauer der Aura	62,7 min \pm 25,40 min		
letzte Attacke	39,6 d \pm 19,26 d		
Kopfschmerzen am Untersuchungstag	27,3 %	0 %	
Brille	54,5 %	60 %	
Photophobie während Migräneattacke	90,9 %		
Phonophobie während Migräneattacke	45,5 %		

Tabelle 18: Probandencharakteristika und Kopfschmerzcharakteristika des 3. Experimentes

Keiner der Probanden litt an Epilepsie oder an einer depressiven Erkrankung. Drogenkonsum wurde von allen Probanden verneint.

3.3.3 MEDIKATION

81,8 % der Migränepatienten mit Aura nahmen Ibuprofen, 63,6 % nahmen ein Nichtsteroidales Antirheumatikum und 18,2 % nahmen Thomapyrin (Paracetamol, Aspirin und Koffein) ein. In den letzten 24 h wurde von einem Migräneprobant ein Akutschmerzmittel (Ibuprofen) eingenommen.

3.3.4 ROBUSTE VARIANZANALYSE MIT MESSEWIEDERHOLUNG DER NACHBILD-LATENZEN

Der Einfluss verschiedener Faktoren lässt sich in Tabelle 19 ansehen. Für den Faktor Messung lag eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vor, deshalb wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Für die Faktoren Farbe und Latenz wurde kein Mauchly-Test durchgeführt, da sie aus zwei Stufen bestehen und somit die Sphärizität gegeben ist.

3. ERGEBNISSE

	F-Wert und df	Signifikanz
Innersubjekteffekte		
Farbe	F(1,66)=1,00	p=0,214
Farbe * Migräne mit Aura	F(0,837)=1,00	p=0,372
Farbe * Latenz	F(1,002)=1,00	p=0,330
Farbe * Messung	F(1,108)=9	p=0,360
Farbe * Latenz * Messung	F(3,637)=9	p=0,000
Farbe * Latenz * Migräne mit Aura	F(0,752)=1,00	p=0,397
Farbe * Messung * Migräne mit Aura	F(0,990)=9	p=0,450
Farbe * Latenz * Messung * Migräne mit Aura	F(0,551)=9	p=0,835
Latenz	F(19,330)=1,00	p=0,000
Latenz * Migräne mit Aura	F(1,070)=1,00	p=0,315
Latenz * Messung	F(1,303)=9	p=0,239
Latenz * Messung * Migräne mit Aura	F(1,708)=9	p=0,382
Messung	F(4,897)=9	p=0,001
Messung * Migräne mit Aura	F(0,728)=9	p=0,683
Zwischensubjekteffekte		
Migräne mit Aura	F(10,216)=1	p=0,005
Brille	F(0,245)=1	p=0,621
letzte Attacke in Tagen	F(0,105)=1	p=0,855
Kopfschmerz am Untersuchungstag	F(0,138)=1	p=0,874
Augenerkrankungen	F(0,110)=1	p=0,821
Akutschmerzmittel in den letzten 24 h	F(0,301)=1	p=0,459
Alter	F(0,138)=1	p=0,292
Geschlecht	F(0,11)=1	p=0,693

Tabelle 19: vierfaktorielle Varianzanalyse, Innersubjekteffekte und Zwischensubjekteffekte, der Faktor Messung erfolgte nach Greenhouse-Geisser, da keine Spharizität gegeben war.

Innersubjektkontraste		
	F-Wert und df-Wert	Signifikanz
Messung linear	F(13,492)=1	p=0,002
Messung quadratisch	F(3,489)=1	p=0,078
Messung * Migräne mit Aura linear	F(2,593)=1	p=0,394
Messung * Migräne mit Aura quadratisch	F(2,593)=1	p=0,125
Messung * Farbe linear	F(0,002)=1	p=0,992
Messung * Farbe quadratisch	F(0,055)=1	p=0,818
Messung * Farbe * Migräne mit Aura linear	F(0,010)=1	p=0,922
Messung * Farbe * Migräne mit Aura quadratisch	F(11,352)=1	p=0,003
Messung * Latenz linear	F(0,017)=1	p=0,899
Messung * Latenz quadratisch	F(5,270)=1	p=0,034
Messung * Latenz * Migräne mit Aura linear	F(6,180)=1	p=0,023
Messung * Latenz * Migräne mit Aura quadratisch	F(0,412)=1	p=0,529
Messung * Latenz * Farbe linear	F(6,180)=1	p=0,023
Messung * Latenz * Farbe quadratisch	F(5,162)=1	p=0,036
Messung * Latenz * Migräne mit Aura * Farbe linear	F(0,274)=1	p=0,607
Messung * Latenz * Migräne mit Aura * Farbe quadratisch	F(0,888)=1	p=0,358
Farbe	F(0,146)=1	p=0,739
Latenz	(19,330)=1	p=0,000
Farbe * Migräne mit Aura	F(0,837)=1	p=0,372
Farbe * Latenz	F(1,002)=1	p=0,330
Farbe * Latenz * Migräne mit Aura	F(0,752)=1	p=0,397

Tabelle 20: Innersubjektkontraste, Experiment 3

4 DISKUSSION

4.1 EXPERIMENT 1

In Experiment 1 wurde anhand von Probanden ohne bekannten Kopfschmerz (<2 Kopfschmerztage pro Monat) der Einfluss von Bildschirmhelligkeit, Umgebungshelligkeit und Abstand zum Bildschirm untersucht. Der Abstand zum Bildschirm, Umgebungshelligkeit und Bildschirmhelligkeit variierten. In diesem Experiment ergab sich kein signifikanter Einfluss von Umgebungshelligkeit (hell/dunkel), der Bildschirmhelligkeit (0%, 50 %, 100%) und dem Abstand (30 cm, 40 cm, 50 cm). Das Emmertsche Gesetz besagt, dass die empfundene Größe eines Nachbildes proportional zur Distanz der Oberfläche mit einem Stimulus ist. Daher kann folgende Formel angewandt werden

$$s = d \tan \alpha,$$

wobei s die empfundene Größe des Nachbildes ist, d die Distanz zur Oberfläche, die einen Stimulus präsentiert und $\tan \alpha$ der Winkel zum Nachbild [59](siehe Abbildung 9).

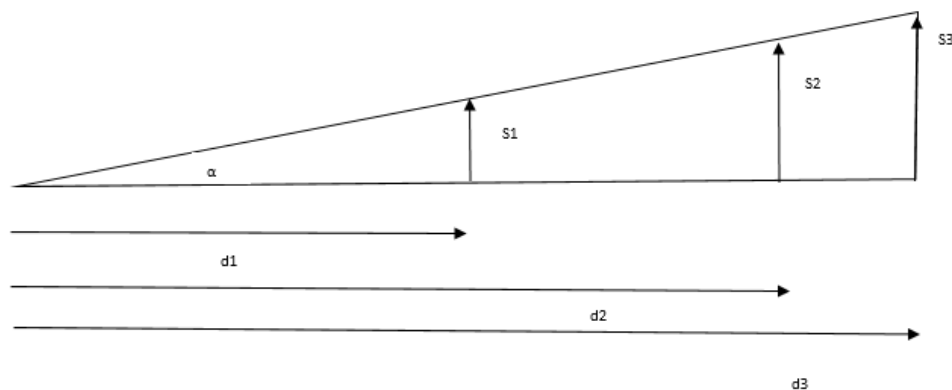


Abbildung 9: Emmert'sches Gesetz, s =empfundene Größe des Nachbildes, d =Distanz zur Oberfläche, die einen Stimulus präsentiert, $\tan \alpha$ =Winkel zum Nachbild

Deshalb wurde für Experiment 2 ein Winkel von 90° und ein Abstand von 50 cm von Kinnstütze zu Bildschirm gewählt. Die Bildschirmhelligkeit des iPadsTM(Apple Inc.,USA) wurde auf 50% eingestellt. Es ist somit festzustellen, dass Umgebungshelligkeit, Bildschirmhelligkeit und Betrachterabstand keinen nennenswerten Einfluss auf die Generierung eines Nachbildes ausüben.

4.2 EXPERIMENT 2

In Experiment 2 wurde die Nachbildlatenz an Probanden mit Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura und kopfschmerzfremde Probanden (<2 Kopfschmerztage pro Monat) untersucht. Es erfolgte die Messung anhand von zwei Latenzen. Die Messung von Latenz 1 erfolgte direkt nach Verschwinden des kontrastreichen Stimulus bis zum Verschwinden des Nachbildes. Probanden wurden gebeten ihren Blick auf das Kreuz in der Mitte des Bildschirms gerichtet zu halten und nicht zu blinzeln. Direkt nach dem Verschwinden des Nachbildes wurden Probanden aufgefordert zu blinzeln, um das Nachbild wiederzubeleben. Es wurde die Latenz nach Wiederbeleben des Nachbildes bis zu dessen Verschwinden gemessen. Dies entspricht der zweiten Latenz. Während dieser Messung wurden Probanden abermals gebeten, nicht zu blinzeln und ihren Blick

auf das Kreuz in der Mitte fixiert zu halten. Bei Migränepatienten mit Aura konnte eine signifikant längere Latenz der Nachbilder im Vergleich zu kopfschmerzfreen Probanden gezeigt werden, wohingegen Migränepatienten ohne Aura keine signifikant längeren Nachbild-Dauer als kopfschmerzfreen Probanden hatten. Bisher wurde eine Änderung der Nachbilddauer während des Migränezyklus festgestellt. Es wurde eine signifikant längere Nachbildlatenz für kopfschmerzfreen Probanden im Vergleich zu interiktalen Migränepatienten festgestellt. Iktale Migränepatienten weisen eine längere Nachbildlatenz auf. [56] Eine verlängerte Nachbildlatenz bei Migräne mit Aura stellt neue Ergebnisse dar. Aus den Ergebnissen lässt sich eine Veränderung in der Sehbahn ableiten. Die Sehbahn umfasst unter anderem die Retina, den Thalamus und den visuellen Kortex [40] (siehe Abbildung 10).

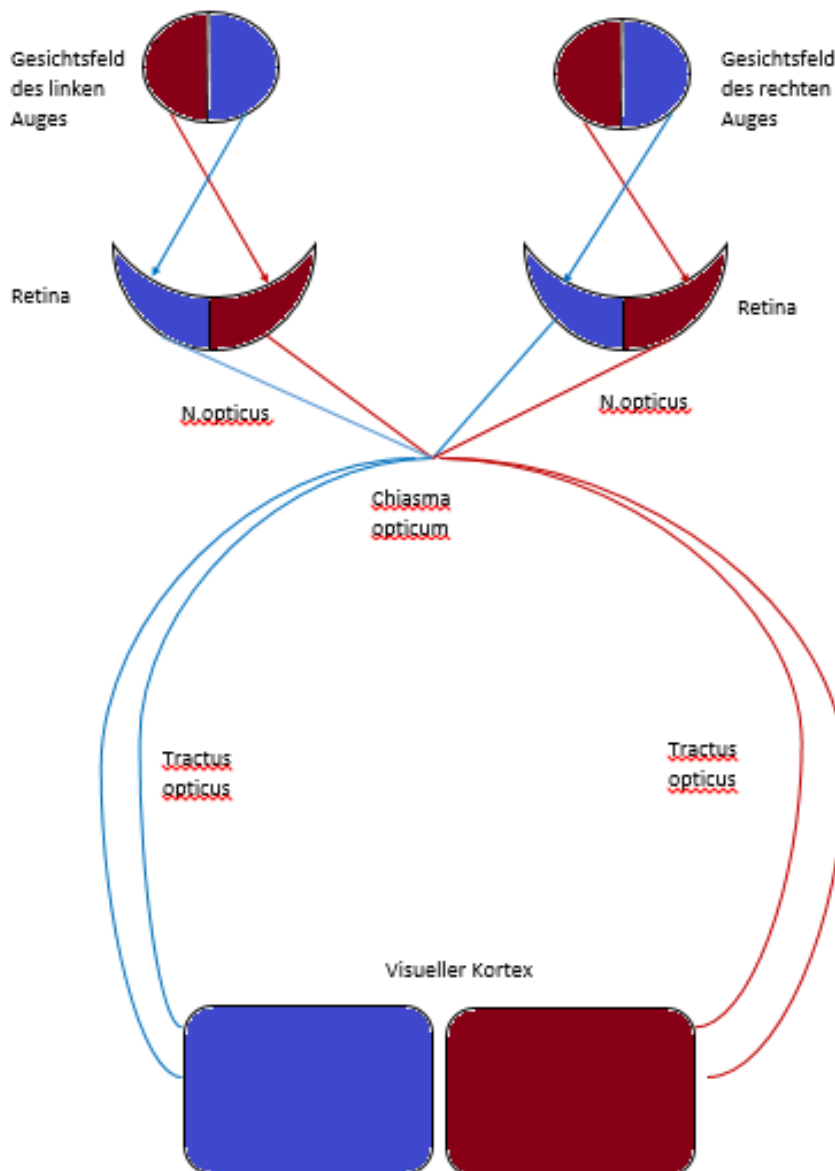


Abbildung 10: Sehbahn des Auges, rot=nasales rechtes Gesichtsfeld und temporales linkes Gesichtsfeld, blau=nasales linkes Gesichtsfeld und temporales rechtes Gesichtsfeld

Verlängerte Nachbildlatenzen können theoretisch durch funktionelle oder strukturelle Alterationen aller dieser Elemente der Sehbahn verursacht werden. Der normale Sehprozess für das Schwarz-Weiß-Sehen läuft wie folgt ab. Bei Belichtung zerfällt in den Stäbchen Rhodopsin zu Meta-Rhodopsin II, welches an das G-Protein Transducin bindet und es durch den Austausch von GTP zu GDP an der α -Untereinheit aktiviert. Dadurch wird die α -Untereinheit frei. Dies führt zur Aktivierung der cGMP-abhängigen Phosphodiesterase, welche cGMP zu GMP hydrolysiert. Durch die Abnahme der cGMP-Konzentration, werden cGMP-abhängige Ionenkanäle geschlossen. Dadurch nimmt die zytosolische Kalium- und Natriumkonzentration ab. Dies führt zu einer Hyperpolarisation der Stäbchen, welche die Glutamatausschüttung an den Stäbchenbipolarzellen hemmt. Dieses Signal wird über die amakrinen Zellen an die On-Zäpfchenbipolarzellen weitergeleitet. Die Stäbchenbipolarzellen werden gehemmt, wenn Glutamat freigesetzt wird und erregt, wenn nur wenig oder kein Glutamat freigesetzt wird. Die Bipolarzellen unterteilen sich in On-Zäpfchenbipolarzellen, Off-Zäpfchenbipolarzellen und Stäbchenbipolarzellen. Die Bipolarzellen leiten ihre Information von den Photorezeptoren an die Ganglienzellen weiter, diese unterscheiden sich in Off-Ganglienzellen und On-Ganglienzellen (siehe Abbildung 11). Die Axone der Ganglienzellen bilden den N.opticus, die Axone des nasalen Gesichtsbereich verlaufen medial und die des temporalen Gesichtsbereichs lateral. Es lassen sich drei Gruppen unterscheiden, die langsam leitenden P- und K-Zellen (parvozelluläres und koniozelluläres System) und die schnell leitenden M-Zellen (magnozelluläres System). Das parvozelluläre System besitzt ein hohes räumliches Auflösungsvermögen und hat kleine rezeptive Felder. Sie sind sensitiv für Farben (Rot-Grün). Das magnozelluläre System hat große rezeptive Felder und adaptiert schnell. Sie sind sensitiv für Bewegungen, aber unempfindlich für Farben. Zum koniozellulären System gehört die Pupillenreflexbahn und blau-empfindliche Zellen. Die N.optici beider Seiten treffen sich im Chiasma opticum. Die Axone des nasalen Gesichtsfeldes kreuzen auf die kontralaterale Seite. Der Tractus opticus enthält die Fasern der kontralateren nasalen und der ipsilateralen temporalen Seite. Die Fasern verlaufen über das Corpus geniculatum laterale im Thalamus zum visuellen Kortex. Dieser unterteilt sich in die primäre und sekundären Sehrinde. In der primären Sehrinde erfolgt das Bewusstwerden der visuellen Eindrücke und in der sekundären Sehrinde die Interpretation und dessen Verarbeitung (siehe Abb. 10) [32].

Die Ursache für verlängerte Nachbildlatenzen könnte auf retinaler Ebene liegen. Die Verarbeitung der photochemischen Prozesse in der Retina ist bei Migränepatienten mit Aura verändert. Dies folgt der Hypothese, dass ein Nachbild durch photochemische Effekte, also durch die Photolyse (Zersetzung chemischer Verbindungen durch Licht) von Pigmenten, entsteht [13]. Es gibt Hinweise darauf, dass Veränderungen in der Retina und der Choroidea bei Migränepatienten, insbesondere bei chronischen Migränepatienten auftreten. Diese Veränderungen umfassen eine dünnere Choroidea, sowie eine dünnere retinale Nervenfaserschicht [9, 69, 98]. Die Choroidea ist die Aderhaut und versorgt die äußeren Schichten der Retina mit Nährstoffen. Man kann also schlussfolgern, dass eine verlängerte Nachbildlatenz bei Migränepatienten mit Aura in einer Veränderung der Choroidea oder Retina begründet liegt. Dagegen lässt sich einwenden, dass eine verlängerte Nachbildlatenz bei Migränepatienten mit Aura besteht und bei Migränepatienten mit Aura kein Unterschied der Choroideadicke gefunden wurde [69, 98]. Es lässt sich ableiten, dass neuronale Adaptationsvorgänge bei Migränepatienten mit Aura auf retinaler Ebene verlangsamt sind. Es wird somit postuliert, dass Nachbilder durch neuronale Adaptationsvorgänge auf retinaler Ebe-

ne entstehen. Hierbei gibt es drei Neurone, die die Informationen verschalten. Auf neuronaler Ebene übertragen Glutamatrezeptoren (1. Neuron) Informationen auf Bipolarzellen (2. Neuron). Dabei unterscheidet man zwischen On-Bipolarzellen (metabotrope Glutamatrezeptoren) und Off-Bipolarzellen (ionotrope Glutamatrezeptoren). Belichtung führt zur Hyperpolarisation in den Zapfen, welche zu einer Depolarisation in den On-Bipolarzellen führt. Off-Bipolarzellen werden im Gegensatz dazu hyperpolarisiert. Das 3. Neuron bilden retinale Ganglienzellen, die zusammen den N. opticus bilden (siehe Abb. 11). Von hier aus werden die Informationen aus dem Auge über die Sehbahn zum Kortex geleitet [32].

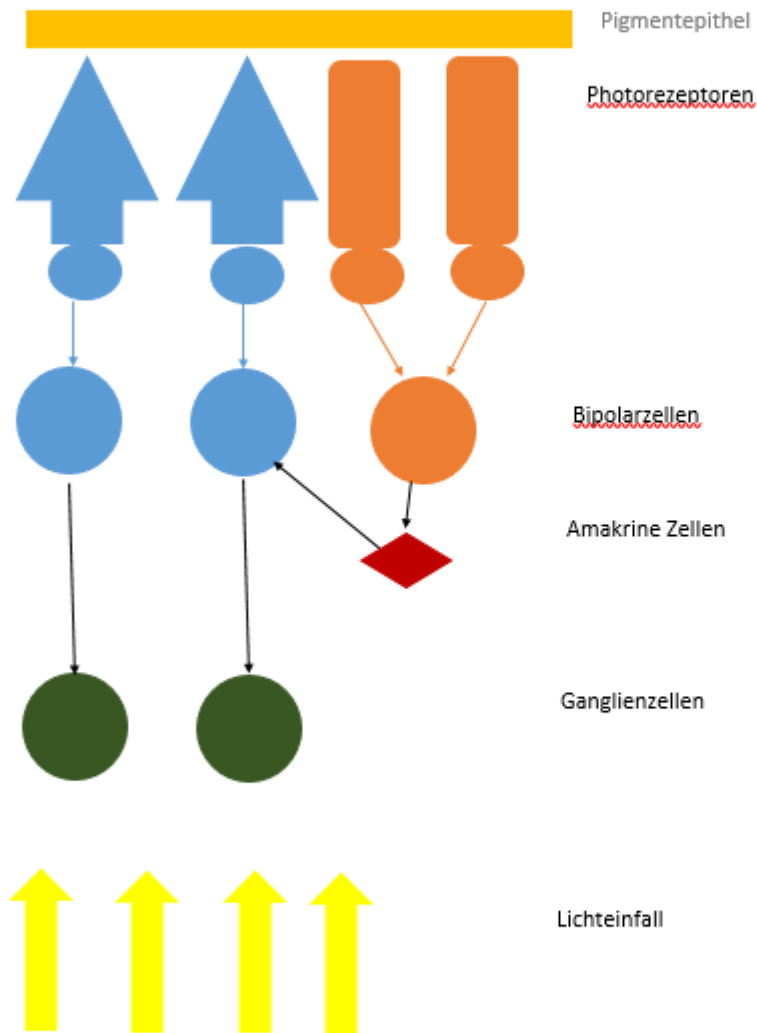


Abbildung 11: Aufbau der Netzhaut

Es kann postuliert werden, dass die Reizweiterleitung in den retinalen Nervenfasern bei Migräne langsamer abläuft. So wurden bei Migränepatienten Veränderungen in der Retina gefunden. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen sich dünnere retinale Nervenfaserschichten [69]. Die retinale Nervenfaserschichtdicke wird als Index für Schäden in den retinalen Nervenfasern und in der Ganglionzellschicht genutzt [93]. Daraus könnte man schlussfolgern, dass die verlängerte Latenz der Nachbilder bei Migränepatienten mit Aura an einer Veränderung der retinalen Nervenfaserschicht oder in der Ganglionzellschicht begründet liegt.

Allerdings gibt es Studien, die keine Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke bei

Migränepatienten festgestellt haben [88] und es wurde kein Einfluss einer Migräneaura gefunden [36]. Es zeigen sich vor allem verlängerte Nachbildlatenzen bei Probanden mit Migräne mit Aura. Dies legt nahe, dass die Begründung für die verlängerten Nachbildlatenzen nicht in der Retina liegt.

Eine weitere Hypothese besagt, dass kortikale und subkortikale Prozesse die Entstehung des Nachbildes beeinflussen. So gibt es zahlreiche Studien, die darauf hinweisen, dass das Nachbild retinal entsteht, aber zentral moduliert wird [56,83]. Der Thalamus stellt eine weitere Station der Sehbahn dar und liegt im Subkortex. Die Fasern ziehen zum Corpus geniculatum laterale. Im Corpus geniculatum laterale liegt der nucleus geniculatus lateralis. Der Nucleus geniculatus lateralis enthält nach der partiellen Kreuzung die Fasern des kontralateralen Gesichtsfeldes. Im Nucleus geniculatus lateralis werden benachbarte Orte retinotop abgebildet. Eine laterale Hemmung im Nucleus geniculatus lateralis führt zu einem verstärkten Zentrum-Umfeld-Antagonismus. Vom Nucleus geniculatus lateralis ziehen die Fasern zur primären Sehrinde [32]. Eine Unterbrechung der Verbindung vom Thalamus zu subkortikalen Regionen führt zu einer vermehrten niedrigfrequenten Aktivität. Auf kortikaler Ebene führt dies zu einer verminderten lateralen Inhibition. Als laterale Inhibition beschreibt man folgenden Effekt: eine Nervenzelle hemmt die Aktivität einer benachbarten Nervenzelle. Eine verminderte laterale Inhibition resultiert in einer höherfrequenten Aktivität im Kortex [23,55]. Somit könnte eine verminderte laterale Inhibition zu einer längeren Nachbildlatenz führen, da eine verminderte Hemmung erfolgt.

Eine erniedrigtes Präaktivierungsniveau beschreibt eine erniedrigte Amplitude zu Beginn einer Reaktion auf einen Reiz [86]. Eine reduzierte thalamo-kortikale Aktivität führt zu einer niedrigeren Präaktivierung, welche in einer erhöhten Reaktion auf endogene und exogene Reize resultiert. Die Amplituden der "High Frequency Oscillation" sind hier reduziert [21]. Eine reduzierte Aktivität zwischen Thalamus und Kortex kann als Ursache der niedrigen Präaktivierung gesehen werden. [21]. Auf das Nachbild bezogen kann eine erniedrigte Präaktivierung über eine erhöhten Reaktion auf den Reiz zu einer verlängerten Nachbildlatenz führen.

Der Nucleus geniculatus lateralis ist für die Verschaltung der Nervenfasern der Retina verantwortlich. Dieser Thalamuskern erhält verschiedene Einflüsse aus verschiedenen Hirnarealen [81]. Die unterschiedliche Nachbilddauer kann dadurch begründet werden, dass sich in diesem Areal die Balance der hemmenden und erregenden Einflüsse ändert, da die Oszillation des thalamo-kortikalen Netzwerks wichtig für die Verarbeitung der frühen sensorischen Eindrücke ist [41,56]. Bei Migränepatienten ist eine Änderung der Balance während und zwischen den Attacken bekannt [63]. Diese Balance kann durch hemmende oder erregende Einflüsse im Nucleus geniculatus lateralis verändert werden [80]. Studien mittels funktionellem MRT konnten zeigen, dass der Blutfluss im Nucleus geniculatus lateralis bei Migränepatienten mit Aura vermehrt ist, jedoch nicht bei Migränepatienten ohne Aura und bei Kontrollen [27]. Dies deutet auf eine relevante modulierende Funktion dieser Struktur hin, da eine Veränderung an diesem Punkt bei Migräne mit Aura zu längeren Nachbildlatenzen führen kann. Des Weiteren hatten mehr Kontrollen als Migränepatienten mit Aura das Nachbild nicht wahrgenommen (erste Latenz : 16,7 % bei Migräne mit Aura, 18,9 % bei Migräne ohne Aura und 8,6 % bei Kontrollen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,442$), zweite Latenz 23,3 % bei Migräne mit Aura, 37,7 % bei Migräne ohne Aura und 39,5 % der Kontrollen, (Chi-Quadrat-Test $p = 0,000$). Da der Thalamus die einkommenden Informationen filtert, könnte man postulieren, dass bei Migräne mit Aura dies anders stattfindet und das Nach-

bild dadurch öfter wahrgenommen wird. Wenn das Nachbild nicht wahrgenommen wurde, wurde dies als 0 Sekunden gewertet. Somit wirkt sich dies auf die Gesamtdauer aller Probanden aus. So ist zumindest bei der zweiten Latenz ein Einfluss durch das Nichtwahrnehmen des Nachbildes auf die Gesamtdauer wahrscheinlich.

Der visuelle Kortex ist die dritte Struktur der Sehbahn, in der visueller Input moduliert werden kann. Dieser befindet sich im okzipitalen Gehirn und umfasst die Areale V1 bis V5 beziehungsweise die Brodmanschen Areale 17 und 18. Anhand von Versuchen mit biokulärer Rivalität konnte gezeigt werden, dass Nachbilder zumindest teilweise direkt im Kortex entstehen [34]. Die Veranlagung bzw. Bereitschaft zum Auftreten von visuellen Auren, welche in einer Cortical Spreading Depression begründet liegen, sind bereits ein Hinweis auf ein verändertes kortikales Gleichgewicht bei Migräne mit Aura. Bezieht man dies auf die Nachbilddauer, kann man schlussfolgern, dass die kortikale Verarbeitung bei Migränepatienten mit Aura verändert ist und somit auch die Dauer der Nachbilder beeinflusst. Eine veränderte kortikale Verarbeitung bei Migräne wurde schon in vielen Studien gezeigt, z.B. wurde anhand von visuell evozierten Potenzialen eine Hyperexzitabilität nachgewiesen [11]. Eine erhöhte kortikale Exzitabilität führt zu einem Ansprechen auf unterschwellige Reize oder ein verlängertes Ansprechen auf überschwellige Reize, in diesem Falle ein verlängertes Nachbild. Es ist derzeit nicht klar, ob die Hyperexzitabilität nur bei Migräne mit Aura oder auch bei Migräne ohne Aura auftritt. Der exakte Mechanismus der Hyperexzitabilität ist bisher nicht eindeutig geklärt. Hyperexzitabilität kann aus einer exzessiven Erregung oder einer verringerten Hemmung der kortikalen Neurone resultieren [17]. Es wurde anhand von visuell evozierten Potenzialen belegt, dass Probanden mit einer Aura eine interiktal erhöhte Erregbarkeit des visuellen Kortex zwischen den Attacken haben [11,18]. Bezogen auf die Nachbildlatenzen ergab sich kein signifikanter Einfluss der letzten Attacke. Es zeigte sich auch eine andere Zusammenarbeit und Verknüpfung der Neurone bei Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura und gesunden Kontrollen. [91]. Diese Ergebnisse unterstützen die These der verlängerten Nachbilder bei Migräne mit Aura aufgrund einer Hyperexzitabilität.

Es gibt einen Zusammenhang der kortikalen Exzitabilität zum sogenannten Migränezyklus, d.h. dem zeitlichen Auftreten von Migränesymptomen über den Monat. Im Gleichgewicht zwischen hemmenden und erregenden Einflüssen steigen vor einer Migräneattacke die hemmenden Einflüsse, welche sich während einer Attacke normalisieren [25]. Allerdings konnte in den vorliegenden Daten kein migränezyklischer Zusammenhang der Nachbilddauer festgestellt werden. Eine andere Studie konnte wiederum einen migränezyklischen Zusammenhang belegen [56]. Eine mögliche Begründung für die unterschiedlichen Ergebnisse liegt in der einmaligen Messung der Migränepatienten. Dies führt dazu, dass kein longitudinaler Vergleich und somit kein individueller migränezyklischer Vergleich der Nachbilddauer möglich ist.

Die erhöhte kortikale Exzitabilität, also Hyperexzitabilität kann sich in einem Habituationsdefizit widerspiegeln.

Die kortikale Hyperexzitabilität unterliegt dem Migränezyklus, also während einer Attacke normalisiert sich die Exzitabilität und zwischen den Attacken ist diese gesteigert. Somit kann Habituation auch durch den Migränezyklus beeinflusst werden. Also je länger eine Attacke vergangen ist, desto mehr nimmt die Habituation und die laterale Inhibition ab. Hierfür könnte eine laktatinduzierte Reduktion des GABA-Spiegels verantwortlich sein [18]. So ist der Laktatspiegel bei Migränepatienten mit Aura im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht, dieser nimmt aber

während einer visuellen Stimulation nicht zu [72]. Der verringerte GABA-Spiegel im visuellen Kortex kann durch eine verringerte Hemmung zu einer verlängerten Nachbildlatenz führen. Ein Habituationsdefizit aufgrund einer Störung der visuellen Wahrnehmung könnte auch die Ursache für ein verlängertes Nachbild sein [64].

Eine weitere Hypothese besagt, dass das Nachbild in der Retina generiert wird, aber wie andere retinale Empfindungen im Kortex bearbeitet und moduliert wird [97]. Die laterale Hemmung des visuellen Kortex bei sich wiederholender Stimulation ist bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen verringert [19]. Im visuellen Kortex wird die laterale Hemmung durch inhibitorische Prozesse, wahrscheinlich durch sogenannte GABAerge Synapsen moduliert. Die hemmenden und erregenden Einflüsse unterliegen einem Migränezyklus, wobei zwischen den Attacken die hemmende Komponente dominiert. Während einer Attacke normalisieren sich diese Einflüsse [19]. Dies würde bedeuten, dass das Nachbild verlängert ist, da keine Hemmung der Antwort stattfindet. Eine signifikant längere Nachbildlatenz tritt bei Migränepatienten mit Aura auf. Eine mögliche Begründung hierfür kann in einer fehlenden Hemmung des visuellen Systems liegen [87]. Eine Generation des Nachbildes in der Retina mit darauffolgender Modulation der Intensität des Nachbildes im Kortex ist denkbar. Damit wird sowohl die Hypothese der retinalen Genese des Nachbildes, als auch der kortikalen Hyperexzitabilität bei Migränepatienten unterstützt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Erregbarkeit der Retina von Migränepatienten nicht verändert ist [61]. Dies stimmt mit den Ergebnissen überein, dass eine laterale Inhibition von Nachbildern wahrscheinlich auf einer kortikalen statt auf einer retinalen Ebene stattfindet [85] und dass Aufmerksamkeit und das bewusste Wahrnehmen des Stimulus, der ein Nachbild induziert, die Dauer des Nachbildes beeinflusst [92]. Es gibt Hinweise auf eine niedriger Präaktivierung mit einem langsamen Überschreiben des Nachbildes (low preactivation). Die „low preactivation“ resultiert aus der hemmenden und erregenden Wirkung auf kortikale Neurone und unterliegt einer dem Migränezyklus abhängigen Dynamik der hemmenden und erregenden Balance als Antwort auf sich wiederholende Reize [22]. Kortikale Mechanismen können die Dauer des Nachbildes beeinflussen. Die Dauer der Nachbilder kann von Sakkaden, also schnellen Augenbewegungen um 50 % verkürzt werden [67]. Probanden wurden instruiert auf ein Kreuz in der Mitte des kontrastreichen Stimulus zu blicken (siehe Abb. 4, 5) und nicht zu blinzeln. Hierdurch wurde der Einfluss von Sakkaden und die Wiederbelebung des Nachbildes vermieden und somit eine erzeugte Verlängerung/Verkürzung der Nachbildlatenz vorgebeugt. Diese Veränderung der Latenz wurde in anderen Studien nicht vermieden [56]).

Schließlich kann man sagen, dass eine verlängerte Nachbilddauer bei Migräne mit Aura auf eine veränderte Exzitabilität hinweist, welche in einer Modulation von kortikalen oder subkortikalen Strukturen resultiert (siehe Abb. 12). Um die eindeutige Ursache der verlängerten Nachbilder genau eruieren zu können, sind weitere Studien nötig.

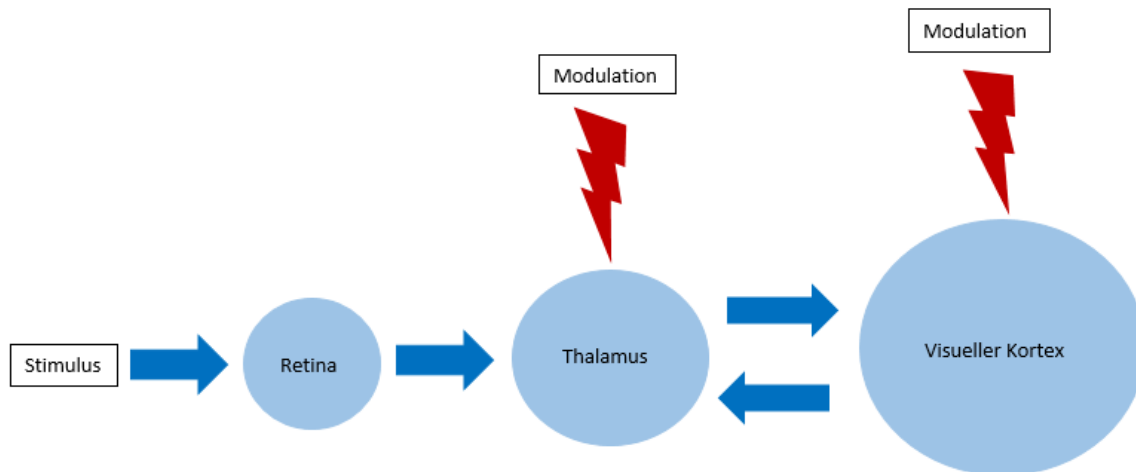


Abbildung 12: Verarbeitung des Nachbildes

4.3 EXPERIMENT 3

In Experiment 3 wurde der Stimulus in den Farben Rot und Schwarz präsentiert. Die Messung der Latenzen erfolgte 10 Mal hintereinander. Zwischen den Messungen erfolgte eine Pause von 120 Sekunden. Die Stäbchen verarbeiten das Schwarz-Weiß-Sehen und befinden sich vor allem am Rand der Retina. Die Verarbeitung des Farbsehens erfolgt in den Zapfen der Retina.

Die Zapfen lassen sich in drei Typen unterteilen: Blau-(K)-Zapfen, Grün-(M)-Zapfen und Rot-(L)-Zapfen. Die Blau-(K)-Zapfen absorbieren blauviolett Licht, wobei ihr Absorptionsmaximum bei 420 nm liegt. Die Grün-(M)-Zapfen absorbieren blaugrünes Licht. Das Absorptionsmaximum der Grün-(M)-Zapfen liegt bei 535 nm. Die Rot-(L)-Zapfen absorbieren gelbes bis rotes Licht. Ihr Absorptionsmaximum liegt bei 565 nm.

Die Zapfen werden durch verschiedene Opsine erregt, dadurch entstehen unterschiedliche Farbeindrücke. Im Vergleich zu Stäbchen haben Zapfen eine höhere Reizschwelle. Die Verteilung und Verschaltung der Zapfen ist anders als bei den Stäbchen. Als Beispiel kann man hier die schärfste Stelle des Sehens (Fovea centralis) anführen. Hier sind nur Zapfen vorhanden sind. Die Zapfen sind im Verhältnis von eins zu eins mit den Ganglienzellen verbunden [40]. Darüber hinaus werden Reize in Stäbchen und Zapfen anders verarbeitet. Die Verschaltung der Stäbchen und Zapfen verläuft in sogenannten parvozellulären (P-Ganglienzellen) und magnozollulären (M-Ganglienzellen) Zellen ab. Die M-Ganglienzellen sind vor allem für das Schwarz-Weiß-Sehen und für die Bewegungswahrnehmung verantwortlich und besitzen eine geringe Auflösung als die P-Ganglienzellen. Während die P-Ganglienzellen für das Farbsehen verantwortlich sind und eine hohe Auflösung besitzen [40]. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass das P-Zell-System auch für die Verarbeitung von schwarz-weißen Stimuli verantwortlich ist. Es ist zu erwähnen, dass Nachbilder mit verschiedenen Farben, die unterschiedlichen Zapfentypen anders ansprechen [94]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Nachbilder über das Zapfensystem, sowie über das Stäbchensystem verarbeitet werden.

Da in Experiment 3 kein signifikanter Unterschied der Latenzen zwischen den Farben Rot und Schwarz festgestellt wurde, ist eine reine Generation ohne Modulation des Nachbildes in der Retina unwahrscheinlich. Weiterhin bestand aber ein signifikanter ($p = 0,005$) Gruppenunterschied zwischen Migräne mit Aura und Kontrollen. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Nachbilder entweder kortikal oder subkortikal moduliert werden.

Im Zusammenhang mit Kopfschmerzen wurde festgestellt, dass rotes Licht, blaues Licht und gelbes Licht die Ausbreitung der Kopfschmerzen stärker unterstützt als weißes und grünes Licht [62]. Somit ist der verwendete rote Kreis ein starker Stimulus bei Kopfschmerzpatienten.

Der Thalamus sendet viele Verbindungen in den Kortex aus. Ist diese Verbindung nun reduziert, führt dies dazu, dass für Migränepatienten mit Aura eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht an Farbsehstörungen zu leiden, als für Migränepatienten ohne Aura und gesunde Kontrollen [43]. Es wurde in einem Thalamuskern, dem Nucleus geniculatus lateralis, eine Adaptation für rot-grün-Kontraste, aber nicht für achromatische Kontraste gefunden. Hierbei wurde Adaptation so definiert, dass ein Stimulus bei erneutem Anschauen anders wahrgenommen wird [14]. Auf Nachbilder bezogen, könnte man bei dem roten Stimulus eine andere Adaptation erwarten als bei dem schwarzen Stimulus.

Rotes Licht wird nicht über den lateralen posterioren, posterioren und ventromedialen Nucleus im Thalamus verschaltet [62]. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Farben Rot und Schwarz, somit werden die Fasern für das Nachbild nicht über den lateralen posterioren, den posterioren oder den ventromedialen Nucleus verschaltet. Folgt man nun der Hypothese einer retinalen Entstehung mit einer subkortikalen Modulation erscheint eine Verschaltung der Nachbilder im Nucleus geniculatus lateralis und eine Modulation dort wahrscheinlich.

In einer Studie mit visuell evozierten Potenzialen wurde kein Ansteigen der VEP-Amplitude auf einen roten Reiz bei Migräne mit Aura festgestellt. Ein Ansteigen der Amplitude wurde jedoch bei Kontrollen festgestellt. Der Grund hierfür wird in einer Untererregbarkeit im visuellen Kortex gesehen [1]. Visuell evozierte Potenziale werden vor allem über dem okzipitalen Kortex, also der Sehrinde abgeleitet. Wenn der visuelle Kortex bei Migräne mit Aura untererregbar ist und die Nachbilder hier moduliert werden, müssten die Nachbildlatenzen kürzer sein im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Da die Nachbilder bei Migräne mit Aura aber verlängert sind und kein signifikanter Unterschied zwischen Rot und Schwarz besteht, könnte dies in einer vorherigen Modulation im Subkortex begründet liegen.

Habituation tritt auf, wenn ein Reiz mehrmals wiedergegeben wird. Bei Migränepatienten ist ein Habituationsdefizit bekannt. Wird Habituation anhand von evozierten Potenzialen gemessen, zeigt sich diese, durch eine verminderte Amplitude [76]. Eine mögliche Ursache für die verminderte Habituation bei Migränepatienten ist die thalamo-kortikale Dysrhythmie. Hierbei können vermindert funktionierende serotonerge Verbindungen zu einer funktionellen Dyskonnektion des Thalamus führen, was wiederum zu einer thalamo-kortikalen-Dysrhythmie führt [17].

Die zehnmalige Messung diente zur Messung der Habituation. Ein Habituationsdefizit ist bei Migränepatienten bekannt. So haben 71% der Migränepatienten im Vergleich zu 29 % der Migränepatienten ein Habituationsdefizit bei einer Messung anhand von somatisch evozierten Potenzialen [45]. Das Habituationsdefizit fluktuiert über den Migränezyklus, vor allem zwischen den Attacken besteht das Defizit. Dieses Defizit fängt an sich 12 bis 24 Stunden vor einer Migräneattacke zu normalisieren [22]. Betrachtet man nun die Ergebnisse aus der vierfaktoriellen

Varianzanalyse, ergibt sich ein signifikanter Einfluss für die Messungen ($p = 0,001$; $F = 4,897$). Dies kann man so interpretieren, dass Migränepatienten mit Aura schlechter habituieren als Kontrollen.

Betrachtet man die erste Latenz des schwarzen Kreises, so unterscheiden sich die Messwerte für die erste Messung nicht signifikant ($p = 0,087$). Aber die darauffolgenden Messungen unterscheiden sich alle signifikant. So werden die Messwerte für Migräne mit Aura erst einmal länger, bevor sie wieder kürzer werden. Bei den Kontrollen werden die Messwerte ab Messung 2 kürzer. Dies spiegelt die fehlende Habituation wider. Für die zweite Latenz des schwarzen Kreises unterscheiden sich Messung 4, 6 und Messung 9 nicht signifikant. Dies könnte in der kleinen Stichprobe begründet liegen.

Für den roten Kreis und die erste Latenz gilt, dass nur Messung 3 und Messung 10 einen signifikanten Unterschied darstellen. Eine mögliche Grund hierfür könnte sein, dass Kontrollen auf einen roten Stimulus stärker reagieren, als auf einen schwarzen Stimulus. So steigt die Amplitude auf einen roten Reiz im Vergleich zu anderen Farben bei visuell evozierten Potenzialen bei Kontrollen an [1]. Für die zweite Latenz des roten Kreises ist kein signifikanter Unterschied in Messung 3, 7 und 9 zu finden. Auch hierfür könnte eine kleine Stichprobe verantwortlich sein. Betrachtet man die jeweilige Untersuchung in den jeweils anderen Farben vor der zehnfachen Messung, ergibt sich für den schwarzen Kreis in der ersten und zweiten Latenz ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,017$; $p = 0,021$). Für den roten Kreis ergibt sich für die erste Latenz eine Signifikanz, aber nicht für die zweite Latenz ($p = 0,030$; $p = 0,075$).

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Nachbild nicht rein retinal ist. Als möglichen Beweis kann man hier anführen, dass sich die Latenzen der Gruppen signifikant unterscheiden ohne Einfluss der Farbe.

Eine retinale Entstehung mit einer subkortikalen Modulierung im Nucleus geniculatus lateralis des Thalamus erscheint wahrscheinlich. Um den genauen Zusammenhang der kortikalen Exzitabilität zum sogenannten Migränezyklus bei Migräne mit Aura zu bestimmen, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass bei Migräne mit Aura eine signifikant längere Nachbilddauer besteht. Chromatische oder achromatische Stimuli haben dabei keinen Einfluss auf die Nachbilddauer. Als Ursache hierfür kann eine subkortikale und/oder kortikale Modulation gesehen werden.

4.4 PALINOPSIEFRAGEBOGEN

Im Palinopsiefragebogen gaben 54 % aller Migränepatienten, 70 % der Migränepatienten mit Aura, 44 % der Migränepatienten ohne Aura und 29 % der Kontrollen an, schonmal eine Palinopsie erlebt zu haben. Diese Werte decken sich mit den Werten aus einer experimentellen Studie, in der 57,7 % aller Migränepatienten und 12 % der Kontrollen eine Palinopsie erlebt haben. Allerdings decken sich diese Werte nicht mit den Werten aus fragebogenbasierten Studien. Dabei hatten in einer Studie 9,8 % der Migränepatienten eine Palinopsie und in der anderen Studie hatten 14,2 % der Migränepatienten mit Aura, 6,6 % der Migränepatienten ohne Aura und 0 % der Kontrollen eine Palinopsie [6, 46]. Unsere Werte decken sich nur damit, dass Migränepatienten mit Aura die höchste Palinopsieprävalenz haben, gefolgt von Migränepatienten ohne Aura und den Kontrollen. Der verwendete Fragebogen wurde aus dem Englischen übersetzt, allerdings fand

keine Validierung der deutschen Übersetzung statt. Mögliche Fehler in der Übersetzung scheinen in nicht relevantem Ausmaß vorzuliegen, da die Ergebnisse sich mit der experimentellen Studie decken [46].

26,7 % der Probanden mit Migräne mit Aura, 20,8 % der Probanden mit Migräne ohne Aura und 11,1 % der Kontrollen gaben an, dass keine Farbumkehr der Palinopsie stattfand. Nach Gerstzenkorn et al., ist eine Palinopsie ein Phänomen, bei der die Farbe umgekehrt wird und für mindestens 15 Sekunden bis hin zu Stunden oder Tage persistiert [33]. Deswegen könnten diese erhobenen Werte der tatsächlichen Palinopsieprävalenz entsprechen. Schaut man sich die weiteren Items an, gaben 13,3 % der Migränepatienten mit Aura, 3,7 % der Migränepatienten ohne Aura und 3,6 % der Kontrollen an Palinopsie als zusammenhängende Szene wieder erlebt zu haben. 33,3 % der Migränepatienten mit Aura, 28,3 % der Migränepatienten ohne Aura und 13,6% der Kontrollen gaben an die Palinopsie als ganzes Objekt zu erleben. Die durchschnittliche Palinopsiedauer bei Migräne mit Aura beträgt $23,38 \text{ s} \pm 9,6 \text{ s}$ bei Migräne ohne Aura $5,2 \text{ s} \pm 0,95 \text{ s}$ und bei den Kontrollen $8,6 \text{ s} \pm 2,7 \text{ s}$. Nach Gerstzenkorn et al. sprechen diese Werte dafür, dass nur Migräne mit Aura eine Palinopsie empfunden haben, da diese durchschnittlich länger als 15 s persistiert.

Wählt man nur die Probanden aus, die eine Palinopsie länger als 15 s haben, trifft dies für 16 % der Probanden mit Migräne mit Aura, 1,9 % der Probanden mit Migräne ohne Aura und 4,9 % der Kontrollen zu. Diese Werte ähneln somit auch den Werten aus der vorhergehenden Studie [6]. Die Mittelwerte dafür betragen $76,4 \text{ s} \pm 31,5 \text{ s}$ bei Migräne mit Aura, $20 \text{ s} \pm 0 \text{ s}$ bei Migräne ohne Aura und $27 \text{ s} \pm 8,75 \text{ s}$ bei den Kontrollen.

23,3 % der Probanden mit Migräne mit Aura, 34 % der Probanden mit Migräne ohne Aura und 24,7 % der Kontrollen gaben an, dass die wahrgenommene Palinopsie die Größe nicht geändert hat. Bei Migräne mit Aura befand sich die Erscheinung in 50 % der Fälle vor dem Probanden und bei 16,7 % im Augenwinkel, bei Migräne ohne Aura in 28,3 % vor dem Probanden und in 13,2 % im Augenwinkel und bei den Kontrollen in 56,8 % vor dem Probanden und in 8,6 % im Augenwinkel.

Einschränkend muss die retrospektive Datenerhebung mit einem möglichen Recall-Bias erwähnt werden.

4.5 PHQ-9

Im PHQ-9 hatten Migränepatienten erhöhte Werte im Vergleich zu Kontrollen, ein PHQ-9-Score > 5 beschreibt depressive Symptome, welche noch nicht behandlungsbedürftig sind. 36 % der Migränepatienten hatten depressive Symptome, 12 % leichte depressive Symptome, 6 % mittelgradige depressive Symptome und 24 % schwere depressive Symptome. Dies entspricht bereits erhobenen Werten [5]. Eine erhöhte Lebenszeitprävalenz von Depression bei Migränepatienten, vor allem bei Migränepatienten mit Aura wurde bereits beschrieben. Es besteht eine bidirektionale Beziehung zwischen Migräne und Depressionen. Depressionen erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines migränösen Erstereignis. Migräne erhöht die Wahrscheinlichkeit eines depressiven Erstereignis [10]. Dies spiegelt sich auch morphologisch an einer geringeren Echogenität eines Hirnstammareals, der Raphe, wider. Eine geringere Echogenität der Hirnstammraphe findet sich bei depressiven Patienten [37].

4.6 HIT-6

Im HIT-6 ergab sich ein Wert von $64,17 \pm 1,13$ für Migränepatienten mit Aura, $61,14 \pm 0,88$ für Migränepatienten ohne Aura und ein Wert von $42,93 \pm 1,23$ für die Kontrollen. Der niedrigste Wert im HIT-6 Fragebogen entspricht 36 Punkten. In der Kontrollgruppe ergibt sich somit kein Anhalt für eine relevante Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen im Alltag. Bei den Migränepatienten mit und ohne Aura ergibt sich ein Wert, der schwere Auswirkungen im alltäglichen Leben beschreibt.

Dies kann daran liegen, dass die Migränepatienten in einer universitären Ambulanz rekrutiert wurden und somit öfter an einem chronifizierten Verlauf erkranken und/oder einen hohen Leidensdruck aufweisen. Dies wurde in einer vorherigen Studie an chronische Migränepatienten gezeigt, in der ein durchschnittlicher HIT-6 Wert von $62,5 \pm 7,8$ erlangt wurde. Episodische Migränepatienten haben einen HIT-6 Wert von $60,2 \pm 6,8$ und in einer Nichtmigränegruppe wurde ein HIT-6 Wert von $49,1 \pm 8,1$ erfasst. Auch diese Werte decken sich mit den von uns erhobenen Werten [96]. Unsere Kontrollen erreichten einen geringeren HIT-6 Score als in der Studie ($43,2$ vs. $49,1$).

4.7 HABITUATIONSFRAGEBOGEN

Im Habitationsfragebogen hatten Migränepatienten mit Aura einen Score von $108,96 \pm 5,9$, Migränepatienten ohne Aura hatten einen Score $99,48 \pm 3,78$ und Kontrollen hatten einen Score von $82,21 \pm 3,59$. Betrachtet man den 5-Item-Score, welcher für eine Habituation sensitiv ist, ergibt sich für Migräne mit Aura ein Score von $17,1 \pm 1,7$, für Migräne ohne Aura ein Score von $16,25 \pm 2,4$ und für Kontrollen ein Score von $6,45 \pm 0,03$. Habituation, also die Reduzierung von neuronaler Antwort auf sich wiederholende Reize, ist bei Migränepatienten verändert [12]. Diese erhöhten Werte aus dem Fragebogen weisen darauf hin, dass Migränepatienten empfindlicher auf Umweltreize in ihrer Umgebung reagieren. Exemplarisch kann man hier die Überempfindlichkeit auf Umweltstimuli betrachten, z.B. zeigt sich eine erhöhte Lichtempfindlichkeit (Photophobie), Lärmempfindlichkeit (Phonophobie) und Geruchempfindlichkeit (Osmophobie) bei Migränepatienten. Die Begründung hierfür könnte in einer Sensibilisierung und einer langsameren Anpassung auf bestimmte Reize liegen.

In vorherigen Studien konnte bei Migränepatienten eine verzögerte Habituation im Rahmen einer CNV (contingent negative variation) gezeigt werden [49]. In f-MRT-Studien konnten die Ergebnisse einer verminderten Habituation bei Migränepatienten repliziert werden [24]. Es besteht ein migränezyklischer Zusammenhang: Interiktal wurde bei Migränepatienten ein Habitationsdefizit festgestellt [49]. Dieses Defizit normalisiert sich während einer Attacke, also entspricht dann einer gesunden Kontrolle [24]. Die in dieser Studie mittels Fragebogen erhobenen signifikant erhöhten Werte des 5 Items Scores stimmen mit den vorherigen Studien überein. Sie sprechen für ein Habitationsdefizit, welches vor allem mit einer Migräne mit Aura korreliert.

4.8 KOPFSCHMERZCHARAKTERISTIKA EXPERIMENT 2

93,3 % der Migränepatienten mit Aura und 79,2 % der Migränepatienten ohne Aura berichten über eine Lichtempfindlichkeit während der Kopfschmerzattacke. 96,6 % der Migränepatienten mit Aura und 75,4 % der Migränepatienten ohne Aura berichten über eine Geräuschempfind-

lichkeit während der Migräneattacke. Übelkeit trat bei 86,7 % der Migränepatienten mit Aura und bei 71,7 % der Migränepatienten ohne Aura auf. Diese Werte ergeben höhere Werte bei Migränepatienten ohne Aura im Vergleich zu vorhergehenden Studien [39]. Die erhobenen Werte sprechen für eine höhere sensorische Beteiligung in dem vorhandenen Probandenkollektiv. Als Ursache hierfür könnte die Rekrutierung der Migränepatienten in der Kopfschmerzambulanz einer universitären Klinik gesehen werden.

4.9 KOPFSCHMERZCHARAKTERISTIKA EXPERIMENT 2

In Experiment 3 waren die Migräneprobanden deutlich weniger stark betroffen als in Experiment 2. Dies spiegelt sich in den geringeren Kopfschmerztagen pro Monat und der geringeren Attackenfrequenz wider. In diesem Experiment wurden die Probanden unter Studierende und Mitarbeitern der Universität Rostock rekrutiert. Dadurch sind diese weniger betroffen, als Probanden aus Experiment 2, welche in der neurologischen Ambulanz rekrutiert wurden. Durchschnittlich litten sie seit $14,8 \pm 3,37$ Jahren an Kopfschmerzen. Dies entspricht der durchschnittlichen Erkrankungsdauer aus Experiment 2. Es wurde keine Prophylaxe von den Probanden eingenommen. Die Dauer der visuellen Aura unterschied sich allerdings nicht zwischen Experiment 2 und Experiment 3 ($61,4 \text{ min} \pm 13,8 \text{ min}$ vs. $62,72 \text{ min} \pm 25,4 \text{ min}$).

5 LIMITATIONEN

5.1 EXPERIMENT 1

In Experiment 1 wurde ein vergleichsweise junges Kollektiv (Durchschnittsalter 23,2 Jahre \pm 0,9 Jahre) untersucht. Dies entspricht nicht dem zufälligen Durchschnitt einer Allgemeinbevölkerung.

5.2 EXPERIMENT 2

In Experiment 2 wurden Migränepatienten vor allem aus der neurologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock rekrutiert. Oft finden sich in universitären Ambulanzen schwer betroffene Patienten wieder. Dies zeigt sich auch an den Kopfschmerztagen pro Monat (12,43 d \pm 1,6 d; Migräne ohne Aura und 10,9 d \pm 1,1 d; Migräne mit Aura). Dadurch befinden sich in diesem Kollektiv besonders viele schwer erkrankte Migränepatienten. Dies könnte zu längeren Nachbildlatenzen führen. Allerdings korrelieren die Latenzen nicht mit den Kopfschmerztagen pro Monat, den Attacken pro Monat und der durchschnittlichen Dauer und Schmerzstärke auf der numerischen Analogskala.

5.3 EXPERIMENT 3

In Experiment 3 wurden die Migräneprobanden innerhalb von Studierende der Universität Rostock und unter Mitarbeitern der neurologischen Klinik der Universität Rostock rekrutiert. Dies führt dazu, dass Migränepatienten nicht so schwer betroffen sind, wie Patienten, welche die Kopfschmerzambulanz der neurologischen Universität besuchen. In Experiment 3 war die Stichprobe im Vergleich zu Experiment 2 kleiner. Wäre die Stichprobe größer gewesen, hätte man Kontraste besser detektieren können.

Weder in Experiment 2 noch in Experiment 3 fand eine Messung der Gehirnaktivität statt. Der eindeutige Beweis der subkortikalen oder kortikalen Involvierung bleibt daher aus.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die visuelle Aura umfasst nach ICHD-3 klar definierte visuelle Phänomene, wie Lichtblitze, Fortifikationen und Skotome. Darüber hinaus sind jedoch zahlreiche weitere visuelle Phänomene mit Migräne assoziiert. Es sind von „Visual Snow“ über Palinopsie zu cinematographischem Sehen und Metamorphopsien beschrieben worden. Diese sind alle mit einer Migränepathophysiologie assoziiert, jedoch nur teilweise mit der Diagnose einer Migräneaura.

Als zugrundeliegender Mechanismus wird bei allen eine veränderte Reizwahrnehmung bzw. -verarbeitung diskutiert. Neben einer veränderten Habituation in diversen neurophysiologischen Untersuchungstechniken (wie etwa visuell evozierten Potentialen) gibt es auch Hinweise auf eine kortikale Hyperexzitabilität.

Ziel dieser Studie war es, den physiologischen Vorgang des Nachbildes bei Migränepatienten zu untersuchen, welches nach Präsentation eines kontrastreichen Bildes persistiert und welches durch Blinzeln reaktiviert werden kann.

In einer eigenen Pilotstudie konnten hier Hinweise auf eine relevante Beeinflussung der Nachbilddauer bei Patienten mit Aura gefunden werden. Die Nachbilder wurden mit einem etablierten Test mittels eines Tabletcomputers (iPad™ (Apple Inc., USA)) bestimmt, der sich bei einer definierten Beleuchtung und einem festen Abstand zur Kopfposition befand. Die Probanden schauten 30 Sekunden auf ein kontrastreichen Stimulus, dann wurde die Latenz bis zum ersten Verschwinden des Nachbildes und bis zum erneuten Verschwinden des Nachbildes nach Reaktivierung durch Blinzeln mittels einer Zeitmessfunktion über den Tabletcomputer bestimmt.

Die Studie unterteilt sich in drei Experimente. In Experiment 1 untersuchten wir die Nachbilddauer bei kopfschmerzfreen Probanden (10 Männer, 10 Frauen, Durchschnittsalter 23,2 Jahre \pm 0,9 Jahre). Es variierten der Abstand von Kopfstütze zu Bildschirm (30 cm, 40 cm, 50 cm), die Bildschirmhelligkeit (0% , 50% , 100%) und die Umgebungshelligkeit (Licht an, Licht aus). Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss von Abstand, Umgebungshelligkeit und Bildschirmhelligkeit.

In Experiment 2 wurde die Nachbilddauer an Migränepatienten mit Aura (34 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter 37,9 Jahre \pm 1,85 Jahre), Migränepatienten ohne Aura (43 Frauen, 10 Männer Durchschnittsalter 45,8 Jahre \pm 1,94 Jahre) und 81 kopfschmerzfreie Kontrollen (67 Frauen, 16 Männer, Durchschnittsalter 40,8 Jahre \pm 1,46 Jahre) untersucht. Ergänzend wurde der PHQ-9 zum Screening von Depressivität, der HIT-6 zur Erfassung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen, ein Palinopsiefragebogen aus der Literatur [6], ein Habituationsfragebogen und ein Fragebogen zur Erfassung von Kopfschmerzcharakteristika ausgefüllt. Der Augeninnendruck wurde mittels eines iCare™ Tonometers (iCare Finland OY, Finnland) gemessen. Die Nachbilddauer der ersten Latenz zeigte sich bei Migränepatienten mit Aura signifikant länger im Vergleich zu Kontrollen ($p = 0,035$). Die Nachbilddauer der zweiten Latenz zeigte sich signifikant länger bei Migränepatienten mit Aura im Vergleich zu Kontrollen ($p = 0,002$). Zwischen Migränepatienten mit Aura und ohne Aura bestand ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$).

In Experiment 3 wurde die Nachbilddauer anhand eines schwarzen und eines roten Kreises gemessen. Zur Messung der Habituation erfolgten 10 aufeinanderfolgenden Messwiederholungen. Es wurden 10 Migränepatienten mit Aura (8 Frauen, 2 Männer, Durchschnittsalter 29,5 Jahre \pm 2,74 Jahre) und 10 Kontrollen (Probanden ohne Kopfschmerz (<2 Tage pro Monat)), (8 Frauen, 2 Männer, Durchschnittsalter 25,6 Jahre \pm 0,43 Jahre) untersucht. Es zeigte sich ein signifikan-

ter Unterschied für die erste und zweite Latenz der Nachbilddauer ($p = 0,005$). Die Farbe des Stimulus zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,739$). In der Habituation zeigten Migränepatienten mit Aura eine verzögerte Habituation.

Nachbilder sind bei Migränepatienten mit Aura signifikant länger als bei Kontrollen. Die Farbe des Stimulus hat keinen Einfluss auf die Nachbilddauer. Als Ursache kann eine Modulation der Nachbilder im Subkortex oder Kortex im Rahmen einer Hyperexzitabilität bei Migräne mit Aura gesehen werden.

7 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank folgenden Personen entgegenbringen.

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Alexander Storch für die Möglichkeit danken, an seiner Klinik zu promovieren.

Der größte Dank gilt Herrn PD Dr. Tim Patrick Jürgens, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit und für die zahlreichen Möglichkeiten an Vorträgen und Kongressen teilzunehmen. Die zahlreichen Gespräche werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Peter Kropp für die mannigfaltige Ideengebung, die hilfsbereite wissenschaftliche Betreuung und die Bereitstellung von Dokumenten und des iPadsTM (Apple Inc., USA).

Mein Dank gilt dem gesamten Team des Kopfschmerzzentrums Nord-Ost, das mir geistige Anregungen sowie offene und ehrliche Kritik gegeben hat.

Mein besonderer Dank geht an alle Probandinnen und Probanden, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Meinen Kindheits- und Studienfreunden danke ich für die schönen und amüsanten Erinnerungen und dafür, dass sie bei allen Fragen oder Problemen immer ein offenes Ohr für mich hatten. Besonderen Dank gilt hier Anna, Nina, Meret und Helene.

Meinem Verlobten, Lucas Teuber, danke ich für seine stetige Unterstützung, seinen Humor und seine Fürsorge. Dadurch waren die Herausforderungen des Studiums und der Promotion gut zu bewältigen. Ich freue mich auf unsere gemeinsame Zukunft.

Abschließend danke ich meinen Eltern und meinem Bruder, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten, mich immer motiviert und unterstützt haben.

8 ANHANG

LITERATUR

- [1] Áfra J., Ambrosini, A., Genicot R., Albert, A. und Schoenen, J.: *Influence of Colors on Habituation of Visual Evoked Potentials in Patients With Migraine With Aura and in Healthy Volunteers*. Headache, (40):36–40, 2000, ISSN 1526-4610.
- [2] Afridi, S. K., Giffin, N. J., Kaube, H. und Goadsby, P. J.: *A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura*. Neurology, 80(7):642, 2013.
- [3] Apple Inc.: *Ipad Pro technische Daten*. <https://www.apple.com/de/ipad-pro/specs/>, besucht: 23.04.2019.
- [4] Aurora, S. K., Barrodale, P. M., Tipton, R. L. und Khodavirdi, A.: *Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies*. Headache, 47(7):996–1003; discussion 1004–7, 2007, ISSN 1526-4610.
- [5] Baldacci, F., Lucchesi, C., Cafalli, M., Poletti, M., Ulivi, M., Vedovello, M., Giuntini, M., Mazzucchi, S., Del Prete, E., Vergallo, A., Nuti, A. und Gori, S.: *Migraine features in*

- migraineurs with and without anxiety-depression symptoms: a hospital-based study.* Clinical neurology and neurosurgery, 132:74–78, 2015.
- [6] Belcastro, V., Cupini, L. M., Corbelli, I., Pieroni, A., D’Amore, C., Caproni, S., Gorgone, G., Ferlazzo, E., Di Palma, F., Sarchielli, P. und Calabresi, P.: *Palinopsia in patients with migraine: a case-control study.* Cephalalgia : an international journal of headache, 31(9):999–1004, 2011, ISSN 1468-2982.
- [7] Benatto, M. T., Florencio, L. L., Carvalho, G. F., Dach, F., Bigal, M. E., Chaves, T. C. und Bevilaqua-Grossi, D.: *Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease.* Arquivos de neuro-psiquiatria, 75(3):153–159, 2017.
- [8] Bender, M. B., Feldmann, M. und Sobin, A. J.: *Palinopsia.* Brain, 1968(91):321–338.
- [9] Bernstein, C. A., Nir, R. R., Nosedá, R., Fulton, A. B., Huntington, S., Lee, A. J., Bertisch, S. M., Hovaguimian, A., Buettner, C., Borsook, D. und Burstein, R.: *The migraine eye: distinct rod-driven retinal pathways’ response to dim light challenges the visual cortex hyperexcitability theory.* Pain, 160(3):569–578, 2019.
- [10] Breslau, N., Schultz, L. R., Stewart, W. F., Lipton, R. B., Lucia, V. C. und Welch, K.M.A.: *Headache and major depression. Is the association specific to migraine?* Neurology, (54):308–313, 2000.
- [11] Brighina, F., Bolognini, N., Cosentino, G., Maccora, S., Paladino, P., Baschi, R., Vallar, G. und Fierro, B.: *Visual cortex hyperexcitability in migraine in response to sound-induced flash illusions.* Neurology, 84(20):2057–2061, 2015.
- [12] Brighina, F., Cosentino, G. und Fierro, B.: *Habituation or lack of habituation: What is really lacking in migraine?* Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 127(1):19–20, 2016.
- [13] Brindley, G. S.: *Two new properties of foveal after-images and a photochemical hypothesis to explain them.* The Journal of Physiology, 164(1):168–179, 1962, ISSN 00223751.
- [14] Chang, D. H. F., Hess, R. F. und Mullen, K. T.: *Color responses and their adaptation in human superior colliculus and lateral geniculate nucleus.* NeuroImage, 138:211–220, 2016.
- [15] Charles, A. und Brennan, K.: *Cortical spreading depression-new insights and persistent questions.* Cephalalgia : an international journal of headache, 29(10):1115–1124, 2009, ISSN 1468-2982.
- [16] Charles, A. C. und Baca, S. M.: *Cortical spreading depression and migraine.* Nature reviews. Neurology, 9(11):637–644, 2013, ISSN 1759-4766.
- [17] Coppola, G., Ambrosini, A., Di Clemente, L., Magis, D., Fumal, A., Gérard, P., Pierelli, F. und Schoenen, J.: *Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia?* Cephalalgia : an international journal of headache, 27(12):1360–1367, 2007, ISSN 1468-2982.

- [18] Coppola, G., Bracaglia, M., Di Lenola, D., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Parisi, V., Di Renzo, A., Martelli, F., Fadda, A., Schoenen, J. und Pierelli, F.: *Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients*. The journal of headache and pain, 16:92, 2015, ISSN 1129-2377.
- [19] Coppola, G., Iacovelli, E., Bracaglia, M., Serrao, M., Di Lorenzo, C. und Pierelli, F.: *Electrophysiological correlates of episodic migraine chronification: evidence for thalamic involvement*. The journal of headache and pain, 14:76, 2013, ISSN 1129-2377.
- [20] Coppola, G., Iacovelli, E., Bracaglia, M., Serrao, M., Di Lorenzo, C. und Pierelli, F.: *Electrophysiological correlates of episodic migraine chronification: evidence for thalamic involvement*. The journal of headache and pain, 14:76, 2013, ISSN 1129-2377.
- [21] Coppola, G., Parisi, V., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Delphine M., Schoenen, J. und Pierelli, F.: *Lateral inhibition in visual cortex of migraine patients between attacks*. 2013.
- [22] Coppola, G., Parisi, V., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Magis, D., Schoenen, J. und Pierelli, F.: *Lateral inhibition in visual cortex of migraine patients between attacks*. The journal of headache and pain, 14:20, 2013, ISSN 1129-2377.
- [23] Coppola, G., Pierelli, F. und Schoenen, J.: *Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine?* Cephalalgia : an international journal of headache, Seiten 1429–1439, 2007, ISSN 1468-2982.
- [24] Coppola, G., Pierelli, F. und Schoenen, J.: *Habituation and migraine*. Neurobiology of learning and memory, 92(2):249–259, 2009.
- [25] Cosentino, G., Fierro, B., Vigneri, S., Talamanca, S., Paladino, P., Baschi, R., Indovino, S., Maccora, S., Valentino, F., Fileccia, E., Giglia, G. und Brighina, F.: *Cyclical changes of cortical excitability and metaplasticity in migraine: evidence from a repetitive transcranial magnetic stimulation study*. Pain, 155(6):1070–1078, 2014.
- [26] Cuadrado, M. L., Aledo-Serrano, Á., López-Ruiz, P., Gutiérrez-Viedma, Á., Fernández, C., Orviz, A., & Arias, J. A.: *Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura*. Cephalalgia : an international journal of headache, (37):812–818, 2017, ISSN 1468-2982.
- [27] Datta, R., Aguirre, G. K., Hu, S., Detre, J. A. und Cucchiara, B.: *Interictal cortical hyperresponsiveness in migraine is directly related to the presence of aura*. Cephalalgia : an international journal of headache, 33(6):365–374, 2013, ISSN 1468-2982.
- [28] Diener, H. C., Gaul, C. und Kropp, P.: *030057_LL_MigraXXXXXXXXXXXXne 2018_Er-gänzung 2019*. 2019.
- [29] Diener, Hans Christoph, Nägel, Steffen, Gaul, Charly und Kropp, Peter: *Migräne: Prophylaxe und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt Online, 2018.
- [30] Eriksen MK, Thomsen, L. L., Andersen I, Nazim, F. und Olesen, J.: *Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura*. Cephalalgia : an international journal of headache, (24):564–575, 2004, ISSN 1468-2982.

- [31] Evers, S., Frese, A. und Marziniak, M.: *Differenzialdiagnose von Kopfschmerzen*. Deutsches Ärzteblatt, (45):3040–3047, 2006.
- [32] Gekle, M., Wischmeyer, E., Markwardt, F., Klöcker, N., Gründer, S., Baumann, R., Petersen, M., Marti, H. und Schwab, A.: *Taschenlehrbuch Physiologie*. 2010.
- [33] Gersztenkorn, D. und Lee, A. G.: *Palinopsia revamped: a systematic review of the literature*. Survey of ophthalmology, 60(1):1–35, 2015, ISSN 1879-3304.
- [34] Gilroy, L. A. und Blake, R.: *The interaction between binocular rivalry and negative afterimages*. Current biology : CB, 15(19):1740–1744, 2005.
- [35] Gryglas, A. und Smigiel, R.: *Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do?* Current neurology and neuroscience reports, 17(3):22, 2017.
- [36] Gunes, A., Karadag, A. S., Yazgan, S., Celik, H. U. und Simsek, A.: *Evaluation of retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroidal thickness with optical coherence tomography in migraine patients: a case-control study*. Clinical & experimental optometry, 101(1):109–115, 2018.
- [37] Hamerla, G., Kropp, P., Meyer, B., Rocco, A., Jürgens, T. P. und Walter, U.: *Midbrain raphe hypoechoogenicity in migraineurs: An indicator for the use of analgesics but not triptans*. Cephalalgia : an international journal of headache, 37(11):1057–1066, 2017, ISSN 1468-2982.
- [38] Hansen, J. M., Baca, S. M., Vanvalkenburgh, P. und Charles, A.: *Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording*. Brain : a journal of neurology, 136(Pt 12):3589–3595, 2013.
- [39] Hansen, Jakob M., Lipton, R. B., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Aurora, S. K., Goadsby, P. J. und Charles, A. C.: *Migraine headache is present in the aura phase*. Neurology, (79):2044–2049, 2012.
- [40] Heermann, S.: *Neuroanatomie der Sehbahn*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 234(11):1327–1333, 2017, ISSN 1439-3999.
- [41] Hodkinson, D. J., Wilcox, S. L., Veggeberg, R., Nosedá, R., Burstein, R., Borsook, D. und Becerra, L.: *Increased Amplitude of Thalamocortical Low-Frequency Oscillations in Patients with Migraine*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 36(30):8026–8036, 2016, ISSN 1529-2401.
- [42] Holland, P. R., Akerman, S., Andreou, A. P., Karsan, N., Wemmie, J. A. und Goadsby, P. J.: *Acid-sensing ion channel 1: a novel therapeutic target for migraine with aura*. Annals of neurology, 72(4):559–563, 2012, ISSN 0364-5134.
- [43] Jürgens, T. P., Berger, K., Straube, A. und Khil, L.: *Migraine with aura is associated with impaired colour vision: Results from the cross-sectional German DMKG headache study*. Cephalalgia : an international journal of headache, 35(6):508–515, 2015, ISSN 1468-2982.
- [44] Jürgens, T. P., Schulte, L. H. und May, A.: *Migraine trait symptoms in migraine with and without aura*. Neurology, 82(16):1416–1424, 2014.

- [45] Kalita, J., Sanjeev, B. und Usha, M.: *Is Lack of Habituation of Evoked Potentials a Biological Marker of Migraine*. The Clinical Journal of Pain, (30), 2014.
- [46] Kalita, J., Uniyal, R. und Bhoi, S. K.: *Is palinopsia in migraineurs an enhanced physiological phenomenon?* Cephalalgia : an international journal of headache, 36(13):1248–1256, 2016, ISSN 1468-2982.
- [47] Karsan, N., Palethorpe, D., Rattanawong, W., Marin, J. C., Bholra, R. und Goadsby, P. J.: *Flunarizine in migraine-related headache prevention: results from 200 patients treated in the UK*. European journal of neurology, 25(6):811–817, 2018, ISSN 1351-5101.
- [48] Kaube, H., Herzog, J., Käufer, T., Dichgans, M. und Diener, H. C.: *Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine*. Neurology, 55(1):139, 2000.
- [49] Kropp, P. und Gerber, W. D.: *Contingent negative variation—findings and perspectives in migraine*. Cephalalgia : an international journal of headache, 13(1):33–36, 1993, ISSN 1468-2982.
- [50] Lampl, C., Katsarava, Z., Diener, H C und Limmroth, V.: *Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 76(12):1730–1732, 2005.
- [51] Leao, A. A. P.: *The slow voltage variation of cortical spreading depression of activity*. Electroencephalographr Clin Neurophysiol, (3):315–321, 1951.
- [52] Leao, A.A.P.: *Spreading depression of activity in the cerebral cortex*. Journal of neurophysiology, 1944, ISSN 0022-3077.
- [53] Leao, A.A.P.: *Furter observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex*. Journal of neurophysiology, 1947, ISSN 0022-3077.
- [54] Leuchtdichte: *Leuchtdichte*. Spektrum Akademischer Verlag, 1998. <https://www.spektrum.de/lexikon/physik/leuchtdichte/8972>, besucht: 23.04.2020.
- [55] Llinas, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E. und Mitra, P. P.: *Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(26):15222–15227, 1999, ISSN 0304-3959.
- [56] Luedtke, K., Schulte, L. H. und May, A.: *Visual processing in migraineurs depends on the migraine cycle*. Annals of neurology, 85(2):280–283, 2019, ISSN 0364-5134.
- [57] Meyer, B., Keller, A., Wöhlbier, H. G., Overath, C. H., Müller, B. und Kropp, P.: *Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV)*. The journal of headache and pain, 17:37, 2016, ISSN 1129-2377.
- [58] Meyer B., Niederberger U., Sorgenfrei V. und Kropp P.: *Kopfschmerz unter (Selbst-)kontrolle*. Fortschritte der Medizin, Seiten 62–64, 2017.

- [59] Nakamizo, S. und Imamura, M.: *Verification of Emmert's Law in Actual and Virtual Environments*. Journal of PHYSIOLOGICAL ANTHROPOLOGY and Applied Human Science, (23):325–329, 2004, ISSN 1345-3475.
- [60] Nakamura, M., Darhad, U., Tatsumi, Y., Fujioka, M., Kusuhara, A., Maeda, H. und Negi, A.: *Agreement of rebound tonometer in measuring intraocular pressure with three types of applanation tonometers*. American journal of ophthalmology, 142(2):332–334, 2006, ISSN 0002-9394.
- [61] Nguyen, B. N., McKendrick, A. M. und Vingrys, A. J.: *Simultaneous retinal and cortical visually evoked electrophysiological responses in between migraine attacks*. Cephalalgia : an international journal of headache, 32(12):896–907, 2012, ISSN 1468-2982.
- [62] Noseda, R., Bernstein, C. A., Nir, R. R., Lee, A. J., Fulton, A. B., Bertisch, S. M., Hovaguimian, A., Cestari, D. M., Saavedra-Walker, R., Borsook, D., Doran, B. L., Buettner, C. und Burstein, R.: *Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways*. Brain : a journal of neurology, 139(Pt 7):1971–1986, 2016.
- [63] Noseda, R., Borsook, D. und Burstein, R.: *Neuropeptides and Neurotransmitters That Modulate Thalamo-Cortical Pathways Relevant to Migraine Headache*. Headache, 57 Suppl 2:97–111, 2017, ISSN 1526-4610.
- [64] O'Hare, L. und Hibbard, P. B.: *Visual processing in migraine*. Cephalalgia : an international journal of headache, 36(11):1057–1076, 2016, ISSN 1468-2982.
- [65] Omland, P. M., Nilsen, K. B., Uglem, M., Gravidahl, G., Linde, M., Hagen, K. und Sand, T.: *Visual evoked potentials in interictal migraine: no confirmation of abnormal habituation*. Headache, 53(7):1071–1086, 2013, ISSN 1526-4610.
- [66] Ophoff, R. A., Terwindt, G. M., Vergouwe, M. N., van Eijk, R., Oefner, P. J., Hoffman, S. M. G., Lamerdin J. E., Mohrenweiser, H. W., Bulman, D. E., Ferrari, M., Haan, J., Lindhout, D., van Ommen, G. J. B., Hofker, M. J., Ferrari, M. D. und Frants, R. R.: *Familial Hemiplegic Migraine and Episodic Ataxia Type-2 Are Caused by Mutations in the Ca21 Channel Gene CACNL1A4*. Cell, (87):543–552, 1996.
- [67] Powell, G., Sumner, P. und Bompas, A.: *The effect of eye movements and blinks on afterimage appearance and duration*. Journal of vision, 15(3), 2015.
- [68] Radtke, A. und Neuhauser, H.: *Prevalence and burden of headache and migraine in Germany*. Headache, 49(1):79–89, 2009, ISSN 1526-4610.
- [69] Reggio, E., Chisari, C. G., Ferrigno, G., Patti, F., Donzuso, G., Sciacca, G., Avitabile, T., Faro, S. und Zappia, M.: *Migraine causes retinal and choroidal structural changes: evaluation with ocular coherence tomography*. Journal of neurology, 264(3):494–502, 2017.
- [70] Rendas-Baum, R., Yang, M., Varon, S. F., Bloudek, L. M., DeGryse, R. E. und Kosinski, M.: *Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine*. Health and quality of life outcomes, 12:117, 2014.

- [71] Russell, M. B. und Ducros, A.: *Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management*. The Lancet Neurology, 10(5):457–470, 2011, ISSN 14744422.
- [72] Sándor, P. S., Dydak, U., Schoenen, J., Kollias, S. S., Hess, K., Boesiger, P. und Agosti, R. M.: *MR-spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura*. Cephalalgia : an international journal of headache, 25(7):507–518, 2005, ISSN 1468-2982.
- [73] Schankin, C. J. und Goadsby, P. J.: *Visual snow—persistent positive visual phenomenon distinct from migraine aura*. Current pain and headache reports, 19(6):23, 2015, ISSN 1534-3081.
- [74] Schiffmann, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J. P., List, T., Svenson, P., Odont, Y. G., Lobbezzoo, F., Michelotti, A., Brooks, S. L., Ceusters, W., Drangsholt, M., Ettlin, D., Gaul, C., Goldberg, L., Haythornthwaite, J. A., Hollender, L., Jensen, R., John, M. T., deLaat, A., deLeeuw, R., Mainer, W., van der Meulen, M., Murray, G. M., Nixdorf, D. R., Palla, S., Petersson, A., Pionchon, P., Smith, B., Visscher, C. M., Zakrzewska, J. und Dworkin, S.F.: *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia : an international journal of headache, 33(9):629–808, 2013, ISSN 1468-2982. <https://ichd-3.org/de/>, besucht: 25.04.2019.
- [75] Schoenen, J.: *Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation?* Biomed & Pharmacother, 1996(50):71–78.
- [76] Schoenen, J., Wang, W., Albert, A. und Delwaide, P. J.: *Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks*. European journal of neurology, 2(2):115–122, 1995, ISSN 1351-5101.
- [77] Schwedt, T. J.: *Chronic migraine*. BMJ (Clinical research ed.), 348:g1416, 2014.
- [78] Seo, J. G. und Park, S. P.: *Validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and PHQ-2 in patients with migraine*. The journal of headache and pain, 16:65, 2015, ISSN 1129-2377.
- [79] Shaik, M. M. und Gan, S. H.: *Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine*. BioMed research international, 2015:469529, 2015.
- [80] Sherman, S. M.: *Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning*. Nature neuroscience, 19(4):533–541, 2016, ISSN 1097-6256.
- [81] Sherman, S. M. und Guillery, R. W.: *The role of the thalamus in the flow of information to the cortex*. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 357(1428):1695–1708, 2002, ISSN 0962-8436.
- [82] Shibata, K., Yamane, K., Otuka, K. und Iwata, M.: *Abnormal visual processing in migraine with aura: a study of steady-state visual evoked potentials*. Journal of the neurological sciences, 271(1-2):119–126, 2008, ISSN 0022-510X.

- [83] Shinsuke, S., Yukiyasu, K. und Shin'ya, N.: *Afterimage of Perceptually Filled-in Surface*. Science, 2001.
- [84] Siniatchkin M., Gerber W.-D., Kropp P. und Vein A.: *Contingent negative variation in patients with chronic daily headache*. Cephalalgia : an international journal of headache, (18):565–569, 1998, ISSN 1468-2982.
- [85] Sperandio, I., Lak, A. und Goodale, M. A.: *Afterimage size is modulated by size-contrast illusions*. Journal of vision, 12(2), 2012.
- [86] Stankewitz, A. und May, A.: *Kortikale Dysbalance des Migränikerhirns–Hyperexzitabilität als Folge einer Sensitisierung?* Schmerz, Seiten 17–21, 2008.
- [87] Strigaro, G., Cerino, A., Falletta, L., Mittino, D., Comi, C., Varrasi, C. und Cantello, R.: *Impaired visual inhibition in migraine with aura*. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 126(10):1988–1993, 2015.
- [88] Tan, F. U., Akarsu, C. und Güllü, R.: *Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients*. Acta neurologica Scandinavica, 112(1):19–23, 2005, ISSN 0001-6314.
- [89] Tegetmeyer, H.: *Das Visual-Snow-Syndrom: Symptome und ophthalmologische Befunde*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 234(5):713–718, 2017, ISSN 1439-3999.
- [90] Tfelt-Hansen, P. C.: *History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards*. Cephalalgia : an international journal of headache, 30(7):780–792, 2010, ISSN 1468-2982.
- [91] Tommaso, M. de, Trotta, G., Vecchio, E., Ricci, K., Siugzdaite, R. und Stramaglia, S.: *Brain networking analysis in migraine with and without aura*. The journal of headache and pain, 18(1):98, 2017, ISSN 1129-2377.
- [92] van Boxtel, J. J. A., Tsuchiya, N. und Koch, C.: *Opposing effects of attention and consciousness on afterimages*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107(19):8883–8888, 2010.
- [93] Wang, J., Gao, X., Huang, W., Wang, W., Chen, S., Du, S., Li, X. und Zhang, X.: *Swept-source optical coherence tomography imaging of macular retinal and choroidal structures in healthy eyes*. BMC ophthalmology, 15:122, 2015.
- [94] Williams, D. R. , MacLeao D.: *Interchangeable backgrounds for cone afterimages*. Vision Research, 1978.
- [95] Wöhlbier, H. G.: *Explorative Faktorenanalyse eines Fragebogens zur Erfassung von Habitationsveränderungen bei Migränepatienten*. 2018. https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002349.
- [96] Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F. und Kosinski, M.: *Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine*. Cephalalgia : an international journal of headache, 31(3):357–367, 2011, ISSN 1468-2982.

- [97] Zaidi, Q., Ennis, R., Cao, D. und Lee, B.: *Neural locus of color afterimages*. Current biology : CB, 22(3):220–224, 2012.
- [98] Zengin, M. O., Elmas, Z., Cinar, E. und Kucukerdonmez, C.: *Choroidal thickness changes in patients with migraine*. Acta neurologica Belgica, 115(1):33–37, 2015.