

Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

**Universitätsmedizin Rostock**

# **Nachbilddauer und elektrokortikale Potentiale bei Migränepatienten**

**eine Längsschnittstudie zur Bewertung  
des prädiktiven Wertes der Nachbilduntersuchung**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Simeon David Giesen, geboren am 11.04.1999 in Berlin

Rostock, 01.06.2023

**Die Inhalte dieser Arbeit sind am 17.05.2024 in *Frontiers in Neurology* veröffentlicht worden.**

Giesen, S., Rimmelé, F., Jürgens, T. P., Scheidt, J., Drescher, J., Leonhardt, A.-K., Schulze, S., Harbeck, B., Meyer, W., Müller, B., Kropp, P. & Keller, A. (2024). Relationship between Contingent Negative Variation and afterimage duration in migraine patients. *Frontiers in Neurology*, 15, Artikel 1401212. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1401212>

**Dekan:** Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

**1. Gutachter:** Prof. Dr. Peter Kropp  
Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie  
Universität Rostock

**2. Gutachter:** PD Dr. Tim Jürgens  
KMG-Kliniken Güstrow

**3. Gutachter:** PD Dr. Gudrun Goßrau  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

**Datum der Einreichung:** 01.06.2023

**Datum der Verteidigung:** 24.01.2024

## Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn **Prof. Dr. Peter Kropp** für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Dissertation bedanken. Ich profitierte stets von seinem wertschätzenden Feedback, seinen Anregungen und Vorschlägen und der Möglichkeit, als Studentische Hilfskraft zusätzliche wissenschaftliche Untersuchungen am *Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie* durchzuführen.

Ebenso danke ich Herrn **Dr. Armin Keller** für seine Unterstützung bei der Datensammlung. Sein stets offenes Ohr bei allen Fragen hat zu dem Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Frau **Dr. Britta Müller** danke ich herzlich für die Unterstützung bei Fragen bezüglich der statistischen Auswertung der Daten.

Herrn **Dr. Florian Rimmele** danke ich für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und die kooperative Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich bei Frau **Ann-Kristin Leonhardt** und Frau **Sophia Schulze** für die kollegiale Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Ebenso danke ich Frau **Julia Prah** für die Unterstützung bei organisatorischen Aufgaben und die Herstellung der Kontakte zu den Probanden und Probandinnen.

Mein Dank gilt außerdem Frau **Kerstin Jung** für die organisatorische Unterstützung.

Nicht zuletzt wäre die Arbeit ohne die **Probandinnen und Probanden**, die an der Studie teilgenommen haben, nicht möglich gewesen. Die gewissenhafte Teilnahme und Zuverlässigkeit der Probandinnen und Probanden war für das Erzielen aussagekräftiger Ergebnisse von großer Bedeutung.

# Inhaltsverzeichnis

|  |      |
|--|------|
| Abbildungsverzeichnis .....  | IV   |
| Tabellenverzeichnis .....  | V    |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | VI   |
| Zusammenfassung .....  | VIII |
| 1 Einleitung .....   | 1    |
| 2 Theoretischer Hintergrund .....  | 3    |
| 2.1 Grundlagen .....   | 3    |
| 2.2 Pathophysiologie .....   | 11   |
| 2.3 Therapieoptionen .....   | 20   |
| 2.4 Contingent Negative Variation (CNV) und Nachbilddauer .....                              | 27   |
| 3 Fragestellung und Hypothesen .....   | 42   |
| 4 Probanden, Material und Methoden .....   | 44   |
| 4.1 Studiendesign .....  | 44   |
| 4.2 Untersuchungsmethoden .....  | 48   |
| 4.3 Aufbereitung der Rohdaten .....  | 54   |
| 4.4 Prüfung der Hypothesen .....   | 57   |
| 4.5 Statistische Auswertung .....  | 58   |
| 5 Ergebnisse .....   | 59   |
| 5.1 Charakteristika der untersuchten Probanden .....   | 59   |
| 5.2 Nachbilddauer und Habitationsvermögen .....  | 67   |
| 5.3 iCNV-Amplitude und Nachbilddauer .....   | 69   |
| 5.4 Einfluss einer subjektiven Symptomreduktion .....  | 71   |
| 5.5 Veränderungen der Nachbilddauer und der iCNV-Amplitude .....                             | 76   |
| 6 Diskussion .....   | 79   |
| 6.1 Pathomechanismus der Migräne und Einordnung der pathophysiologischen Korrelate .....     | 79   |
| 6.2 Beurteilung der Ergebnisse .....   | 82   |
| 6.3 Limitationen .....   | 86   |
| 7 Schlussfolgerungen und Ausblick .....  | 88   |
| 7.1 Theorie über den Pathomechanismus der Migräne .....                                      | 88   |
| 7.2 Bedeutung für die Migränebehandlung – Stellenwert digitaler Gesundheitsanwendungen ..... | 90   |
| 7.3 Nachbilddauer als digitaler Biomarker .....  | 92   |

## Inhaltsverzeichnis

|   |                                   |     |
|---|-----------------------------------|-----|
| 8 | Literaturverzeichnis .....        | 93  |
| 9 | Anhang .....                      | 107 |
|   | Selbstständigkeitserklärung ..... | 117 |
|   | Thesen.....                       | 118 |

**Hinweis:** Zur besseren Lesbarkeit von personenbezogenen Wörtern wird in einigen Fällen auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe beziehen sich jedoch immer auf das weibliche, männliche und diverse Geschlecht.

## Abbildungsverzeichnis

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1  | Kopfschmerzarten und Differentialdiagnosen der Migräne .....   | 5  |
| Abbildung 2  | Hauptphasen der Migräne .....  | 7  |
| Abbildung 3  | Fließschema zur Pathophysiologie der Migräne .....   | 12 |
| Abbildung 4  | Trigeminovaskuläres System .....   | 15 |
| Abbildung 5  | Modell des Pathomechanismus der Migräne .....  | 19 |
| Abbildung 6  | Langsame Hirnpotentiale .....  | 28 |
| Abbildung 7  | CNV bei Migränepatienten und gesunden Probanden .....  | 31 |
| Abbildung 8  | CNV-Kurve bei meditationserfahrenen Probanden im Vergleich<br>zu Migränepatienten und Kontrollprobanden .....                    | 34 |
| Abbildung 9  | Schematische Darstellung des Studiendesigns .....  | 45 |
| Abbildung 10 | Ablauf einer Untersuchung .....  | 46 |
| Abbildung 11 | Laterale Ansicht des 10-20-Systems .....   | 50 |
| Abbildung 12 | Frontale Ansicht des 10-20-Systems .....   | 50 |
| Abbildung 13 | Ablauf einer Untersuchung der Nachbilddauer .....  | 53 |
| Abbildung 14 | Nachbilddauer bei Migränepatienten mit Habituation und<br>Dishabituation .....   | 68 |
| Abbildung 15 | iCNV-Amplitudenhöhe bei Migränepatienten mit hoher und<br>geringer Nachbilddauer .....   | 70 |
| Abbildung 16 | iCNV-Amplitudenhöhen bei Migränepatienten mit und ohne<br>Symptomreduktion zu den beiden Messzeitpunkten .....                   | 73 |
| Abbildung 17 | Nachbilddauer bei Migränepatienten mit und ohne Symptom-<br>reduktion zu den beiden Messzeitpunkten .....                        | 75 |
| Abbildung 18 | iCNV-Amplitudenhöhen bei Migränepatienten mit Verstärkung und<br>Reduktion der Nachbilddauer zu den beiden Messzeitpunkten ..... | 78 |
| Abbildung 19 | Modell der Pathophysiologie der Migräne .....  | 81 |

## Tabellenverzeichnis

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Tabelle 1  | Übersicht über die Befunde der iCNV-Amplitude und der Nachbilddauer bei Migränepatienten .....   | 41 |
| Tabelle 2  | Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika der Stichprobe .....   | 59 |
| Tabelle 3  | Charakteristika der Stichprobe zu den beiden Untersuchungszeitpunkten MZP 1 und MZP 2 .....  | 60 |
| Tabelle 4  | Vergleich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen Migränepatienten mit Habituation und Dishabituation .....                 | 61 |
| Tabelle 5  | Vergleich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen den Gruppen mit geringer bzw. hoher Nachbilddauer .....                   | 62 |
| Tabelle 6  | Vergleich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen den Gruppen mit und ohne subjektive Symptomreduktion .....                | 63 |
| Tabelle 7  | Vergleich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen den Gruppen mit Reduktion bzw. Verstärkung der Nachbilddauer .....        | 64 |
| Tabelle 8  | Fehlende oder unvollständige Daten bei Probanden .....   | 65 |
| Tabelle 9  | Nicht oder nur eingeschränkt verwertbare Daten bei Probanden .....   | 66 |
| Tabelle 10 | Darstellung der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Probanden mit vollständigen und unvollständigen (Drop-out) Datensätzen ..... | 66 |
| Tabelle 11 | Nachbilddauer bei Migränepatienten mit ermittelter Habituation und Dishabituation .....  | 67 |
| Tabelle 12 | Ausprägung der iCNV-Amplitude in Abhängigkeit von der Nachbilddauer .....  | 69 |
| Tabelle 13 | Darstellung der iCNV-Amplitude bei Probanden mit Symptomveränderungen .....  | 72 |
| Tabelle 14 | ANOVA mit Messwiederholungen zur Prüfung des Zusammenhangs einer subjektiven Symptomreduktion und der iCNV-Amplitude .....                               | 73 |
| Tabelle 15 | Darstellung der Nachbilddauer bei Probanden mit Symptomveränderungen .....   | 74 |
| Tabelle 16 | ANOVA mit Messwiederholungen zur Prüfung des Zusammenhangs einer subjektiven Symptomreduktion und der Nachbilddauer .....                                | 75 |
| Tabelle 17 | Darstellung der iCNV-Amplituden bei Verstärkung bzw. Reduktion der Nachbilddauer .....   | 76 |
| Tabelle 18 | ANOVA mit Messwiederholungen zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen einer Veränderung der Nachbilddauer und der iCNV-Amplitude .....                     | 77 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |                   |   |
|--------|-------------------|---|
| *      | .....             | signifikant   |
| µV     | .....             | Mikrovolt   |
| AEP    | .....             | akustisch evoziertes Potential  |
| App    | .....             | Applikation (kleines Programm für das Smartphone)                                   |
| cm     | .....             | Zentimeter  |
| CGRP   | .....             | <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>  |
| CNV    | .....             | <i>Contingent Negative Variation</i>  |
|        | <i>iCNV</i> ..... | früher Bestandteil der CNV ( <i>initial CNV</i> )                                   |
|        | <i>oCNV</i> ..... | Gesamt-CNV ( <i>overall CNV</i> ; auch als <i>tCNV</i> bezeichnet)                  |
|        | <i>tCNV</i> ..... | später Bestandteil der CNV ( <i>terminal CNV</i> ; auch als <i>ICNV</i> bezeichnet) |
| CSD    | .....             | <i>Cortical Spreading Depression</i>  |
| DD     | .....             | Differentialdiagnose  |
| DiGA   | .....             | Digitale Gesundheitsanwendungen   |
| EEG    | .....             | Elektroenzephalogramm   |
| EOG    | .....             | Elektrookulogramm   |
| fMRT   | .....             | funktionelle Magnetresonanztomographie  |
| h      | .....             | Stunde  |
| Hz     | .....             | Hertz   |
| ICHD-3 | .....             | <i>International Classification of Headache Disorders</i>                           |
| IHS    | .....             | <i>International Headache Society</i>   |
| ITI    | .....             | Intertrialintervall   |
| KHK    | .....             | Koronare Herzkrankheit  |
| M      | .....             | Mittelwert  |
| MAE    | .....             | <i>Motion Aftereffect</i>   |
| MD     | .....             | Mittelwertdifferenz   |
| mg     | .....             | Milligramm  |

## Abkürzungsverzeichnis

|            |   |
|------------|---|
| ms .....   | Millisekunden                                     |
| n.s. ....  | nicht signifikant                                 |
| NO .....   | Stickstoffmonoxid                                 |
| PINV ..... | <i>Post-imperative Negative Variation</i>         |
| PMR .....  | <i>Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson</i> |
| s .....    | Sekunde   |
| SD .....   | Standardabweichung                                |
| VEP .....  | visuell evoziertes Potential                      |
| VIP .....  | <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>              |
| ZNS .....  | Zentrales Nervensystem                            |

## Zusammenfassung

Migräne ist eine neurologische Erkrankung mit hoher Prävalenz, die bei vielen Patienten mit starken Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben einhergeht. Neben dem meist einseitigen und als pulsierend wahrgenommenen Kopfschmerz berichten Betroffene auch über vegetative Begleitsymptome, wie Übelkeit (80%) und Erbrechen (40-50%), Photophobie (60%), Phonophobie (50%) und andere Überempfindlichkeiten gegenüber äußeren Reizen (Hacke & Poeck, 2016, S. 444). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Migräne sind unbekannt (Goadsby, Holland et al., 2017, S. 9; Mungoven, Henderson & Meylakh, 2021).

Aus Studien ist bekannt, dass Migränepatienten Besonderheiten in Bezug auf elektrokortikale Potentiale, darunter besonders die sogenannte *Contingent Negative Variation (CNV)*, aufweisen. Sie zeigen im Vergleich zu nicht an Migräne leidenden Probanden eine erhöhte Amplitude der CNV-Bestandteile sowie ein Habituationsdefizit bei mehrmaliger Messung (Knott & Irwin, 1973; Kropp, Siniatchkin, Stephani & Gerber, 1999). Auch eine im Vergleich zu nicht an Migräne leidenden Probanden längere Persistenz eines durch einen visuellen Reiz hervorgerufenen Nachbildes lässt sich nachweisen (Silva, 2001). Durch eine regelmäßige Untersuchung der *Contingent Negative Variation (CNV)* kann ein kommender Migräneanfall prognostiziert werden (Kropp & Gerber, 1998, 2005). Für den prospektiven Wert einer regelmäßigen Nachbild-Untersuchung gibt es bislang nur *eine* Studie (vgl. Luedtke, Schulte & May, 2019), welche sich allerdings in wesentlichen Punkten von anderen den Nachbildeffekt untersuchenden Studien unterscheidet. Neben analogen Ergebnissen aus Studien zur Nachbilddauer und zu den CNV-Parametern bei Migränepatienten legen Überlegungen zur Pathophysiologie der Migräne einen Zusammenhang zwischen diesen beiden pathophysiologischen Korrelaten nahe (siehe Kapitel 2.4.3). Bislang existieren allerdings keine Studien, welche den Zusammenhang zwischen den beiden Phänomenen bei denselben Probanden untersuchen.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den CNV-Parametern und der Nachbilddauer bei Migränepatienten zu prüfen, wurden für diese Arbeit 67 Probanden, welche die Kriterien der *Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3)* für die Migränediagnose erfüllten, an jeweils zwei Messzeitpunkten im

## Zusammenfassung

Abstand von vier Wochen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des frühen Bestandteils der CNV-Amplitude (iCNV-Amplitude) und der Nachbilddauer besteht. Migränepatienten, die eine hohe Nachbilddauer zeigten, wiesen im Durchschnitt eine besonders hohe iCNV-Amplitude auf. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen dem Habitationsvermögen und der Nachbilddauer nachgewiesen werden. Durch die zweimalige Untersuchung der Probanden konnten Fragestellungen untersucht werden, welche eine Studie im Längsschnittdesign erforderlich machen. So konnte ermittelt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einer subjektiven Reduktion der migräneassoziierten Symptome und der iCNV-Amplitude besteht. Auch zwischen den Veränderungen der iCNV-Amplitude und der Nachbilddauer innerhalb des vierwöchigen Intervalls konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung können hilfreich für das Verständnis der theoretischen Grundlagen der Migräne sein. So ermöglichen sie die Konstruktion eines Modells, welches die Pathophysiologie der Migräne in vereinfachter Form veranschaulicht. Neben der Bedeutung für das Verständnis der theoretischen Grundlagen können die Ergebnisse in Zukunft aber auch eine praktische Relevanz für Migränepatienten haben. Sie könnten die zukünftige Diagnostik und Therapie der Migräne beeinflussen (siehe Kapitel 7.2). Es ist bekannt, dass die meisten Therapiemöglichkeiten ihr bestes Wirkprofil zeigen, wenn sie frühzeitig angewendet werden (Luciani et al., 2000). Der optimale Zeitpunkt für eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie kann jedoch bereits erreicht sein, wenn der Patient noch keine Symptome wahrnimmt, die er mit einem kommenden Migräneanfall verknüpft. Es ist daher essenziell, den Zeitpunkt zu bestimmen, an dem der Beginn einer spezifischen Therapie mit der größten Erfolgswahrscheinlichkeit verbunden ist. Eine geeignete Methode zur Vorhersage eines Migräneanfalls könnte die durch den Probanden selbstständig durchführbare Untersuchung der Nachbilddauer sein. Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen der Migräne, der CNV und der Nachbilddauer können somit nicht nur für die zukünftige Erforschung der Pathophysiologie der Migräne sondern auch für zukünftige Therapiekonzepte, bspw. in Bezug auf die Nutzung digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGA), von entscheidender Bedeutung sein.

# 1 Einleitung

***„Denn Schmerzen, vor allem solche heftigen über längere Zeiträume, sind wie die Dementoren bei Harry Potter: Sie saugen alle Freude und Lebensenergie aus einem raus.“ (Scholtz & Warnke, 2020)***

Mit diesen Worten beschreibt die Patientin Kirstin Warnke ihre eigenen im Rahmen von Migräneattacken bestehenden Kopfschmerzen in einem am 18. Oktober 2020 in der *Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung* veröffentlichten E-Mail-Verlauf zwischen ihr und einer weiteren Migränepatientin.

Aus den Worten Warnkes gehen deutlich die mit der Migräneerkrankung verbundenen starken Beeinträchtigungen, ein hoher Leidensdruck sowie eine damit einhergehende Einschränkung der Lebensqualität hervor. Weltweit zählt die Migräne zu den 20 häufigsten Ursachen für Behinderungen (Leonardi, Steiner, Scher & Lipton, 2005) und wird als die dritthäufigste Erkrankung des Menschen aufgeführt (Steiner, Stovner & Birbeck, 2013). Sie ist die am häufigsten auftretende (Coppola et al., 2016) und zählt zu den vier am meisten einschränkenden neurologischen Erkrankungen (Feigin et al., 2019). Zudem können Komorbiditäten, wie schwere Depressionen und Panikstörungen, mit der Erkrankung einhergehen (Breslau & Davis, 1993).

Die hohe Prävalenz und die starken Beeinträchtigungen durch die Erkrankung im Alltag verdeutlichen, dass einerseits weitere Erkenntnisse über den Pathomechanismus und andererseits Verbesserungen der Therapie einer großen Anzahl von Menschen helfen können. Bis heute ist der Pathomechanismus der Migräne jedoch noch nicht vollständig verstanden (Goadsby, Holland et al., 2017, S. 9; Mungoven et al., 2021). Zudem fehlt es im klinischen Alltag an einer einfach durchführbaren Untersuchungsmethode, welche einen kommenden Migräneanfall präzise vorhersagen kann. Aus Studien ist bekannt, dass eine möglichst frühzeitige

Anwendung medikamentöser oder nicht-medikamentöser Maßnahmen einen kommenden Migräneanfall effizienter verhindert (Luciani et al., 2000).

Im Vergleich zu gesunden Probanden imponiert bei Migränepatienten eine größere Amplitude der langsamen negativen kortikalen Gleichspannungspotentiale. Dies gilt besonders für die *Contingent Negative Variation* (Gerber & Kropp, 1993; Kropp, Linstedt & Gerber, 2005; Siniatchkin & Gerber, 2002). Zudem ist bei Migränepatienten ein verminderter Habituationseffekt bei wiederholter Darbietung des Reizes in Bezug auf die frühe Amplitude der *Contingent Negative Variation*, der iCNV, zu beobachten (Kropp et al., 2005; Siniatchkin & Gerber, 2002). Durch die Ermittlung der iCNV gelang es, den Zeitpunkt eines kommenden Anfalls zu prognostizieren und damit dem Patienten das frühzeitige Ergreifen von medikamentösen bzw. nicht-medikamentösen Maßnahmen zu ermöglichen (Kropp & Gerber, 1998, 2005; Luciani et al., 2000). Eine solche Vorhersage findet bislang jedoch nur im Rahmen von Studien Anwendung, da die Bestimmung der CNV-Parameter technisch und zeitlich sehr aufwändig ist. Neben den Besonderheiten der *Contingent Negative Variation* weisen Migränepatienten eine besonders lange Nachbilddauer und einen stark ausgeprägten Bewegungs-Nacheffekt (*Motion Aftereffect, MAE*) auf (Shepherd, 2001, 2006; Silva, 2001).

Der Zusammenhang zwischen den CNV-Parametern und der Nachbilddauer ist bei Migränepatienten bislang nicht in klinischen Studien überprüft worden. Aus einem solchen Zusammenhang können allerdings therapeutische Konsequenzen folgen. Zudem könnte dieser einen Hinweis auf die Pathophysiologie der Migräne liefern.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen der *Contingent Negative Variation* und der Nachbilddauer sowie den Einfluss einer Symptomreduktion auf die beiden Parameter in einer prospektiven klinischen Studie zu untersuchen. Die Ergebnisse können eine praktische Relevanz für Therapiekonzepte bei Migränepatienten haben und zudem Hinweise für ein tiefergreifendes Verständnis des Pathomechanismus der Migräne liefern.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Grundlagen

#### 2.1.1 Epidemiologie

Migräne ist eine häufig auftretende Erkrankung (Diener, Förderreuther & Kropp et al, 2022; Rasmussen, 1995). Die Punktprävalenz beträgt 20% bei Frauen und acht Prozent bei Männern (Diener et al., 2022). Da nur etwa 20% aller Kopfschmerzpatienten bis zu ihrem 35. Lebensjahr einen Arzt aufsuchen (Göbel, 2012, S. 476), ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Von großer Bedeutung ist die Migräne nicht nur wegen ihrer hohen Prävalenz sondern auch wegen des mit ihr verbundenen hohen Leidensdrucks.

#### 2.1.2 Symptomatik und Diagnostik

Die Diagnostik der Migräne basiert auf den anamnestischen Angaben des den Arzt konsultierenden Patienten, einer neurologischen sowie einer internistischen Untersuchung (Diener et al., 2022). Ein gut strukturiertes ärztliches Anamnese-gespräch ist unverzichtbar für eine zielführende Diagnostik und Therapie des Kopfschmerzes.

Die *Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS)* definiert die *Migräne ohne Aura* in der *Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3)* als attackenartige Kopfschmerzen, die über vier bis 72 Stunden anhalten können. Typische Charakteristika des Schmerzes sind ein auf eine Kopfseite beschränkter Schmerz mit pulsierendem Charakter mäßiger bis starker Intensität, welcher sich durch körperliche Aktivitäten verstärken lässt. Als charakteristisch für die Migräne gilt außerdem das parallele Vorhandensein der Begleitsymptome Übelkeit, Photo- oder Phonophobie im Rahmen der Migräneanfälle. Für die Diagnosestellung müssen nicht alle Charakteristika erfüllt sein (IHS, 2018).

Etwa zehn Prozent der Migränepatienten berichten von einer *Migräne mit Aura*. Die Auraphase äußert sich in reversiblen Symptomen des Zentralen Nervensystems (ZNS), welche visueller, sensorischer oder motorischer Art sein können. Typisch für die Auraphase sind visuelle Defizite, die sich als Gesichtsfeldausfälle oder als zickzackförmige Sehstörungen, sogenannte *Fortifikationen*, bemerkbar machen können (Göbel, 2012, S. 162–163).

Wegen der Vielseitigkeit der Ausprägung der Aura (Göbel, 2012, S. 161–162) und der anderen Migränephasen kann mithilfe der ICHD-III-Klassifikation nicht immer zweifelsfrei eine Migräneerkrankung erfasst werden. Dies kann zusätzliche, seltene Symptome oder Zeiträume der einzelnen Migränephasen bzw. des gesamten Migräneanfalls betreffen (Hacke & Poeck, 2016, S. 444; Holle-Lee, Nägel & Gaul, 2017).

### 2.1.2.1 Differentialdiagnosen

Die Migräne gehört zu den primären Kopfschmerzen, da die Schmerzen nicht durch eine andere Grunderkrankung verursacht werden. Differentialdiagnostisch wird sie von anderen primären und sekundären Kopfschmerzen abgegrenzt.

Den *primären Kopfschmerzen* lassen sich neben der Migräne der Clusterkopfschmerz und der Kopfschmerz vom Spannungstyp zuordnen (siehe Abbildung 1). Patienten, die an Spannungskopfschmerzen leiden, sind durch diese weniger stark beeinträchtigt. Im Gegensatz zur Migräne wird zudem nicht über eine Verschlechterung der Beschwerden bei körperlicher Aktivität berichtet. Patienten mit Clusterkopfschmerz klagen im Vergleich zu Migränepatienten über kürzer andauernde Schmerzen mit stärkerer Intensität (IHS, 2018; Nobis, Rolke & Graf-Baumann, 2020, S. 27–28).

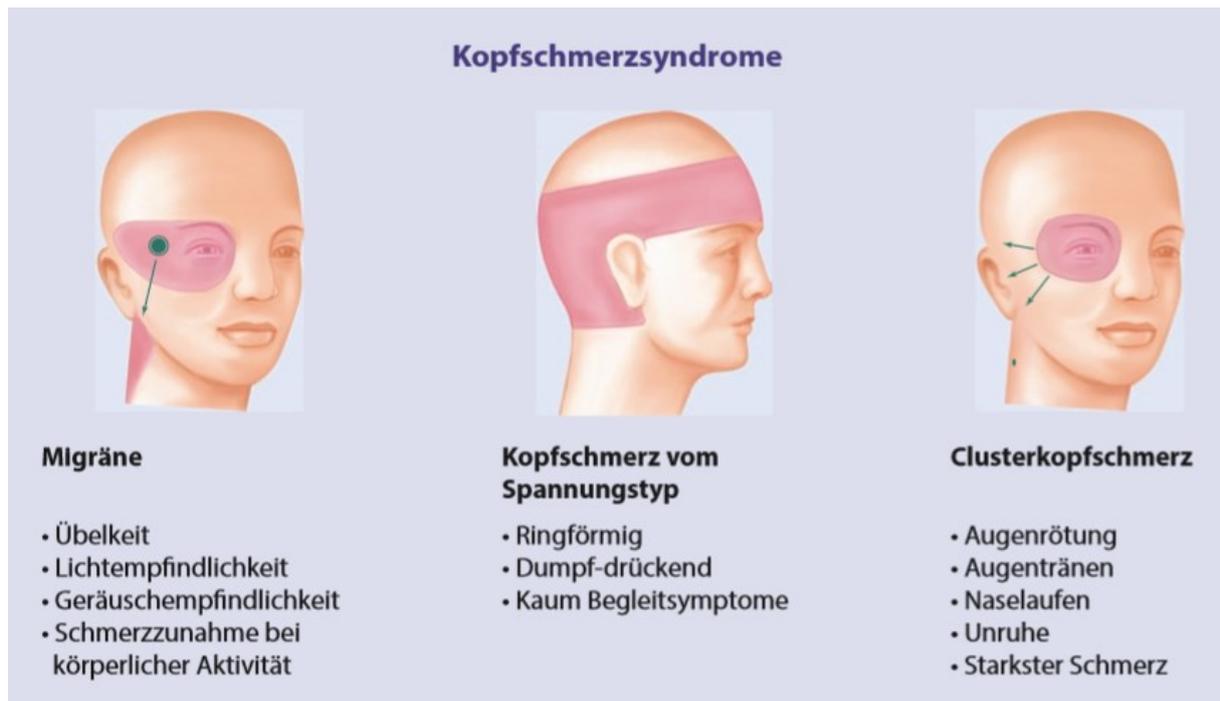


Abbildung 1. Kopfschmerzarten und Differentialdiagnosen der Migräne (Nobis et al., 2020, S. 27).

Die durch *sekundäre Kopfschmerzen* verursachten Schmerzen werden durch eine andere (Grund-)Erkrankung, bspw. eine intrazerebrale Blutung, verursacht. Zur Abgrenzung der Differentialdiagnosen (DD) können die Qualität und der Verlauf der Schmerzen herangezogen werden. So deuten akut einsetzende, sehr starke Kopfschmerzen (DD: Subarachnoidalblutung), sich in ihrer Qualität verändernde Schmerzen oder eine Änderung der Anfallsfrequenz auf einen sekundären Kopfschmerz hin (Diener, Kaube & Limmroth, 2000). Die Migränediagnose kann gestellt werden, wenn die Kopfschmerzen auf keine andere Ursache zurückgeführt werden können, welche einen Hinweis auf einen sekundären Kopfschmerz darstellt (IHS, 2018).

### 2.1.3 Episodische und chronische Migräne

Die episodische Migräne, welche durch ein Auftreten an maximal 14 Tagen im Monat gekennzeichnet ist, wird von der chronischen Form der Migräne unterschieden. Eine chronische Migräne ist nach der Definition der *Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen* (ICHD-3) durch einen an mindestens 15 Tagen pro Monat

auftretenden Kopfschmerz definiert, welcher an mindestens acht Tagen die von der ICHD-3 definierten Merkmale der Migräne erfüllt. Für die Diagnosestellung der chronischen Migräne muss dieser Zustand mindestens drei Monate anhalten (IHS, 2018). An einer chronischen Migräne leiden etwa 25% aller Migränepatienten. Das entspricht in Deutschland einer Zahl von ca. zwei Millionen Migräneerkrankten (IHS, 2018; Kropp et al., 2005).

Eine episodische Migräne kann sich zu einer chronischen Form entwickeln. So kann ein Medikamentenübergebrauch zu einer Chronifizierung der Migräne führen (Göbel & Heinze, 2011; Holle-Lee et al., 2017). Dies muss bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden (siehe Kapitel 2.3). Zudem stellt eine hohe Attackenfrequenz einen Risikofaktor für eine Chronifizierung dar (Hacke & Poeck, 2016, S. 450).

### 2.1.4 Trigger

Unter Migränetriggern versteht man exogene und endogene Auslöser einer Migräneattacke (Albers, Ziebarth & Kries, 2014; Göbel, 2012, S. 243). Fast zwei Drittel der Patienten können zwischen vier und neun auslösende Faktoren benennen. Stress (79,7%), hormonelle Schwankungen bei Frauen (65,1%), fehlende Mahlzeiten (57,3%), das Wetter (53,2%) und Schlafstörungen (49,8%) gehören zu den häufigsten (Kelman, 2007). Viele der Triggerfaktoren verbindet, dass sie auf einer plötzlichen Änderung der Umgebungsfaktoren beruhen (Göbel, 2012, S. 243). Selbst kleinere Veränderungen, wie eine Änderung der Lichtverhältnisse durch kurzzeitig auftretende Bewölkung, können für die Entstehung einer Migräneattacke relevant sein. Auch der Befund des gehäuften Auftretens von Migräneanfällen an Samstagen (Drescher et al., 2019) lässt sich mithilfe von Änderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus am Übergang in das Wochenende erklären.

Migräneattacken können auch durch Erwartungshaltungen und selbsterfüllende Prophezeiungen ausgelöst werden. Zudem kann ein übermäßiges Vermeidungsverhalten zu einer Reizgeneralisierung führen. So erweitert der Patient durch sein Verhalten das Spektrum der Reize, die eine Migränesymptomatik auslösen können (Kropp, Klinger & Dresler, 2015; Martin, Reece & Forsyth, 2006).

### 2.1.5 Phasen der Migräneattacke

Ein Migräneanfall lässt sich in fünf Phasen einteilen (siehe Abbildung 2). Die Prodromal- und Auraphase treten nicht bei jedem Patienten auf. Da sich eine Migräneattacke auf sehr unterschiedliche Arten bemerkbar machen kann, sind auch Migräneanfälle möglich, welche das Einordnen in ein System mit fünf verschiedenen Phasen nicht zulassen. Eine Unterscheidung der verschiedenen Migränephasen ist therapeutisch sinnvoll, da die Wirksamkeit von Migränemedikamenten von der aktuellen Phase des Migräneanfalls abhängt (Luciani et al., 2000).

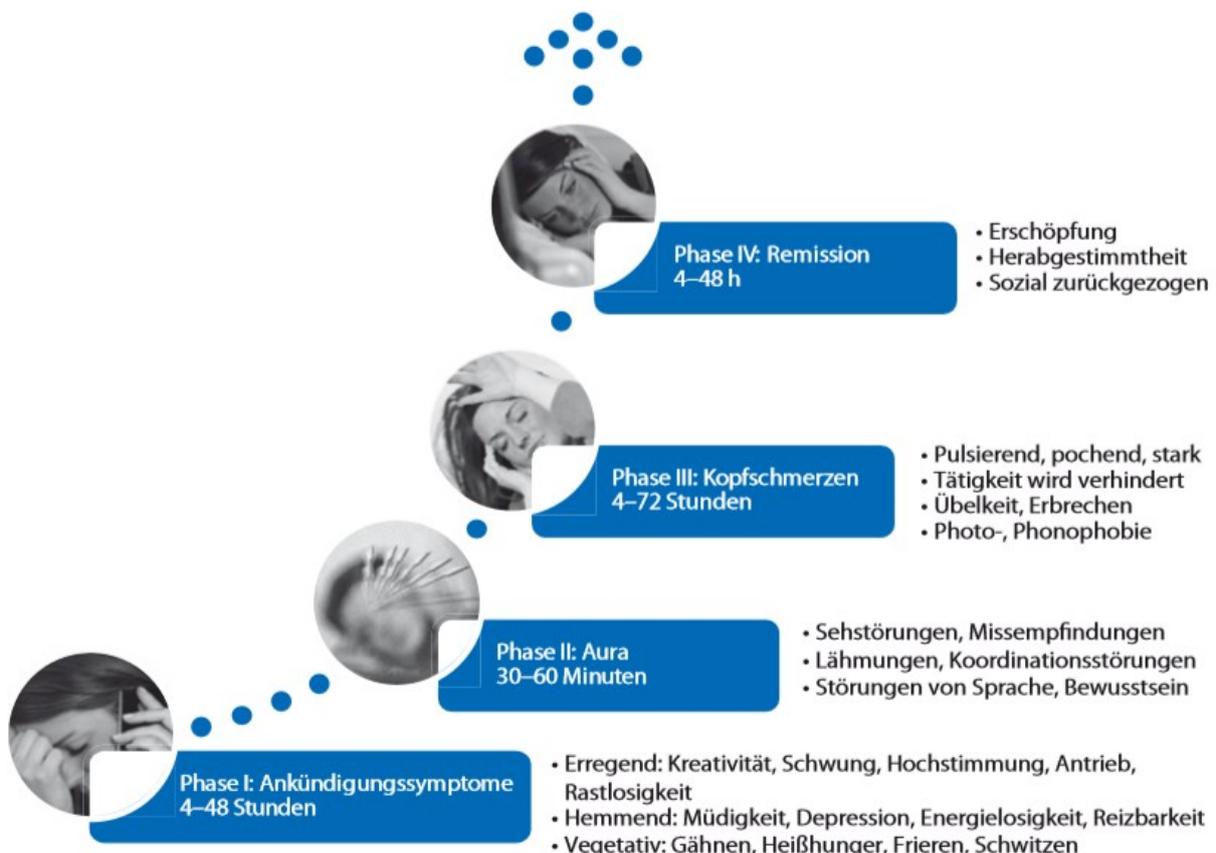


Abbildung 2. Hauptphasen der Migräne (Göbel, 2012, S. 157).

#### 2.1.5.1 Prodromalphase

In der Prodromalphase kündigen Vorboten den kommenden Migräneanfall an. Zu diesen *Prodromi* können Stimmungsveränderungen, Schreib- und Lese-schwierigkeiten, Polyurie, Heißhunger, aber auch Appetitlosigkeit gehören. Sie können

in erregende, wie z.B. Kreativität, Antrieb sowie Rastlosigkeit, und hemmende Ankündigungssymptome, wie Müdigkeit, Depressionen und Energielosigkeit, eingeteilt werden. *Prodromi* können auf eine Migräne hinweisen. Sie werden aber nur von etwa einem Drittel der Migräneattacken identifiziert. Der Beginn der Prodromalphase ist variabel. So kann das erste Auftreten von *Prodromi* zwei Tage oder nur wenige Stunden vor Beginn der Schmerzphase zu beobachten sein (Göbel, 2012, S. 158–159). Als Auslöser könnte neben einer zentralen Übererregbarkeit auch eine dopaminerge Übererregbarkeit verantwortlich sein, da auch eine orthostatische Hypotension sowie Übelkeit und Erbrechen in der Prodromalphase nachweisbar sind (Peroutka, 1997).

Aus therapeutischer Sicht ist die Prodromalphase besonders wichtig, da eine möglichst frühzeitige medikamentöse Behandlung (siehe Kapitel 2.3) eine bessere Wirksamkeit verspricht. Dies konnte für die Einnahme von Naratriptan nachgewiesen werden (Luciani et al., 2000). Aus diesem Grund spielt die Suche nach objektiven Untersuchungsmethoden, welche einen beginnenden Migräneanfall nicht invasiv und zuverlässig erkennen, eine wichtige Rolle in der Forschung und vermutlich ebenfalls in der zukünftigen Therapie der Migräne.

### 2.1.5.2 Auraphase

Nur etwa zehn Prozent der Migränepatienten klagen über eine Aurasymptomatik (Göbel, 2012, S. 159). Es besteht in der Regel kein fester Zusammenhang zwischen der Anzahl der Aura- und Schmerzphasen, sodass nicht jeder Migräneanfall eine Auraphase beinhaltet (IHS, 2018).

Die Auraphase ist definiert als das Auftreten von neurologischen Symptomen, welche auf Störungen im Kortex oder Hirnstamm zurückzuführen sind. Diese entwickeln sich über eine Zeitspanne von etwa fünf bis 20 Minuten und dauern weniger als eine Stunde an (Ebersberger, 2002; IHS, 2018). Im Durchschnitt bestehen die Aurasymptome für etwa 30 Minuten (Hacke & Poeck, 2016, S. 444). Die Migräneaura besitzt eine sehr große Formenvielfalt, sodass sie sich in vielen unterschiedlichen Symptomen äußern kann. So imponieren während der Auraphase neben den in vielen Fällen beschriebenen visuellen gelegentlich auch sensorische, motorische oder auditorische Symptome. In vielen Fällen ist ein Wechsel auf die andere Kopfhälfte zu beobachten (Göbel, 2012, S. 167–169).

Zu der visuellen Aura, die einen Anteil von etwa 90% der Migräneuren betrifft, gehören unbewegliche Blitze, geometrische Figuren sowie Sehaufälle, wie eine Hemianopsie. Auch eine reversible Erblindung innerhalb der Auraphase ist möglich. Sehr spezifisch für eine Auraphase sind *Fortifikationen*. *Fortifikationen* sind flimmernde, gezackte Linien, die sich vom Zentrum des Sichtfeldes bis zur Peripherie hin ausbreiten (Bidot & Biotti, 2016; Göbel, 2012, S. 162–163). Etwa 30-40% der Migräneuren lassen sich der Kategorie der sensorischen Aura zuordnen. Positive sensorische Phänomene, wie Kribbelparästhesien, werden von negativen, wie Hypästhesien, unterschieden. Ein eindruckliches Beispiel ist die *cheiro-oral-Verteilung*, die sich als eine von den Fingerspitzen bis zur Zunge ziehende Sensibilitätsstörung äußert. Sensorische Auren werden in vielen Fällen von anderen Auren abgelöst (Göbel, 2012, S. 167). Auch auditorische und motorische Störungen (10-20% der Migräneuren) sowie Sprachstörungen sind mögliche – aber deutlich seltener auftretende – Symptome der Migräneaura. Zudem ist das Auftreten vegetativer Störungen möglich (Ebersberger, 2002).

Auf die Auraphase folgt in der Regel die Kopfschmerzphase. Möglich ist allerdings auch das Auftreten der Auraphase ohne nachfolgend einsetzende Kopfschmerzen.

### 2.1.5.3 Kopfschmerzphase

Ähnlich vielseitig wie die verschiedenen Ausprägungen der Aura kann der Charakter der Kopfschmerzphase sein. Normalerweise imponiert ein pulsierender und pochender, in 50-60% der Fälle einseitig auftretender Schmerz. Dieser tritt über derjenigen Hemisphäre auf, welche zuvor in der Auraphase für die neurologischen Beeinträchtigungen verantwortlich gewesen ist. Der einseitig auftretende Kopfschmerz wird von den Patienten somit – verglichen mit den sensorischen Ausfällen der Auraphase – auf der kontralateralen Seite angegeben. Allerdings ist ein Seitenwechsel innerhalb eines Migräneanfalls möglich. Die Schmerzphase dauert etwa vier bis 72 Stunden an. Der Schmerzcharakter ändert sich während eines Migräneanfalls. So präsentiert er sich als dumpfer, drückender Schmerz, während er bei maximaler Intensität als pochend beschrieben wird. Häufig auftretende Begleitsymptome sind Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Durch körperliche Aktivität lässt sich eine Zunahme des Schmerzes provozieren (Göbel, 2012, S. 173–174).

### 2.1.5.4 Rückbildungsphase

Auf die Kopfschmerzphase folgt die Rückbildungsphase, in welcher der Schmerz nicht mehr die dominierende Rolle spielt. In der Rückbildungsphase leidet der Patient meist unter Erschöpfung und Müdigkeit. Die Mehrzahl der Patienten benötigt in dieser Phase eine von äußeren Reizen abgeschirmte Umgebung. Einige erholen sich am effektivsten durch Schlaf. Die Rückbildungsphase kann bis zu zwei Tage andauern. In der gesamten Rückbildungsphase lässt sich eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Triggern des Schmerzes beobachten (Göbel, 2012, S. 178).

### 2.1.5.5 Interiktale Phase

Als interiktale Phase ist der beschwerdefreie Zeitraum definiert, der außerhalb der Migräneanfälle liegt. Die interiktale Phase schließt sich folglich definitionsgemäß an die Rückbildungsphase an und wird von der kommenden Prodromalphase abgelöst. In dieser Phase lassen sich keine migränetypischen Symptome feststellen.

Allerdings zeigen Studienergebnisse, dass mithilfe von elektrokortikalen Untersuchungen (siehe Kapitel 2.4.1.2) während des anfallsfreien Intervalls Unterschiede zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden festzustellen sind. Diese spiegeln sich in Form eines Habituationsdefizites und erhöhter Amplituden elektrokortikaler Potentiale wider (Kropp et al., 2005; Lisicki et al., 2017; Schoenen, Ambrosini, Sándor & Maertens de Noordhout, 2003; Wang, Timsit-Berthier & Schoenen, 1996).

## 2.2 Pathophysiologie

Migräne ist eine *neurovaskuläre Erkrankung*, deren Entstehungsmechanismen auf neuronaler Ebene, auf der Ebene kortikaler Gefäße sowie im Zusammenhang zwischen neuronalen und vaskulären Ursachen zu sehen sind (Dodick, 2018; Ebersberger, Averbek, Messlinger & Reeh, 1999; Ebersberger, 2002; Hadjikhani et al., 2001; Schürks & Diener, 2008). So gibt es verschiedene Theorien zur Pathophysiologie der Migräne. Der Pathomechanismus wird durch ein komplexes Gefüge verschiedener Abläufe dargestellt, deren Zusammenhänge bis heute nicht vollständig verstanden sind. Deshalb sind die genauen Ursachen der Migräneerkrankung unbekannt (Goadsby, Holland et al., 2017, S. 9; Mungoven et al., 2021).

Es gilt, das Gefüge zentraler und peripherer sowie neuronaler und vaskulärer Mechanismen weitestmöglich nachzuvollziehen. Im Folgenden werden daher nicht nur die pathophysiologischen Prozesse auf neuronaler und vaskulärer Ebene sondern auch die Zusammenhänge zwischen diesen dargestellt.

### 2.2.1 Zentrale Ebene der Pathophysiologie – das *Migränehirn*

Die neuronale Informationsverarbeitung unterscheidet sich zwischen Migränpatienten und gesunden Probanden. Das Gleichgewicht zwischen neuronaler Erregung und Inhibition sowie die Herstellung und Erhaltung der neuronalen Homöostase stellen wichtige Aspekte in der Pathophysiologie der Migräne dar.

#### 2.2.1.1 Habitationsdefizit

Einige Auslöser von Migräneattacken vereint, dass sie plötzliche Änderungen der auf den Menschen einwirkenden äußeren Reize beinhalten (siehe Kapitel 2.1.4). Dieser Befund lässt auf eine Einschränkung des Habitationsvermögens und der selektiven neuronalen Informationsverarbeitung bei Migränpatienten schließen (Göbel, 2012, S. 254). Anhand des folgenden Fließschemas lässt sich nachvollziehen, dass häufige Reizänderungen durch die Umwelt bzw. das wiederholte Auftreten desselben Reizes ein suffizientes Habitationsvermögen erfordern, um eine kortikale Übererregung zu verhindern (siehe Abbildung 3).

Wird ein Reiz wahrgenommen, kommt es zur Orientierungsreaktion und einer neuronalen Verarbeitung des ankommenden Reizes. Ein suffizientes Habitutionsvermögen ermöglicht die Verringerung der neuronalen Erregung bei wiederholter Darbietung eines Reizes (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 504). Der Ursprung der verringerten Habitutionsfähigkeit bei Migränepatienten kann in einem reduzierten kortikalen Voraktivierungsniveau, welches zu einem verzögerten Einsetzen des Habitutionsmechanismus führt (Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973), gesehen werden (siehe Kapitel 2.2.3).

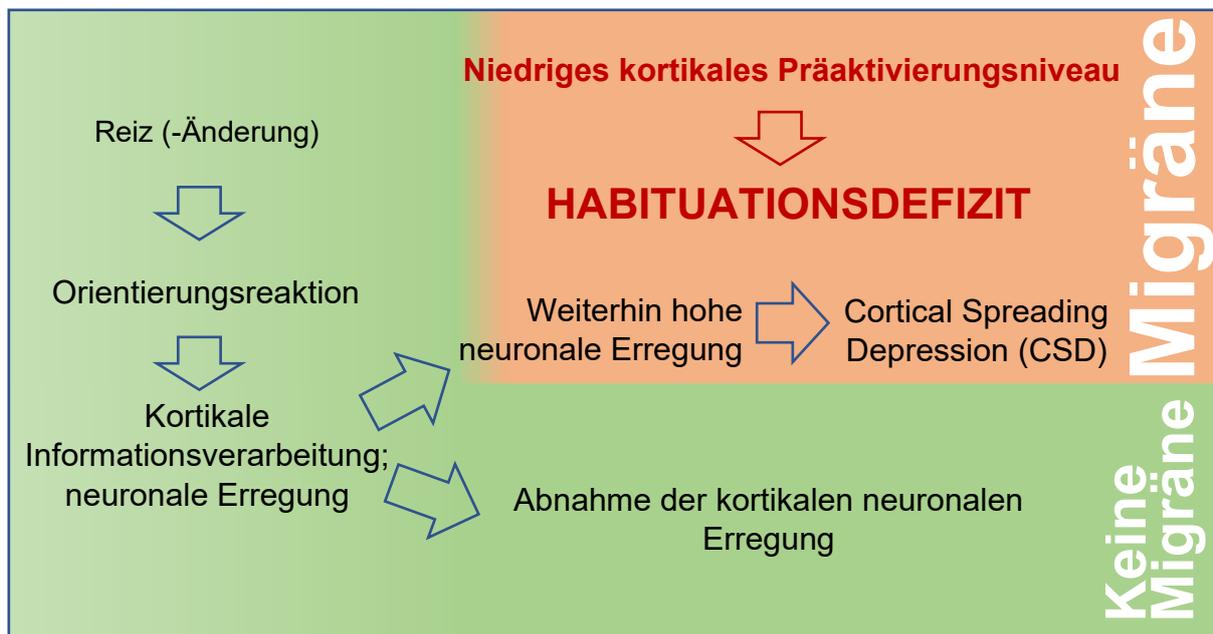


Abbildung 3. Fließschema zur Pathophysiologie der Migräne.

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine intensive neuronale Aktivierung die sogenannte *Cortical Spreading Depression* (CSD) auslösen kann (Desroches, Faugeras, Krupa & Mantegazza, 2019), welche für die Pathophysiologie der Migräne eine bedeutende Rolle spielt. Die CSD wird im folgenden Kapitel beschrieben.

### 2.2.1.2 Cortical Spreading Depression (CSD)

Aristides Leão formulierte die These, dass eine kortikale Streudepolarisation, die sogenannte *Cortical Spreading Depression* (CSD), als eine Ursache der Migräne zu sehen ist. An Ratten- und Katzenhirnen konnte eine Unterdrückung der elektrischen Aktivität des Kortex nach einer Reizung nachgewiesen werden, welcher eine

anschließende kortikale Erregungsausbreitung folgt (Göbel, 2012, S. 229–230; Leao, 1944). Dieses als *kortikale Streudepolarisation* bezeichnete Phänomen breitet sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 3,5 mm/min (+/- 1,1 mm/min) über den Kortex aus (Hadjikhani et al., 2001).

Für die wellenartige Erregungsausbreitung ist neben einem Anstieg des extrazellulären Kaliums sowie exzitatorischer Neurotransmitter, wie Glutamat, ein Anstieg der intrazellulären Natrium- und Calciumspiegel verantwortlich. Es gibt Hinweise dafür, dass die Ursachen in einer Störung im Grenzbereich zwischen den Neuronen und Gliazellen zu sehen ist (Sánchez-del-Río & Reuter, 2004; Smith, Bradley, James & Huang, 2006). Eine weitere mögliche Ursache für die intra- und extrazellulär messbaren Parameter kann in einer erhöhten kortikalen Aktivierung der Nervenzellen gesehen werden, welche sich auf die extrazellulären Kaliumspiegel auswirkt (Dodick, 2018).

### *Aurasymptomatik als klinische Manifestation der CSD*

Einige Autoren sehen in der Aurasymptomatik eine klinische Manifestation der kortikalen Streudepolarisation (Arngrim et al., 2017; Bowyer, Aurora, Moran, Tepley & Welch, 2001; Coppola, Parisi, Di Renzo & Pierelli, 2020; Cutrer & Huerter, 2007; Hadjikhani et al., 2001; Kisson & Cutrer, 2017; Lauritzen, 1994; Schürks, 2009). So konnte eine Änderung der Perfusion zerebraler Arterien im Zusammenhang mit der CSD nachgewiesen werden (Hadjikhani et al., 2001; Smith et al., 2006). Von den posterioren Hirnanteilen aus breitet sich während der Migräneaura eine Hypoperfusion der zerebralen Gefäße mit einer Geschwindigkeit von 2-3 mm/min über den Kortex aus. Ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit ähnelt der Geschwindigkeit, mit der sich die *Cortical Spreading Depression* über den Kortex ausbreitet (Göbel, 2012, S. 229).

### *Bedeutung der CSD für die Kopfschmerzsymptomatik*

Es ist möglich, dass die *Cortical Spreading Depression* an dem Übergang von der Aura- in die Schmerzphase beteiligt ist. Aus Studienergebnissen lässt sich schließen, dass die CSD für eine vermehrte kortikale Aktivierung verantwortlich sein kann. Diese kann die nozizeptiven Afferenzen der in der Dura mater endenden Fasern des *Nervus trigeminus* aktivieren und sensibilisieren (Bolay et al., 2002; Kunkler & Kraig, 2003; Moskowitz, Nozaki & Kraig, 1993; Moskowitz, 2007; Zhang et al., 2010). Zudem ist zu

vermuten, dass sie die zur Kopfschmerzphase führende Vasodilatation zerebraler Arterien auslöst. Der Grund hierfür kann in der schnellen Freisetzung von Neurotransmittern während der CSD liegen (Schürks & Diener, 2008).

Durch die Freisetzung von Neurotransmittern stellt die *Cortical Spreading Depression* eine mögliche Ursache der sogenannten neurogenen Entzündung dar (Coppola et al., 2020; Schürks & Diener, 2008), welche im folgenden Kapitel thematisiert wird.

### 2.2.2 Periphere Ebene der Pathophysiologie – vaskuläre und periphere neuronale Prozesse

Nicht nur die neuronale Homöostase spielt eine Rolle für die Pathophysiologie der Migräne sondern auch das Gleichgewicht des Neurotransmitterstoffwechsels. Es existieren Erkenntnisse zum Einfluss des Neurotransmitters Serotonin.

#### 2.2.2.1 Einfluss des Serotonins

Der Serotoninspiegel hat einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung einer Migräneattacke. In Studien konnte gezeigt werden, dass während einer Migräneattacke einige Serummetabolite, darunter das Serotonin, stark abnehmen (Ren et al., 2018).

Es existieren verschiedene Serotonin-Rezeptoren. Die mit einem inhibitorischen G-Protein gekoppelten *Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren* befinden sich vor allem am Hirnstamm sowie den duralen nozizeptiven Afferenzen und bewirken nach Aktivierung eine Vasokonstriktion (Longmore et al., 1997). Die *Serotonin<sub>2B</sub>-Rezeptoren* bewirken eine Vasodilatation durch *NO*-Freisetzung und in der Folge eine Zunahme des Migränekopfschmerzes (Schmuck, Ullmer, Kalkman, Probst & Lubbert, 1996). Das unterschiedliche Verhalten an den verschiedenen Rezeptoren lässt darauf schließen, dass Serotonin weder ausschließlich ein migräneprophylaktisch wirkender Faktor noch ein klassischer Auslöser von Migräneattacken ist (Fozard & Kalkman, 1994). Es ist vielmehr davon auszugehen, dass der Serotoninstoffwechsel bei Migränepatienten nicht im Gleichgewicht ist. Serotonin lässt sich als ein Mediator im Pathomechanismus

der Migräne sehen (Göbel, 2012, S. 217–218). Die Bedeutung des Serotoninstoffwechsels veranschaulicht die Wirksamkeit der Triptane (siehe Kapitel 2.3.1.3).

### 2.2.2.2 Neurogene Entzündung

Die Theorie der *neurogenen Entzündung* sieht den Ursprung der Migräne in den engen Verbindungen zwischen Gefäßen und den Ästen des *Nervus trigeminus*. Daher ist vom *trigeminovaskulären System* die Rede (Ebersberger, 2002). In der folgenden Abbildung ist der Weg des Schmerzreizes von den Meningen über das *Ganglion trigeminale*, in das die drei Hauptäste des *Nervus trigeminus* eintreten, und der seitliche Eintritt durch den *Pons* zu den vier Kerngebieten dargestellt. Der *Nervus trigeminus* führt sowohl sensorische Afferenzen als auch motorische Efferenzen.

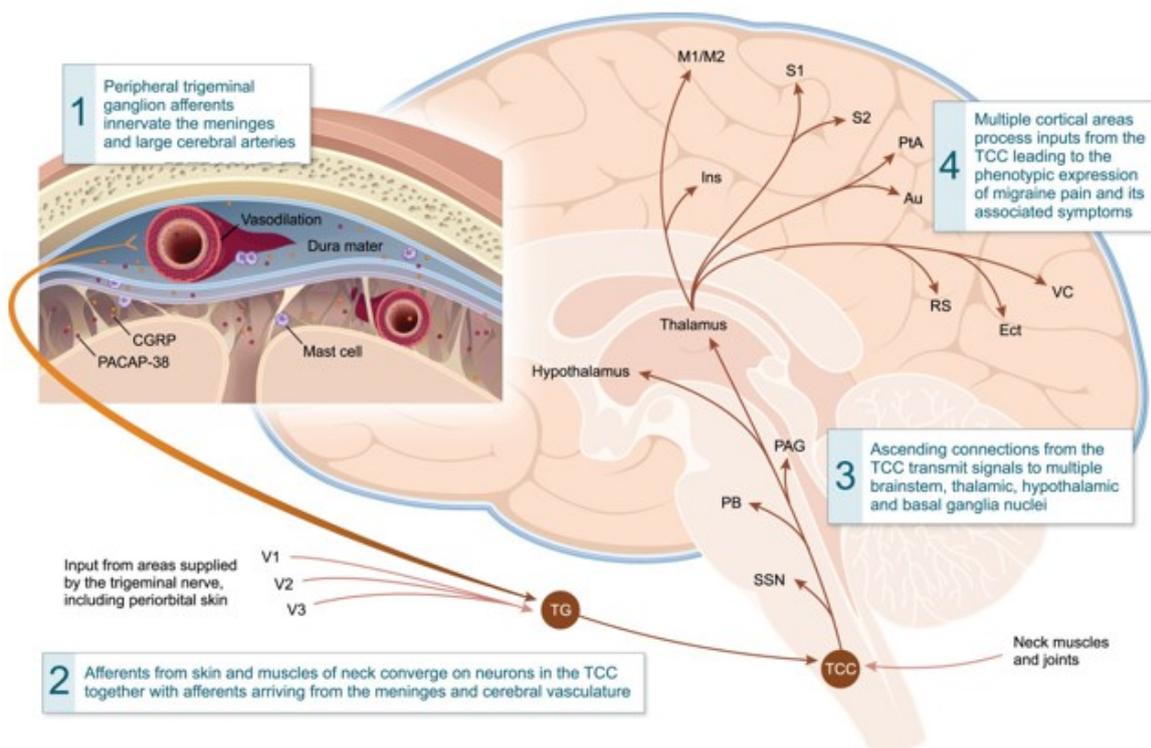


Abbildung 4. Trigeminovaskuläres System. Die Auslösung von Schmerzen über die trigeminovaskuläre Bahn. Au = auditiv; Ect = ectorhinal; Ins = Insula; M1/M2 = motorische Kortexe; PAG = periaquäduktales Grau; PB = parabrachialer Nucleus; PtA = parietale Assoziation; RS = retrosplenial; S1/S2 = somatosensorische Kortexe; SSN = superiorer Speichelnucleus; TCC = zervikaler Trigeminuskomplex; TG = Trigeminusganglion; VC = visuelle Kortexe; V1 = ophthalmischer Ast des Nervus trigeminus; V2 = maxillärer Ast des Nervus trigeminus; V3 = mandibulärer Ast des Nervus trigeminus (Dodick, 2018).

Die Theorie der *neurogenen Entzündung* geht von einer durch eine periphere chemische, elektrische oder mechanische Stimulation hervorgerufenen Sensibilisierung der *Trigeminus-Äste* aus, welche für die typischen pulsierenden Migräneschmerzen verantwortlich ist (Göbel, 2012, S. 201; Kretz, Schäffer & Terboven, 2016, S. 479). Die im *Ganglion trigeminale* synthetisierten Neuropeptide *Substanz P* und das *vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP)* werden nach der Stimulation sensorischer Nervenfasern aus den peripheren Endigungen der Neurone freigesetzt (Ebersberger et al., 1999). Zudem werden *Calcitonine-gene related peptide (CGRP)* und Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt, welche eine Vasodilatation, eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und eine Plasmaextravasation bewirken (Ebersberger, 2002; Kurosawa, Messlinger, Pawlak & Schmidt, 1995; Meßlinger & Hanesch, 1995; Williamson, Hargreaves, Hill & Shephard, 1997). In mehreren Studien konnten eine auf die Stimulation der *Trigeminusnerven* folgende vermehrte Ausschüttung von *CGRP*, ein erhöhter Blutfluss der *Arteria meningea media* als Folge der *CGRP*-vermittelten Vasodilatation (Meßlinger & Hanesch, 1995) und eine erhöhte *CGRP*-Konzentration in der *Vena jugularis* (Messlinger, Fischer & Lennerz, 2011) sowie im Speichel nachgewiesen werden (Bellamy, Cady & Durham, 2006).

Als einen weiteren Mechanismus bewirken die vasoaktiven Neuropeptide eine erhöhte Erregbarkeit der Neurone (Nosedá & Burstein, 2013). Es kommt zu einer *peripheren Sensibilisierung*. Als Folge sinkt die Erregungsschwelle der Nervenzellen, sodass Reize in verstärkter Form über die afferenten Neurone in den Kortex weitergeleitet und als Schmerz empfunden werden (Edvinsson, 2017; Göbel, 2012, S. 201–202). Neben Änderungen der Rezeptorstruktur im peripheren Nervensystem sind zudem strukturelle Veränderungen des zentralen Nervensystems möglich. So kann es durch die Überaktivierung der trigeminalen Nerven und die Weiterleitung in den Hirnstamm zu einer *zentralen Sensibilisierung* kommen, wie im Tiermodell an Ratten gezeigt wurde (Yamamura, Malick, Chamberlin & Burstein, 1999). Die zentrale Sensibilisierung lässt sich mit einer Chronifizierung der Migräne in Zusammenhang bringen.

Die Theorie der *neurogenen Entzündung* lässt sich durch die Tatsache des häufig einseitig auftretenden Schmerzes belegen. Aus der unilateralen Reizung *eines* Trigeminusganglions folgt eine einseitige Symptomatik. Auch der pulsierende Charakter des Schmerzes lässt sich durch die Vasodilatation und neuronale

Sensibilisierung nachvollziehbar erklären. Zudem ist bekannt, dass eine Nebenwirkung des vasodilatierend wirkenden Nitroglycerins zu einem sogenannten *Nitratkopfschmerz* führen kann. In entsprechenden Untersuchungen konnten die Eigenschaft des Nitroglycerins als Trigger der Migränesymptomatik bewiesen (Demartini et al., 2019) bzw. eine zuverlässig reproduzierbare Migränesymptomatik unter Glyceroltrinitrat nachgewiesen werden (Afridi, Kaube & Goadsby, 2004).

Eine Limitation der Theorie der neurogenen Entzündung stellt die Wirksamkeit der Einnahme von Azetylsalizylsäure bei einem Migräneanfall dar, welche nicht den Durchmesser zerebraler Gefäße beeinflusst (Göbel, 2012, S. 203). Zudem kann die Theorie der neurogenen Entzündung nur unzureichend die Ursachen für das Auftreten der Aurasymptomatik erklären. Diese beiden Argumente stützen die Hypothese, dass die Theorie der neurogenen Entzündung nicht als der einzige Weg zur Entstehung der Migräne zu sehen ist.

### 2.2.3 Verknüpfungen zwischen der zentralen und peripheren Ebene

Bereits bestehende Studienergebnisse ermöglichen die Konstruktion eines Modells zum Pathomechanismus der Migräne, welches die Theorien der neuronalen und vaskulären Prozesse miteinander vereint.

Migränepatienten weisen – verglichen mit gesunden Probanden – eine niedrigere neuronale Grunderregung auf (Ambrosini & Schoenen, 2003). Dieses niedrige Präaktivierungsniveau lässt einen größeren Bereich überschwelliger Aktivierung zu, bevor die Schwelle des Einsetzens inhibitorischer Prozesse erreicht ist. Folglich erfordert die niedrige kortikale Aktivierung eine größere synchrone Aktivität von Neuronen, um das Einsetzen des Habituationsmechanismus zu erreichen (Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973). Das in zahlreichen Studien nachgewiesene Habitationsdefizit bei Migränepatienten (Kropp et al., 2005; Kropp, Wallasch et al., 2015; Siniatchkin & Gerber, 2002) lässt sich somit auf das niedrige kortikale Voraktivierungsniveau zurückführen (Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973).

Habituation ist ein natürlicher Mechanismus, welcher für eine Abnahme der Intensität der auf einen Reiz folgenden Orientierungsreaktion verantwortlich ist, wenn wiederholt derselbe Reiz mit anhaltend gleicher Intensität wahrgenommen wird

(Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 504). Von entscheidender Bedeutung ist die Habituation, um das Gehirn vor einer zu großen Informationsmenge und einer zu hohen kortikalen Aktivierung zu schützen. Daher führen ein vermindertes Habitationsvermögen und eine beeinträchtigte selektive Informationsverarbeitung zur Übererregbarkeit kortikaler Neurone (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 504; Coppola, Pierelli & Schoenen, 2009; Kropp & Gerber, 1995; Kropp et al., 1999). Als eine weitere mögliche Ursache für die erhöhte kortikale Erregbarkeit wird von einigen Wissenschaftlern eine Insuffizienz neuronaler Mitochondrien (siehe Kapitel 2.4.3) genannt, aus welcher ein Energiedefizit und in der Folge ein unzureichendes Habitationsvermögen resultieren (Coppola et al., 2016; Gross, Lisicki, Fischer, Sándor & Schoenen, 2019; Shepherd, 2001; Silva, 2001; Welch, Levine, D'Andrea, Schultz & Helpen, 1989; Welch & Ramadan, 1995).

Die erhöhte kortikale neuronale Erregbarkeit kann auch für die Entstehung der *Cortical Spreading Depression* (CSD) verantwortlich sein. Es wird vermutet, dass sich durch die zahlreichen De- und Repolarisationen extrazelluläres Kalium anreichert, welches die Entstehung der CSD begünstigt (Desroches et al., 2019; Dodick, 2018). Zwar tritt die *kortikale Streudepolarisation* zeitgleich mit der Auraphase auf, es ist jedoch möglich, dass aus dieser nicht nur die Aurasymptomatik sondern auch die zeitlich verzögert auftretende Kopfschmerzphase der Migräne resultieren (Zhang et al., 2010). So lässt sich die durch eine Vasodilatation und neurogene Entzündung gesteigerte trigeminale Nozizeption als Folge der kortikalen *Spreading Depression* verstehen (Arngrim et al., 2017; Bowyer et al., 2001; Coppola et al., 2020; Cutrer & Huerter, 2007; Hadjikhani et al., 2001; Kisson & Cutrer, 2017; Lauritzen, 1994; Schürks & Diener, 2008; Schürks, 2009; Smith et al., 2006; Zhang et al., 2010). Es entsteht die Schmerzphase der Migräne. An der Theorie einer kausalen Verknüpfung zwischen Aura und Kopfschmerzphase gibt es allerdings auch Kritik, da bei vielen Migränepatienten einer Auraphase nicht (immer) eine Kopfschmerzphase folgt. Wahrscheinlich ist aus diesem Grund, dass ein direkter Einfluss der erhöhten kortikalen Erregbarkeit auf die Kopfschmerzphase besteht (Ebersberger, 2002).

Folglich bewirken – wie in dem folgenden Fließdiagramm dargestellt – Ungleichgewichte auf neuronaler Ebene in Form eines Habitationsdefizites Veränderungen auf vaskulärer Ebene. Es ist wahrscheinlich, dass die Verknüpfung zwischen

neuronalen und vaskulären Prozessen im Pathomechanismus der Migräne eine entscheidende Rolle spielt (Ebersberger, 2002).

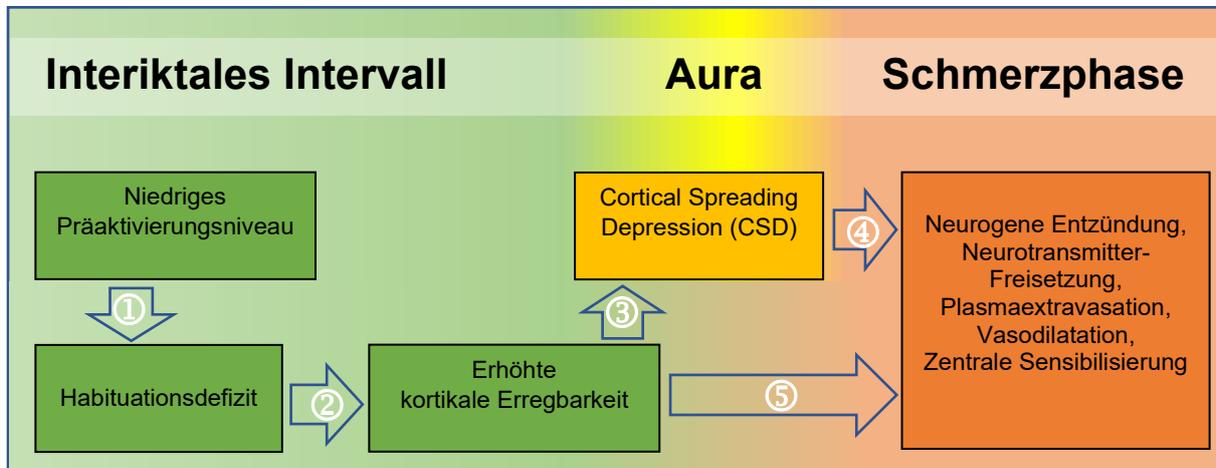


Abbildung 5. Modell des Pathomechanismus der Migräne. Quellen (mit Zuordnung zu den Bestandteilen im Modell): ① Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973 ② Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 504; Coppola et al., 2009; Kropp & Gerber, 1995; Kropp et al., 1999 ③ Desroches et al., 2019; Dodick, 2018 ④ Arnglim et al., 2017; Bowyer et al., 2001; Coppola et al., 2020; Cutrer & Huerter, 2007; Hadjikhani et al., 2001; Kisson & Cutrer, 2017; Lauritzen, 1994; Schürks & Diener, 2008; Schürks, 2009; Smith et al., 2006; Zhang et al., 2010 ⑤ Ebersberger, 2002.

Auch bei Migränepatienten ohne Aura kann die *Cortical Spreading Depression* Bestandteil des Pathomechanismus sein. Möglicherweise ist die CSD bei diesen ausschließlich in jenen Bereichen des Kortex vorhanden, in welchen sie keine oder nur geringe Beeinträchtigungen hervorruft. Sie äußert sich daher nicht oder nur durch unspezifische Symptome, denen der Patient wenig Bedeutung beimisst und welche daher nicht der Auraphase zugeordnet werden (Géraud, Denuelle, Fabre, Payoux & Chollet, 2005; Granziera, DaSilva, Snyder, Tuch & Hadjikhani, 2006). Die Vielseitigkeit der Auraphase (siehe Kapitel 2.1.5.2) unterstützt die Annahme, dass sich die Auraphase bei einigen Patienten in einem so diskreten Maße ausbilden kann, dass diese sie nicht als eine solche wahrnehmen.

## 2.3 Therapieoptionen

Eine wirksame Migränetherapie ist von entscheidender Bedeutung, um eine Chronifizierung der Schmerzen zu verhindern (Lipton et al., 2015). Neben der Akuttherapie, die während eines Migräneanfalls zum Einsatz kommt, lässt sich eine Migräneprophylaxe durchführen. Die medikamentöse Therapie wird von der nicht-medikamentösen unterschieden.

Bei der Migränebehandlung bietet sich ein multimodaler Ansatz an. So ist es sinnvoll, neben medikamentösen Ansätzen auch psychologische und weitere prophylaktisch wirkende nicht-medikamentöse Optionen in die Behandlung einzubeziehen. Im Folgenden wird ein Überblick über einige Therapieoptionen der Migräne gegeben.

### 2.3.1 Akuttherapie

Für die Akuttherapie der Migräne stehen Analgetika und Triptane zur Verfügung. Mit ihnen kann eine Schmerzreduktion bis hin zur Schmerzfreiheit erreicht werden.

#### 2.3.1.1 Nichtsteroidale Antiphlogistika

Analgetika aus der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika (Stufe 1 des *WHO-Stufenschemas*) können zur Therapie leichter Migräneattacken verwendet werden (Herold, 2020, S. 128). Eine möglichst frühzeitige Gabe der Analgetika in ausreichender Dosierung ist für eine hohe Effektivität von entscheidender Bedeutung (Luciani et al., 2000). Diener et al. beobachteten, dass eine fixe Dreifachkombination aus ASS, Paracetamol und Koffein wirksamer als die alleinige Verabreichung einer dieser Substanzen ist (Diener, Pfaffenrath, Pageler, Peil & Aicher, 2005).

#### 2.3.1.2 Antiemetika

Da im Verlauf einer Migräneattacke gastrointestinale Symptome auftreten können, kann die Einnahme von Antiemetika indiziert sein (Diener et al., 2022). Zudem verbessern diese die Resorption und Wirkung der Analgetika (Berlit, 2020, S. 1450; Volans, 1975).

### 2.3.1.3 Triptane

Triptane werden für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer Migräneattacken eingesetzt. Sie zeigen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls einen positiven Einfluss auf die Schmerzsymptomatik (Beubler, 2020, S. 101).

Triptane binden an die mit einem inhibitorischen G-Protein gekoppelten *Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren*, die sich am Hirnstamm sowie den duralen nozizeptiven Afferenzen befinden. Sie bewirken eine Vasokonstriktion (über *Serotonin<sub>1B</sub>-Rezeptoren*) sowie eine verminderte präsynaptische Sekretion von Neuropeptiden (über *Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren*), wie *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP) oder *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP) (Bellamy et al., 2006; Diener, 2003, S. 41; Goadsby & Edvinsson, 1993; Limmroth et al., 2001). Da Triptane zu einer Verschlechterung der Auraphase führen können (Viana & Afridi, 2018), sollten sie erst nach dieser eingenommen werden (Berlit, 2020, S. 1453; Göbel, 2012, S. 302; Hacke & Poeck, 2016, S. 448; Viana & Afridi, 2018).

Mit etwa 30% haben Triptane eine hohe Nonrespondrate (Diener, 2003, S. 43; Schürks, 2009). Zudem kommt es bei 15-40% der Patienten zum sekundären Therapieversagen, sodass der Kopfschmerz innerhalb von zwei bis 24 Stunden nach der Migräneattacke erneut auftritt (Diener, 2003, S. 43). Da eine zu häufige Triptaneinnahme zu einem medikamenteninduzierten Kopfschmerz führen kann (Katsarava & Fritsche, 2004), sollten Triptane nicht zur Migräneprophylaxe und nur an maximal zehn Tagen im Monat eingenommen werden (Herold, 2020, S. 128).

Die vasokonstriktorische Wirkung der Triptane betrifft nicht nur das Lumen der zerebralen Blutgefäße sondern auch das der Koronargefäße. Als Nebenwirkung kann es daher zu Angina-pectoris-Symptomen kommen. Eine koronare Herzkrankheit (KHK) zählt zu den Kontraindikationen (Beubler, 2020, S. 101), ebenso wie ischämische Schlaganfälle und periphere Gefäßkrankheiten (Herold, 2020, S. 128; Mathew & Klein, 2019).

### 2.3.2 Migräneprophylaxe

Mithilfe der Migräneprophylaxe kann das Ziel verfolgt werden, die Anzahl an Migränetagen nachhaltig zu reduzieren und einen Medikamentenübergebrauch sowie eine Chronifizierung der Migräne zu verhindern (Göbel & Heinze, 2011; Holle-Lee et al., 2017; IHS, 2018). Das Ziel der Migräneprophylaxe ist eine Reduktion der Kopfschmerztag um mindestens 50% (Diener et al., 2022, S. 49) und eine Linderung der Beschwerden (Berlit, 2020, S. 1453).

Zu den Indikationen der Migräneprophylaxe gehören ein hoher Leidensdruck sowie eine Einschränkung der Lebensqualität, welche aus lang anhaltenden Migräneattacken oder stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen resultieren können (Diener et al., 2022, S. 48).

#### 2.3.2.1 Unspezifische Substanzen zur Migräneprophylaxe

Zu den unspezifischen Substanzen der Migräneprophylaxe gehören Medikamente, die nicht primär zur Migräneprophylaxe entwickelt wurden. Diesen lassen sich unter anderem Betablocker, vor allem Metoprolol und Propranolol, sowie Valproinsäure und Topiramamat zuordnen (Diener, Gerloff & Dieterich, 2017, S. 9; Herold, 2020, S. 128).

#### 2.3.2.2 Antikörpertherapie

Für die medikamentöse Prophylaxe stehen seit wenigen Jahren *CGRP*-Antikörper zur Verfügung. Das Neuropeptid *CGRP* (siehe Kapitel 2.2.2.2) spielt bei der Entstehung der Migräne wegen seiner vasodilatierenden Funktion und wegen seines Beitrages zur neurogenen Entzündung eine bedeutende Rolle (Ebersberger, 2002; Kurosawa et al., 1995; Meßlinger & Hanesch, 1995; Williamson et al., 1997). Der migräneinduzierenden Wirkung des Neuropeptids *CGRP* lässt sich durch verschiedene Mechanismen entgegenwirken.

Der seit 2018 zugelassene humane Antikörper *Erenumab* blockiert die Wirkung des Neuropeptids *CGRP* durch Bindung an den *CGRP*-Rezeptor. Die monoklonalen Antikörper *Fremanezumab* und *Galcanezumab* gehören zu der Gruppe der humanisierten Antikörper und sind wirksam gegen das Neuropeptid *CGRP* selbst, sodass sie eine *CGRP*-vermittelte Vasodilatation unterbinden (Beubler, 2020, S. 102). Seit 2022 ist der Antikörper *Eptinezumab* in der Europäischen Union zugelassen, der

im Gegensatz zu den drei anderen Antikörpern nicht subkutan, sondern intravenös verabreicht wird. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass *Eptinezumab* einen besonders schnellen Wirkeintritt hat und nicht nur zur Prophylaxe sondern auch in der Behandlung eines akuten Migräneanfalls verwendet werden kann (Ailani et al., 2022). Die Wirksamkeit der Antikörper Erenumab (Goadsby, Reuter et al., 2017), Fremanezumab (Lionetto et al., 2019; Robblee & VanderPluym, 2019) und Galcanezumab (Detke et al., 2018) konnte in klinischen Studien belegt werden.

Der entscheidende Vorteil der Antikörpertherapie ist, dass durch diese an einem zentralen Mechanismus der Entstehung der Migräne angegriffen werden kann. Sie zeigen nur wenige Nebenwirkungen und sind deutlich weniger lebertoxisch als andere zur Prophylaxe verwendete Medikamente (Detke et al., 2018; Lionetto et al., 2019).

### 2.3.3 Nicht-medikamentöse Migränetherapie

Durch eine nicht-medikamentöse Therapie und einen migräneprophylaktischen Lebensstil kann die Exposition durch Triggerfaktoren reduziert werden (Holzhammer & Wöber, 2006). Nichtmedikamentöse Verfahren sollten sowohl während eines akuten Migräneanfalls als auch zur Migräneprophylaxe im interiktalen Intervall angewendet werden (Kropp, Klinger & Dresler, 2015). Zu den Vorteilen gehören das fehlende Risiko eines Medikamentenübergebrauchs sowie das Fehlen von Medikamenten-nebenwirkungen (Göbel & Heinze, 2011; Holle-Lee et al., 2017). Allerdings ist die nicht-medikamentöse Therapie im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie zeit- und personalintensiver und hängt zudem stärker von einer guten Compliance des Patienten ab (Niederberger & Kropp, 2004).

#### 2.3.3.1 Entspannungsverfahren

Entspannungsverfahren können sich positiv auf die Anzahl der Migräneattacken sowie die Anfallsdauer auswirken. Die mentale Entspannung führt zu einer Reduktion des Erwartungsdrucks und beugt kommenden Migräneanfällen vor. Durch die Senkung des Aktivierungsniveaus wird zudem die Intensität von Schmerzen verringert. Die Anwendung von Entspannungsverfahren reduziert den Medikamentenbedarf (Blanchard, Theobald, Williamson, Silver & Brown, 1978). Entspannung dient dem

Patienten als Ablenkung von möglichen Migränesymptomen (Niederberger & Kropp, 2004). Ablenkung führt zu einer signifikanten Zunahme der Aktivität im *periaquäduktalen Grau*. Dies konnte durch die Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) an Probanden, die einem Schmerzreiz ausgesetzt waren, nachgewiesen werden. Das *periaquäduktale Grau* kann den Schmerz supprimieren (Tracey et al., 2002).

Als Entspannungsverfahren kann die *Progressive Muskelrelaxation nach Edmund Jacobson* (PMR) genutzt werden. Der Patient spannt einzelne Muskelgruppen nacheinander an, hält diese Spannung für eine kurze Zeit und entspannt diese anschließend wieder. Diesem Prozess schenkt der Patient seine Aufmerksamkeit, während er die resultierende Muskelentspannung wahrnimmt (Niederberger & Kropp, 2004). Meyer et al. konnten in einer Studie mit 50 Migränepatienten und 46 Kontrollprobanden zeigen, dass die Anzahl der Migränetage in der Gruppe der Patienten mit PMR um 43% abnahm (Meyer, Keller, Müller, Wöhlbier & Kropp, 2018). Patienten sollten PMR in ihren Alltag integrieren und auch in Intervallen außerhalb von Migräneanfällen anwenden (Fritsche, Kröner-Herwig, Kropp, Niederberger & Haag, 2013).

### 2.3.3.2 Biofeedback

Biofeedback ist ein Bestandteil der Verhaltenstherapie. Es ist eine wissenschaftliche Methode, mit deren Hilfe dem Patienten objektive Parameter rückgemeldet werden (Kröner-Herwig, Frettlöh, Klinger & Nilges, 2017, S. 312; Niederberger & Kropp, 2004). Als Zielgrößen eignen sich unter anderem das Lumen der *Arteria temporalis superficialis* (Kropp & Niederberger, 2010) und die *Coningent Negative Variation* (CNV) (siehe Kapitel 2.4.1), welche über elektrokortikale Ströme gemessen wird (Kropp, Siniatchkin & Gerber, 2002). Der Patient lernt, durch das willkürliche Ansteuern der Gefäßmuskulatur einer Dilatation entgegenzuwirken bzw. hohe negative elektrokortikale Amplituden zu reduzieren (Kropp et al., 2002; Niederberger & Kropp, 2004). Durch ein erfolgreiches Biofeedback-Verfahren kann sich die Anfallsfrequenz verringern, sodass sich die Lebensqualität des Patienten erhöht (Ailani et al., 2022; Kropp et al., 2002; Niederberger & Kropp, 2004).

### 2.3.3.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Die subjektive Überzeugung des Patienten, durch eigene Handlungen aktiv dem Kopfschmerz etwas entgegenzusetzen zu können, spielt für das Schmerzempfinden und die Einschränkungen durch die Migräne eine große Rolle. Das Ziel der kognitiven Verhaltenstherapie ist daher das Erlernen von Bewältigungsstrategien, welche bei Bedarf eigenständig angewendet werden können. Bewältigungsstrategien erlauben es dem Patienten, ungünstigen, die Schmerzsymptomatik fördernden Gedanken entgegenzuwirken (Niederberger & Kropp, 2004) und den Umgang mit Stressereignissen zu verbessern (Dresler, Meyer & Kropp, 2017; Kropp et al., 2017). Daraus resultiert ein positiver Einfluss auf die Selbstwirksamkeit (French et al., 2000), welche mit dem Maß der Beeinträchtigungen des Patienten korreliert (Kropp, Klinger & Dresler, 2015). Die kognitive Verhaltenstherapie ist vor allem bei Patienten mit überzogener Leistungsorientierung eine geeignete Methode (Dresler et al., 2017; Kropp et al., 2017).

### 2.3.3.4 Digitale Gesundheitsanwendungen

Zunehmend rücken digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) auf die Bildfläche therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten. Seit Ende 2019 ist es in Deutschland möglich, medizinische Applikationen per Rezept zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung zu verschreiben. Die Apps können durch einen therapeutischen oder diagnostischen Effekt einen Beitrag bei der Behandlung von Erkrankungen leisten. Bislang liegen nur wenige Studien zu Migräne-Apps vor. Trotzdem konnte deren Nutzen bereits belegt werden (Göbel et al., 2019; Lelleck et al., 2022). Zurzeit (Stand: 01.06.2023) ist bezüglich der Migräne lediglich *eine* App als digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) im Verzeichnis des *Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte* gelistet (BfArM, 2023).

Weitere zukünftige Anwendungsfelder der digitalen Gesundheitsanwendungen könnten die Vorhersage der täglichen Anfallswahrscheinlichkeit sowie die Charakterisierung individueller Triggerfaktoren sein. Als therapeutische Maßnahme könnten durch die App Entspannungsverfahren durchgeführt werden.

#### 2.3.4 Kombination medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapieverfahren

Eine Kombination aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie ist einer Monotherapie überlegen (Hamann, Kamm, Kropp, Rimmelé & Jürgens, 2020). Grazzi et al. haben gezeigt, dass bei Patienten mit einem durch Medikamentenübergebrauch bestehenden Kopfschmerz eine kombinierte medikamentöse und verhaltenstherapeutische Therapie bessere Ergebnisse zeigt als eine alleinige medikamentöse Therapie. In der Studie wurden biofeedbackgestützte Entspannungsverfahren angewendet. Bei einer vergleichbaren Reduktion der Symptome in den Gruppen mit medikamentöser bzw. kombinierter Therapie nach einem Jahr profitierten in Bezug auf die Anzahl der Rückfälle nach drei Jahren die Probanden mit der kombinierten Therapie (Grazzi et al., 2002).

## 2.4 Contingent Negative Variation (CNV) und Nachbilddauer

Da Migränepatienten in Bezug auf die Parameter *Contingent Negative Variation (CNV)* und *Nachbilddauer* einige Besonderheiten aufweisen, sind diese Bestandteil vieler Studien. Beide Phänomene können für die Erforschung der Pathophysiologie der Migräne relevant sein.

### 2.4.1 Kortikale Potentiale und Contingent Negative Variation (CNV)

Evozierte Potentiale stellen Veränderungen der elektrokortikalen Aktivität dar, die aus der wiederholten Darbietung definierter externer Reize folgen. In Bezug auf *akustisch evozierte (AEP)* und *visuell evozierte Potentiale (VEP)* weisen Migränepatienten ein Habituationsdefizit auf (Kropp et al., 2005; Lisicki et al., 2017; Schoenen et al., 2003; Wang et al., 1996). Bei der Messung visuell evozierter Potentiale lässt sich dieses auch bei ihren Verwandten ersten Grades nachweisen (Lisicki et al., 2017).

Von den evozierten Potentialen werden die ereigniskorrelierten Potentiale unterschieden, denen sich die *Contingent Negative Variation (CNV)* zuordnen lässt. Die *Contingent Negative Variation (CNV)*, auch *Kontingente Negative Variation* genannt, gehört zu den elektrokortikalen Potentialen und kann mithilfe eines Elektroenzephalogramms (EEG) über die Kopfhaut des Probanden abgeleitet werden. Sie ist ein ereigniskorreliertes, langsames, negatives kortikales Gleichspannungspotential, das bei Probanden auftritt, die einen bestimmten Reiz erwarten. Sie stellt die Planung zielgerichteten Verhaltens dar und wird als Aufmerksamkeitsbereitschaft interpretiert. Erstmals wurde die CNV von Walter et al. in der Fachzeitschrift *Nature* beschrieben (Walter, Cooper, Aldridge, McCallum & Winter, 1964).

Für die Messung der *Kontingenten Negativen Variation* wird das sogenannte *Zwei-Reiz-Paradigma* verwendet. Der Versuchsaufbau beinhaltet eine Reaktionsaufgabe. Ein Warnreiz (S1) kündigt stets den mit einer Reaktionsaufgabe verbundenen imperativen Reiz (S2) an (siehe Abbildung 6). Sobald der imperative Reiz (S2) wahrgenommen wird, muss der Proband so schnell wie möglich reagieren, bspw. durch das Drücken eines Knopfes. Die beiden Reize S1 und S2 sind kontingent, sodass einige Sekunden nach einem Warnreiz (S1) regelmäßig der zweite, imperative Reiz (S2)

folgt. Das Zeitintervall zwischen den Reizen S1 und S2 wird als Interstimulusintervall (ISI) bezeichnet (Schoenen & Timsit-Berthier, 1993).

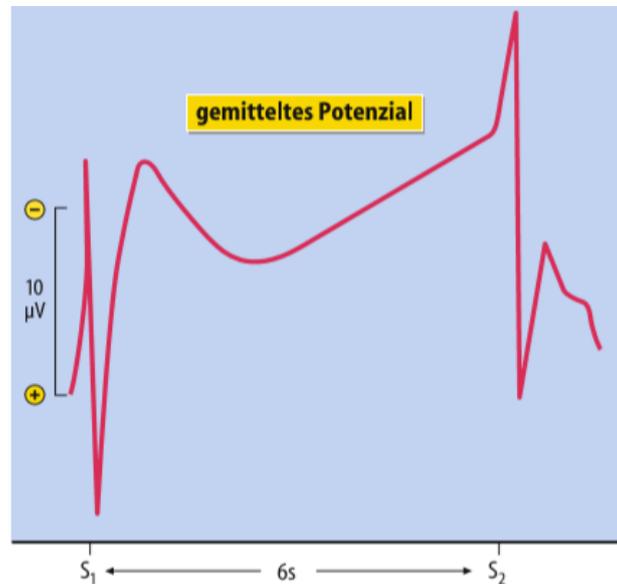


Abbildung 6. Langsame Hirnpotentiale, gemittelte Kurve (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 481). Bei S1 wird ein akustischer Warnreiz dargeboten. Sechs Sekunden danach erfolgt ein imperativer akustischer Reiz (S2), auf den die Person mit einem Tastendruck reagieren muss.

Zwischen dem Warnreiz (S1) und dem imperativen Reiz (S2) befindet der Proband sich in einer Erwartungs- und Vorbereitungsphase, in der er auf den Reiz S2 wartet und für eine schnelle Reaktion bereit sein muss (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 480–483; Walter et al., 1964). Die in dieser Zeit stattfindenden neuronalen Prozesse lassen sich mithilfe eines Elektroenzephalogramms (EEG) visualisieren. Die Aufmerksamkeitszuwendung (Kropp, Wallasch et al., 2015) des Probanden und die neuronalen Vorgänge spiegeln sich in den langsamen elektrokortikalen Potentialen wider (Göbel, 2012, S. 235; Schoenen, 2006). Aus einer zeitgleich bestehenden vermehrten Aktivierung von dicht beieinanderliegenden Neuronen folgt eine messbare Negativierung (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 480; Kropp, Göbel, Dworschak & Heinze, 1996). Parallel zu der gemessenen Negativierung über bestimmten Arealen konnte eine vermehrte Durchblutung derselben kortikalen Areale im fMRT gemessen werden (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 482; Hinterberger et al., 2005).

Für die Ermittlung der CNV sind 20-40 Messdurchgänge notwendig. Anschließend ist eine Mittelung notwendig, da evozierte Potentiale sehr kleine Amplituden aufweisen, welche vom Spontan-EEG überlagert werden. Die mehrfache

Messung erlaubt es, reizunabhängige Signale zu identifizieren (Birbaumer & Schmidt, 2018, 478–479; Kropp et al., 1996). Zudem erlaubt sie die Berechnung der Habitationsfähigkeit.

### 2.4.1.1 Bestandteile der CNV

Die CNV lässt sich in einen frühen (iCNV – *initial CNV*) und einen späten Bestandteil (tCNV – *terminal CNV*) einteilen. Als oCNV (*overall CNV*) wird die gesamte *Contingent Negative Variation* bezeichnet. Für die Ermittlung der iCNV und tCNV muss das Interstimulusintervall (ISI) eine Zeit von mindestens zwei Sekunden überschreiten (Kropp & Gerber, 1995; Schoenen & Timsit-Berthier, 1993).

Die iCNV, welche als eine kortikale Orientierungsreaktion gedeutet werden kann (Gaillard, 1977; Klorman & Bentsen, 1975; Rohrbaugh, Syndulko & Lindsley, 1976), ist in dem Zeitintervall von 550 bis 750 ms nach der Präsentation des ersten Stimulus messbar (Kropp et al., 2012; Schoenen & Timsit-Berthier, 1993). Bereits während der frühen Komponente der CNV kommt es zu einer Aktivierung des somatomotorischen Kortex. Laut Bender et al. könne es sich hierbei um den Abruf eines motorischen Programms aus dem Gedächtnis handeln (Bender et al., 2004). Die iCNV lässt sich vor allem an den anterioren Kortexbereichen lokalisieren (Gaillard, 1977).

Die tCNV repräsentiert die kortikale motorische Vorbereitung. Diese ist im Vergleich zur iCNV weiter posterior auf dem Kortex lokalisiert (Gaillard, 1977). Die tCNV ist 200 ms vor der Präsentation des zweiten Stimulus zu beobachten (Schoenen & Timsit-Berthier, 1993). An der Bildung und Gestaltung der Charakteristika der iCNV und der tCNV scheinen die Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin beteiligt zu sein (Birbaumer, Elbert, Canavan & Rockstroh, 1990).

Der tCNV schließt sich die PINV, die sogenannte *Post-imperative Negative Variation*, an. Eine erhöhte PINV ist in Situationen des Kontrollverlustes messbar (Kropp et al., 2012). So kann eine erhöhte Amplitude der PINV in Situationen, in denen kein Zusammenhang zwischen Handlungen und deren Konsequenzen besteht, gemessen werden (Rockstroh, Elbert, Lutzenberger & Birbaumer, 1979). Patienten mit Depressionen weisen eine erhöhte frontale PINV auf, welche sich als Manifestation einer veränderten neuronalen Informationsverarbeitung und einer schlechteren Kontrollierbarkeit von Stressoren interpretieren lässt (Diener, Kuehner, Brusniak, Struve & Flor, 2009; Kropp et al., 2012).

### 2.4.1.2 Besonderheiten der CNV bei Migränepatienten

Studienergebnisse zeigen replizierbare Unterschiede zwischen der Ausprägung der CNV-Parameter von Migränepatienten und gesunden Probanden. Diese Befunde können hilfreich sein, um die Pathophysiologie der Migräne und Wirkungsmechanismen von Migränemedikamenten besser zu verstehen. Zur Diagnostik der Migräne wird die CNV-Messung wegen der zu geringen Sensitivität allerdings nicht verwendet (Kropp et al., 1996; Siniatchkin, Kirsch, Kropp, Stephani & Gerber, 2000).

#### 2.4.1.2.1 CNV-Amplitude und Habituation

In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine höhere Amplitude der iCNV und der oCNV (siehe Abbildung 7) imponiert (Gerber & Kropp, 1993; Kropp et al., 1999; Kropp et al., 2005; Kropp, Wallasch et al., 2015; Siniatchkin & Gerber, 2002). Da sich die CNV-Amplitude als ein Maß für die Aktivierung von Nervenzellen deuten lässt (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 480; Rösler, Heil & Röder, 1997), lassen die bei Migränepatienten erhöhten Amplituden auf eine erhöhte neuronale Erregbarkeit schließen (Kropp et al., 1999).

## Theoretischer Hintergrund

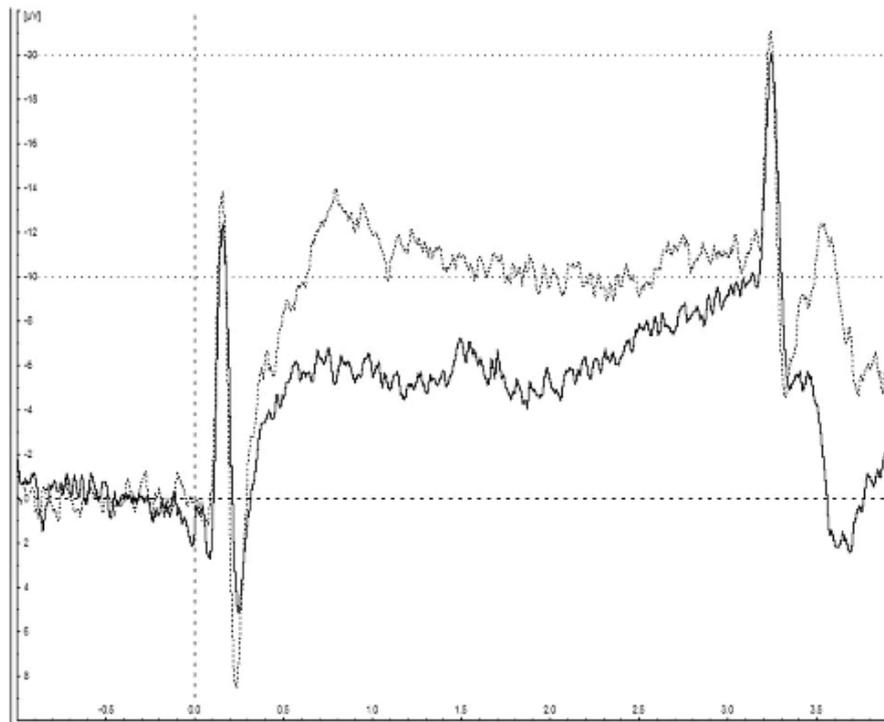


Abbildung 7. CNV bei Migränepatienten und gesunden Probanden (Kropp, Wallasch et al., 2015). Darstellung der Contingent Negative Variation (über Cz) bei Migränepatienten (dünne Kurve) und Probanden der Kontrollgruppe (dicke Kurve). x-Achse: Zeit in Sekunden; y-Achse: CNV-Negativierung in  $\mu\text{V}$ .

Der Habituationseffekt in Bezug auf die Amplitude der iCNV und oCNV ist bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden vermindert (Kropp et al., 2005; Kropp, Wallasch et al., 2015; Siniatchkin & Gerber, 2002).

Habituation ist ein natürlicher Mechanismus, welcher für eine Abnahme der Intensität der durch einen wiederholt und stets mit gleicher Intensität dargebotenen Reiz hervorgerufenen neuronalen Verarbeitung verantwortlich ist (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 504). Von entscheidender Bedeutung ist die Habituation, um das Gehirn vor einer zu großen Menge an Informationen und einer zu hohen kortikalen Aktivierung zu schützen. Das bei Migränepatienten messbare Habituationsdefizit hat folglich eine erhöhte kortikale Erregbarkeit zur Folge (Burstein, Yarnitsky, Goor-Aryeh, Ransil & Bajwa, 2000). Mithilfe der verminderten Habituationsfähigkeit lässt sich herleiten, warum Migränepatienten bspw. auf eine Veränderung der Lichtbedingungen sensibler reagieren als gesunde Probanden.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die bei Migränepatienten erhöhte iCNV-Amplitude zumindest zum Teil durch das Habituationsdefizit hervorgerufen wird. Wegen des Habituationsdefizites nimmt die Amplitude der iCNV bei Wiederholungen

desselben Reizes nicht oder in zu geringem Maße ab. So ist als Folge des Habituationsdefizites die über alle Messdurchläufe gemittelte Amplitude der iCNV bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht (Kropp & Gerber, 1995). Migränepatienten zeigen im Vergleich zu nicht an Migräne leidenden Probanden eine größere Aufmerksamkeitszuwendung und eine ineffektivere selektive Informationsverarbeitung, welche sich in erhöhten elektrokortikalen Potentialen widerspiegelt (Kropp et al., 1999).

### 2.4.1.2.2 Abhängigkeit vom Migräneintervall

Die Besonderheiten der *Contingent Negative Variation* bei Migränepatienten sind bemerkenswerterweise im interiktalen Intervall messbar. Kurz nach einem Migräneanfall nähern sich sowohl die Werte der Amplitude der CNV als auch die der Habitationsfähigkeit denen gesunder Probanden (Göbel, 2012, S. 235; Kropp & Gerber, 1995, 1998, 2005).

### 2.4.1.2.3 Erkrankungsdauer

Es konnte nachgewiesen werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Ausprägung der iCNV-Negativierung besteht. Migränepatienten mit besonders langer Krankengeschichte weisen eine stark erhöhte iCNV-Amplitude auf (Kropp, Wallasch et al., 2015).

### 2.4.1.2.4 Prognostischer Wert der CNV

In einer Studie mit 16 Migränepatienten und 22 nicht an Migräne leidenden Probanden konnte eine Veränderung der Amplitude der frühen CNV im Vorfeld eines Migräneanfalls beobachtet werden. Einen Tag vor einer Migräneattacke wurden erhöhte Amplituden gemessen, in den Tagen nach der Migräneattacke verminderte. Kropp und Gerber ziehen aus ihren Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass eine Vorhersage des Tages mit dem größten Migränerrisiko mithilfe der Untersuchung der iCNV-Amplitude möglich ist. Die niedrigeren Amplituden, die nach dem Anfall gemessen wurden, deuteten Kropp und Gerber als Refraktärphase (Kropp & Gerber, 1998, 2005). Die Möglichkeit der Vorhersage eines kommenden Migräneanfalls könnte therapeutisch genutzt werden. So ist bekannt, dass eine möglichst frühzeitige Anwendung von

Entspannungsübungen oder anderer medikamentöser und nicht-medikamentöser Behandlungen effektiver wirkt, sodass eine zuverlässige Anfallsvorhersage zu einer Erhöhung der Effektivität beitragen könnte (Kropp & Gerber, 1998, 2005; Luciani et al., 2000).

### 2.4.1.2.5 Lebensalter und kortikale Entwicklung

Kropp et al. zeigten, dass bis zu einem Alter von 15-19 Jahren keine Unterschiede der iCNV-Amplitude und des Habitationswertes zwischen Migräneerkrankten und Gesunden vorzufinden sind. Bei nicht an Migräne leidenden Probanden konnte eine Abnahme der frühen iCNV-Amplitude mit zunehmendem Alter beobachtet werden. Diese Abnahme war bei Migränepatienten nicht zu erkennen. In höheren Altersgruppen zeigten sich daher die oben beschriebenen Unterschiede zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden. Kropp et al. schließen daraus, dass eine verzögerte Hirnreifung bzw. eine veränderte zerebrale Reifung für diese Untersuchungsergebnisse verantwortlich sein könnte (Kropp et al., 1999).

### 2.4.1.2.6 Medikamentöse Therapie

Für einige Medikamente, die für den akuten Migräneanfall bzw. die Migräneprophylaxe zugelassen sind, ist bekannt, dass diese einen Einfluss auf Parameter der *Contingent Negative Variation* haben. So verringern Betablocker (Ahmed, 1999; Schoenen, Maertens de Noordhout, Timsit-Berthier & Timsit, 1986; Siniatchkin et al., 2007) sowie die Antiepileptika Levetiracetam und Topiramate (Tommaso et al., 2008) die Amplitude der iCNV.

### 2.4.1.2.7 Nicht-medikamentöse Therapie

Auch Einflüsse einiger nicht-medikamentöser Therapieverfahren auf die Amplitude der *Contingent Negative Variation* konnten nachgewiesen werden (siehe Abbildung 8). Bei Migränepatienten, die regelmäßig Entspannungsverfahren – bspw. die *Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson* (PMR) oder Meditationsübungen – durchführten, normalisierten sich die Amplituden der iCNV und der oCNV (Keller, Meyer, Wöhlbier, Overath & Kropp, 2016; Meyer et al., 2018).

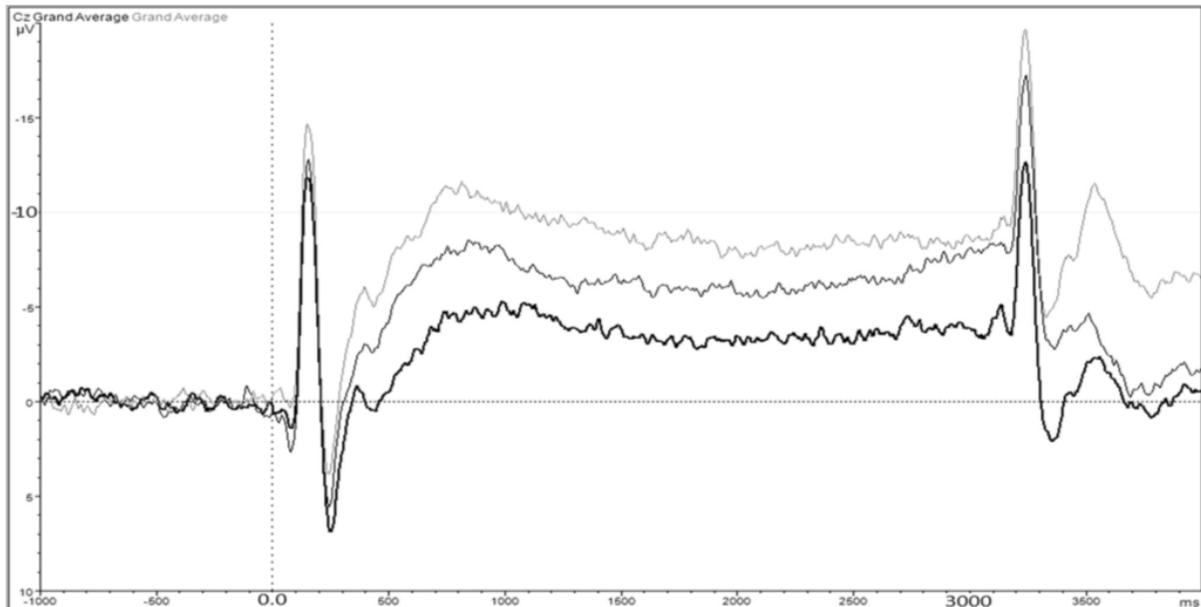


Abbildung 8. CNV-Kurve bei meditationserfahrenen Probanden im Vergleich zu Migränepatienten und Kontrollprobanden (Keller et al., 2016). Gemittelte CNV-Kurven der Migränegruppe (n=46, obere Kurve), der Kontrollgruppe (n=46, mittlere Kurve) und der Meditationsgruppe (n=45, untere Kurve) über Cz. y-Achse: CNV-Amplitude in  $\mu\text{V}$ , x-Achse: Zeitverlauf in s.

Es konnte zudem festgestellt werden, dass sich CNV-Biofeedback positiv auf die Anfallsfrequenz auswirkt (Kropp et al., 2002).

### 2.4.1.3 Modell der Ätiologie

Eine mögliche Ursache für die erhöhte Amplitude der iCNV und die verminderte Habituationseffekt kann in einem reduzierten kortikalen Präaktivierungsniveau gesehen werden (Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973; Meyer et al., 2018; Schoenen et al., 2003). Das niedrigere kortikale Voraktivierungsniveau erfordert eine größere synchrone Aktivität von Neuronen, um die Schwelle des Einsetzens inhibitorischer Prozesse zu erreichen und einen Habituationseffekt auszulösen (Ambrosini & Schoenen, 2003; Kropp et al., 2005). Folglich erlaubt der niedrige Voraktivierungsgrad einen größeren Umfang überschwelliger Aktivierungen (Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973). Als mögliche Ursache des reduzierten Präaktivierungsniveaus wird eine Unterfunktion subkortikaler aminergener Bahnen diskutiert (Ambrosini & Schoenen, 2003). Die bei Migränepatienten im interiktalen Intervall messbare erhöhte Amplitude der iCNV lässt sich auf das verminderte Habitationsvermögen zurückführen, da die über alle Messdurchläufe

gemittelte iCNV-Amplitude bei Vorliegen eines Habituationsdefizits erhöht ist (Kropp & Gerber, 1995; Kropp et al., 1999).

Probanden, die nicht an Migräne leiden, besitzen dagegen ein höheres Negativitätsniveau, sodass das Einsetzen des Habituationsprozesses schneller erreicht ist (Knott & Irwin, 1973). Daher werden bei ihnen normwertige Habituationswerte und iCNV-Amplituden gemessen.

### 2.4.2 Nachbilddauer

Der Nachbildeffekt ist ein visuelles Phänomen, das nach längerer, intensiver Betrachtung bestimmter Formen, Muster und Farben auftritt. Es handelt sich um eine persistierende Wahrnehmung eines Bildes nach Entfernen eines definierten visuellen Stimulus. Die Dauer der Persistenz eines Nachbildes hängt von dem Kontrast und der Intensität des verursachenden Reizes sowie der Fixierungszeit ab (Gersztenkorn & Lee, 2015). Ein stark ausgeprägter Nachbildeffekt ist definiert als ein für eine lange Zeitdauer bestehendes Nachbild nach Entfernung des visuellen Stimulus. Neben Besonderheiten der Nachbilddauer treten bei Migränepatienten auch andere visuelle Phänomene, wie der *Motion aftereffect (MAE)* oder eine Palinopsie, vermehrt auf (Kalita, Uniyal & Bhoi, 2016; Shepherd, 2001, 2006).

#### 2.4.2.1 Besonderheiten der Nachbilddauer bei Migränepatienten

Bei der Untersuchung der Nachbilddauer von Migränepatienten lassen sich Besonderheiten im Vergleich zu nicht an Migräne leidenden Probanden feststellen.

##### 2.4.2.1.1 Nachbilddauer bei Migränepatienten

Studienergebnisse zeigen bei Migränepatienten einen signifikant stärker ausgeprägten Nachbildeffekt und *Motion Aftereffect (MAE)* im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Nachbildlatenz, d.h. die Zeitspanne bis zum Abklingen des Nachbildes, ist bei Migränepatienten größer als bei gesunden Probanden (Shepherd, 2001, 2006; Silva, 2001). Daher wird die Bestimmung der Nachbilddauer als ein die Diagnostik unterstützendes Kriterium diskutiert (Silva, 2001). Bislang findet sie allerdings nur in wissenschaftlichen Studien Anwendung.

##### 2.4.2.1.2 Nachbilddauer und Lebensalter

Bei nicht an Migräne leidenden Probanden ließ sich eine Abnahme der Nachbildlatenz mit steigendem Lebensalter nachweisen, während dieser Effekt bei Migränepatienten nicht beobachtet wurde (Silva, 2001). Mögliche Konsequenzen aus diesem Befund werden in Kapitel 2.4.3 diskutiert, in welchem dieser mit Studienergebnissen der *Contingent Negative Variation* verglichen wird.

#### 2.4.2.2 Modelle der Ätiologie

Es gibt verschiedene Hypothesen für die Entstehungsmechanismen der erhöhten Nachbilddauer, welche den Ursprung entweder auf retinaler, kortikaler oder subkortikaler Ebene sehen.

Für einen ätiologischen Ursprung der hohen Nachbilddauer auf kortikaler oder subkortikaler Ebene spricht unter anderem die Tatsache, dass das Phänomen des Nachbildes in vielen Fällen bilateral auftritt (Silva, 2001). Auf der anderen Seite gibt es auch Indizien für die Annahme einer Entstehung des Nachbildes auf retinaler Ebene (Schmidt, Heckmann, Lang & Schmidh, 2011, S. 366). Aus Studienergebnissen kann allerdings geschlussfolgert werden, dass die hohe Nachbilddauer bei Migränepatienten nicht bzw. nicht allein auf eine pathologische retinale Verarbeitung zurückzuführen ist (Dong, Holm & Bao, 2017; Nguyen, McKendrick & Vingrys, 2012).

Bei Annahme einer Entstehung auf neuronaler Ebene lassen sich die Ursachen der erhöhten Nachbildlatenz in einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber visuellen Reizen, einer abnormen kortikalen Informationsverarbeitung oder einer interiktalen Übererregbarkeit durch ein Ungleichgewicht inhibitorischer und exzitatorischer neuronaler Prozesse sehen (Silva, 2001). Die Ergebnisse eines Tierexperiments von Burstein et al. liefern die Schlussfolgerung, dass eine Überaktivierung des Thalamus für die Pathogenese der Migräne eine Rolle spielt (Burstein et al., 2010). Eine Erklärung für das gehäufte Auftreten visueller Phänomene bei Migränepatienten kann folglich die Überaktivierung des *Corpus geniculatum laterale* als Bestandteil des Thalamus und der Sehbahn sein.

Vertreter einer weiteren Hypothese sehen die Ursachen der hohen Nachbilddauer in einer Insuffizienz des zellulären Stoffwechsels und reduzierten mitochondrialen Energiereserven (Gross et al., 2019; Shepherd, 2001; Welch & Ramadan, 1995). Während der Adaptationsphase werden große Energiemengen benötigt, sodass ein Energiedefizit entsteht. Das Funktionsdefizit neuronaler Mitochondrien kann eine Ursache für ein Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Prozessen und eine neuronale Übererregbarkeit darstellen (Welch et al., 1989; Welch & Ramadan, 1995).

### 2.4.3 Gemeinsamkeiten und Zusammenhänge zwischen der Contingent Negative Variation und der Nachbilddauer

Die Besonderheiten der Parameter der CNV-Parameter und der Zeitdauer des Bestehens eines Nachbildes bei Migränepatienten wurden separat in mehreren Studien untersucht. Zwischen den Studienergebnissen zur *Contingent Negative Variation* bzw. zur Nachbilddauer lassen sich Analogien herausarbeiten.

Hinweise zu folgenden Analogien zwischen den beiden Phänomenen *Nachbilddauer* und *iCNV-Amplitude* (siehe Tabelle 1) lassen sich aus den Ergebnissen bereits bestehender Studien ableiten:

#### 2.4.3.1 Ausprägung bei Migränepatienten

Sowohl die Ausprägung der CNV-Parameter als auch die Nachbildlatenz unterscheiden sich zwischen Migränepatienten und nicht an Migräne leidenden Probanden. Die negativ ausgeprägte Amplitude der iCNV ist bei Migränepatienten höher als bei gesunden Probanden (Gerber & Kropp, 1993; Kropp et al., 1999; Kropp et al., 2005; Kropp, Wallasch et al., 2015; Siniatchkin & Gerber, 2002), die Nachbilddauer ist erhöht (Silva, 2001).

#### 2.4.3.2 Einfluss des Lebensalters

Kropp et al. wiesen eine Abnahme der iCNV-Amplitude bei gesunden Probanden mit steigendem Lebensalter nach. Dieser Effekt kann auf eine Zunahme der Habituation zurückgeführt werden, welcher ein Zeichen zerebraler Reifung darstellen kann. Bei Migränepatienten konnte keine Zunahme der Habituation und folglich keine Abnahme der iCNV-Amplitude festgestellt werden. Dieses Phänomen kann als Hinweis auf eine veränderte zerebrale Reifung bei Migränepatienten interpretiert werden, welche insbesondere die Habitationsfähigkeit betrifft (Kropp et al., 1999).

Es gibt Hinweise, dass ein steigendes Lebensalter bei gesunden Probanden mit einer Verringerung der Nachbilddauer verknüpft ist. Auch dieses Phänomen lässt sich nicht bei Migränepatienten beobachten. Bei Betrachtung junger Probanden und Migränepatienten lassen sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Nachbilddauer feststellen, während mit fortgeschrittenem Lebensalter ein zunehmender Unterschied imponiert (Silva, 2001).

Neben der Entwicklung der iCNV-Amplitude mit steigendem Lebensalter kann somit auch das Phänomen der hohen Nachbilddauer bei Migränepatienten einen Hinweis auf eine veränderte kortikale Entwicklung geben. Aus dieser resultieren möglicherweise die veränderten CNV-Parameter und die erhöhte Nachbildlatenz.

### 2.4.3.3 Abhängigkeit vom Migräneintervall

Die Höhe der iCNV-Amplitude ist abhängig vom Migräneintervall, sodass im zeitlichen Verlauf eines Migränezyklus eine Veränderung der iCNV-Amplitude gemessen werden kann (Göbel, 2012, S. 235; Kropp & Gerber, 1995, 1998, 2005). Eine periodische Entwicklung der Nachbild-Persistenz konnten Luedtke et. al. beobachten (Luedtke et al., 2019). Die Ergebnisse sollten allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da in dieser Studie – im Gegensatz zu anderen Studien, welche die Nachbilddauer oder ähnliche visuelle Phänomene bei Migränepatienten untersuchen (Shepherd, 2001; Silva, 2001) – eine im Vergleich zu gesunden Probanden geringere Nachbilddauer bei Migränepatienten ermittelt wurde.

Eine Aussage zu einem möglichen *gemeinsamen ätiologischen Ursprung* liefern weitere Studienergebnisse:

### 2.4.3.4 Entstehung auf zentraler neuronaler Ebene

Es liegen Hinweise dafür vor, dass sowohl der Ursprung der erhöhten iCNV-Amplitude als auch der erhöhten Nachbilddauer auf kortikaler bzw. subkortikaler Ebene zu verorten sind. Diese Hypothese stützen Studienergebnisse, welche eine Beteiligung ausschließlich der retinalen Bestandteile für die Entstehung des Nachbildeffekts ausschließen (Dong et al., 2017; Nguyen et al., 2012). Silva argumentiert zudem, dass das häufige bilaterale Auftreten des Nachbildeffekts einen Hinweis auf eine zentrale, kortikale Ursache liefert (Silva, 2001). Auch die Ursache der erhöhten iCNV-Amplitude werden, wie in Kapitel 2.4.1.3 dargestellt, in zentralen neuronalen Prozessen verortet.

### 2.4.3.5 Störung des kortikalen Gleichgewichts

Aus einem bei Migränepatienten verminderten kortikalen Präaktivierungsniveau kann eine Störung des kortikalen Gleichgewichts zwischen inhibitorischen und

exzitatorischen Prozessen und der kortikalen Informationsverarbeitung resultieren (Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973). Die Folge ist eine neuronale Übererregbarkeit bei nicht-schmerzhafter sensorischer Stimulation. Diese pathologischen neuronalen Prozesse können für das Phänomen des Habitationsdefizits und der erhöhten iCNV-Amplitude verantwortlich sein (Brighina, Palermo & Fierro, 2009; Schoenen & Timsit-Berthier, 1993).

Auch der ätiologische Ursprung der erhöhten Nachbilddauer bei Migränepatienten kann in einer veränderten neuronalen Informationsverarbeitung und einer neuronalen Übererregbarkeit gesehen werden (Shepherd, 2001; Silva, 2001). Möglich ist auch eine Beeinträchtigung des zellulären Stoffwechsels in Form einer Fehlfunktion von Mitochondrien, welche eine neuronale Übererregbarkeit verursacht. Bei Migränepatienten wurden Fehlfunktionen von Mitochondrien sowohl in neuronalen als auch muskulären Zellen nachgewiesen (Welch et al., 1989; Welch & Ramadan, 1995). Zudem folgt aus dem Befund, dass Migräne ein Symptom des mitochondrial vererbaren *MELAS-Syndroms* (Schaaf & Zschocke, 2018, S. 106) ist, ein Hinweis auf einen Einfluss der Mitochondrienfunktion und des Energiestoffwechsels auf die Entstehung der Migräne.

Aus diesen Überlegungen folgt die These eines möglichen ätiologischen Zusammenhanges zwischen der iCNV-Amplitude, der mithilfe der iCNV-Amplitude gemessenen Habitationsfähigkeit sowie der Nachbilddauer. Die gegenüber gesunden Probanden abweichende kortikale Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeitszuwendung von Migränepatienten (Meyer et al., 2018) lässt sich folglich nicht nur anhand der Besonderheiten der iCNV-Amplitude sondern auch mithilfe der Nachbilddauer darstellen. Daraus folgt, dass nicht nur Untersuchungen der iCNV-Parameter sondern auch Betrachtungen der Nachbilddauer Erkenntnisse über kortikale Mechanismen bei Migränepatienten bringen können.

Tabelle 1

Übersicht über die Befunde der iCNV-Amplitude und der Nachbilddauer bei Migränepatienten.

|  | <b>iCNV-Amplitude</b>  | <b>Nachbilddauer</b>   |
|--|--|--|
| <b>Ausprägung bei Migränepatienten</b> | Unterschiede in der Ausprägung zwischen Migränepatienten und nicht an Migräne leidenden Probanden (Gerber & Kropp, 1993; Kropp et al., 1999; Kropp et al., 2005; Kropp, Wallasch et al., 2015; Siniatchkin & Gerber, 2002) | Unterschiede in der Ausprägung zwischen Migränepatienten und nicht an Migräne leidenden Probanden (Silva, 2001)        |
| <b>Lebensalter</b>                     | Abnahme der iCNV-Amplitude und Habitationszunahme mit zunehmendem Lebensalter bei Gesunden; keine Zunahme des Habitationsvermögens bei Migränepatienten (Kropp et al., 1999)   | Reduktion der Nachbilddauer bei Gesunden mit zunehmendem Lebensalter; keine Abnahme bei Migränepatienten (Silva, 2001) |
| <b>Periodizität</b>                    | Abhängigkeit der iCNV-Amplitudenhöhe vom Migräneintervall (Göbel, 2012, S. 235; Kropp & Gerber, 1995, 1998, 2005)  | Mögliche Hinweise auf eine Abhängigkeit der Nachbilddauer vom Migräneintervall (Luedtke et al., 2019) *                |
| <b>Ätiologie</b>                       | Hinweise für eine Entstehung auf zentraler neuronaler Ebene (Brighina et al., 2009; Schoenen & Timsit-Berthier, 1993)  | Hinweise für eine Entstehung auf zentraler neuronaler Ebene (Dong et al., 2017; Nguyen et al., 2012; Silva, 2001)      |

\* Hinweis: Die Studienergebnisse (Luedtke et al., 2019) sollten vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass grundlegende Ergebnisse im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Studien zu visuellen Phänomenen bei Migränepatienten (Shepherd, 2001; Silva, 2001) stehen.

Alle genannten Befunde stammen aus Studien, welche sich entweder mit der Ausprägung der CNV-Parameter oder der Nachbilddauer bei Migränepatienten beschäftigen. Bisher existieren keine Studien, die Besonderheiten der Nachbilddauer im Zusammenhang mit den CNV-Parametern bei denselben Probanden betrachten. In dieser Arbeit sollen diese beiden Phänomene bei *denselben* Probanden untersucht und verglichen werden. Aus diesen theoretischen Überlegungen folgen die im folgenden Kapitel dargestellten Fragestellungen und Hypothesen.

### **3 Fragestellung und Hypothesen**

Die in Kapitel 2.4.3 dargestellten Übereinstimmungen in den Ausprägungen der CNV-Parameter und der Nachbilddauer lassen auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Ursprung beider Phänomene auf der Ebene der neuronalen Informationsverarbeitung schließen. Aus diesen theoretischen Überlegungen resultiert die Annahme eines Zusammenhangs zwischen dem Habituationsdefizit und der erhöhten Nachbilddauer bei Migränepatienten. Die erste Hypothese lautet daher:

#### **Hypothese 1: Habituation und Nachbilddauer**

Es ist zu erwarten, dass sich die Probanden, bei denen ein vorhandenes Habitationsvermögen ermittelt wird, von dishabituierenden Probanden unterscheiden. Es ist davon auszugehen, dass Probanden mit einem Habitationsdefizit eine erhöhte Nachbildlatenz (nach Entfernung eines visuellen Stimulus) aufweisen. Bei Probanden mit ausreichendem Habitationsvermögen ist von einer kurzen Nachbilddauer auszugehen.

Da ein eingeschränktes Habitationsvermögen zu einer erhöhten negativen iCNV-Amplitude führt (Kropp & Gerber, 1995, 1998; Kropp et al., 1999), ist neben der in Hypothese 1 genannten Verknüpfung ebenfalls von einem Zusammenhang zwischen der Nachbilddauer und der iCNV-Amplitude auszugehen. Folglich lautet die zweite Hypothese:

#### **Hypothese 2: Nachbilddauer und iCNV-Amplitude**

Es ist anzunehmen, dass eine erhöhte Nachbilddauer mit einer erhöhten (stets negativen) iCNV-Amplitude verknüpft ist. Bei Probanden, welche über eine kurze Nachbildlatenz berichten, ist von einer weniger stark erhöhten iCNV-Amplitude auszugehen.

Während die beiden ersten Hypothesen lediglich eine Auswertung der Untersuchungsergebnisse an einem Untersuchungstermin erfordern, betrachten die folgenden beiden Hypothesen die erhobenen Daten beider Messzeitpunkte im Längsschnittdesign unter Berücksichtigung weiterer unabhängiger Variablen:

### Hypothese 3: Reduktion der subjektiven Beschwerden

Es ist zu erwarten, dass bei Probanden, die zwischen der ersten (MZP 1) und der zweiten (MZP 2) Untersuchung über eine Reduktion ihrer subjektiven Beschwerden berichten,

a) eine Reduktion der Höhe der iCNV-Amplitude

und

b) eine Verkürzung der Zeitdauer des Bestehens eines Nachbildes

zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten beobachtet werden.

Die folgende Hypothese beruht, wie Hypothese 2, auf einem vermuteten Zusammenhang zwischen den iCNV-Parametern und der Nachbilddauer und bezieht zusätzlich die mögliche Änderung der Werte im Zeitverlauf zwischen zwei Messzeitpunkten ein. Es handelt sich um eine Hypothese im Längsschnittdesign.

### Hypothese 4: Nachbilddauer und iCNV-Amplitude im zeitlichen Verlauf

Es ist davon auszugehen, dass Probanden mit einer Abnahme der Nachbildlatenz zwischen der ersten (MZP 1) und zweiten (MZP 2) Untersuchung ebenfalls eine Abnahme der Amplitudenhöhe der iCNV aufweisen.

## 4 Probanden, Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign

In dieser Untersuchung werden elektrokortikale Parameter bei Migränepatienten im Zusammenhang mit der Nachbilddauer verglichen und Einflüsse unabhängiger Variablen auf diese Phänomene beobachtet. Neben der Aufzeichnung elektrokortikaler Parameter sowie der Messung der Nachbildlatenz wurden Daten über die Probanden mithilfe von Fragebögen gesammelt. Als elektrokortikale Parameter wurden die Amplituden der iCNV, oCNV, tCNV und der PINV sowie die auf die iCNV-Amplitude bezogene Habituationfähigkeit ermittelt. Die Nachbilddauer wurde durch die Bestimmung der Zeitdauer des Bestehens eines durch einen visuellen Reiz hervorgerufenen Nachbildes bestimmt.

Es handelt sich um eine prospektive Studie im Längsschnittdesign. Die Untersuchungen der Probanden fanden in einem Abstand von etwa vier Wochen statt. Die Durchführung der Studie im Längsschnittdesign ermöglicht eine Einschätzung des Einflusses einer subjektiven Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome auf die Nachbilddauer und die *Contingent Negative Variation (CNV)*. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Rostock genehmigt (Registriernummern: A 2011-0029 und A 2017-0187).

Migränepatienten aus der Kopfschmerzambulanz der Universitätsmedizin Rostock mit chronischer und episodischer Migräne mit und ohne Aura wurden für diese Studie rekrutiert. Patienten, die für die Untersuchung infrage kamen, wurden kontaktiert und über die Ziele der Studie sowie die Möglichkeit der freiwilligen Teilnahme informiert.

Mit jedem Probanden wurden zwei Termine im Abstand von etwa vier Wochen vereinbart (siehe Abbildung 9). Beide Untersuchungstermine (MZP 1 und MZP 2) beinhalteten die Bestimmung der elektrokortikalen Parameter sowie die Untersuchung der Nachbilddauer. Eine Abweichung von bis zu drei Tagen von dem festgelegten Abstand der beiden Termine MZP 1 und MZP 2 wurde als tolerierbar definiert. Um eine mögliche Beeinflussung der CNV-Parameter durch die Tageszeit auszuschließen,

erfolgte der zweite Termin (MZP 2) zu einer ähnlichen Tageszeit (Abweichung um maximal drei Stunden) wie der erste Termin (MZP 1).

An beiden Messterminen erhielten die Probanden Fragebögen (siehe Kapitel 4.2.1). Ein ausschließlich für diese Untersuchungen erstellter Fragebogen beinhaltet jeweils eine Version für die erste (MZP 1) und zweite Messung (MZP 2). Durch die Fragebögen konnten Veränderungen der Migränecharakteristika in dem vierwöchigen Zeitraum nachvollzogen werden. Durch eine telefonische Nachfrage im Abstand von drei Tagen zu MZP 2 wurde ermittelt, ob ein Migräneanfall im unmittelbaren Abstand zu den Untersuchungen (bis zu zwei Tage) stattgefunden hatte. Hatte ein Migräneanfall stattgefunden, wurde ein Wiederholungstermin für die Untersuchungen angeboten.

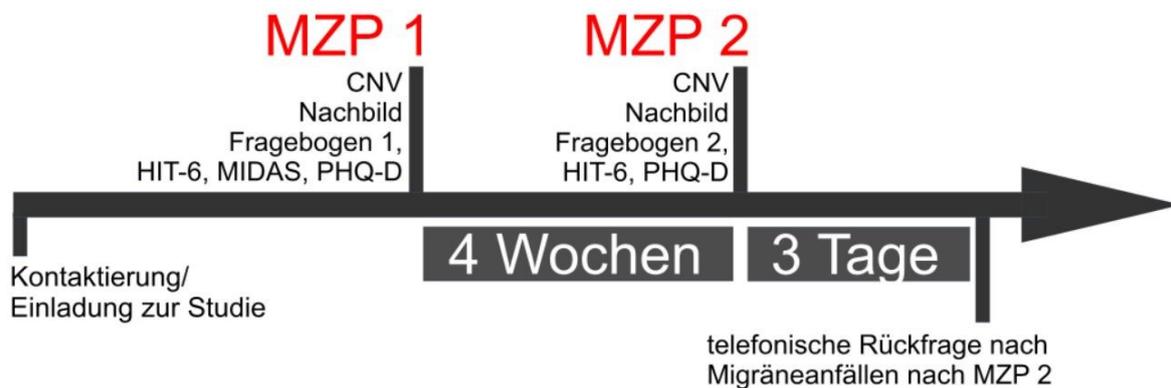


Abbildung 9. Schematische Darstellung des Studiendesigns.

Die Untersuchungen fanden von Februar 2020 bis Juli 2021 statt. Für die Ermittlung der CNV-Parameter (siehe Anhang A) und der Nachbilddauer (siehe Anhang B) wurden Protokolle verwendet. Diese wurden während des Studienzeitraumes nicht verändert, sodass sichergestellt werden konnte, dass alle Untersuchungen unter vergleichbaren Bedingungen stattfanden.

Der Ablauf an den beiden Untersuchungsterminen war sehr ähnlich (siehe Abbildung 10). Nach einer Aufklärung über die Studienziele unterzeichneten die Probanden eine schriftliche Einwilligung für die Durchführung der Studie und die anschließende Verwendung der anonymisierten Daten. Die Untersuchungen begannen nach der Aushändigung der Fragebögen. Zuerst wurden die CNV-Parameter bestimmt. Im Anschluss daran erfolgte die Untersuchung der Nachbilddauer durch Messung der Persistenz eines Nachbildes. Nach einem kurzen Nachgespräch folgte die Verabschiedung.

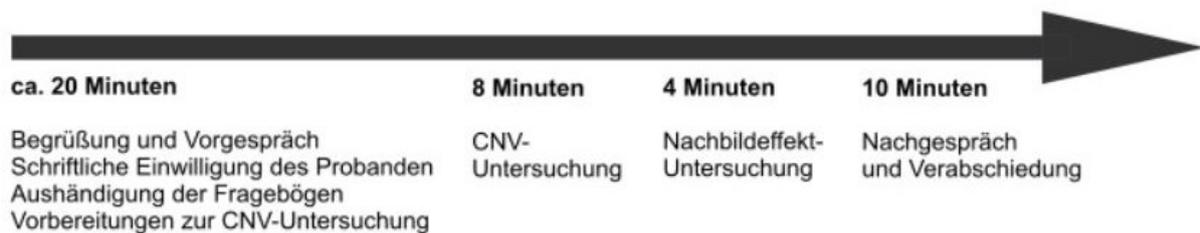


Abbildung 10. Ablauf einer Untersuchung.

#### 4.1.1 Stichprobengröße

Für das Erzielen aussagekräftiger Ergebnisse wurde für diese Studie das Ziel einer Stichprobengröße von zehn bis 20 Probanden pro untersuchter Gruppe festgelegt. Dies steht im Einklang mit den Probandenanzahlen aus bereits publizierten Studien zu elektrokortikalen Potentialen bei Migränepatienten (Aurora, Cao, Bowyer & Welch, 1999; Böcker, Timsit-Berthier, Schoenen & Brunia, 1990; Kropp & Gerber, 1998; Shepherd & Siniatchkin, 2009).

Da die Untersuchung im Längsschnittdesign vorgenommen wurde und in dem Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungsterminen von einem hohen Drop-out auszugehen war, wurde als Ziel die Rekrutierung von 50 bis 70 Probanden für die erste Untersuchung festgelegt. Das Ziel war die Rekrutierung einer ausreichend großen Anzahl an Patienten, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

#### 4.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden Patienten aus der Kopfschmerzambulanz der Universitätsmedizin Rostock als Probanden rekrutiert.

Als *Einschlusskriterien* für die Teilnahme an der Studie wurden festgelegt:

- Migränediagnose nach ICHD-3
- Chronische oder episodische Migräne
- Migräne mit oder ohne Aura
- ambulante Patienten
- Patienten mit oder ohne medikamentöse oder nicht-medikamentöse Vorbehandlung
- Alter über 18 Jahre
- Mindestens fünf Migräneattacken vor der Teilnahme an der Studie
- Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr
- Geschlecht: männlich, weiblich, divers

Als *Ausschlusskriterien* wurden festgelegt:

- die Symptome dauern innerhalb von 24 Stunden weniger als eine Stunde an
- Schwangerschaft
- schwere chronische oder terminale Erkrankung
- Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit
- Alkoholerkrankung

## 4.2 Untersuchungsmethoden

Die für die Studie notwendigen Daten wurden durch Fragebögen und die Bestimmung der CNV-Parameter sowie der Nachbilddauer erhoben.

### 4.2.1 Fragebögen zur Beeinträchtigung und Lebensqualität

Die Fragebögen ermöglichen eine Einschätzung des Krankheitsverlaufes und sind wichtig für die Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Die Probanden beantworteten einen für diese Studie erstellten Fragebogen sowie die standardisierten Fragebögen HIT-6, PHQ-D und MIDAS. Die Fragebögen wurden persönlich entgegen- genommen, um Fragen zu beantworten und Missverständnisse zu klären.

#### 4.2.1.1 Individueller Fragebogen

Einen individuell für diese Studie entwickelten Fragebogen (siehe Anhang C und D) erhielten die Probanden an beiden Untersuchungsterminen. Dies ermöglicht einen Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten und liefert Rückschlüsse auf Beeinflussungen der erhobenen Untersuchungsergebnisse durch unabhängige Variablen. Da ein bevorstehender oder zurückliegender Migräneanfall (Kropp & Gerber, 1998) die iCNV-Amplitude beeinflusst, wurde nach Migräneanfällen am Tag der Untersuchung oder im Abstand von bis zu zwei Tagen vor dem Untersuchungstag gefragt. Durch telefonische Abfragen oder mithilfe eines Kopfschmerzkalenders konnten Migräneanfälle erfasst werden, die in einem Zeitraum von bis zu zwei Tagen nach dem Untersuchungstermin stattfanden.

Durch die Fragebögen konnten außerdem weitere Informationen zur Diagnose, Ausprägung und Therapie der Migräne gewonnen werden. Folgende krankheits- bezogene Charakteristika werden in den Fragebögen erfasst:

- Vorliegen einer chronischen oder episodischen Migräne
- Anzahl der Migränetage im Monat
- medikamentöse und/oder nicht-medikamentöse Therapie bzw. prophylaktische Maßnahmen
- subjektive Bewertung der Lebensqualität
- subjektive Symptomreduktion zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten

#### 4.2.1.2 HIT-6, MIDAS und PHQ-D

Neben dem individuell für diese Datenerhebung formulierten Fragebogen wurden drei standardisierte Fragebögen verwendet.

Der *HIT-6 (Headache Impact Test)* ist ein Fragebogen, mit dem negative Auswirkungen der Kopfschmerzen im Alltag gemessen werden (Houts et al., 2020). Er eignet sich gut für die Ermittlung kopfschmerzbedingter Beeinträchtigungen bei Migränepatienten (Shin, Park, Kim & Lee, 2008). Der Test thematisiert die subjektive Beurteilung des Wohlbefindens bzw. der Schmerzen, der Konzentrationsfähigkeit und möglicher Einschränkungen der Tagesaktivität der Probanden (vgl. Fragen des HIT-6). Es kann ein Wert zwischen minimal 36 und maximal 78 erreicht werden. Ein hoher Wert korreliert mit hohen Beeinträchtigungen durch die Schmerzen.

Auch mithilfe des *MIDAS (Migraine Disability Assessment)* lassen sich die durch Kopfschmerzen hervorgerufenen Beeinträchtigungen erfassen. Während das Ergebnis des HIT-6 jedoch überwiegend von der Intensität der Schmerzen abhängt, wird das Resultat des MIDAS vorwiegend durch die Anzahl an Kopfschmerztagen beeinflusst (Sauro et al., 2010). Der MIDAS verwendet eine Abstufung, welche von Grad I (wenig oder keine Beeinträchtigung) bei bis zu fünf Migränetagen bis zu Grad IV (schwere Beeinträchtigung) bei 21 und mehr Migränetagen reicht. Es werden die zurückliegenden drei Monate betrachtet (vgl. Fragen des MIDAS).

Da Patienten mit chronischer Migräne eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, an Depressionen zu erkranken (Buse, Manack, Serrano, Turkel & Lipton, 2010), wurde neben den bereits genannten Fragebögen der *PHQ-D (Patient Health Questionnaire)* verwendet. Neben somatischen Beschwerden im ersten Teil des PHQ-D-Fragebogens werden im zweiten Teil psychische Auffälligkeiten, wie z.B. ein geringes Interesse und mangelnde Freude an bestimmten Tätigkeiten, thematisiert (vgl. Fragen des PHQ-D). Durch die Berücksichtigung der numerischen Werte der einzelnen Items werden Skalensummenwerte berechnet.

#### 4.2.2 Untersuchung der Contingent Negative Variation

Die Ausprägung der Bestandteile der *Contingent Negative Variation* wurde bei jedem Probanden untersucht. Um eine möglichst objektive Bestimmung der Daten zu gewährleisten, wurde ein einheitliches Protokoll (siehe Anhang A) für die Messung der

CNV-Parameter verwendet, das unter anderem Festlegungen zur Raumatmosphäre (Beleuchtung, geschlossene Fenster und Türen) beinhaltet.

Das im Jahr 1935 von Herbert Jasper in Science veröffentlichte *10-20-System* (Jasper & Carmichael, 1935; Jasper, 1958) diente dem Auffinden der Elektrodenpositionen auf der Schädeloberfläche. Es basiert auf Verhältnissen und berücksichtigt, dass die Kopfform und -größe zwischen verschiedenen Menschen variiert (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12). Das *Inion*, das *Nasion* sowie die rechten und linken präaurikulären Punkte dienen als Orientierungshilfen (Klem, Lüders, Jasper & Elger, 1999).

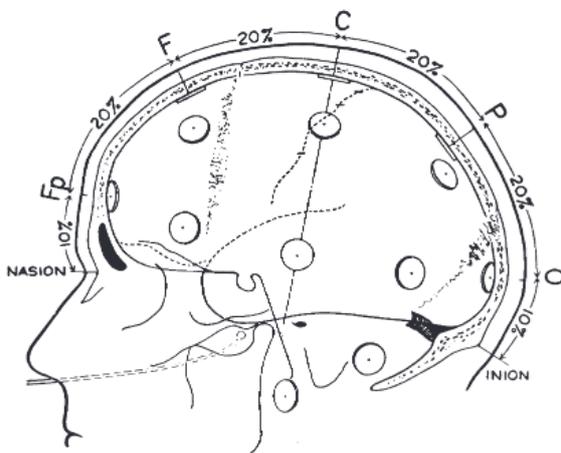


Abbildung 11. Laterale Ansicht des 10-20-Systems (Klem et al., 1999).

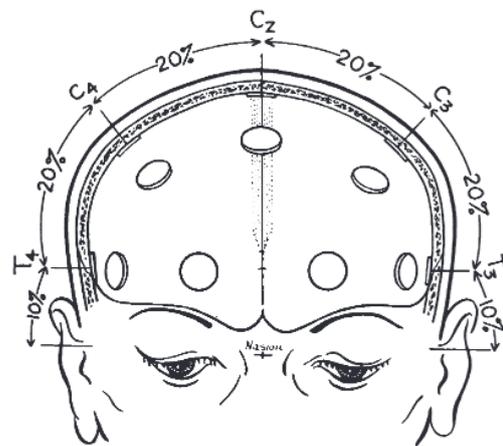


Abbildung 12. Frontale Ansicht des 10-20-Systems (Klem et al., 1999).

Vor dem Anbringen der Elektroden wurden die Hautstellen desinfiziert, um die entsprechenden Areale zu entfetten, und mit der elektrisch leitenden Elektrodenpaste *Elefix Paste for EEG (Z-401CE)* der Firma NIHON KOHDEN versehen. Als Elektroden wurden Ringelektroden mit einer Silber-Silberchlorid-Beschichtung (Ag/AgCl) verwendet. Für jede Messung kamen sechs Elektroden zum Einsatz: die Ableitung über Cz, zwei Ableitungen über der Stirn, zwei Elektroden auf den Processus mastoidei sowie eine Elektrode zur Aufzeichnung eines Elektrokulogrammes (EOG), welche ca. zwei Zentimeter unterhalb des linken Auges positioniert wurde. Die korrekte Funktionsweise der Elektroden wurde vor der Durchführung der Messungen mithilfe des Computerprogramms *Brain Vision Recorder (Version 1.20.0601)* der Firma Brain Products geprüft, sodass vor Beginn der Aufzeichnung eine Prüfung und Korrektur der Elektrodenleitfähigkeit erfolgen konnte.

Um die Entstehung von durch muskuläre Kontraktionen hervorgerufenen Artefakten zu minimieren, wurden die Probanden gebeten, eine entspannte Position auf dem Liegestuhl einzunehmen. Hierfür konnten die Kopf-, Fuß- und Rückenlehnen verstellt werden. Da auch Augenbewegungen und Lidschläge Artefakte erzeugen, wurde ein Elektrokulogramm aufgezeichnet. Es ermöglicht die Identifizierung und Korrektur der durch Augenbewegungen und Lidschläge hervorgerufenen biologischen Artefakte. Die Probanden wurden zudem gebeten, einen auf Augenhöhe an der Wand angebrachten Punkt zu fixieren, um die Kontraktionen der inneren Augenmuskeln zu minimieren. Zudem sollten sie die Augen geöffnet lassen und versuchen, möglichst wenig zu blinzeln. Für den Fall, dass die Probanden das Blinzeln oder einen Hustenreiz nicht unterdrücken können, wurden sie gebeten, nach Möglichkeit erst nach der Präsentation des imperativen Reizes (S2) zu blinzeln oder zu husten, um die Messungen so wenig wie möglich zu beeinflussen. Um dem Probanden den Untersuchungsablauf zu demonstrieren, wurde ein Testdurchlauf durchgeführt, welcher für die Bewertung nicht berücksichtigt wurde.

Die Untersuchung der CNV beinhaltete 32 Go- und acht NoGo-Durchgänge. Die Go-Durchgänge bestanden aus einem akustischen Reiz S1 (Ankündigungsreiz) mit einer Frequenz von 1000 Hz (mittelhoher Ton) und einer Dauer von 100 ms. Auf S1 folgte nach drei Sekunden die Präsentation des Tons S2, der mit 2500 Hz (hoher Ton) für bis zu 2500 ms erklang. Auf diesen zweiten Reiz sollte der Proband möglichst schnell mit einem Tastendruck reagieren, worauf der Ton abgeschaltet wurde. Ein NoGo-Durchgang bestand aus einem akustischen Reiz der Frequenz 200 Hz (tiefer Ton). Auf diesen Ton folgte kein imperativer Reiz. Der Proband wurde gebeten, auf diesen Ton nicht zu reagieren. Die NoGo-Durchgänge werden durch das Computerprogramm an zufälliger Stelle zwischen den Go-Durchgängen eingestreut. Die gesammelten Daten aus den NoGo-Durchgängen fließen nicht in die Wertung ein. Vielmehr sollte durch diese eine zu schnelle Habituation des Probanden vermieden werden. Außerdem dienten diese dazu, die Konzentration und Wachheit der Patienten auf einem konstant hohen Level zu halten. Zwischen den einzelnen Durchgängen lag ein Zeitintervall, das sogenannte *Intertrialintervall (ITI)*, dessen Länge zwischen sechs und zehn Sekunden betrug. Auch durch die Variabilität der Zeitdauer des ITI wurde sichergestellt, dass die Konzentration des Probanden auf hohem Niveau bleibt. Alle Töne wurden über Laut-

sprecher mit einer Lautstärke von 75 dB abgespielt. Die Präsentation der Go- und NoGo-Durchgänge wurde durch das Programm E-Prime v2.0 (E-Prime, 2002) gesteuert. Die Ableitung der *Contingent Negative Variation* wurde mithilfe eines EEG-Verstärkers der Firma *Brain Products* durchgeführt. Das Programm *Brain Vision Recorder* (Version 1.20.0601) der Firma *Brain Products* (2007) diente der Aufzeichnung der Daten. Dieser Ablauf der Durchführung erfolgte analog zu anderen Studien (Keller et al., 2016; Meyer et al., 2018).

#### 4.2.3 Untersuchung der Nachbilddauer

Für die Untersuchung der Nachbilddauer wurde die App *Nachbildeffekt* der Hochschule Hof verwendet. Der Darstellung eines visuellen Reizes diente ein iPad Pro (Modell A1584) mit einer Displaygröße von 12,9 Zoll (32,78 cm Displaydiagonale), das in einem Abstand von 60 cm zu den Augen des Probanden positioniert wurde. In mehreren Studien zur Untersuchung des Nachbildeffektes und *Motion Aftereffektes* (MAE) wurden ähnliche Abstände gewählt (Shepherd, 2001, 2006; Shepherd & Siniatchkin, 2009).

Der visuelle Reiz ist ein unbewegtes Bild, das dem Probanden für 30 Sekunden präsentiert wird (siehe Abbildung 13). Es handelt sich um einen kreisförmigen Ring, dessen Mittelpunkt ein Kreuz bildet. Der Proband wurde gebeten, dieses mit den Augen zu fixieren. Der Kreis und das Kreuz sind Figuren in einheitlichem Schwarzton und einheitlicher Intensität. Im Anschluss an die 30-sekündige Präsentation des visuellen Reizes wird dieser durch eine sich über das gesamte Display erstreckende weiße Fläche ersetzt. Lediglich das in der Mitte positionierte Kreuz bleibt weiterhin als Fixationspunkt bestehen. Es ist von entscheidender Bedeutung, da jede Bewegung der inneren Augenmuskeln die Nachbildlatenz verändert (Powell, Sumner & Bompas, 2015). Sobald das Bild verschwunden ist, nimmt der Proband ein Nachbild wahr. Hierbei werden die Konturen des ursprünglich schwarzen Kreises weiterhin auf dem weißen Display wahrgenommen. Die Nachbildlatenz wird bestimmt, indem der Patient den Zeitpunkt des Verlöschens des Nachbildes angibt. Diese wird durch die App gemessen und auf eine Millisekunde genau angezeigt. Die Probanden wurden gebeten, während des Bestehens eines Nachbildes möglichst nicht zu blinzeln, da dies die Nachbilddauer beeinflussen kann (Powell et al., 2015). Die folgende Abbildung

stellt den zeitlichen Verlauf der Ermittlung der Nachbilddauer und den visuellen Reiz dar.

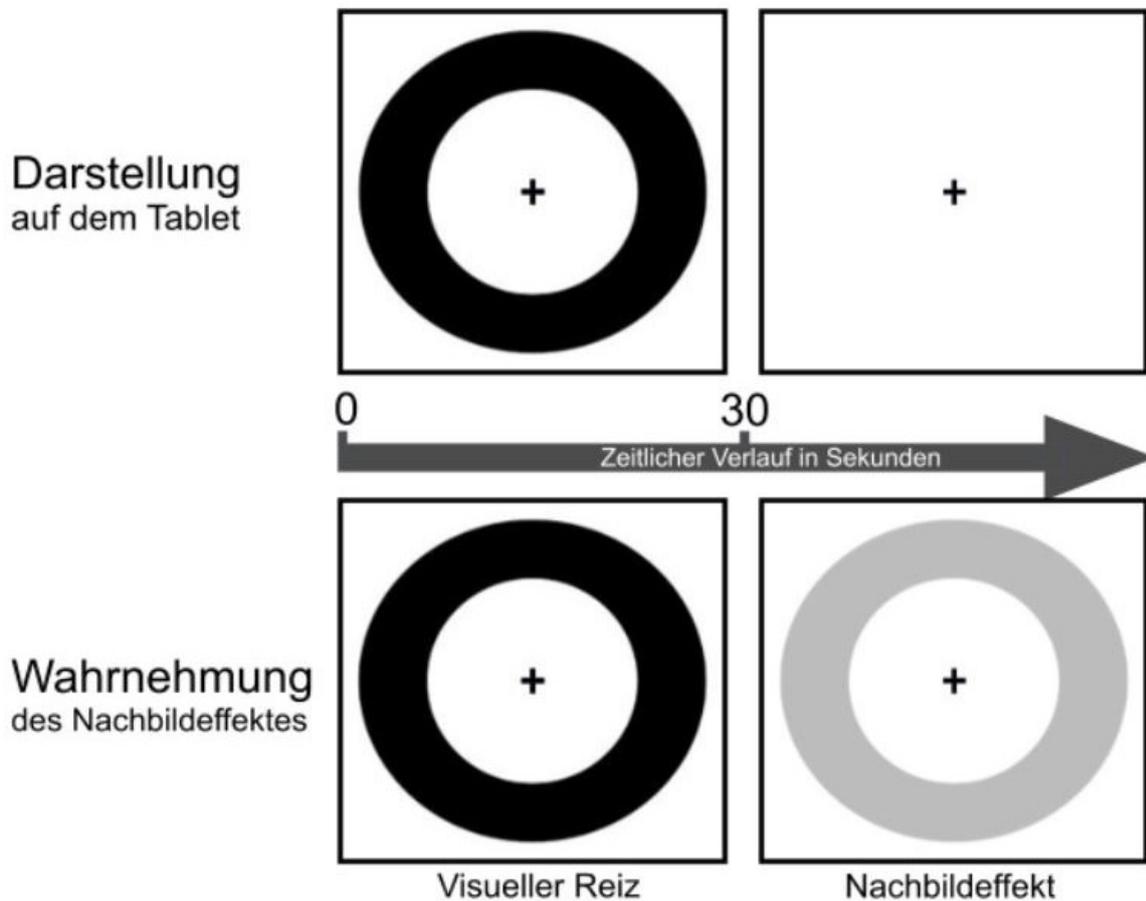


Abbildung 13. Ablauf einer Untersuchung der Nachbilddauer. Im oberen Teil der Abbildung wird die 30 Sekunden andauernde Präsentation des visuellen Reizes durch ein Tablet gezeigt. Der untere Teil veranschaulicht das Auftreten des Nachbildes in der Wahrnehmung des Probanden nach dem Verlöschen des visuellen Reizes.

Die Ermittlung der Nachbilddauer erfolgte an beiden Untersuchungszeitpunkten nach einem für diese Studie erstellten Protokoll (siehe Anhang B), um vergleichbare Bedingungen zwischen den jeweiligen Probanden und zwischen der ersten und zweiten Untersuchung jedes Probanden sicherzustellen. Die Untersuchung fand in einem Raum mit ruhiger Atmosphäre und stets bei gleichen Lichtverhältnissen statt. Die Probanden saßen entspannt auf einem Untersuchungsstuhl. Sie wurden nach einer für das Erkennen des visuellen Stimulus unzureichenden Sehschärfe befragt.

## 4.3 Aufbereitung der Rohdaten

### 4.3.1 Darstellung der CNV-Parameter

Die Aufbereitung der CNV-Datensätze ermöglicht einerseits die Bestimmung der CNV-Bestandteile und andererseits die Ermittlung der auf die iCNV-Amplitude bezogenen Habituation. Die Auswertung der gemessenen elektrokortikalen Daten erfolgte mithilfe des Programms *Brain Vision Analyzer* (Version 2.1.1.327) der Firma *Brain Products*. Es ermöglicht die Datenaufbereitung und Betrachtung der einzelnen Bestandteile der CNV. Für die Aufbereitung der EEG-Rohdaten kamen ein Hochpassfilter (0,03281 Hz, Flankensteileinheit: 12 dB/Octave), ein Tiefpassfilter (30 Hz, Flankensteileinheit: 12 dB/Octave) sowie ein Bandsperrfilter (50 Hz) zum Einsatz.

Zu den Artefakten gehören diejenigen Potentialschwankungen im EEG, die nicht vom Gehirn ausgehen (Zschocke & Hansen, 2012, S. 490). Biologische Artefakte bspw. können durch die Kontraktion von Muskeln, Augenbewegungen, Blinzeln, Schlucken oder Schwitzen verursacht werden (Gerth & Thiele, 1987), während die möglichen Ursachen technischer Artefakte in der Funktionsweise der Geräte, den EEG-Elektroden oder der Umgebung zu finden sind (Ebner & Deuschl, op. 2011, S. 84–85). Artefakte wurden durch das Programm erkannt und markiert. Bei unklaren Artefakten war eine individuelle Entscheidung über die Verwendung der Daten nötig.

Nach Identifizierung und Ausschluss der Artefakte fand die Segmentierung statt. Hierbei wurden bis zu 32 gleich lange Sequenzen gebildet. Eine Sequenz ist 5000 ms lang, da sie das dreisekündige Interstimulusintervall und jeweils eine Sekunde der Messung vor S1 und nach S2 beinhaltet.

Nach einer Grundlinienkorrektur folgte die qualitative Artefaktkorrektur, in der erneut alle Segmente auf Artefakte untersucht wurden. Sie stellt sicher, dass keine Artefakte mehr in den Datensätzen vorhanden waren. Die Anzahl der verworfenen Durchgänge wurde protokolliert. Hiermit waren die Voraussetzungen für die anschließende Mittelung der Werte aller Segmente gegeben. Aus der gemittelten Darstellung der CNV konnten schließlich die relevanten Parameter berechnet werden. Diese Schritte bieten die Grundlage für die weitere Bearbeitung der Daten. Die einzelnen Komponenten der CNV konnten dargestellt und berechnet werden. Für die Berechnung der Gesamt-CNV-Amplitude (oCNV) wurde das Intervall zwischen S1 und

S2 berücksichtigt. Nach der Mittelung der Daten konnte der Wert der gemittelten Amplitude angegeben werden.

Für die Berechnung der iCNV-Amplitude wurde das von Böcker et al. entwickelte Verfahren angewendet. Hierfür wurde das jeweilige Amplitudenmaximum in dem Zeitintervall zwischen 550 und 750 ms nach Präsentation des Reizes S1 ermittelt. Der Zeitpunkt dieser maximalen Amplitude stellt den Mittelpunkt eines konstruierten Zeitfensters dar, welches zusätzlich jeweils 100 ms vor und nach diesem erfasste. Die mittlere Amplitude innerhalb dieses Zeitintervalls wurde als die iCNV definiert (Böcker et al., 1990; Kropp et al., 1999). Die tCNV wurde mithilfe der mittleren Amplitude in dem Zeitfenster zwischen 2800 und 3000 ms nach S1 bestimmt (Kropp & Gerber, 1995; Kropp et al., 1999).

#### 4.3.2 Ermittlung des Habituationkoeffizienten

Die Ausprägung der Habitationsfähigkeit der Probanden wird durch den Habituationkoeffizienten beschrieben. Hierfür wurden die 32 Sequenzen in acht Blöcke mit jeweils vier Messdurchläufen eingeteilt. Die Amplitudenhöhen innerhalb eines Blockes wurden gemittelt, sodass nun für jeden der acht Blöcke jeweils ein Messwert vorlag. Auch in den Fällen, in denen ursprünglich artefaktbedingt weniger als 32 Sequenzen vorlagen, wurden acht Blöcke gebildet. Es wurde auf eine homogene Verteilung der Sequenzen in den Blöcken geachtet. Der Wert der Habituation wurde schließlich mithilfe einer Regressionsanalyse ermittelt und als lineare Gleichung der Form  $y=ax+b$  ( $a$ =Steigungsparameter,  $b$ =y-Achsenabschnitt) dargestellt. Der Parameter  $a$  stellt den Steigungsparameter dar, der im engen Zusammenhang mit dem Habituationkoeffizienten steht, während der als  $b$  bezeichnete Wert den Schnittpunkt mit der y-Achse darstellt. Dieses Vorgehen zur Ermittlung des Habituationkoeffizienten entspricht dem bereits in mehreren Studien angewendeten (Darabaneanu, Kropp, Niederberger, Strenge & Gerber, 2008; Kropp & Gerber, 1995; Kropp et al., 1999).

Um einen Vorzeichenwechsel durch den negativen Wert der iCNV-Amplitude auszugleichen, wurden – analog zu anderen Studien (Kropp et al., 1999) – die Werte des Regressionskoeffizienten mit dem Faktor  $-1$  multipliziert. Ein negativer Habituationkoeffizient spiegelt eine Habituation – und somit eine Abnahme der

Amplitudenhöhe mit zunehmender Anzahl an Wiederholungen – wider, ein positiver Wert stellt eine Sensitivierung dar.

### 4.3.3 Beurteilung der Nachbilddauer

Die Untersuchung der Nachbilddauer erfolgte an beiden Untersuchungsterminen nach dem in Kapitel 4.2.3 dargestellten Verfahren mithilfe des für diese Studie erstellten Protokolls. Die Nachbildlatenz wurde in Sekunden notiert. Sie erlaubt Rückschlüsse auf die Ausprägung des Nachbildeffekts. Keiner der Probanden berichtete über eine unzureichende, nicht ausgeglichene Sehschärfe, sodass alle erhobenen Daten verwendet werden konnten. Allerdings gab eine Probandin an, dass – auch nach Wiederholung der Untersuchung – kein Nachbild auftrat (siehe Kapitel 5.1.3).

Dank der in der zur Untersuchung der Nachbilddauer verwendeten App integrierten Messung des Zeitintervalls ist von einer Minimierung des Auftretens technischer Messfehler in Bezug auf die Feststellung der Zeit auszugehen. Die App bietet zudem den Vorteil, dass sie ein festes Schema vorgibt und Fehler während der Versuchsdurchführung vermieden werden.

Es gilt jedoch zu bedenken, dass die Untersuchung der Nachbilddauer nicht unerheblich durch Bewegungen der inneren Augenmuskeln und Blinzeln beeinflusst wird (Powell et al., 2015). Da es sich um eine subjektive Messmethode handelt, die von einer konstruktiven Mitarbeit des Probanden und präzisen Erfüllung der Vorgaben abhängt, ist die Nachbilduntersuchung anfällig für Messfehler.

### 4.3.4 Auswertung der Fragebögen

Bei der Auswertung des individuell für diese Studie erstellten Kopfschmerzfragebogens wurden einerseits die Antworten der Probanden untereinander, andererseits die Entwicklung der Parameter zwischen dem Zeitraum vor der ersten Untersuchung und dem Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Bestimmung der CNV-Parameter und der Nachbilddauer miteinander verglichen. Um das Ausmaß der Beeinträchtigungen durch die Migräne im Alltag zu erfassen, wurden die Fragebögen HIT-6, MIDAS und PHQ-D ausgewertet.

## 4.4 Prüfung der Hypothesen

### 4.4.1 Hypothesen 1 und 2: Zusammenhänge zwischen der iCNV-Amplitude, der Habituationfähigkeit und der Nachbilddauer

Für die Prüfung der Hypothese 1 wurden die vorliegenden Datensätze der Probanden verwendet, die zum ersten Untersuchungszeitpunkt erschienen sind. Daten der Probanden, welche im Zeitraum von bis zu zwei Tagen zu der Untersuchung einen Migräneanfall erlitten, wurden wegen der Beeinflussung der gemessenen Parameter nicht in der Auswertung berücksichtigt. Lagen unvollständige Datensätze vor, wurden – soweit möglich – die bereits erhobenen Daten in der Analyse berücksichtigt.

Ein negativer Habituationkoeffizient ist als Habituation definiert, während ein positiver Habituationkoeffizient eine Sensitivierung darstellt. Als stark erhöhte Nachbilddauer wurde eine Nachbildlatenz von mindestens sechs Sekunden definiert. Die Probanden wurden anhand ihres Habitationsvermögens (Hypothese 1) bzw. anhand der Nachbilddauer (Hypothese 2) in jeweils zwei Gruppen eingeteilt. Das Auftreten signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mithilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben geprüft.

### 4.4.2 Hypothesen 3 und 4: Prospektive Betrachtung der iCNV-Amplitude, Habituation und der Nachbilddauer und deren Zusammenhang

Es wurden die vorliegenden Daten derjenigen Probanden, die zu beiden Untersuchungen erschienen sind, verwendet. Eine subjektive Symptomreduktion liegt vor, wenn eine Abnahme der Anzahl der Migränetage, eine Reduktion der Schmerzstärke oder eine Verbesserung der durch die standardisierten Fragebögen HIT-6 und PHQ-D gemessenen Parameter nachgewiesen werden kann.

Die Hypothesen wurden mithilfe einer univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungen geprüft. Der Mauchly-Tests ergab, dass stets Sphärizität gegeben war.

## 4.5 Statistische Auswertung

Alle verwendeten Daten wurden mittels *Kolmogorov-Smirnov-* und *Shapiro-Wilk-Test* auf Normalverteilung geprüft. Um auf Varianzhomogenität zu testen, wurde der *Levene-Test* durchgeführt. Im Anschluss konnten parametrische Tests durchgeführt werden.

Die gemessenen Daten wurden mithilfe des Programms *SPSS (Version 27.0.0.0)* statistisch ausgewertet. Für die Prüfung der Hypothesen (siehe Kapitel 4.4) wurden als statistische Tests t-Tests für unabhängige Stichproben sowie die Varianzanalyse mit Messwiederholungen verwendet. Da alle Hypothesen gerichtet formuliert wurden, wurde stets einseitig getestet und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter fünf Prozent angenommen.

Es gelten die folgenden Signifikanzgrenzen:

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| $p \leq 0,10$ tendenzieller Effekt | (*) |
| $p \leq 0,05$ signifikant          | *   |
| $p \leq 0,01$ sehr signifikant     | **  |
| $p \leq 0,001$ hoch signifikant    | *** |

Für die graphischen Darstellungen wurde das Programm *Sigmaplot (Version 13)* verwendet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Charakteristika der untersuchten Probanden

#### 5.1.1 Beschreibung der Stichprobe

Es konnten 67 Probanden für die Studie gewonnen werden, darunter 64 Frauen (95,52%) und drei Männer. Alle Teilnehmer erfüllen die Kriterien der *Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3)* für die Migränediagnose. Die Stichprobe weist die folgenden demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika auf:

Tabelle 2

*Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika der Stichprobe zum MZP 1.*

|                           | <b>M</b> | <b>SD</b> |
|---------------------------|----------|-----------|
| Anzahl                    | 67       |           |
| Migräne mit Aura (%)      | 48,94    |           |
| Migräne ohne Aura (%)     | 51,06    |           |
| Alter (Jahre)             | 49,79    | 11,40     |
| Migränetage pro Monat     | 9,02     | 5,02      |
| Schmerzstärke (1-10)      | 6,80     | 1,59      |
| Erkrankungsdauer (Monate) | 205,16   | 155,97    |
| HIT-6                     | 63,59    | 6,00      |
| MIDAS (Grad)              | 3,51     | 1,00      |
| PHQ-D                     | 10,66    | 4,86      |
| iCNV-Amplitude ( $\mu$ V) | -9,96    | 3,95      |
| Habituationskoeffizient   | -0,06    | 2,29      |
| Nachbilddauer (Sekunden)  | 6,58     | 3,44      |

M: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Bei 34 Probanden (50,75%) konnten zwei Untersuchungen im Abstand von etwa vier Wochen durchgeführt werden. Über einen im Zeitraum von bis zu zwei Tagen vor oder nach der ersten Untersuchung stattfindenden Migräneanfall berichteten 35,82% der Probanden. Im Abstand von bis zu zwei Tagen zu der zweiten Untersuchung betraf dies einen Anteil von 42,9% (siehe Tabelle 3). Vor dem Hintergrund einer möglichen

## Ergebnisse

Beeinflussung der CNV-Parameter (Kropp & Gerber, 1998, 2005) und der Nachbilddauer (Shepherd, 2006) durch einen Migräneanfall sind diese Informationen wichtig.

Tabelle 3

*Charakteristika der Stichprobe zu den beiden Untersuchungszeitpunkten MZP 1 und MZP 2.*

|   | MZP 1     | MZP 2     |
|---|-----------|-----------|
| <b>Probanden insgesamt</b>  | <b>67</b> | <b>34</b> |
| Probanden mit Migräneanfall im Abstand von bis zu zwei Tagen zur Untersuchung (%) | 35,82     | 42,9      |
| Episodische Migräne (%)   | 52,2      | 47,2      |
| Migräne mit Aura (%)  | 48,9      | 52,8      |
| Positive Familienanamnese (%)   | 61,9      | 61,1      |
| HIT-6   | 63,59     | 64,08     |
| MIDAS (Grad)  | 3,51      |           |
| PHQ-D   | 10,66     | 10,92     |

MZP: Messzeitpunkt

Die Diagnosekriterien für eine episodische Migräne erfüllten zum ersten Untersuchungszeitpunkt 52,2% der Probanden, die einer chronischen Migräne 47,8%. Über eine Migräne mit Aura berichteten 48,9% der Migränepatienten. Mit 61,9% war bei der Mehrheit der Probanden eine positive Familienanamnese festzustellen.

Die von den Probanden angegebene Anzahl der Migränetage zum MZP 1 beträgt zwischen einem und 25 Tagen pro Monat (M=9,02 Tage; SD=5,02 Tage). 29,9% der Probanden gaben an, eine nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe zu verwenden. Der Anteil an Probanden mit medikamentöser Prophylaxe betrug 63,0%. Unter den Probanden mit medikamentöser Prophylaxe wurden in 32,0% der Fälle Betablocker, in 32,0% Antikonvulsiva, in 28,0% der Fälle Antidepressiva und in 8,0% der Fälle andere Substanzen genannt.

## 5.1.2 Verteilung der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika in den untersuchten Gruppen

### *Probandengruppen für Hypothese 1 – Habitationsvermögen*

Die Probanden wurden in Abhängigkeit von der Habitationsfähigkeit in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Zwischen Migränepatienten mit Habituation und Sensitivierung konnten keine signifikanten Unterschiede des Alters, der Anfallsdauer oder der Schmerzstärke sowie weiterer Charakteristika nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4

*Vergleich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen Migränepatienten mit Habituation und Dishabituation.*

|                           | Probanden mit<br>Habituation | Probanden mit<br>Dishabituation | Signifikanz<br>(zweiseitig) |
|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Anzahl                    | 11                           | 17                              |                             |
| Migräne mit Aura (%)      | 37,5                         | 42,9                            |                             |
| Migräne ohne Aura (%)     | 62,5                         | 57,1                            |                             |
| Alter (Jahre)             | 51,25                        | 50,36                           | 0,877 (n.s.)                |
| Migränetage pro Monat     | 7,31                         | 7,21                            | 0,952 (n.s.)                |
| Schmerzstärke (1-10)      | 7,13                         | 7,04                            | 0,899 (n.s.)                |
| Erkrankungsdauer (Monate) | 162,57                       | 219,00                          | 0,375 (n.s.)                |
| HIT-6                     | 62,63                        | 63,21                           | 0,845 (n.s.)                |
| MIDAS (Grad)              | 3,38                         | 3,5                             | 0,805 (n.s.)                |

n.s.: nicht signifikant ( $p > 0,05$ )

Aus der Auswertung der Verteilung der betrachteten Charakteristika lässt sich schließen, dass nicht von einer Beeinflussung des zu untersuchenden Zusammenhangs zwischen der Nachbilddauer und der Habitationsfähigkeit durch eine unterschiedliche Verteilung der erhobenen Charakteristika in den beiden Gruppen *Probanden mit Habituation* und *Probanden mit Dishabituation* ausgegangen werden muss.

## Ergebnisse

### *Probandengruppen für Hypothese 2 – Nachbilddauer*

Zwischen Probanden mit hoher ( $\geq 6$  Sekunden) und geringer ( $< 6$  Sekunden) Nachbilddauer konnten keine signifikanten Unterschiede in den erhobenen krankheitsbezogenen Charakteristika nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5

*Vergleich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen den Gruppen mit geringer bzw. hoher Nachbilddauer.*

|                           | Probanden mit<br>geringer Nachbilddauer | Probanden mit hoher<br>Nachbilddauer | Signifikanz<br>(zweiseitig) |
|---------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Anzahl                    | 11                                      | 18                                   |                             |
| Migräne mit Aura (%)      | 50                                      | 38,5                                 |                             |
| Migräne ohne Aura (%)     | 50                                      | 61,5                                 |                             |
| Alter (Jahre)             | 47,37                                   | 55,54                                | 0,133 (n.s.)                |
| Migränetage pro Monat     | 7,75                                    | 7,54                                 | 0,894 (n.s.)                |
| Schmerzstärke (1-10)      | 6,94                                    | 7,31                                 | 0,577 (n.s.)                |
| Erkrankungsdauer (Monate) | 215,50                                  | 166,15                               | 0,449 (n.s.)                |
| HIT-6                     | 66,63                                   | 62,08                                | 0,109 (n.s.)                |
| MIDAS (Grad)              | 3,75                                    | 3,15                                 | 0,245 (n.s.)                |

n.s.: nicht signifikant ( $p > 0,05$ )

Aus der Auswertung der Verteilung der betrachteten Charakteristika lässt sich schließen, dass nicht von einer Beeinflussung des zu untersuchenden Zusammenhangs zwischen der iCNV-Amplitude und der Nachbilddauer durch eine unterschiedliche Verteilung in den beiden Gruppen *Probanden mit geringer Nachbilddauer* und *Probanden mit hoher Nachbilddauer* ausgegangen werden muss.

## Ergebnisse

### *Probandengruppen für Hypothese 3 – Subjektive Symptomreduktion*

Zwischen Probanden mit einer subjektiven Reduktion der Symptome und ohne eine solche bestehen keine signifikanten Unterschiede der untersuchten krankheitsbezogenen und demographischen Charakteristika (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

*Vergleich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen den Gruppen mit und ohne subjektive Symptomreduktion zum MZP 1.*

|                           | Probanden mit<br>subjektiver Symptom-<br>reduktion | Probanden ohne<br>subjektive Symptom-<br>reduktion | Signifikanz<br>(zweiseitig) |
|---------------------------|--|--|-----------------------------|
| Anzahl                    | 20   | 12   |                             |
| Migräne mit Aura (%)      | 50   | 50   |                             |
| Migräne ohne Aura (%)     | 50   | 50   |                             |
| Alter (Jahre)             | 50,40  | 47,92  | 0,575 (n.s.)                |
| Migränetage pro Monat     | 9,48   | 7,83   | 0,395 (n.s.)                |
| Schmerzstärke (1-10)      | 6,50   | 6,92   | 0,496 (n.s.)                |
| Erkrankungsdauer (Monate) | 219,40   | 196,50   | 0,705 (n.s.)                |
| HIT-6                     | 64,65  | 63,33  | 0,576 (n.s.)                |
| MIDAS (Grad)              | 3,25   | 3,75   | 0,208 (n.s.)                |

n.s.: nicht signifikant ( $p > 0,05$ )

Aus der Auswertung der Verteilung der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika lässt sich schließen, dass nicht von einer Beeinflussung des zu untersuchenden Zusammenhangs zwischen der subjektiven Symptomreduktion und der iCNV-Amplitude bzw. der Nachbilddauer durch eine unterschiedliche Verteilung in den beiden Gruppen *Probanden mit subjektiver Symptomreduktion* und *Probanden ohne subjektiver Symptomreduktion* ausgegangen werden muss.

## Ergebnisse

### *Probandengruppen für Hypothese 4 – Nachbilddauer-Änderung im zeitlichen Verlauf*

Tabelle 7

*Vergleich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen den Gruppen mit Reduktion bzw. Verstärkung der Nachbilddauer zum MZP 1.*

|                           | Probanden mit<br>Reduktion der<br>Nachbilddauer | Probanden mit<br>Verstärkung der<br>Nachbilddauer | Signifikanz<br>(zweiseitig) |
|---------------------------|---|---|-----------------------------|
| Anzahl                    | 13  | 13  |                             |
| Migräne mit Aura (%)      | 76,92   | 76,92   |                             |
| Migräne ohne Aura (%)     | 23,08   | 23,08   |                             |
| Alter (Jahre)             | 55,40   | 46,08   | 0,026*                      |
| Migränetage pro Monat     | 3,74  | 6,74  | 0,940 (n.s.)                |
| Schmerzstärke (1-10)      | 1,41  | 1,22  | 0,590 (n.s.)                |
| Erkrankungsdauer (Monate) | 98,195  | 153,324   | 0,015*                      |
| HIT-6                     | 63,40   | 65,69   | 0,291 (n.s.)                |
| MIDAS (Grad)              | 3,47  | 3,62  | 0,702 (n.s.)                |

n.s.: nicht signifikant ( $p > 0,05$ ); \*: signifikant ( $p < 0,05$ )

Zwischen den beiden Probandengruppen *Reduktion der Nachbilddauer* und *Verstärkung der Nachbilddauer im zeitlichen Verlauf* bestehen signifikante Unterschiede in Bezug auf das Lebensalter und die Anzahl an Monaten, für welche die Migräne bereits besteht. Es ist möglich, dass die Ergebnisse (siehe Kapitel 5) durch eine solche Ungleichverteilung in den untersuchten Gruppen beeinflusst werden. Daher erfolgt eine statistische Untersuchung des Einflusses des Lebensalters und der Erkrankungsdauer (in Monaten) auf den zu untersuchenden Zusammenhang.

### 5.1.3 Drop-out

Einschränkungen in der Durchführung der Datengewinnung oder der folgenden Auswertung und Analyse der Daten führen dazu, dass die Daten einiger Probanden aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Terminabsagen vor dem zweiten Untersuchungstermin oder unvollständig ausgefüllte Fragebögen führten zu *unvollständigen Datensätzen* (siehe Tabelle 8). Ebenso führten technische Probleme während der Untersuchung zu unvollständigen oder fehlenden Datensätzen. Je nach Hypothese konnten unvollständige Datensätze dennoch verwendet werden (siehe Kapitel 4.4).

*Nicht sinnvoll verwertbare Daten* (siehe Tabelle 9) lagen bei jenen Probanden vor, die am Tag der Untersuchung oder im Abstand von bis zu zwei Tagen zu dieser an einer Migräneattacke litten. Eine Migräneattacke hat einen Einfluss auf die gemessenen Parameter der iCNV, der Habituation (Kropp & Gerber, 1998, 2005) sowie der Nachbilddauer (Shepherd, 2006). War es nicht möglich, diese Untersuchungen zu wiederholen, konnten diese Daten in der Auswertung nur eingeschränkt Berücksichtigung finden. Eine Probandin berichtete, dass kein Nachbild auftrat. Ihre Nachbild-Daten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 8

*Fehlende oder unvollständige Daten bei Probanden.*

**Fehlende oder unvollständige Daten (bei 67 untersuchten Probanden)**

| <b>Grund</b>                                     | <b>Anzahl (Anteil) der Probanden</b> |
|--|--------------------------------------|
| Nicht zum zweiten Untersuchungstermin erschienen | 33 (49,25%)                          |
| wegen Zeitmangels                                | 24 (35,82%)                          |
| Proband war nicht mehr erreichbar                | 9 (13,24%)                           |
| Fragebögen nicht ausgefüllt bzw. abgegeben       | 3 (4,48%)                            |
| Technische Probleme                              | 10 (14,93%)                          |
| <b>Summe</b>                                     | <b>46 (68,66%)</b>                   |

## Ergebnisse

Tabelle 9

*Nicht oder nur eingeschränkt verwertbare Daten bei Probanden.*

### **Nicht oder nur eingeschränkt verwertbare Daten (bei 67 untersuchten Probanden)**

| <b>Grund</b>  | <b>Anzahl (Anteil) der Probanden</b> |
|---|--------------------------------------|
| Migräneanfall im Abstand von bis zu zwei Tagen zur Untersuchung | 24 (35,82%)                          |
| Zu viele Artefakte  | 1 (1,49%)                            |
| Kein Nachbild wahrgenommen                                      | 1 (1,49%)                            |
| <b>Summe</b>  | <b>26 (38,81%)</b>                   |

Zwischen den Probanden mit bzw. ohne vollständig erhobenen und für die Auswertung verwertbaren Daten lassen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten krankheitsbezogenen Charakteristika feststellen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10

*Darstellung der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Probanden mit vollständigen und unvollständigen (Drop-out) Datensätzen zum MZP 1.*

|                           | <b>Erfolgreicher Abschluss der Studie</b> | <b>Drop-out</b> | <b>Signifikanz (zweiseitig)</b> |
|---------------------------|---|-----------------|---------------------------------|
| <b>Anzahl</b>             | <b>34</b>                                 | <b>33</b>       |                                 |
| Migräne mit Aura (%)      | 52,8                                      | 51,52           |                                 |
| Migräne ohne Aura (%)     | 47,2                                      | 48,48           |                                 |
| Alter (Jahre)             | 49,97                                     | 49,18           | 0,843 (n.s.)                    |
| Migränetage pro Monat     | 9,11                                      | 8,67            | 0,815 (n.s.)                    |
| Schmerzstärke (1-10)      | 6,72                                      | 7,13            | 0,522 (n.s.)                    |
| Erkrankungsdauer (Monate) | 209,06                                    | 185,14          | 0,715 (n.s.)                    |
| HIT-6                     | 64,08                                     | 60,00           | 0,157 (n.s.)                    |
| MIDAS                     | 3,50                                      | 3,60            | 0,838 (n.s.)                    |

n.s.: nicht signifikant ( $p > 0,05$ )

## 5.2 Nachbilddauer und Habitationsvermögen

Um den Zusammenhang zwischen der Nachbilddauer und dem Habitationsvermögen zu untersuchen, wurden die Probanden anhand ihres auf die iCNV-Amplitude bezogenen Habitationswertes in die beiden Gruppen *Habituation* und *Dishabituation* eingeteilt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11

*Nachbilddauer bei Migränepatienten mit ermittelter Habituation und Dishabituation.*

| Habitationskoeffizient |                | N  | M    | SD   | MD   | p<br>(einseitig) |
|------------------------|----------------|----|------|------|------|------------------|
| Nachbilddauer          | Dishabituation | 17 | 8,17 | 3,86 | 3,06 | 0,013 *          |
|                        | Habituation    | 11 | 5,11 | 2,36 |      |                  |

N: Anzahl der Probanden; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MD: Mittelwertdifferenz; p: p-Wert; \*: signifikant ( $p < 0,05$ ); Nachbilddauer in Sekunden.

Bei einseitiger Testung konnten signifikante Unterschiede ( $p = 0,013$ ) in der Dauer des durch einen schwarzen visuellen Reiz (schwarzer Kreisring) hervorgerufenen Nachbildes zwischen den Probanden mit ermittelter Habituation und Sensitivierung nachgewiesen werden. Probanden mit einem ausgeprägten Habitationsvermögen berichteten über eine kürzere Nachbilddauer ( $M_{\text{Nachbild}} = 5,11\text{s}$ ;  $SD_{\text{Nachbild}} = 2,36\text{s}$ ) im Vergleich zu Probanden, bei denen eine Sensitivierung ( $M_{\text{Nachbild}} = 8,17\text{s}$ ;  $SD_{\text{Nachbild}} = 3,86\text{s}$ ) ermittelt wurde (siehe Abbildung 14).

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen dem Wert des Habitationskoeffizienten und der Nachbilddauer. Ein Habitationsdefizit bzw. eine Dishabituation ist mit einer hohen Nachbilddauer verknüpft, welcher sich in einer hohen zeitlichen Dauer des Bestehens eines Nachbildes nach Entfernung des visuellen Stimulus widerspiegelt. Migränepatienten mit einem suffizienten Habitationsvermögen zeigen hingegen eine geringe Nachbilddauer. Eine zunehmende Beeinträchtigung des Habitationsvermögens korreliert folglich mit einer Erhöhung der Nachbildlatenz.

## Ergebnisse

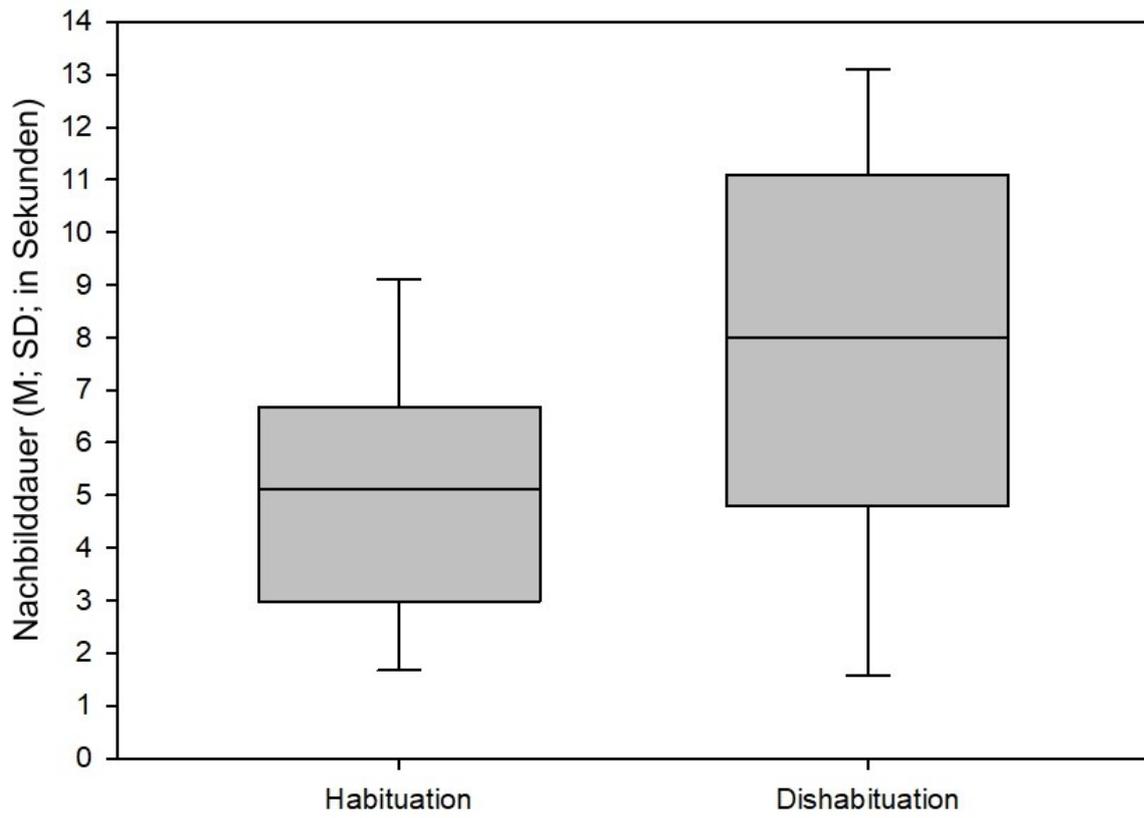


Abbildung 14. Nachbilddauer bei Migränepatienten mit Habituation und Dishabituation. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### 5.3 iCNV-Amplitude und Nachbilddauer

Die Amplituden des frühen Bestandteils der CNV wurden zwischen Probanden mit hoher ( $\geq 6$  Sekunden) und geringer ( $< 6$  Sekunden) Nachbilddauer verglichen. Das Nachbild wurde durch ein kontrastreiches schwarzes Bild hervorgerufen.

Tabelle 12

*Ausprägung der iCNV-Amplitude in Abhängigkeit von der Nachbilddauer.*

|                    | Nachbilddauer | N  | M      | SD   | MD    | p<br>(einseitig) |
|--------------------|---------------|----|--------|------|-------|------------------|
| iCNV-<br>Amplitude | hoch          | 18 | -11,59 | 3,17 | -2,54 | 0,011 *          |
|                    | niedrig       | 11 | -9,05  | 1,79 |       |                  |

N: Anzahl der Probanden; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MD: Mittelwertdifferenz; p: p-Wert; \*: signifikant ( $p < 0,05$ ); Nachbilddauer in Sekunden; iCNV-Amplitude in  $\mu\text{V}$

Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied ( $p=0,011$ ) zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Amplitude der iCNV (siehe Tabelle 12). Probanden mit einer hohen Nachbilddauer zeigten signifikant höhere iCNV-Amplituden ( $M_{iCNV}=-11,59\mu\text{V}$ ;  $SD_{iCNV}=3,17\mu\text{V}$ ) als Probanden, bei denen eine geringe Nachbildlatenz ( $M_{iCNV}=-9,05\mu\text{V}$ ;  $SD_{iCNV}=1,79\mu\text{V}$ ) ermittelt wurde (siehe Abbildung 15).

Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen den beiden Parametern *iCNV-Amplitude* und *Nachbilddauer*. Pathologische Ausprägungen des Nachbildes in Form einer erhöhten Nachbildlatenz sind signifikant mit erhöhten (negativen) Amplituden der iCNV verknüpft.

## Ergebnisse

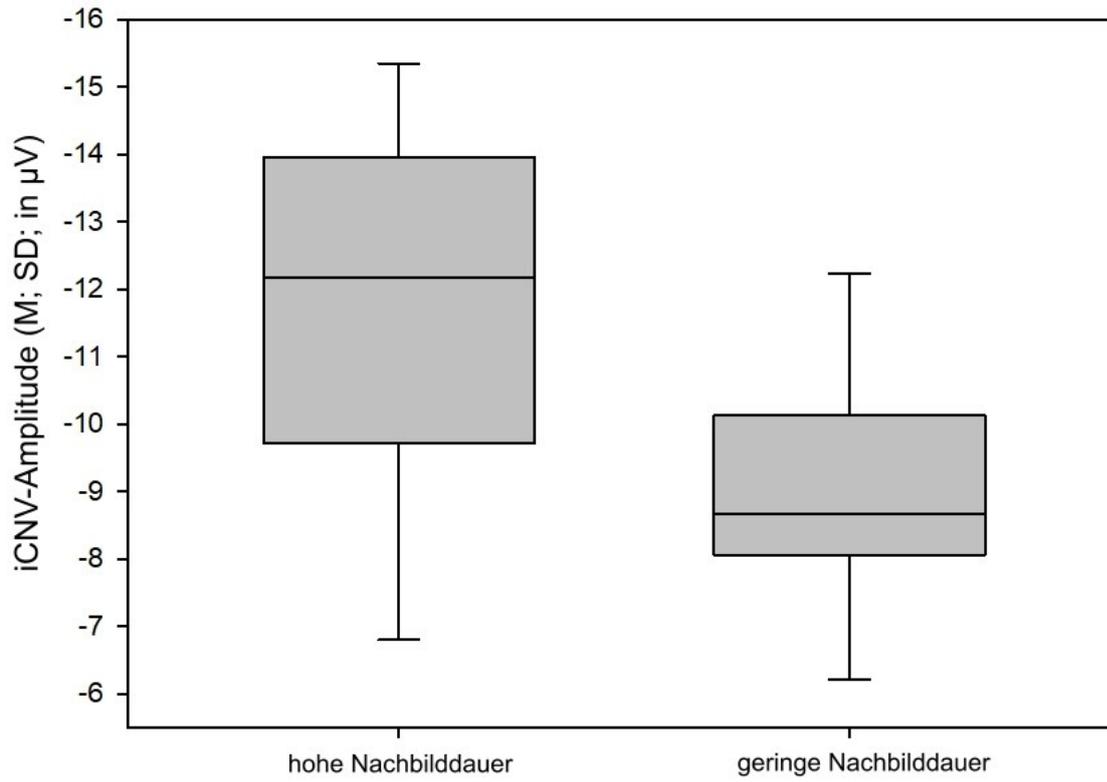


Abbildung 15. iCNV-Amplitudenhöhe bei Migränepatienten mit hoher und geringer Nachbilddauer. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## 5.4 Einfluss einer subjektiven Symptomreduktion

Durch eine prospektive Betrachtung wurde geprüft, ob Zusammenhänge zwischen einer von dem Probanden wahrgenommenen Reduktion der migräneassoziierten Symptome und den erhobenen Änderungen der Parameter *iCNV-Amplitude* bzw. *Nachbilddauer* zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten bestehen.

### 5.4.1 Subjektive Symptomreduktion und iCNV-Amplitude

Zunächst wurde überprüft, ob es Unterschiede in der Veränderung der iCNV-Amplitude zwischen Probanden mit subjektiver Symptomreduktion zwischen den beiden Messzeitpunkten bzw. ohne einer solchen gibt. Im Längsschnittdesign werden die an den beiden Messzeitpunkten MZP 1 und MZP 2 erhobenen Daten mithilfe einer einfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholungen untersucht. Während die Höhe der (stets negativen) iCNV-Amplitude bei Probanden mit einer subjektiven Symptomreduktion zwischen den beiden Untersuchungsterminen abnimmt ( $M_{MZP1} = -10,21\mu V$ ,  $SD_{MZP1} = 3,73\mu V$ ;  $M_{MZP2} = -9,71\mu V$ ,  $SD_{MZP2} = 3,40\mu V$ ), ist bei Probanden ohne Symptomreduktion eine Erhöhung der iCNV-Amplitude ( $M_{MZP1} = -9,81\mu V$ ,  $SD_{MZP1} = 4,43\mu V$ ;  $M_{MZP2} = -13,11\mu V$ ,  $SD_{MZP2} = 5,24\mu V$ ) zu verzeichnen (siehe Tabelle 13). Bei Probanden mit einer subjektiven Abnahme der migränespezifischen Symptome lässt sich eine Normalisierung der iCNV-Amplitude in Form einer Abnahme der Amplitudenhöhe verzeichnen (siehe Abbildung 16).

## Ergebnisse

Tabelle 13

*Darstellung der iCNV-Amplitude bei Probanden mit Symptomveränderungen.*

|                           | Subjektive<br>Reduktion<br>der Symptome | N  | M      | SD   |
|---------------------------|---|----|--------|------|
| iCNV-Amplitude<br>(MZP 1) | ja                                      | 19 | -10,21 | 3,73 |
|                           | nein                                    | 12 | -9,81  | 4,43 |
|                           | Gesamt                                  | 31 | -10,05 | 3,95 |
| iCNV-Amplitude<br>(MZP 2) | ja                                      | 19 | -9,71  | 3,40 |
|                           | nein                                    | 12 | -13,11 | 5,24 |
|                           | Gesamt                                  | 31 | -11,03 | 4,56 |

N: Anzahl der Probanden; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; iCNV-Amplitude in  $\mu\text{V}$ ;  
MZP: Messzeitpunkt

In der Varianzanalyse mit Messwiederholung wurden als Innersubjektvariablen die Messergebnisse der iCNV-Amplitudenhöhe zu den beiden Untersuchungszeitpunkten und als Zwischensubjektfaktor die Zugehörigkeit zu der Gruppe *Symptomreduktion* bzw. *keine Symptomreduktion* verwendet. Bei einseitiger Testung ergab die ANOVA mit Messwiederholung (siehe Tabelle 14) keinen signifikanten Einfluss der Zeit auf die iCNV-Amplitude zwischen den beiden Messzeitpunkten ( $p=0,093$ ). Es kann somit bei Betrachtung der Daten der Probanden beider Gruppen (mit und ohne Symptomreduktion) keine Veränderung der iCNV-Amplitude zwischen den beiden Messzeitpunkten nachgewiesen werden. Zwischen der Zeit und der subjektiven Symptomreduktion zeigt sich hingegen ein signifikanter Interaktionseffekt ( $F(1; 29) = 5,587$ ;  $p=0,013$ ; partielles  $\eta_p^2=0,162$ ). Die Effektstärke  $f$  nach Cohen beträgt 0,44 und entspricht einem starken Effekt. Das Ergebnis zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Veränderung der iCNV-Amplitude und einer subjektiv erlebten und berichteten Symptomreduktion zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten gibt.

## Ergebnisse

Tabelle 14

ANOVA mit Messwiederholungen zur Prüfung des Zusammenhangs einer subjektiven Symptomreduktion und der iCNV-Amplitude.

|                         | F     | Fehler df | $\eta_p^2$ | p (einseitig) |
|-------------------------|-------|-----------|------------|---------------|
| Zeit                    | 3,022 | 1         | 0,094      | 0,093         |
| Zeit * Symptomreduktion | 5,587 | 1         | 0,162      | 0,013*        |

Fehler df: Freiheitsgrade;  $\eta_p^2$ : Partielles Eta-Quadrat; p: Signifikanz; \*: signifikant ( $p < 0,05$ )

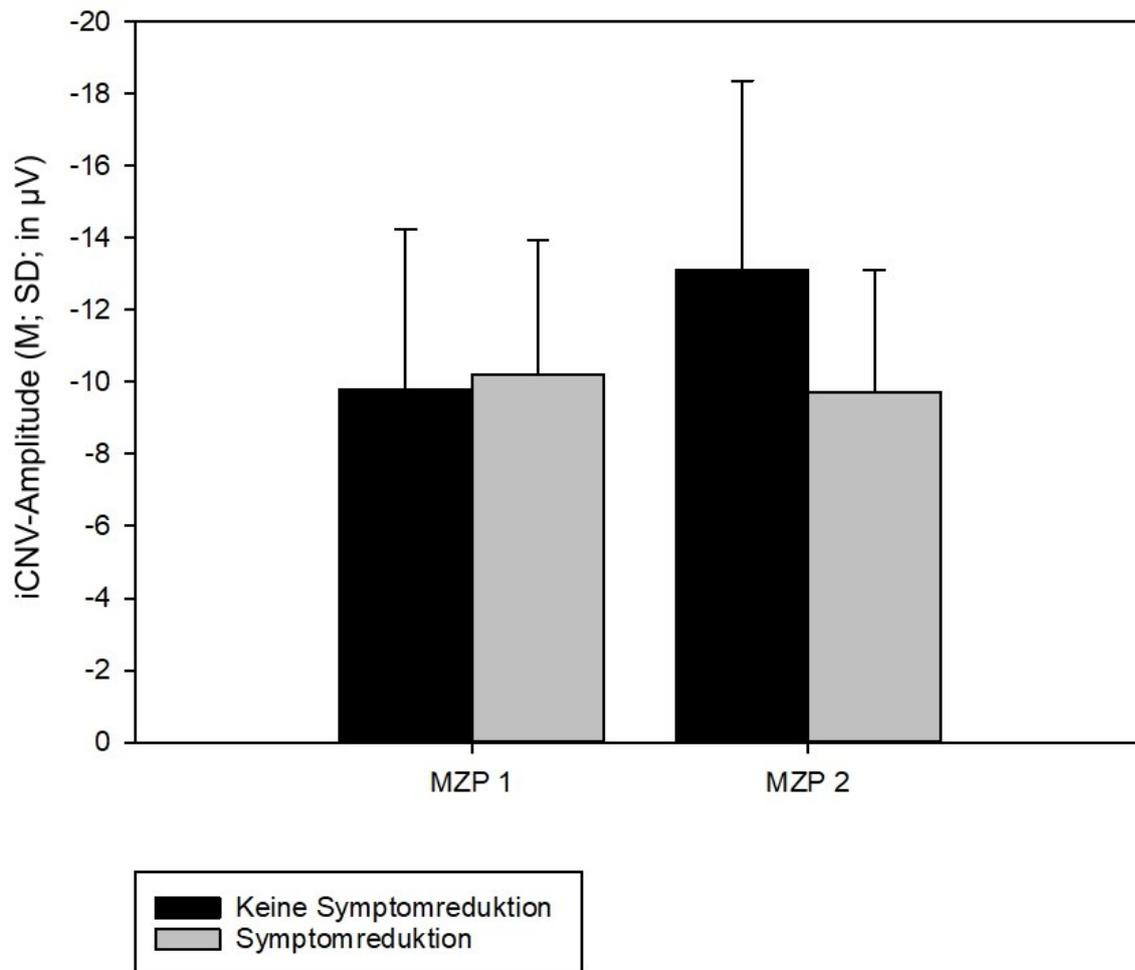


Abbildung 16. iCNV-Amplitudenhöhen bei Migränepatienten mit und ohne Symptomreduktion zu den beiden Messzeitpunkten (MZP 1 und MZP 2). Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### 5.4.2 Subjektive Symptomreduktion und Nachbilddauer

Probanden ohne subjektive Symptomverbesserung zeigen eine Erhöhung der Nachbilddauer ( $M_{MZP1}=5,50s$ ,  $SD_{MZP1}=3,19s$ ;  $M_{MZP2}=8,04s$ ,  $SD_{MZP2}=4,21s$ ) zwischen den beiden Untersuchungen. Bei Probanden mit subjektiver Reduktion der Symptome hingegen lässt sich eine leichte Abnahme der Nachbilddauer ( $M_{MZP1}=6,29s$ ,  $SD_{MZP1}=3,22s$ ;  $M_{MZP2}=5,60s$ ,  $SD_{MZP2}=2,67s$ ) verzeichnen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15

*Darstellung der Nachbilddauer bei Probanden mit Symptomveränderungen.*

|                          | Subjektive<br>Reduktion<br>der Symptome | N  | M    | SD   |
|--------------------------|---|----|------|------|
| Nachbilddauer<br>(MZP 1) | ja                                      | 15 | 6,29 | 3,22 |
|                          | nein                                    | 10 | 5,50 | 3,19 |
|                          | Gesamt                                  | 25 | 5,98 | 3,16 |
| Nachbilddauer<br>(MZP 2) | ja                                      | 15 | 5,60 | 2,67 |
|                          | nein                                    | 10 | 8,04 | 4,21 |
|                          | Gesamt                                  | 25 | 6,58 | 3,51 |

N: Anzahl der Probanden; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Nachbilddauer in Sekunden; MZP: Messzeitpunkt

In der Varianzanalyse mit Messwiederholung wurden als Innersubjektvariablen die Untersuchungsergebnisse der Nachbilddauer zu den beiden Messzeitpunkten und als Zwischensubjektfaktor die Zugehörigkeit zu der Gruppe *Symptomreduktion* bzw. *keine Symptomreduktion* verwendet. Bei einseitiger Testung ergab die ANOVA mit Messwiederholung (siehe Tabelle 16) keinen signifikanten Einfluss der Zeit auf die iCNV-Amplitude zwischen den beiden Messzeitpunkten ( $p=0,179$ ). Es kann somit bei Betrachtung der Daten der Probanden beider Gruppen (mit und ohne Symptomreduktion) keine Veränderung in der Nachbilddauer zwischen den beiden Messzeitpunkten nachgewiesen werden.

Zwischen der Zeit und der subjektiven Symptomreduktion besteht lediglich ein tendenzieller Interaktionseffekt ( $F(1; 23) = 2,685$ ;  $p=0,058$ ; partielles  $\eta_p^2=0,105$ ). Der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen in Bezug auf die Veränderung der durchschnittlichen Nachbildlatenz im zeitlichen Verlauf lässt sich allerdings trotzdem im Boxplot erkennen (siehe Abbildung 17).

## Ergebnisse

Tabelle 16

ANOVA mit Messwiederholungen zur Prüfung des Zusammenhangs einer subjektiven Symptomreduktion und der Nachbilddauer.

|                         | F     | Fehler df | $\eta_p^2$ | p (einseitig) |
|-------------------------|-------|-----------|------------|---------------|
| Zeit                    | 0,882 | 1         | 0,037      | 0,179 (n.s.)  |
| Zeit * Symptomreduktion | 2,685 | 1         | 0,105      | 0,058 (n.s.)  |

Fehler df: Freiheitsgrade;  $\eta_p^2$ : Partielles Eta-Quadrat; p: Signifikanz; n.s.: nicht signifikant ( $p > 0,05$ )

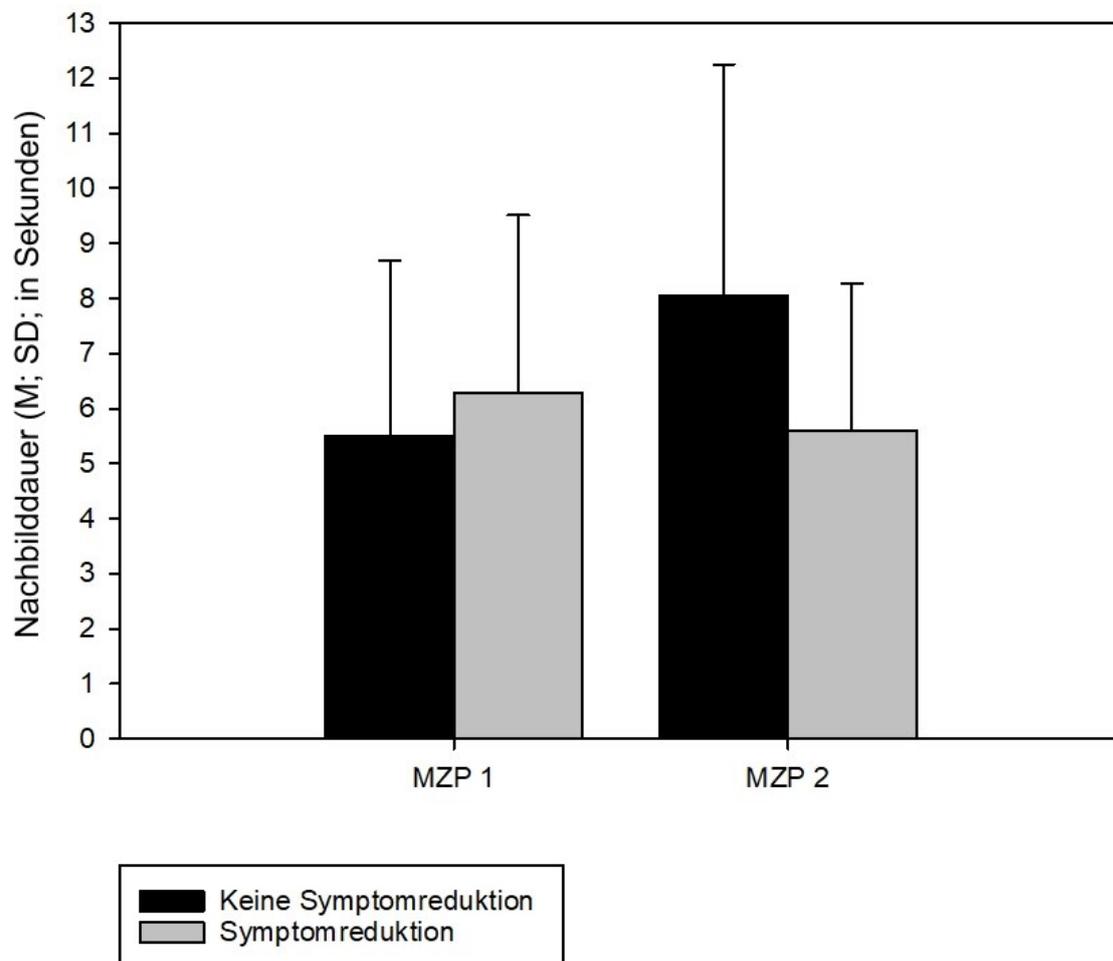


Abbildung 17. Nachbilddauer bei Migränepatienten mit und ohne Symptomreduktion zu den beiden Messzeitpunkten (MZP 1 und MZP 2). Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## 5.5 Veränderungen der Nachbilddauer und der iCNV-Amplitude

Bei Betrachtung der Zusammenhänge zwischen den Veränderungen in den iCNV-Amplituden und der Nachbilddauer im zeitlichen Verlauf (siehe Tabelle 17) lassen sich Parallelen zwischen den beiden Phänomenen feststellen. Es wird der Einfluss einer Veränderung der Nachbildlatenz zwischen den beiden Untersuchungstagen MZP 1 und MZP 2 auf die iCNV-Amplitude untersucht.

Tabelle 17

*Darstellung der iCNV-Amplituden bei Verstärkung bzw. Reduktion der Nachbilddauer.*

| Messzeitpunkt (t)         | Veränderung der Nachbilddauer | N  | M      | SD   |
|---------------------------|-------------------------------|----|--------|------|
| iCNV-Amplitude<br>(MZP 1) | Verstärkung                   | 13 | -9,96  | 3,02 |
|                           | Reduktion                     | 13 | -10,86 | 4,00 |
|                           | Gesamt                        | 26 | -10,41 | 3,50 |
| iCNV-Amplitude<br>(MZP 2) | Verstärkung                   | 13 | -12,65 | 4,00 |
|                           | Reduktion                     | 13 | -9,15  | 4,54 |
|                           | Gesamt                        | 26 | -10,90 | 4,55 |

N: Anzahl der Probanden; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; iCNV-Amplitude in  $\mu\text{V}$ ;  
MZP: Messzeitpunkt

Eine Reduktion der Nachbilddauer geht mit einer durchschnittlichen Reduktion der Höhe der iCNV-Amplitude einher ( $M_{\text{MZP1}}=-10,86\mu\text{V}$ ,  $SD_{\text{MZP1}}=4,00\mu\text{V}$ ;  $M_{\text{MZP2}}=-9,15\mu\text{V}$ ,  $SD_{\text{MZP2}}=4,54\mu\text{V}$ ). Die Amplitudenhöhe nähert sich der von nicht an Migräne leidenden Probanden. Eine Erhöhung der Nachbildlatenz ist mit einer Erhöhung der iCNV-Amplitude zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung ( $M_{\text{MZP1}}=-9,96\mu\text{V}$ ;  $SD_{\text{MZP1}}=3,02\mu\text{V}$ ,  $M_{\text{MZP2}}=-12,65\mu\text{V}$ ;  $SD_{\text{MZP2}}=4,00\mu\text{V}$ ) verknüpft.

In der Varianzanalyse mit Messwiederholung wurden als Innersubjektvariablen die Untersuchungsergebnisse der iCNV-Amplitude zu den beiden Messzeitpunkten und als Zwischensubjektfaktor die Art der Änderung der Nachbilddauer verwendet. Bei einseitiger Testung ergab die ANOVA mit Messwiederholung (siehe Tabelle 18) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zeit und der iCNV-Amplitude zwischen den beiden Messzeitpunkten ( $p=0,312$ ). Es kann somit bei Betrachtung der Daten der Probanden beider Gruppen (mit Reduktion bzw. Verstärkung der Nachbilddauer) keine

## Ergebnisse

Veränderung in der Ausprägung der iCNV-Amplitude zwischen den beiden Messzeitpunkten nachgewiesen werden. Zwischen der Zeit und der Veränderung der Nachbilddauer zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten besteht ein signifikanter Interaktionseffekt ( $F(1; 24) = 4,969$ ;  $p=0,018$ ; partielles  $\eta_p^2=0,172$ ). Die Effektstärke  $f$  nach Cohen beträgt 0,46 und entspricht folglich einem starken Effekt. Die Veränderungen der Höhen der iCNV-Amplituden in den beiden verschiedenen Gruppen können der Abbildung 18 entnommen werden.

Tabelle 18

*ANOVA mit Messwiederholungen zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen einer Veränderung der Nachbilddauer und der iCNV-Amplitude.*

|                         | F     | Fehler df | $\eta_p^2$ | p (einseitig) |
|-------------------------|-------|-----------|------------|---------------|
| Zeit                    | 0,247 | 1         | 0,010      | 0,312         |
| Zeit * Nachbildänderung | 4,969 | 1         | 0,172      | 0,018*        |

Fehler df: Freiheitsgrade;  $\eta_p^2$ : Partielles Eta-Quadrat; p: Signifikanz; \*: signifikant ( $p<0,05$ )

In Kapitel 5.1.2 wurde beschrieben, dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen *Verstärkung der Nachbilddauer* und *Nachbildreduktion* in Bezug auf das Alter der Probanden und die Erkrankungsdauer (in Monaten) bestehen. Mithilfe einer binären logistischen Regression wurde auf einen möglichen Einfluss des Lebensalters und der Erkrankungsdauer auf die iCNV-Amplitude geprüft. Das Regressionsmodell war statistisch nicht signifikant ( $\chi^2(2)=2,687$ ;  $p=0,261$ ). Somit kann davon ausgegangen werden, dass kein signifikanter Einfluss des Alters oder der Erkrankungsdauer auf die iCNV-Amplitude besteht.

## Ergebnisse

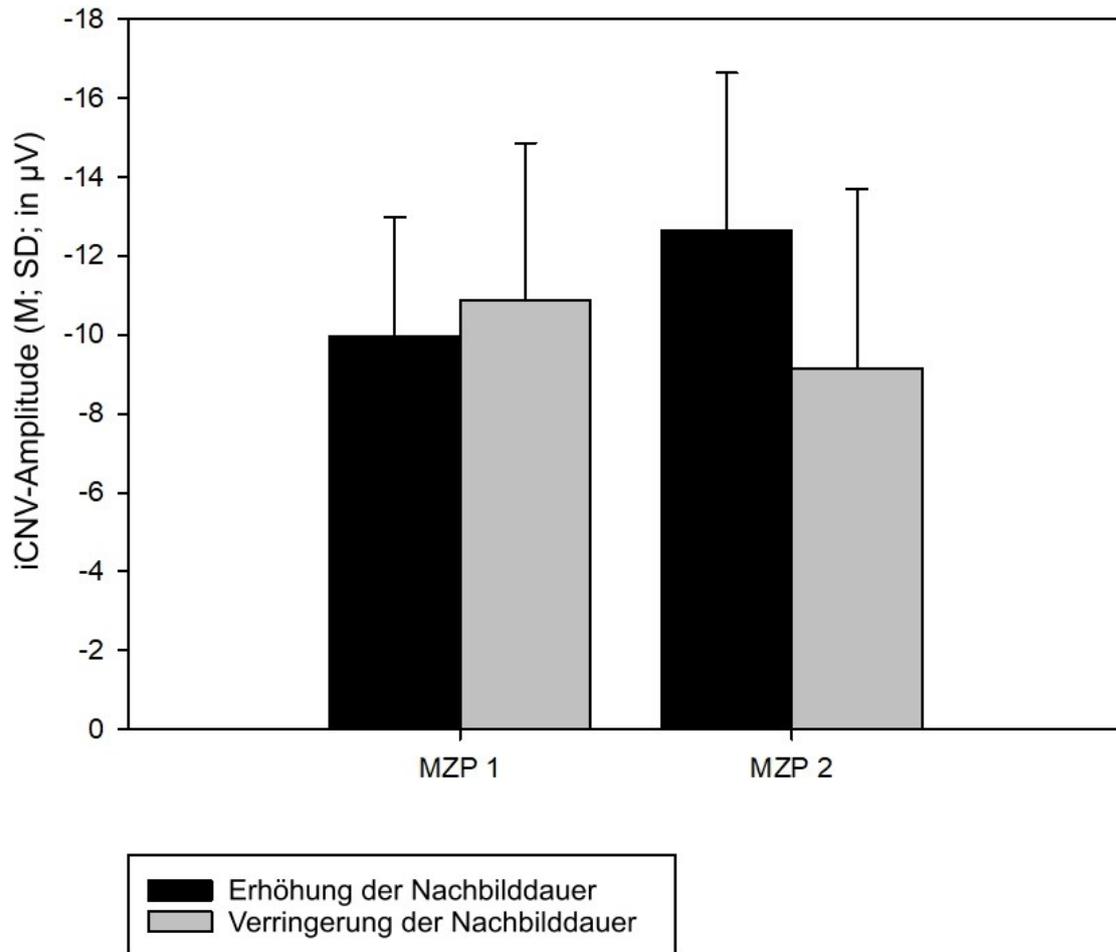


Abbildung 18. iCNV-Amplitudenhöhen bei Migränepatienten mit Verstärkung und Reduktion der Nachbilddauer zu den beiden Messzeitpunkten (MZP 1 und MZP 2). Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## 6 Diskussion

Für weitere Überlegungen zu den Zusammenhängen der untersuchten Phänomene ist eine Herleitung der Pathophysiologie der Migräne erforderlich. Sie ermöglicht ein Verständnis des Zusammenhangs zwischen der Migräne und den in dieser Untersuchung gemessenen pathophysiologischen Parametern. Im Folgenden wird ein Modell des gesamten Pathomechanismus der Migräne unter Berücksichtigung der pathophysiologischen Parameter dargestellt.

### 6.1 Pathomechanismus der Migräne und Einordnung der pathophysiologischen Korrelate

Ein Modell des möglichen Pathomechanismus der Migräne, welches sich aus Studienergebnissen herleiten lässt, wurde in Kapitel 2.2.3 beschrieben. Die Ergebnisse dieser Datenerhebung erlauben es, zusammen mit bereits bestehenden Studien einen Zusammenhang zwischen dem Pathomechanismus der Migräne und den bereits seit einiger Zeit bekannten pathophysiologischen Korrelaten herzustellen. Hierdurch lassen sich die beobachteten Analogien und Zusammenhänge zwischen den jeweiligen pathophysiologischen Korrelaten erklären (siehe Abbildung 19).

Es wird davon ausgegangen, dass das Habitationsdefizit als eine Ursache für die Entstehung der Migräne (siehe Kapitel 2.2.3) betrachtet werden kann (Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 504; Coppola et al., 2009; Kropp & Gerber, 1995; Kropp et al., 1999). Die Einschränkung der Habitationsfähigkeit resultiert aus einem niedrigen kortikalen Präaktivierungsniveau bei Migränepatienten (Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973).

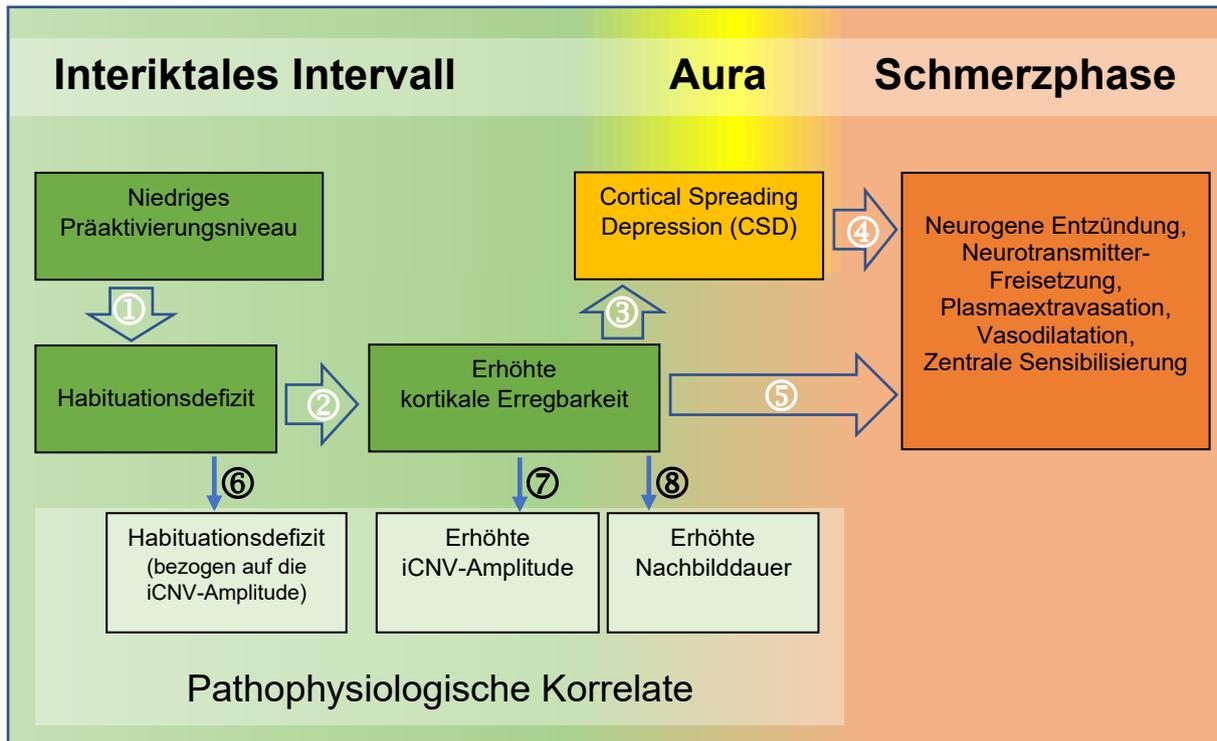
Als pathophysiologische Korrelate wurden in dieser Untersuchung die iCNV-Amplitude, das Habitationsvermögen und die Nachbilddauer betrachtet. Es gibt Hinweise darauf, dass sich die genannten Parameter auf die bei Migränepatienten nachweisbare verminderte kortikale Habitationsfähigkeit zurückführen lassen. So lassen sich das kortikale Habitationsdefizit und die erhöhte neuronale Erregbarkeit an dem ebenfalls bestehenden Habitationsdefizit in Bezug auf die CNV-Amplituden

(Knott & Irwin, 1973; Kropp et al., 1999) sowie der erhöhten Amplitude der iCNV (Kropp et al., 1999) erkennen. Wegen des Habituationsdefizits nimmt die Amplitude der iCNV bei Wiederholungen desselben Reizes nicht oder in nur geringem Maße ab. So ist als Folge des Habituationsdefizits die über alle Messdurchläufe gemittelte Amplitude der iCNV bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht (Kropp & Gerber, 1995; Kropp et al., 1999).

Die hohe Nachbilddauer bei Migränepatienten lässt sich auf die erhöhte kortikale Erregbarkeit bei verminderter Grundaktivierung zurückführen (Silva, 2001). So konnten bei einem signifikant größeren Anteil der Migränepatienten visuelle Scheinwahrnehmungen durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) hervorgerufen werden, verglichen mit gesunden Probanden der Kontrollgruppe. Dies lässt sich auf eine niedrige neuronale Erregbarkeitsschwelle bei Migränepatienten zurückführen. Die Autoren sehen einen Hinweis darauf, dass die Neuronen von Migränepatienten übererregbar sein könnten. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass bei einem signifikanten Anteil der Migränepatienten nach der TMS neben den visuellen Phänomenen ebenso ein CSD-ähnliches Phänomen und in der Folge eine Kopfschmerzattacke beobachtet wurden (Aurora et al., 1999).

Auf der einen Seite ist mithilfe dieser Befunde die Konstruktion eines ätiologischen Zusammenhangs zwischen den pathophysiologischen Korrelaten untereinander möglich, welcher die festgestellten Analogien zwischen der Nachbilddauer und der iCNV-Amplitude erklären kann. Auf der anderen Seite stützen die Ergebnisse dieser Untersuchung die dargestellte Theorie der Pathophysiologie der Migräne.

Eine Einschränkung dieser Theorie stellt die Tatsache dar, dass das Vorliegen mehrerer paralleler Wege für die Entstehung eines Migräneanfalls wahrscheinlich ist. Die in diesem Kapitel dargestellte Theorie lässt sich daher nur als ein Modell verstehen, welches die Wirklichkeit in vereinfachter Form zu simulieren versucht, jedoch nicht als ein detailgetreues Abbild dieser zu deuten ist. Es ist möglich, dass lediglich ein indirekter Zusammenhang zwischen der Nachbilddauer, der iCNV-Amplitude und der Habituationsfähigkeit existiert. Zudem kann das Vorliegen weiterer Entstehungswege der Migräne, welche keinen direkten Einfluss auf die Nachbilddauer und die CNV-Parameter haben, nicht ausgeschlossen werden.



*Abbildung 19.* Modell der Pathophysiologie der Migräne. Das Fließschema veranschaulicht ein Modell des Pathomechanismus der Migräne. Pfeile 1-5 stellen den Pathomechanismus dar; Pfeile 6-8 zeigen die pathophysiologischen Ursprünge der (elektrophysiologisch) messbaren Befunde bei Migränepatienten. Quellen (mit Zuordnung zu den Bestandteilen im Modell): ① Ambrosini & Schoenen, 2003; Knott & Irwin, 1973 ② Birbaumer & Schmidt, 2018, S. 504; Kropp & Gerber, 1995; Kropp et al., 1999 ③ Desroches et al., 2019; Dodick, 2018 ④ Arnglim et al., 2017; Bowyer et al., 2001; Coppola et al., 2020; Cutrer & Huerter, 2007; Hadjikhani et al., 2001; Kisson & Cutrer, 2017; Lauritzen, 1994; Schürks & Diener, 2008; Schürks, 2009; Smith et al., 2006; Zhang et al., 2010 ⑤ Ebersberger, 2002 ⑥ Knott & Irwin, 1973; Kropp et al., 1999 ⑦ Kropp et al., 1999 ⑧ Silva, 2001.

## 6.2 Beurteilung der Ergebnisse

### 6.2.1 Zusammenhänge zwischen der Habituation und der Ausprägung der Nachbilddauer

Zwischen Migränepatienten mit einer ermittelten Habituation und Patienten mit Dishabituation wurden signifikante Unterschiede in Bezug auf die Nachbilddauer festgestellt. Probanden mit einer Dishabituation zeigten ein signifikant längeres Nachbildbestehen als Patienten mit suffizienter Habituationsfähigkeit. Eine zunehmende Einschränkung der Habituationsfähigkeit scheint somit mit einer zunehmenden Nachbildlatenz einherzugehen.

Die Ergebnisse stützen die Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem bei Migränepatienten bereits in zahlreichen Studien nachgewiesenen Habituationsdefizit (Kropp et al., 2005; Kropp, Wallasch et al., 2015; Siniatchkin & Gerber, 2002) und der hohen Nachbilddauer (Shepherd, 2001, 2006; Silva, 2001). Das kortikale Habituationsdefizit manifestiert sich in einer Einschränkung des Habitationsvermögens in Bezug auf die iCNV-Amplitude (Knott & Irwin, 1973; Kropp et al., 1999), welches in dieser Untersuchung mithilfe der wiederholten Messung der iCNV-Amplitude ermittelt wurde. Zudem können das neuronale Habitationsdefizit und ein verändertes Verhältnis zwischen inhibitorischen und exzitatorischen neuronalen Prozessen für visuelle Phänomene, so auch für die hohe Nachbilddauer, verantwortlich sein (Shepherd, 2001; Silva, 2001). Die gemeinsame Ursache könnte eine Erklärung für den Zusammenhang zwischen der verminderten Habitationsfähigkeit und der erhöhten Nachbildlatenz liefern.

Nach der Theorie der erhöhten kortikalen Erregbarkeit (siehe Kapitel 2.2.1) ist es möglich, dass eine neuronale Übererregbarkeit zudem für die *Cortical Spreading Depression* (Desroches et al., 2019) und in der Folge für die Entstehung eines Migräneanfalls verantwortlich ist. Dies zeigt, dass das bei Migränepatienten messbare Habitationsdefizit und die hohe Nachbilddauer mit der Pathophysiologie der Migräne eng verknüpft sein können.

### 6.2.2 Zusammenhänge zwischen der iCNV-Amplitude und der Ausprägung der Nachbilddauer

Das kortikale Habituationsdefizit und die erhöhte neuronale Erregbarkeit spiegeln sich nicht nur an dem ebenfalls messbaren Habituationsdefizit in Bezug auf die iCNV-Amplitude (Knott & Irwin, 1973; Kropp et al., 1999) sondern auch an der erhöhten Amplitude der iCNV (Kropp et al., 1999) wider. Die hohe Nachbilddauer resultiert aus der kortikalen Übererregbarkeit (Silva, 2001). Der bereits im Vorfeld erwartete zu dem Ergebnis aus der Überprüfung zu Hypothese 1 analoge Zusammenhang wurde in der durchgeführten Datenerhebung bestätigt.

Die Ergebnisse aus den Untersuchungen der Hypothesen 1 und 2 stützen gemeinsam das Modell eines ätiologischen Zusammenhangs zwischen den Phänomenen der erhöhten iCNV-Amplitude, der verminderten Habituationsfähigkeit und der erhöhten Nachbilddauer. Sie können somit als Beleg für das in Kapitel 6.1 dargestellte Modell des Pathomechanismus der Migräne und der elektro-physiologischen Korrelate gedeutet werden.

### 6.2.3 Entwicklung der Parameter der CNV und des Nachbildes im zeitlichen Verlauf unter Berücksichtigung der subjektiven Reduktion der Beschwerden

Eine von den Probanden subjektiv erlebte Symptomreduktion im zeitlichen Verlauf steht im Zusammenhang mit einer Reduktion der iCNV-Amplitude sowie einer Verminderung der Nachbild-Ausprägung.

Ergänzend zu der Erkenntnis, dass die Höhe der iCNV-Amplitude mit einem kommenden Migräneanfall signifikant korreliert (Kropp & Gerber, 1998, 2005), lässt sich festhalten, dass ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Amplitude des frühen CNV-Bestandteils und einer subjektiven Reduktion migränespezifischer Symptome zu beobachten ist. Diese neue Erkenntnis unterstreicht die herausragende Bedeutung eines ausführlichen und gut strukturierten Anamnesegesprächs und weiterer in kurzen zeitlichen Abständen durchgeführter Gespräche. Der enge Zusammenhang zwischen den subjektiven und objektiven Parametern zeigt, dass eine Vorhersage eines

kommenden Migräneanfalls nicht nur – wie bereits in Studien nachgewiesen – mithilfe einer täglichen Untersuchung der CNV-Parameter sondern auch mithilfe einer ausführlichen Dokumentation der subjektiv empfundenen migränetypischen Symptome – zumindest in der Theorie – erfolgen kann. Auch der Stellenwert von digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA), welche bspw. eine selbstständige Dokumentation durch den Patienten und eine anschließende Auswertung der Daten erlauben, wird durch diese Ergebnisse unterstrichen (siehe Kapitel 7.2.3).

### 6.2.4 Entwicklung der Nachbilddauer und der iCNV-Amplitude im zeitlichen Verlauf

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass zwischen den Veränderungen der Nachbilddauer und der iCNV-Amplitude im zeitlichen Verlauf ein Zusammenhang besteht. Diese These stützt das aus der Überprüfung von Hypothese 2 gewonnene Ergebnis. Während eine Reduktion der Nachbilddauer mit einer Reduktion der iCNV-Amplitudenhöhe verknüpft ist, geht eine Erhöhung der Nachbilddauer mit einer Erhöhung der iCNV-Amplitude einher. Da bei Betrachtung im Längsschnitt – über die Erkenntnisse aus den Untersuchungen von Hypothese 1 und 2 hinausgehend – selbst bei einer Veränderung der beiden Phänomene im zeitlichen Verlauf ein Zusammenhang nachgewiesen werden kann, stützt dieses Ergebnis in besonderer Weise die Hypothese eines gemeinsamen ätiologischen Ursprungs, welcher mit der Pathophysiologie der Migräne verknüpft sein kann. Es scheint eine Parallelität zwischen den Veränderungen der iCNV-Amplitude und der Nachbilddauer innerhalb des Migränezyklus vorzuliegen.

Es ist bekannt, dass bei täglicher Untersuchung der CNV-Parameter periodische Veränderungen über den Zeitraum eines Migränezyklus festgestellt werden können (Kropp & Gerber, 1998, 2005). Da das Ergebnis aus der Untersuchung der Hypothese 4 einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der iCNV-Amplitude und der Nachbilddauer nahelegt, kann von parallelen zyklischen Veränderungen in der Nachbilddauer und der Höhe der iCNV-Amplitude ausgegangen werden. Bislang liegt lediglich ein Studienergebnis vor, welches Hinweise auf eine zyklische Veränderung der Nachbilddauer innerhalb des Migränezyklus liefert

(Luedtke et al., 2019). Dieses kann wegen der in Kapitel 2.4.3 genannten Einschränkungen allerdings nur beschränkt verwertet werden. Die Bestätigung von Hypothese 4 dieser Untersuchung stützt indirekt die Hypothese einer sich zyklisch – parallel zu den Veränderungen der iCNV-Amplitude verlaufenden – verändernden Nachbilddauer. Die Frage, ob sich auch mithilfe der täglichen Untersuchung der Nachbilddauer ein kommender Migräneanfall vorhersagen lässt, kann mit diesem Ergebnis nicht verbindlich beantwortet werden. Allerdings unterstreicht es, dass nicht nur die iCNV-Amplitude sondern auch die Nachbilddauer als prognostischer Parameter für einen kommenden Migräneanfall geeignet sein kann. Weitere Untersuchungen mit einer täglichen Bestimmung der Nachbilddauer sollten folgen, um diese Fragestellung verbindlich beantworten zu können.

### 6.3 Limitationen

Das Identifizieren von Einschränkungen spielt eine wichtige Rolle für die Einordnung und Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit.

Zu den *auf die Stichprobe bezogenen Limitationen* gehört, dass die Probanden dieser Studie nicht die durchschnittlichen Charakteristika der Gesamtpopulation an Migränepatienten abbilden. Die Patienten der Kopfschmerzambulanz der Universitätsmedizin Rostock, die in diese Studie eingeschlossen wurden, haben in der Regel eine meist bereits seit mehreren Jahren bestehende Krankengeschichte, eine vergleichsweise hohe Anzahl an Migränetagen und eine lange Dauer der einzelnen Migräneattacken. Zudem sind die für die Studie rekrutierten Patienten in vielen Fällen medikamentös vorbehandelt. Dies kann einen Einfluss auf die abhängigen Variablen, besonders auf die Parameter der CNV (Ahmed, 1999; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007; Tommaso et al., 2008), haben. Die medikamentöse Vorbehandlung beeinflusst die Ergebnisse dieser Studie, sodass ihr Einfluss stets beachtet werden muss. Die Aussagekraft der Studienergebnisse wird zudem dadurch eingeschränkt, dass an der Datenerhebung fast ausschließlich Frauen beteiligt waren. Es bestehen Unterschiede hinsichtlich der bei Frauen stärker ausgeprägten Parameter Länge und Intensität eines Migräneanfalls. Zudem ist die Prävalenz der Migräne bei Frauen höher als bei Männern. Eine zahlenmäßige Überrepräsentation von Frauen in Migränestudien ist unter anderem auf diese Gründe zurückzuführen (Diener et al., 2000). Studienergebnisse legen nahe, dass möglicherweise Unterschiede in Bezug auf visuelle Phänomene zwischen Migränepatienten mit und ohne Aura bestehen (Shepherd, 2001, 2006; Silva, 2001). Die Existenz dieser Unterschiede kann damit begründet werden, dass sich die Pathomechanismen zwischen Migränepatienten mit und ohne Aura vermutlich unterscheiden. In dieser Untersuchung wurde allerdings auf eine getrennte Analyse der Nachbilddauer von Migränepatienten mit und ohne Aura verzichtet, da sich in den vorliegenden Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen zeigten. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine Untersuchung mit größeren Probandenzahlen in den einzelnen Gruppen Unterschiede in der Nachbilddauer bzw. dem Zusammenhang zwischen dieser und den CNV-Parametern finden würde.

Aus den in dieser Studie verwendeten *Untersuchungsmethoden und -bedingungen sowie dem Studiendesign* gehen weitere Einschränkungen in der Verwertbarkeit der Daten hervor. Zum einen besteht in Bezug auf die iCNV-Parameter eine tageszeitliche Dynamik und ein Einfluss durch die seit dem letzten Migräneanfall vergangene Zeit (Kropp & Gerber, 1998, 2005; Luciani et al., 2000). Dieser Einfluss wurde dadurch minimiert, dass die Daten aller Probanden, welche im Zeitraum von bis zu zwei Tagen zu der Untersuchung einen Migräneanfall erlitten hatten, von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Zudem fanden die beiden Untersuchungen jedes Probanden zur gleichen Tageszeit statt. Zum anderen ist die Untersuchung der Nachbilddauer – verglichen mit objektiven Messverfahren – mit einer höheren Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet und auf die aktive Mitarbeit des Probanden angewiesen (Powell et al., 2015). Da jeder Proband an nur maximal zwei Untersuchungsterminen teilnahm, ist von einem großen Einfluss von Messfehlern auf die Ergebnisse auszugehen.

In zukünftigen Studien kann es hilfreich sein, vor allem die Daten der Nachbilddauer häufiger – möglichst täglich – zu erheben. Dies ist möglich, da die Untersuchung der Nachbilddauer wenig komplex ist und von den Probanden nach Anleitung selbst durchgeführt werden kann. Eine tägliche Erhebung kann exaktere Aussagen über die Ausprägung und die Entwicklung sowie eine mögliche Periodizität der Nachbilddauer bei Migränepatienten liefern.

## 7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Bestimmung der Nachbilddauer und der CNV-Parameter misst die neuronale Informationsverarbeitung und erlaubt Rückschlüsse auf eine erhöhte Aufmerksamkeitszuwendung bei Migränepatienten. Die Ausprägung der iCNV-Amplitude veranschaulicht die Verarbeitung akustischer Stimuli, die Untersuchung der Nachbilddauer lässt Rückschlüsse auf die Verarbeitung visueller Stimuli zu. Die Besonderheit dieser Arbeit besteht darin, dass bei denselben Probanden die Verarbeitung visueller und akustischer Stimuli untersucht wird. Dies ermöglicht es, den Zusammenhang zwischen der Verarbeitung visueller und akustischer Stimuli trotz unterschiedlicher anatomischer Signal- und Verarbeitungswege zu betrachten.

Zwischen der Nachbilddauer, der Habituationfähigkeit und der Amplitude der frühen Komponente der *Contingent Negative Variation (CNV)* wurden Zusammenhänge gefunden. Aus diesen Befunden ergeben sich zwei theoretische Überlegungen: Einerseits lassen die Ergebnisse Rückschlüsse auf den Pathomechanismus der Migräne zu. Auf der anderen Seite ermöglichen sie es, den prädiktiven Wert der Nachbilddauer zur Vorhersage eines kommenden Migräneanfalls einzuschätzen – ein wertvolles Instrument, das zukünftig in der Migränebehandlung mehr Beachtung finden und für eine Verbesserung der Therapieeffektivität sorgen könnte.

### 7.1 Theorie über den Pathomechanismus der Migräne

Der mögliche Zusammenhang zwischen den Phänomenen der Nachbilddauer und der CNV-Parameter stützt die Hypothese einer ähnlichen oder gemeinsamen Ursache der erhöhten iCNV-Amplitude, des Habituationsdefizits und der verlängerten Nachbilddauer bei Migränepatienten. Diese Phänomene können auf ein erhöhtes kortikales Präaktivierungsniveau und die daraus hervorgehende kortikale Übererregbarkeit zurückgeführt werden. Die Theorie der erhöhten kortikalen Erregbarkeit wird durch die Ergebnisse dieser Studie gestützt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung erlauben somit die Herleitung eines Modells zum möglichen Pathomechanismus. Dieses Modell

erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Trotzdem kann es für das Verständnis der Erkrankung hilfreich sein.

Ein möglichst präzises Wissen über den Pathomechanismus der Migräne ist zudem von großer Bedeutung, da es ein besseres Verständnis der Wirkungen und Nebenwirkungen von (migränespezifischen) Medikamenten ermöglicht. Erkenntnisse über die genauen Abläufe des Pathomechanismus der Erkrankung helfen zudem bei der Entwicklung einer zielgerichteten Therapie der Migräne.

## 7.2 Bedeutung für die Migränebehandlung – Stellenwert digitaler Gesundheitsanwendungen

Aus den möglichen Zusammenhängen zwischen den untersuchten pathophysiologischen Parametern folgen Überlegungen, welche einen Einfluss auf die Therapieverlaufskontrolle und das frühzeitige Erkennen eines zukünftigen Migräneanfalls haben können.

### 7.2.1 Therapieverlaufskontrolle

Dass eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Migränetherapie die Parameter der CNV beeinflussen, ist bereits bekannt (siehe Kapitel 2.4.1.2.6 und 2.4.1.2.7). Als diagnostisches Werkzeug und zur Verlaufskontrolle wird die CNV-Bestimmung allerdings nicht eingesetzt, da die Durchführung der Untersuchung sehr zeit- und personalintensiv ist. Aus den Zusammenhängen zwischen der Nachbilddauer, der iCNV-Amplitude und der Habituation folgt, dass die Untersuchung des Nachbildes als ein zur Therapiekontrolle verwendbares Instrument diskutiert werden kann. Hierzu sind in Zukunft weitere Studien nötig.

### 7.2.2 Frühzeitiges Erkennen eines Migräneanfalls

Der prädiktive Nutzen der iCNV-Amplitude wurde in Studien bereits belegt, da sich durch die Ermittlung der iCNV-Amplitude Vorhersagen für einen kommenden Migräneanfall treffen lassen. Diese Erkenntnis kann therapeutisch genutzt werden, um bspw. durch den frühzeitigen Einsatz von Entspannungsübungen der Migräneentstehung entgegenzuwirken (Kropp & Gerber, 1998, 2005). Durch eine frühzeitige, möglichst vor einem Migräneanfall erfolgende Einnahme von Analgetika kann zudem deren Effektivität verbessert werden (Luciani et al., 2000). Ein weiterer Vorteil ist, dass eine Reduktion des Medikamentengebrauchs durch eine frühe initiale Einnahme möglich ist. Hierdurch lassen sich Nebenwirkungen (siehe Kapitel 2.3) verhindern.

Aus dem möglichen Zusammenhang zwischen der iCNV-Amplitude und der Nachbilddauer lässt sich ableiten, dass auch die Untersuchung der Nachbilddauer für die Prognose eines zukünftigen Migräneanfalls herangezogen werden könnte.

Die Ermittlung der Nachbilddauer bietet gegenüber der CNV-Untersuchung einige Vorteile: Sie ist – verglichen mit der Untersuchung der CNV-Parameter – weniger umfangreich, personal- und zeitintensiv und benötigt eine weniger komplexe technische Ausstattung. Es ist durchaus denkbar, dass die Bestimmung der Persistenz eines Nachbildes nach einer ausreichenden Patientenschulung vom Patienten eigenständig zu Hause durchgeführt werden kann. Zudem kann die Nachbilddauer wegen der einfachen Durchführung häufiger und in kürzeren Abständen gemessen werden, sodass sich die Qualität der Vorhersagen verbessert. Eine für Migränepatienten entwickelte App könnte durch eine Analyse der Nachbilddauer den Beginn eines kommenden Migräneanfalls bereits vor dem Auftreten von *Prodromi* vorhersagen, sodass der Patient eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie zur Prophylaxe durchführen kann. Denkbar ist auch eine Identifizierung von bisher unbekanntem *Prodromi* durch eine Analyse der Änderung der Nachbildausprägung im zeitlichen Verlauf.

### 7.2.3 Potential der digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) in der Behandlung der Migräne

Im Rahmen von *digitalen Gesundheitsanwendungen* (siehe Kapitel 2.3.3.4) bietet sich die Untersuchung des Ausmaßes der Nachbilddauer an, welcher durch einen wenig komplexen Untersuchungsablauf weitgehend ortsunabhängig und mit geringem zeitlichen Aufwand gemessen und dokumentiert werden kann. Durch regelmäßige, selbstständig durchgeführte Nachbild-Untersuchungen können Auswirkungen möglicher Messfehler verringert werden. Der Vorteil der Verwendung der DiGA liegt in dem direkten Feedbackmechanismus, über welchen dem Probanden mitgeteilt werden kann, zu welchem Zeitpunkt er bspw. prophylaktische medikamentöse oder nicht-medikamentöse Maßnahmen einleiten kann. Außerdem können eine Therapieverlaufskontrolle erfolgen und die Ergebnisse von dem behandelnden Arzt gemeinsam mit dem Patienten ausgewertet werden.

### 7.3 Nachbilddauer als digitaler Biomarker

Die beiden Anwendungsbeispiele (siehe Kapitel 7.2) unterstreichen, dass die Nachbilddauer eine Bedeutung als Biomarker spielen könnte. Eine signifikante Korrelation der Nachbilddauer mit dem Migräneintervall würde die Deutung der Nachbilddauer als digitalen Biomarker zulassen.

Biomarker werden in der Diagnostik (diagnostische Biomarker) und Behandlung (prognostische Biomarker) von Erkrankungen genutzt. Das Potential der Verwendung von Biomarkern ist allerdings nicht ausgeschöpft. So treten in letzter Zeit vermehrt digitale Biomarker in den Vordergrund. Diese ermöglichen eine in vielen Fällen nicht invasive, kontinuierliche Erfassung objektiver Parameter, welche pathophysiologische Prozesse und Krankheitsverläufe nachbilden können. Der Vorteil digitaler Biomarker ist die simple, oft automatisiert erfolgende Messung. In der Folge ist eine mehrfache, möglicherweise sogar kontinuierliche Aufzeichnung der Parameter möglich. Longitudinale und kontextbezogene Informationen ermöglichen im Gegensatz zu einmalig gewonnenen (absoluten) Werten deutlich aussagekräftigere Schlussfolgerungen. Durch die höhere Datenmenge kann der Einfluss von Messfehlern verringert werden.

Sollte sich die Nachbilddauer als ein geeigneter digitaler Biomarker der Migräne herausstellen, ließe sich eine effizientere Therapie durchführen. Als Folge dieser effizienteren Behandlung könnte ein Medikamentenübergebrauch, welcher zu einer Chronifizierung der Migräne führen kann (Göbel & Heinze, 2011; Holle-Lee et al., 2017), häufiger und wirksamer verhindert werden. So kann eine exaktere Dosierung Nebenwirkungen durch Medikamente verringern. Direkte und indirekte Kosten der Migräne ließen sich durch eine effizientere Therapie senken. Hervorzuheben ist aber vor allem, dass sich die Lebensqualität der Migränepatienten signifikant verbessern würde, da eine optimale Behandlung der Migräne Beeinträchtigungen im Alltag minimieren könnte.

Daher sollte in zukünftigen Studien eine weitere Untersuchung der Nachbilddauer stattfinden, möglichst durch eine tägliche Messung. Dadurch kann der Einfluss von Messfehlern (Powell et al., 2015) verringert werden. Eine tägliche Bestimmung erlaubt eine fundierte Antwort auf die Frage nach der prognostischen Aussagekraft der Nachbilddauer.

## 8 Literaturverzeichnis

- Afridi, S. K., Kaube, H. & Goadsby, P. J. (2004). Glyceryl trinitrate triggers premonitory symptoms in migraineurs. *Pain*, 110(3), 675–680. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.05.007>
- Ahmed, I. (1999). Contingent negative variation in migraine: effect of beta blocker therapy. *Clinical EEG (Electroencephalography)*, 30(1), 21–23. <https://doi.org/10.1177/155005949903000109>
- Ailani, J., McAllister, P., Winner, P. K., Chakhava, G., Krog Josiassen, M., Lindsten, A. et al. (2022). Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial. *BMC Neurology*, 22(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02714-1>
- Albers, L., Ziebarth, S. & Kries, R. von. (2014). Potenziell vermeidbare Risikofaktoren für primäre Kopfschmerzen. Ein systematischer Review. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* [Modifiable risk factors for primary headache. A systematic review], 57(8), 952–960. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-1997-1>
- Ambrosini, A. & Schoenen, J. (2003). The electrophysiology of migraine. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 327–331. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073945.19076.1f>
- Arnglim, N., Hougaard, A., Ahmadi, K., Vestergaard, M. B., Schytz, H. W., Amin, F. M. et al. (2017). Heterogenous migraine aura symptoms correlate with visual cortex functional magnetic resonance imaging responses. *Annals of Neurology*, 82(6), 925–939. <https://doi.org/10.1002/ana.25096>
- Aurora, S. K. [S. K.], Cao, Y., Bowyer, S. M. & Welch, K. M. (1999). The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache: the Journal of Head and Face Pain*, 39(7), 469–476. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1999.3907469.x>
- Bellamy, J. L., Cady, R. K. & Durham, P. L. (2006). Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache: the Journal of Head and Face Pain*, 46(1), 24–33. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00294.x>
- Bender, S., Resch, F., Weisbrod, M. & Oelkers-Ax, R. (2004). Specific task anticipation versus unspecific orienting reaction during early contingent negative variation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1836–1845. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.03.023>
- Berlit, P. (Hrsg.). (2020). *Klinische Neurologie* (Springer Reference Medizin, 4. Auflage 2020). Berlin: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-44768-0>

- Beubler, E. (2020). *Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie. Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten* (7th ed. 2020).  
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-60346-8>
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Hrsg.). (2023). *DiGA-Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte*, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Zuletzt aufgerufen am 01.06.2023 Verfügbar unter:  
<https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis?category=%5B%2278%22%5D&type=%5B%5D>
- Bidot, S. & Biotti, D. (2016). « Migraine ophtalmique » ou migraine avec aura visuelle. *Journal francais d'ophtalmologie* [Migraine with visual aura], 39(6), 554–559.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.05.002>
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A. G. & Rockstroh, B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews*, 70(1), 1–41.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.1.1>
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. [Robert F.]. (2018). *Biologische Psychologie* (Springer-Lehrbuch, 7., überarbeitete und ergänzte Auflage). Berlin: Springer. Verfügbar unter: <http://www.springer.com/>
- Blanchard, E. B., Theobald, D. E., Williamson, D. A., Silver, B. V. & Brown, D. A. (1978). Temperature biofeedback in the treatment of migraine headaches: a controlled evaluation. *Archives of General Psychiatry*, 35(5), 581–588.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770290063006>
- Böcker, K. B., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J. & Brunia, C. H. (1990). Contingent Negative Variation in migraine. *Headache: the Journal of Head and Face Pain*, 30(9), 604–609. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1990.hed3009604.x>
- Bolay, H., Reuter, U., Dunn, A. K., Huang, Z., Boas, D. A. & Moskowitz, M. A. (2002). Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*, 8(2), 136–142. <https://doi.org/10.1038/nm0202-136>
- Bowyer, S. M., Aurora, K. S., Moran, J. E., Tepley, N. & Welch, K. M. (2001). Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Annals of Neurology*, 50(5), 582–587.  
<https://doi.org/10.1002/ana.1293>
- Breslau, N. & Davis, G. C. (1993). Migraine, physical health and psychiatric disorder: A prospective epidemiologic study in young adults. *Journal of Psychiatric Research*, 27(2), 211–221. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(93\)90009-q](https://doi.org/10.1016/0022-3956(93)90009-q)
- Brighina, F., Palermo, A. & Fierro, B. (2009). Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 10(2), 77–84. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0095-x>
- Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R. et al. (2010). Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of Neurology*, 68(1), 81–91. <https://doi.org/10.1002/ana.21994>
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. J. & Bajwa, Z. H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of Neurology*, 47(5), 614–624.
- Buse, D. C. [D. C.], Manack, A., Serrano, D. [D.], Turkel, C. & Lipton, R. B. [R. B.]. (2010). Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and

- episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81(4), 428–432. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492>
- Coppola, G., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Parisi, V., Schoenen, J. & Pierelli, F. (2016). Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 36(12), 1103–1111. <https://doi.org/10.1177/0333102415620908>
- Coppola, G., Parisi, V., Di Renzo, A. & Pierelli, F. (2020). Cortical pain processing in migraine. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 127(4), 551–566. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02089-7>
- Coppola, G., Pierelli, F. & Schoenen, J. (2009). Habituation and migraine. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.07.006>
- Cutrer, F. M. [F. Michael] & Huerter, K. (2007). Migraine aura. *The Neurologist*, 13(3), 118–125. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000252943.82792.38>
- Darabaneanu, S. [S.], Kropp, P., Niederberger, U. [U.], Strenge, H. & Gerber, W. D. (2008). Effects of pregnancy on slow cortical potentials in migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 28(10), 1053–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01653.x>
- Demartini, C., Greco, R., Zanaboni, A. M., Sances, G., Icco, R. de, Borsook, D. et al. (2019). Nitroglycerin as a comparative experimental model of migraine pain: From animal to human and back. *Progress in Neurobiology*, 177, 15–32. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.02.002>
- Desroches, M., Faugeras, O., Krupa, M. & Mantegazza, M. (2019). Modeling cortical spreading depression induced by the hyperactivity of interneurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 47(2-3), 125–140. <https://doi.org/10.1007/s10827-019-00730-8>
- Detke, H. C., Goadsby, P. J., Wang, S., Friedman, D. I., Selzler, K. J. & Aurora, S. K. [Sheena K.]. (2018). Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*, 91(24), e2211-e2221. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006640>
- Diener, Förderreuther & Kropp et al. (2022). *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie, 2022*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, DGN und DMKG. Verfügbar unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)
- Diener, C. (Hrsg.). (2003). *Kopfschmerzen* (1. Auflage). s.l.: THIEME. <https://doi.org/10.1055/b-002-33680>
- Diener, C., Gerloff, C. & Dieterich, M. (Hrsg.). (2017). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* (7., erweiterte und überarbeitete Auflage): KOHLHAMMER Verlag. Verfügbar unter: [http://www.kohlhammer.de/wms/instances/KOB/appDE/nav\\_product.php?product=978-3-17-031612-6](http://www.kohlhammer.de/wms/instances/KOB/appDE/nav_product.php?product=978-3-17-031612-6)
- Diener, C., Kaube, H. & Limmroth, V. [V.]. (2000). Migräne. Klinik, Diagnostik, medikamentöse Therapie. *Der Internist [Migraine: clinical aspects, diagnosis and pharmacotherapy]*, 41(4), 390–398. <https://doi.org/10.1007/s001080050525>
- Diener, C., Kuehner, C., Brusniak, W., Struve, M. & Flor, H. (2009). Effects of stressor controllability on psychophysiological, cognitive and behavioural

- responses in patients with major depression and dysthymia. *Psychological Medicine*, 39(1), 77–86. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003437>
- Diener, C., Pfaffenrath, V., Pageler, L., Peil, H. & Aicher, B. (2005). The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalgia: an International Journal of Headache*, 25(10), 776–787. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00948.x>
- Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58 Suppl 1, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
- Dong, B., Holm, L. & Bao, M. (2017). Cortical mechanisms for afterimage formation: evidence from interocular grouping. *Scientific Reports*, 7, 41101. <https://doi.org/10.1038/srep41101>
- Drescher, J., Wogenstein, F., Gaul, C. [Charly], Kropp, P., Reinel, D., Siebenhaar, Y. et al. (2019). Distribution of migraine attacks over the days of the week: Preliminary results from a web-based questionnaire. *Acta Neurologica Scandinavica*, 139(4), 340–345. <https://doi.org/10.1111/ane.13065>
- Dresler, T. [Thomas], Meyer, B. [Bianca] & Kropp, P. (2017). Nicht-medikamentöse Therapie der Migräne. *MMW Fortschritte der Medizin* [Non-pharmacological migraine treatment - A practice-oriented summary], 159(10), 59–63. <https://doi.org/10.1007/s15006-017-9709-z>
- Ebersberger, A. (2002). Pathophysiologie der Migräne Erklärungsmodelle zur Entstehung von Migränekopfschmerz. *Der Anaesthetist* [Pathophysiology of migraine: models to explain the generation of migraine headache], 51(8), 661–667. <https://doi.org/10.1007/s00101-002-0342-5>
- Ebersberger, A., Averbek, B., Messlinger, K. & Reeh, P. (1999). Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience*, 89(3), 901–907. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00366-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00366-2)
- Ebner, A. & Deuschl, G. (Hrsg.). (op. 2011). *EEG. 190 Abbildungen [und] 8 Tabellen* (Referenz-Reihe Neurologie: Methoden, 2., aktualisierte und erw. Aufl.). Stuttgart: THIEME. <https://doi.org/10.1055/b-002-37738>
- Edvinsson, L. [Lars]. (2017). The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*, 57 Suppl 2, 47–55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>
- Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N. et al. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Fozard, J. R. & Kalkman, H. O. (1994). 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 350(3), 225–229. <https://doi.org/10.1007/BF00175026>
- French, D. J., Holroyd, K. A., Pinell, C., Malinoski, P. T., O'Donnell, F. & Hill, K. R. (2000). Perceived self-efficacy and headache-related disability. *Headache*, 40(8), 647–656. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.040008647.x>

- Fritsche, G., Kröner-Herwig, B. [B.], Kropp, P., Niederberger, U. [U.] & Haag, G. (2013). Psychologische Therapie der Migräne: Systematische Übersicht. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Psychological therapy of migraine: systematic review], 27(3), 263–274. <https://doi.org/10.1007/s00482-013-1319-9>
- Gaillard, A. W. (1977). The late CNV wave: preparation versus expectancy. *Psychophysiology*, 14(6), 563–568. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1977.tb01200.x>
- Géraud, G., Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P. & Chollet, F. (2005). Tomographie par émission de positons dans la migraine. *Revue neurologique* [Positron emission tomographic studies of migraine], 161(6-7), 666–670. [https://doi.org/10.1016/s0035-3787\(05\)85111-2](https://doi.org/10.1016/s0035-3787(05)85111-2)
- Gerber, W. D. & Kropp, P. (1993). Migräne als Reizverarbeitungsstörung?: Empirische Untersuchungen zur Contingenten Negativen Variation bei Migränepatienten. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Migraine: a disorder of sensory stimulus modulation? Empirical studies based on contingent negative variation], 7(4), 280–286. <https://doi.org/10.1007/BF02529864>
- Gersztenkorn, D. & Lee, A. G. (2015). Palinopsia revamped: a systematic review of the literature. *Survey of Ophthalmology*, 60(1), 1–35. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.06.003>
- Gerth, D. & Thiele, B. (1987). Biologische Artefakte im EEG von Neurosepatienten [Biologic artefacts in the EEG of neurotic patients]. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*, 18(3), 127–130.
- Goadsby, P. J. & Edvinsson, L. [L.]. (1993). The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Annals of Neurology*, 33(1), 48–56. <https://doi.org/10.1002/ana.410330109>
- Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C. & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*, 97(2), 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
- Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F. et al. (2017). A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England Journal of Medicine*, 377(22), 2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
- Göbel, H. (2012). *Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik, Therapie* (Springer Medizin, 3., bearbeitete und aktualisierte Aufl.). Berlin: Springer. Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1615238>
- Göbel, H., Frank, B., Heinze, A., Zimmermann, W., Göbel, C., Göbel, A. et al. (2019). Gesundheitsverhalten von Migräne- und Kopfschmerzpatienten bei digitaler Therapiebegleitung mit der Migräne-App. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Healthcare behavior of migraine and headache patients when treatment is accompanied by the digital migraine app], 33(2), 147–155. <https://doi.org/10.1007/s00482-018-0355-x>

- Göbel, H. & Heinze, A. (2011). Chronische Migräne und Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch. Evolution und Revision der Klassifikation. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Chronic migraine and headache by medication overuse. Evolution and revision of classification], 25(5), 493–500.  
<https://doi.org/10.1007/s00482-011-1085-5>
- Granziera, C., DaSilva, A. F. M., Snyder, J., Tuch, D. S. & Hadjikhani, N. [Nouchine]. (2006). Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Medicine*, 3(10), e402.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030402>
- Grazzi, L., Andrasik, F. [Frank], D'Amico, D., Leone, M., Usai, S., Kass, S. J. et al. (2002). Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache*, 42(6), 483–490.  
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02123.x>
- Gross, E. C., Lisicki, M., Fischer, D., Sándor, P. S. & Schoenen, J. (2019). The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment. *Nature Reviews. Neurology*, 15(11), 627–643. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0255-4>
- Hacke, W. & Poeck, K. (Hrsg.). (2016). *Neurologie* (Springer-Lehrbuch, 14., überarbeitete Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hadjikhani, N. [N.], Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B. et al. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(8), 4687–4692. <https://doi.org/10.1073/pnas.071582498>
- Hamann, T., Kamm, K., Kropp, P., Rimmele, F. & Jürgens, T. P. [Tim Patrick]. (2020). Migräneprophylaxe – alles nur noch Antikörper? Medikamentöse und nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe in Zeiten der CGRP-Antikörper. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Migraine prophylaxis-all just antibodies? Medical and nonmedical migraine preventive treatment in times of CGRP antibodies], 34(6), 476–485. <https://doi.org/10.1007/s00482-020-00500-x>
- Herold, G. (2020). *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold, Gerd.
- Hinterberger, T., Veit, R., Wilhelm, B., Weiskopf, N., Vatine, J.-J. & Birbaumer, N. (2005). Neuronal mechanisms underlying control of a brain-computer interface. *The European Journal of Neuroscience*, 21(11), 3169–3181.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04092.x>
- Holle-Lee, D., Nägel, S. & Gaul, C. [C.]. (2017). Therapie der Migräne. *Der Nervenarzt* [Therapy of migranes], 88(8), 929–941.  
<https://doi.org/10.1007/s00115-017-0338-7>
- Holzhammer, J. & Wöber, C. (2006). Alimentäre Triggerfaktoren bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Alimentary trigger factors that provoke migraine and tension-type headache], 20(2), 151–159.  
<https://doi.org/10.1007/s00482-005-0390-2>
- Houts, C. R., Wirth, R. J., McGinley, J. S., Gwaltney, C., Kassel, E., Snapinn, S. et al. (2020). Content Validity of HIT-6 as a Measure of Headache Impact in People With Migraine: A Narrative Review. *Headache*, 60(1), 28–39.  
<https://doi.org/10.1111/head.13701>

- IHS. (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371–375.
- Jasper, H. H. & Carmichael, L. (1935). ELECTRICAL POTENTIALS FROM THE INTACT HUMAN BRAIN. *Science (New York, N.Y.)*, 81(2089), 51–53. <https://doi.org/10.1126/science.81.2089.51>
- Kalita, J., Uniyal, R. & Bhoi, S. K. (2016). Is palinopsia in migraineurs an enhanced physiological phenomenon? *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 36(13), 1248–1256. <https://doi.org/10.1177/0333102415625610>
- Katsarava, Z. [Z.] & Fritsche, G. (2004). Der gordische Knoten: medikamenteninduzierte Kopfschmerzen. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Gordian knot: medication overuse headache], 18(5), 421–423. <https://doi.org/10.1007/s00482-004-0355-x>
- Keller, A. [Armin], Meyer, B. [Bianca], Wöhlbier, H.-G. [Hans-Georg], Overath, C. H. & Kropp, P. (2016). Migraine and Meditation: Characteristics of Cortical Activity and Stress Coping in Migraine Patients, Meditators and Healthy Controls-An Exploratory Cross-Sectional Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(3), 307–313. <https://doi.org/10.1007/s10484-016-9334-0>
- Kelman, L. (2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 27(5), 394–402. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
- Kissoon, N. R. & Cutrer, F. M. [Fred Michael]. (2017). Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine. *Headache*, 57(7), 1179–1194. <https://doi.org/10.1111/head.13101>
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H. & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 3–6.
- Klorman, R. & Bentsen, E. (1975). Effects of warning-signal duration on the early and late components of the contingent negative variation. *Biological Psychology*, 3(4), 263–275. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(75\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0301-0511(75)90025-3)
- Knott, J. R. & Irwin, D. A. (1973). Anxiety, stress, and the contingent negative variation. *Archives of General Psychiatry*, 29(4), 538–541. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.04200040080013>
- Kretz, F.-J., Schäffer, J. & Terboven, T. (2016). *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* (Springer-Lehrbuch, 6. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-44771-0>
- Kröner-Herwig, B. [Birgit], Frettlöh, J., Klinger, R. & Nilges, P. (2017). *Schmerzpsychotherapie. Grundlagen; Diagnostik; Krankheitsbilder; Behandlung* (1. Aufl.). s.l.: Springer-Verlag. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/lib/tubraunschweig/docDetail.action?docID=11279829>
- Kropp, P., Brecht, I.-B., Niederberger, U. [Uwe], Kowalski, J., Schröder, D., Thome, J. et al. (2012). Time-dependent post-imperative negative variation indicates

- adaptation and problem solving in migraine patients. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 119(10), 1213–1221.  
<https://doi.org/10.1007/s00702-012-0843-6>
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (1995). Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 15(2), 123-8; discussion 78-9. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.015002123.x>
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience Letters*, 257(2), 73–76.  
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00811-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00811-8)
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (2005). Slow cortical potentials in migraine. Predictive value and possible novel therapeutic strategies to prevent an attack. *Functional Neurology*, 20(4), 193–197.
- Kropp, P., Göbel, H., Dworschak, M. & Heinze, A. (1996). Elektrophysiologische Untersuchungen bei Kopfschmerzen: Die "contingent negative variation" (CNV). *Schmerz (Berlin, Germany)* [Electrophysiological studies on headache: the contingent negative variation], 10(3), 130–134.  
<https://doi.org/10.1007/s004829600040>
- Kropp, P., Klinger, R. & Dresler, T. [Thomas]. (2015). Schmerztagebuch, Wochenende, Schokolade und Rotwein. Die Erwartungshaltung--Migräneauslöser Nummer 1? *MMW Fortschritte der Medizin* [Headaches diary, weekends, chocolate and red wine: are expectations the leading migraine trigger?], 157(2), 62–64. <https://doi.org/10.1007/s15006-015-2651-z>
- Kropp, P., Linstedt, U. & Gerber, W. D. (2005). Migräne. Die Dauer der Erkrankung beeinflusst Amplitude und Habituation ereigniskorrelierter Potenziale. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Duration of migraine disease correlates with amplitude and habituation of event-related potentials], 19(6), 489-92, 494-6.  
<https://doi.org/10.1007/s00482-005-0386-y>
- Kropp, P., Meyer, B. [B.], Dresler, T. [T.], Fritsche, G., Gaul, C. [C.], Niederberger, U. [U.] et al. (2017). Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne: Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Relaxation techniques and behavioural therapy for the treatment of migraine: Guidelines from the German Migraine and Headache Society], 31(5), 433–447. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0214-1>
- Kropp, P. & Niederberger, U. [U.]. (2010). Biofeedback bei Kopfschmerzen. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Biofeedback for headaches], 24(3), 279-88; quiz 89.  
<https://doi.org/10.1007/s00482-010-0892-4>
- Kropp, P., Siniatchkin, M. & Gerber, W. D. (2002). On the pathophysiology of migraine--links for "empirically based treatment" with neurofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(3), 203–213.  
<https://doi.org/10.1023/a:1016251912324>
- Kropp, P., Siniatchkin, M., Stephani, U. [Ulrich] & Gerber, W. D. (1999). Migraine – evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neuroscience Letters*, 276(3), 181–184. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00822-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00822-8)

- Kropp, P., Wallasch, T.-M., Müller, B. [Britta], Meyer, B. [Bianca], Darabaneanu, S. [Stephanie], Bosse, C. et al. (2015). Disease duration of episodic migraine correlates with modified amplitudes and habituation of contingent negative variation. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 122(6), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1345-5>
- Kunkler, P. E. & Kraig, R. P. [Richard P.]. (2003). Hippocampal spreading depression bilaterally activates the caudal trigeminal nucleus in rodents. *Hippocampus*, 13(7), 835–844. <https://doi.org/10.1002/hipo.10139>
- Kurosawa, M., Messlinger, K., Pawlak, M. & Schmidt, R. F. [R. F.]. (1995). Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali: mediation by calcitonin gene-related peptide. *British Journal of Pharmacology*, 114(7), 1397–1402. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb13361.x>
- Lauritzen, M. (1994). Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain: a Journal of Neurology*, 117 (Pt 1), 199–210. <https://doi.org/10.1093/brain/117.1.199>
- Leao, A. A. P. (1944). SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. *Journal of neurophysiology*, 7(6), 359–390. <https://doi.org/10.1152/jn.1944.7.6.359>
- Lelleck, V. V., Schulz, F., Witt, O., Kühn, G., Klein, D., Gendolla, A. et al. (2022). A Digital Therapeutic Allowing a Personalized Low-Glycemic Nutrition for the Prophylaxis of Migraine: Real World Data from Two Prospective Studies. *Nutrients*, 14(14). <https://doi.org/10.3390/nu14142927>
- Leonardi, M., Steiner, T. J. [Timothy J.], Scher, A. T. & Lipton, R. B. [Richard B.]. (2005). The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *The Journal of Headache and Pain*, 6(6), 429–440. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0252-4>
- Limmroth, V. [Volker], Katsarava, Z. [Zaza], Liedert, B., Guehring, H., Schmitz, K., Diener, C. et al. (2001). An in vivo rat model to study calcitonin gene related peptide release following activation of the trigeminal vascular system. *Pain*, 92(1), 101–106. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00475-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00475-9)
- Lionetto, L., Curto, M., Cisale, G. Y., Capi, M., Cipolla, F., Guglielmetti, M. et al. (2019). Fremanezumab for the preventive treatment of migraine in adults. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(8), 741–748. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1635452>
- Lipton, R. B. [Richard B.], Fanning, K. M., Serrano, D. [Daniel], Reed, M. L., Cady, R. & Buse, D. C. [Dawn C.]. (2015). Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*, 84(7), 688–695. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001256>
- Lisicki, M., Ruiz-Romagnoli, E., D'Ostilio, K., Piedrabuena, R., Giobellina, R., Schoenen, J. et al. (2017). Familial history of migraine influences habituation of visual evoked potentials. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 37(11), 1082–1087. <https://doi.org/10.1177/0333102416673207>
- Longmore, J., Shaw, D., Smith, D., Hopkins, R., McAllister, G., Pickard, J. D. et al. (1997). Differential distribution of 5HT1D- and 5HT1B-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new

- antimigraine drugs. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 17(8), 833–842. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1708833.x>
- Luciani, R., Carter, D., Mannix, L., Hemphill, M., Diamond, M. & Cady, R. [R.]. (2000). Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 20(2), 122–126. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00030.x>
- Luedtke, K., Schulte, L. H. & May, A. (2019). Visual processing in migraineurs depends on the migraine cycle. *Annals of Neurology*, 85(2), 280–283. <https://doi.org/10.1002/ana.25398>
- Martin, P. R., Reece, J. & Forsyth, M. (2006). Noise as a trigger for headaches: relationship between exposure and sensitivity. *Headache*, 46(6), 962–972. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00468.x>
- Mathew, P. G. & Klein, B. C. (2019). Getting to the Heart of the Matter: Migraine, Triptans, DHE, Ditans, CGRP Antibodies, First/Second-Generation Gepants, and Cardiovascular Risk. *Headache*, 59(8), 1421–1426. <https://doi.org/10.1111/head.13601>
- Messlinger, K., Fischer, M. J. M. & Lennerz, J. K. (2011). Neuropeptidwirkungen im trigeminalen System: Pathophysiologie und klinische Bedeutung bei der Migräne. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Neuropeptide effects on the trigeminal system: pathophysiology and clinical significance for migraine], 25(4), 393-8, 400-1. <https://doi.org/10.1007/s00482-011-1069-5>
- Meßlinger, K. & Hanesch, U. (1995). Calcitonin gene-related peptide immunoreactive Nervenfasern in der Dura mater encephali der Ratte: Experimente zur neurogenen Entzündung der Hirnhäute. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibres in the dura mater encephali of the rat: experiments related to the neurogenic inflammation of meningeal structures], 9(1), 20–28. <https://doi.org/10.1007/BF02530381>
- Meyer, B. [B.], Keller, A. [A.], Müller, B. [B.], Wöhlbier, H.-G. [H-G] & Kropp, P. (2018). Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson bei der Migräneprophylaxe: Klinische Effektivität und Wirkmechanismen. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Progressive muscle relaxation according to Jacobson for migraine prophylaxis: Clinical effectiveness and mode of action], 32(4), 250–258. <https://doi.org/10.1007/s00482-018-0305-7>
- Moskowitz, M. A. (2007). Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. *Functional Neurology*, 22(3), 133–136.
- Moskowitz, M. A., Nozaki, K. & Kraig, R. P. [R. P.]. (1993). Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 13(3), 1167–1177.
- Mungoven, T. J., Henderson, L. A. & Meylakh, N. (2021). Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Frontiers in Pain Research (Lausanne, Switzerland)*, 2, 705276. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.705276>

- Nguyen, B. N., McKendrick, A. M. & Vingrys, A. J. (2012). Simultaneous retinal and cortical visually evoked electrophysiological responses in between migraine attacks. *Cephalgia: an International Journal of Headache*, 32(12), 896–907. <https://doi.org/10.1177/0333102412453953>
- Niederberger, U. [U.] & Kropp, P. (2004). Die nichtmedikamentöse Behandlung der Migräne. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Non pharmacological treatment of migraine], 18(5), 415–420. <https://doi.org/10.1007/s00482-004-0358-7>
- Nobis, H.-G., Rolke, R. & Graf-Baumann, T. (2020). *Schmerz - eine Herausforderung. Ein Ratgeber für Betroffene und Angehörige* (3., vollst. akt. u. erw. Auflage 2020). Berlin: Springer Berlin; Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-60401-4>
- Nosedá, R. & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 154, S44-S53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
- Peroutka, S. J. (1997). Dopamine and migraine. *Neurology*, 49(3), 650–656. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.3.650>
- Powell, G., Sumner, P. & Bompas, A. (2015). The effect of eye movements and blinks on afterimage appearance and duration. *Journal of Vision*, 15(3). <https://doi.org/10.1167/15.3.20>
- Rasmussen, B. K. (1995). Epidemiology of headache. *Cephalgia: an International Journal of Headache*, 15(1), 45–68. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1501045.x>
- Ren, C., Liu, J., Zhou, J., Liang, H., Wang, Y., Sun, Y. et al. (2018). Low levels of serum serotonin and amino acids identified in migraine patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496(2), 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.203>
- Robblee, J. & VanderPluym, J. (2019). Fremanezumab in the treatment of migraines: evidence to date. *Journal of Pain Research*, 12, 2589–2595. <https://doi.org/10.2147/JPR.S166427>
- Rockstroh, B., Elbert, T., Lutzenberger, W. & Birbaumer, N. (1979). Slow cortical potentials under conditions of uncontrollability. *Psychophysiology*, 16(4), 374–380. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1979.tb01481.x>
- Rohrbaugh, J. W., Syndulko, K. & Lindsley, D. B. (1976). Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science (New York, N.Y.)*, 191(4231), 1055–1057. <https://doi.org/10.1126/science.1251217>
- Rösler, F., Heil, M. & Röder, B. (1997). Slow negative brain potentials as reflections of specific modular resources of cognition. *Biological Psychology*, 45(1-3), 109–141. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(96\)05225-8](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(96)05225-8)
- Sánchez-del-Río, M. & Reuter, U. (2004). Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Current Opinion in Neurology*, 17(3), 289–293. <https://doi.org/10.1097/00019052-200406000-00009>
- Sauro, K. M., Rose, M. S., Becker, W. J., Christie, S. N., Giammarco, R., Mackie, G. F. et al. (2010). HIT-6 and MIDAS as measures of headache disability in a headache referral population. *Headache*, 50(3), 383–395. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01544.x>

- Schaaf, C. P. & Zschocke, J. (2018). *Basiswissen Humangenetik* (Springer-Lehrbuch, 3., überarbeitete und erweiterte Auflage). Berlin, Germany: Springer. Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflucht-1601624>
- Schmidt, R. F. [Robert F.], Heckmann, M., Lang, F. & Schmidh, R. F. (2011). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-01651-6>
- Schmuck, K., Ullmer, C., Kalkman, H. O., Probst, A. & Lubbert, H. (1996). Activation of meningeal 5-HT<sub>2B</sub> receptors: an early step in the generation of migraine headache? *The European Journal of Neuroscience*, 8(5), 959–967. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01583.x>
- Schoenen, J. (2006). Neurophysiological features of the migrainous brain. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 27 Suppl 2, S77-81. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0575-1>
- Schoenen, J., Ambrosini, A., Sándor, P. S. & Maertens de Noordhout, A. [Alain]. (2003). Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(6), 955–972. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00024-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00024-5)
- Schoenen, J., Maertens de Noordhout, A. [A.], Timsit-Berthier, M. & Timsit, M. (1986). Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalgia: an International Journal of Headache*, 6(4), 229–233. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1986.0604229.x>
- Schoenen, J. & Timsit-Berthier, M. (1993). Contingent negative variation: methods and potential interest in headache. *Cephalgia: an International Journal of Headache*, 13(1), 28–32. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1301028.x>
- Scholtz, K. & Warnke, K. (2020, 20. Oktober). Dann bin ich wohl ein Totalschaden. Ein Mailwechsel über Schmerzen, Scham und flüchtige Momente der Freude. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*. Verfügbar unter: <https://www.faz.net/aktuell/stil/leib-seele/wie-die-volkskrankheit-migraene-das-leben-beeinflusst-und-was-zu-tun-ist-17004819.html#void>
- Schürks, M. (2009). Was ist Migräne? *Der Nervenarzt* [What is migraine?], 80(10), 1154, 1156-9. <https://doi.org/10.1007/s00115-009-2704-6>
- Schürks, M. & Diener, C. (2008). Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Schmerz (Berlin, Germany)* [Pathophysiology of migraine and clinical implications], 22(5), 523-6, 528-30. <https://doi.org/10.1007/s00482-008-0693-1>
- Shepherd, A. J. (2001). Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation? *Brain: a Journal of Neurology*, 124(Pt 11), 2310–2318. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2310>
- Shepherd, A. J. (2006). Local and global motion after-effects are both enhanced in migraine, and the underlying mechanisms differ across cortical areas. *Brain: a Journal of Neurology*, 129(Pt 7), 1833–1843. <https://doi.org/10.1093/brain/awl124>
- Shepherd, A. J. & Siniatchkin, M. (2009). Visual pattern adaptation in subjects with photoparoxysmal EEG response: evidence for increased visual cortical excitability.

- Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(3), 1470–1476.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.07-1462>
- Shin, H. E., Park, J. W., Kim, Y. in & Lee, K. S. (2008). Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 4(4), 158–163.  
<https://doi.org/10.3988/jcn.2008.4.4.158>
- Silva, R. N. de. (2001). A diagnostic sign in migraine? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94(6), 286–287. <https://doi.org/10.1177/014107680109400608>
- Siniatchkin, M., Andrasik, F. [F.], Kropp, P., Niederberger, U. [U.], Strenge, H., Averkina, N. et al. (2007). Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 27(9), 1024–1032. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01377.x>
- Siniatchkin, M. & Gerber, W. D. (2002). Die Rolle der Familie in der Entstehung neurophysiologischer Auffälligkeiten bei Kindern mit Migräne [Role of family in development of neurophysiological manifestations in children with migraine]. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*, 51(3), 194–208.
- Siniatchkin, M., Kirsch, E., Kropp, P., Stephani, U. [U.] & Gerber, W. D. (2000). Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 20(10), 881–892. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00132.x>
- Smith, J. M., Bradley, D. P., James, M. F. & Huang, C. L.-H. (2006). Physiological studies of cortical spreading depression. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 81(4), 457–481.  
<https://doi.org/10.1017/S1464793106007081>
- Steiner, T. J. [T. J.], Stovner, L. J. [L. J.] & Birbeck, G. L. (2013). Migraine: the seventh disabler. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, 33(5), 289–290. <https://doi.org/10.1177/0333102412473843>
- Tommaso, M. de, Guido, M., Sardaro, M., Serpino, C., Vecchio, E., Stefano, G. de et al. (2008). Effects of topiramate and levetiracetam vs placebo on habituation of contingent negative variation in migraine patients. *Neuroscience Letters*, 442(2), 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.076>
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J. S., Clare, S., Smith, S., Menon, R. S. et al. (2002). Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(7), 2748–2752.
- Viana, M. & Afridi, S. (2018). Migraine with prolonged aura: phenotype and treatment. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391(1), 1–7.  
<https://doi.org/10.1007/s00210-017-1438-4>
- Volans, G. N. (1975). The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2(1), 57–63.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1975.tb00472.x>
- Walter, W., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C. & Winter, A. L. (1964). Contingent Negative Variation: An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203, 380–384.  
<https://doi.org/10.1038/203380a0>

- Wang, W., Timsit-Berthier, M. & Schoenen, J. (1996). Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*, *46*(5), 1404–1409. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.5.1404>
- Welch, K. M., Levine, S. R., D'Andrea, G., Schultz, L. R. & Helpner, J. A. (1989). Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy. *Neurology*, *39*(4), 538–541. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.4.538>
- Welch, K. M. & Ramadan, N. M. (1995). Mitochondria, magnesium and migraine. *Journal of the Neurological Sciences*, *134*(1-2), 9–14. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(95\)00196-1](https://doi.org/10.1016/0022-510X(95)00196-1)
- Williamson, D. J., Hargreaves, R. J., Hill, R. G. & Shephard, S. L. (1997). Intravital microscope studies on the effects of neurokinin agonists and calcitonin gene-related peptide on dural vessel diameter in the anaesthetized rat. *Cephalalgia: an International Journal of Headache*, *17*(4), 518–524. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1704518.x>
- Yamamura, H., Malick, A., Chamberlin, N. L. & Burstein, R. (1999). Cardiovascular and neuronal responses to head stimulation reflect central sensitization and cutaneous allodynia in a rat model of migraine. *Journal of Neurophysiology*, *81*(2), 479–493. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.2.479>
- Zhang, X., Levy, D., Nosedà, R., Kainz, V., Jakubowski, M. & Burstein, R. (2010). Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(26), 8807–8814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0511-10.2010>
- Zschocke, S. & Hansen, H.-C. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie* (Springer Medizin, 3., aktualisierte und erw. Aufl.). Heidelberg, New York: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-19943-1>

## 9 Anhang

### A. Protokoll zur CNV-Untersuchung

#### CNV-Messung

##### Vorbereitungen:

- 1) Steckerleiste anschalten
- 2) PCs hochfahren
- 3) Schauen ob alle PCs richtig am Ladekabel stecken!
- 4) Elektrodengel, Tupfer, Desinfektion, Wattestäbchen, Handtücher, evtl. Spritzen aufs Fensterbrett legen
- 5) Fußkissen hinlegen
- 6) Stecker vom EEG-Gerät umstecken (von Laden=vorne, Doppelkabel auf PC=hinten)
- 7) Ruhige Atmosphäre schaffen

##### Durchführung:

##### A: Elektroden kleben:

- 1) Füße auf Kissen ablegen lassen
- 2) Hautstellen desinfizieren (Tupfer + Desinfektion)
- 3) Elefixpaste auf Elektrode schaufeln
- 4) Cz – 18 → Ausmessung Nasion-Inion durch 2 teilen + Ohr-Ohr:2  
EOG – 30  
linkes Mastoid – REF  
rechtes Mastoid – GND  
Fp 1 (linke Stirn) – 1  
Fp 2 (rechte Stirn) – 2
- 5) Elektroden an richtige Stelle im EEG-Gerät stecken

## Anhang

### B: Computer:

- 1) ← Linker PC = Aufzeichnung EEG
- 2) ← Programm „Brain Vision Recorder“ öffnen
- 3) ← Auf Auge links oben klicken → Ableitungen betrachten
- 4) ← Neben Auge auf 0 = Impedance-check klicken
- 5) ← Rechts bei Farbskala bei Range: 0-10  $\Omega$  einstellen
- 6) ← Elektroden checken: grüner bis gelber Bereich ist ok, ansonsten Elektroden korrigieren
- 7) → Rechter PC = Präsentation der Reize
- 8) → Anmelden
- 9) → Programm öffnen
- 10) → Patienten-ID eingeben (Abgleich mich Excel-Tabelle)
- 11) → noch NICHT ok drücken!
- 12) ← Auf Auge klicken, Play Taste, Speichern unter (Dateiname eingeben) VOR Speichern:
  - a. Fenster schließen und gleiche Bedingungen schaffen
  - b. Licht
  - c. „Bitte nicht stören“-Schild an der Tür aufhängen
  - d. Punkt an die Wand kleben, welchen der Proband mit den Augen fixiert
  - e. Tastatur in die Hand geben (Enter-Knopf)
  - f. Messung erklären:
    - i. 7-minütige Untersuchung
    - ii. Links, rechts, oben, unten schauen vermeiden
    - iii. Muskeln entspannen, Arme und Beine entspannt ablegen
    - iv. Blinzeln vermeiden
    - v. Erklären der Reize (3 Töne: tief, mittel, hoch)
    - vi. Die Töne erklingen in willkürlicher Reihenfolge
    - vii. Der mittlere Ton kündigt den hohen Ton an
    - viii. Sobald hoher Ton erklingt so schnell wie möglich die Taste drücken
    - ix. Beim tiefen Ton ist nichts zu tun
    - x. Blinzeln: nach dem tiefen Ton und nach kurzem Abwarten nach dem hohen Ton sind die besten Momente
    - xi. Noch Fragen?
    - xii. Erneut alles entspannen
    - xiii. Wir werden während der Aufnahme nicht sprechen, komplette Konzentration auf die Messung richten
    - xiv. → Demo abspielen
- 13) ← Auf Speichern klicken, dadurch beginnt die Aufnahme
- 14) → Tonaufnahme abspielen
- 15) Aufnahme laufen lassen bis Ende
- 16) ← „stop recording“ klicken (rechts oben), „S“ daneben drücken

## B. Protokoll zur Untersuchung der Nachbilddauer

### Protokoll zur Nachbild-Untersuchung

**Setting:** ruhiger Raum, Proband sitzt auf dem Untersuchungsstuhl

**Abstand Auge – Tablet: ca. 60 cm**

**Tablet-Bildschirmgröße: 16 Zoll**

Fragen an den Probanden:

- Subjektive Müdigkeit
- Kopfschmerzen (Migräne-Fragebögen)
- ausreichende/unzureichende Sehschärfe (anhand des visuellen Stimulus erfragen)

1. Tablet einschalten, App starten

2. Proband die Messung erklären:

- Bild für 30 Sekunden zu sehen
- Kreuz in der Mitte fixieren
- Nach Verschwinden des Bildes -> Wahrnehmen eines Nachbildes („Wie wenn man in die Sonne blickt“ – „Sie nehmen die Konturen des Kreises weiterhin wahr“)
- Bei Verblässen des Nachbildes Bescheid sagen
- 1x Blinzeln (für ca. eine Sekunde)
- Es wird wieder ein Nachbild wahrgenommen
- Bei erneutem Verblässen des Nachbildes Bescheid sagen

3. Messung beginnen

- Während der Messung **regelmäßig fragen, ob Nachbild noch zu sehen ist**
- Durchführung für ein Nachbild auf einen schwarzen Reiz und einen roten Reiz
- Frage nach subjektiv empfundener Müdigkeit
- Werte notieren (werden nicht in der App gespeichert)

## C. Fragebogen zu krankheitsbezogenen Merkmalen zum Untersuchungstermin 1

|  |  |                         |
|--|--|-------------------------|
|  <p>Universität<br/>Rostock</p> |  <p>Universitätsmedizin<br/>Rostock</p> | Fragebogen-Nr.: 1234567 |
|--|--|-------------------------|

Patienten-ID:

### Kopfschmerz-Fragebogen

---

**ABSCHNITT 1 – ALLGEMEINE ANGABEN ZUR PERSON**

*Bitte zutreffende Optionen ankreuzen*

**1) Geschlecht**

weiblich     männlich

**2) Geburtsdatum:**

**3) Bitte kreuzen Sie an: Was ist Ihr höchster erreichter Schulabschluss?**

kein Abschluss

Grund- Primärabschluss

Sonderschulabschluss

Volksschulabschluss

Realschulabschluss

Polytechnische Oberschule

Fachabitur

Abitur

Hochschulabschluss

Universitätsabschluss

anderer Schulabschluss

**4) Derzeitige berufliche Tätigkeit:**

**5) Was beschreibt Ihren aktuellen Familienstand am besten?**

verheiratet/in fester Partnerschaft lebend

ledig

geschieden/getrennt lebend

verwitwet

Sonstiges:

**6) Wie viel Kinder haben Sie?**

Seite 1 von 4

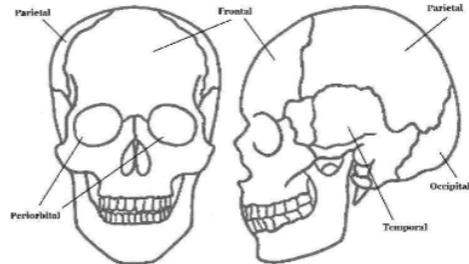
**ABSCHNITT 2 – FRAGEBOGEN ZUR MIGRÄNE**

---

- 7) Wurde Migräne bei Ihnen bereits diagnostiziert? Wann?
- 8) Vor wie vielen Tagen oder Stunden vor der CNV-Messung hatten Sie Ihren letzten Migräne-Anfall?
- 9) Welche Medikamente nehmen Sie bei einem akuten Migräneanfall ein?
- 10) Welche Medikamente nehmen Sie sonst regelmäßig ein?
- 10) Wenden Sie auch nicht-medikamentöse Maßnahmen an? (z.B. Meditation, Progressive Muskel Relaxation=PMR, ...)
- 11) Haben Sie heute (am Tag der CNV-Messung) Kopfschmerzen? Beschreiben Sie den Kopfschmerz kurz.
- 12) Haben Sie heute Medikamente eingenommen? Wenn ja, welche?
- 13) An wie vielen Tagen im Monat leiden Sie unter Migräne/ Kopfschmerzen?
- 14) Wie lange dauert ein Migräne-Anfall bei Ihnen?
- 15) Haben die Migräneanfälle eine tageszeitliche Rhythmik?

**16) Lokalisation des Kopfschmerzes:**

- |                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> einseitig   | <input type="checkbox"/> beidseitig |
| <input type="checkbox"/> periorbital | <input type="checkbox"/> parietal   |
| <input type="checkbox"/> frontal     | <input type="checkbox"/> occipital  |
| <input type="checkbox"/> temporal    | <input type="checkbox"/> andere     |



**17) Charakter des Kopfschmerzes:**

- dumpf     stechend     pochend     anders

**18) Wie stark sind Ihre Kopfschmerzen auf einer Schmerzskala von 0 (=keine Schmerzen) bis 10 (=stärkste vorstellbare Schmerzen):**

**18) Besserung durch:**

**19) Welche Auslöser/ Verstärker Ihrer Migräne kennen Sie?**

- |  |  |                                       |                                       |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> körperliche Anstrengung | <input type="checkbox"/> Stress                        | <input type="checkbox"/> Stressabfall | <input type="checkbox"/> Menstruation |
| <input type="checkbox"/> Alkohol                 | <input type="checkbox"/> unregelmäßiges Essen/ Trinken | <input type="checkbox"/> andere       |                                       |

**20) Leiden Sie zusätzlich an folgenden Symptomen?**

- |   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Aura                   | <input type="checkbox"/> Lichtüberempfindlichkeit | <input type="checkbox"/> Lärmüberempfindlichkeit | <input type="checkbox"/> verstopfte Nase |
| <input type="checkbox"/> Geruchsempfindlichkeit | <input type="checkbox"/> Übelkeit                 | <input type="checkbox"/> andere                  |  |

**21) Familienanamnese Kopfschmerz/ Migräne (Mutter, Vater, Geschwister, ...)**

**22) Rauchen Sie?**

nein  ja, seit (Anzahl Jahre):

ja, habe ich für (Anzahl Jahre):

**22.1) Wenn ja, wie viel Stück pro Tag?**

**23) Für Frauen: Nutzen Sie hormonelle Verhütungsmittel?**

nein  ja, seit (Anzahl Jahre):

ja, habe ich für (Anzahl Jahre):

**23.1) Wenn ja, welche und seit wann?**

**24) Haben Sie heute (am Tag der CNV-Messung) Kaffee oder schwarzen Tee bzw. ein anderes koffeinhaltiges Getränk zu sich genommen?**

nein  ja

**24.1) Wenn ja, wie lange ist das her (Anzahl Stunden)?**

**25) Haben Sie sonstige neurologische Erkrankungen (Epilepsie, ...)? Wenn ja, welche?**

Datum, Unterschrift \_\_\_\_\_

## D. Fragebogen zu krankheitsbezogenen Merkmalen zum Untersuchungstermin 2

|   |   |                                    |
|---|---|------------------------------------|
| <br>Universität<br>Rostock                         | <br>Universitätsmedizin<br>Rostock | Fragebogen-Nr.: 1234567            |
|   |   | Patienten-ID: <input type="text"/> |
| <h3>Kopfschmerz-Fragebogen 2</h3>   |   |                                    |
| <b>ABSCHNITT 1 – ALLGEMEINE ANGABEN ZUR PERSON</b>  |   |                                    |
| <i>Bitte beziehen Sie sich bei den nachfolgenden Angaben auf den Zeitraum seit Ihrem letzten Besuch in der Kopfschmerzambulanz!</i> |   |                                    |
| <i>Bitte zutreffende Option ankreuzen.</i>  |   |                                    |
| 1) Geburtsdatum:  |   |                                    |
| <b>ABSCHNITT 2 – FRAGEBOGEN ZUR MIGRÄNE</b>   |   |                                    |
| 2) Welches Medikament oder welche Therapieoption haben Sie in der Kopfschmerzambulanz verschrieben bekommen?                        |   |                                    |
| 2.1) Wann nehmen Sie das Medikament ein/ führen Sie die Therapieoption durch?   |   |                                    |
| 2.2) Wie oft nehmen Sie das Medikament ein/ führen Sie die Therapieoption durch?  |   |                                    |
| 3) Vor wie vielen Tagen oder Stunden vor der CNV-Messung hatten Sie Ihren letzten Migräne-Anfall?                                   |   |                                    |
| 4) Welche Medikamente nehmen Sie bei einem akuten Migräneanfall ein bzw. welche Maßnahmen führen Sie dann durch?                    |   |                                    |
| Seite 1 von 3   |   |                                    |

5) Haben Sie heute (am Tag der CNV-Messung) Kopfschmerzen? Beschreiben Sie den Kopfschmerz kurz.

6) Haben Sie heute Medikamente eingenommen? Wenn ja, welche?

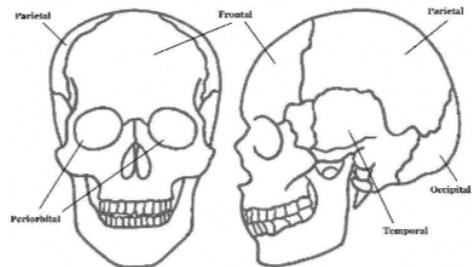
7) An wie vielen Tagen seit dem letzten Termin in der Kopfschmerzambulanz litten Sie unter Migräne/  
Kopfschmerzen?

8) Wie lange dauert ein Migräne-Anfall bei Ihnen?

9) Haben die Migräneanfälle eine tageszeitliche Rhythmik?

10) Lokalisation des Kopfschmerzes:

- |                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> einseitig   | <input type="checkbox"/> beidseitig |
| <input type="checkbox"/> periorbital | <input type="checkbox"/> parietal   |
| <input type="checkbox"/> frontal     | <input type="checkbox"/> temporal   |
| <input type="checkbox"/> occipital   | <input type="checkbox"/> andere     |



11) Charakter des Kopfschmerzes:

- |                                |                                   |                                  |                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> dumpf | <input type="checkbox"/> stechend | <input type="checkbox"/> pochend | <input type="checkbox"/> anders |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|

**12) Wie stark sind Ihre Kopfschmerzen auf einer Schmerzskala von 0 (=keine Schmerzen) bis 10 (=stärkste vorstellbare Schmerzen):**

**13) Besserung durch:**

**14) Leiden Sie zusätzlich an folgenden Symptomen?**

- Aura    Lichtüberempfindlichkeit    Lärmüberempfindlichkeit    verstopfte Nase  
 Geruchsempfindlichkeit    Übelkeit    andere

**15) Haben Sie heute (am Tag der CNV-Messung) Kaffee oder schwarzen Tee bzw. ein anderes koffeinhaltiges Getränk zu sich genommen?**

- nein    ja

**15.1) Wenn ja, wie lange ist das her (Anzahl Stunden)?**

**Datum, Unterschrift** \_\_\_\_\_

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Simeon Giesen, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Rostock, 01.06.2023

Simeon Giesen

## **Thesen**

### **These 1: Habituation und Nachbilddauer**

Es ist zu erwarten, dass Probanden mit einem Habituationsdefizit eine erhöhte Nachbilddauer (nach Entfernung eines visuellen Stimulus) aufweisen. Bei Probanden mit ausreichendem Habitationsvermögen ist von einer kurzen Nachbilddauer auszugehen.

### **These 2: Nachbilddauer und iCNV-Amplitude**

Es ist anzunehmen, dass eine erhöhte Nachbilddauer mit einer erhöhten iCNV-Amplitude verknüpft ist. Bei Probanden, welche über eine kurze Nachbilddauer berichten, ist von einer weniger stark erhöhten iCNV-Amplitude auszugehen.

### **These 3: Reduktion der subjektiven Beschwerden**

Es ist zu erwarten, dass bei Probanden, die zwischen der ersten (MZP 1) und der zweiten (MZP 2) Untersuchung über eine Reduktion ihrer subjektiven Beschwerden berichten,

- a) eine Reduktion der Höhe der iCNV-Amplitude  
und
- b) eine Verkürzung der Nachbilddauer

zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten beobachtet werden.

### **These 4: Nachbilddauer und iCNV-Amplitude im zeitlichen Verlauf**

Es ist davon auszugehen, dass Probanden mit einer Abnahme der Nachbilddauer zwischen der ersten (MZP 1) und zweiten (MZP 2) Untersuchung ebenfalls eine Abnahme der Amplitudenhöhe der iCNV aufweisen.