

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ-Prof. Dr. B. Conrad)

Dynamik der zerebrovaskulären Reaktion bei Migräne- Patienten im kopfschmerzfreen Intervall unter visueller Stimulation

Dagmar Funke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. D. Sander
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 27.08.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.11.2003 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
2. Grundlagen	7
2.1. Pathophysiologie der Migräne	7
2.1.1. Schmerzentstehung und trigeminovaskuläres System	7
2.1.2. Durchblutungsverhältnisse während der Attacke	8
2.1.2.1. Aura	8
2.1.2.2. Kopfschmerzphase	9
2.2. Funktionelle Bildgebung	11
2.2.1. Zerebrale Hämodynamik	11
2.2.1.1. Globale Mechanismen	11
2.2.1.2. Lokale neurovaskuläre Kopplung	12
2.2.1.3. Physikalische Grundlagen zerebraler Hämodynamik	14
2.2.2. Transkranielle Doppler-Sonographie	15
2.2.2.1. Der Doppler-Effekt	15
2.2.2.2. Funktionelle Transkranielle Dopplersonographie (fTCD)	16
2.2.2.3. fTCD bei gesunden Probanden	17
2.2.2.4. fTCD bei Migräne-Patienten im interiktalen Intervall	19
3. Fragestellung	23
3.1. Vergleich zwischen Gesunden und Migräne-Patienten	23
3.2. Gruppenbildung	23
3.2.1. Kopfschmerzseite	24
3.2.2. Aura	24
3.2.3. medikamentöse Prophylaxe	24
3.2.4. Attackenhäufigkeit	24
4. Patienten, Material und Methodik	25
4.1. Patienten und Probanden	25
4.2. Bedingungen im Untersuchungsraum	27
4.3. Material	27
4.3.1. Blutdruckmessgerät	27
4.3.2. Blitzlichtbrille	28
4.3.3. Transkranielle Doppler-Sonographie (TCD)	28
4.4. Methoden	28
4.4.1. Datenaufzeichnung	28
4.4.1.1. Positionierung der Sonden	28
4.4.1.2. Aufzeichnung der Dopplersignale	29
4.4.1.3. Aufzeichnung ereigniskorrelierter Markierungen	29
4.4.1.4. Messung der Herzfrequenz	29
4.4.2. Paradigmen	30
4.4.2.1. Gruppenvergleich (Basismessung)	30
4.4.2.2. Subgruppen	31
4.4.3. Datenanalyse	32
4.4.3.1. Herzzyklus-Integration	32
4.4.3.2. Normalisierung	32

4.4.3.3. Epochensegmentierung	33
4.4.3.4. Mittelung und Gruppenmittelung.....	33
4.4.3.5. Statistische Datenanalyse	33
5. Ergebnisse	35
5.1. Basismessung	35
5.1.1. Zerebrovaskuläre Antwort in der MCA bei Migränikern und Gesunden	35
5.1.2. Zerebrovaskuläre Antwort in der PCA bei Migränikern und Gesunden.....	36
5.1.3. Relative Blutdruckänderung.....	38
5.1.4. Relative Änderung der Herzfrequenz.....	39
5.2. Gruppenbildung.....	39
5.2.1. Kopfschmerzseite	39
5.2.2. Aura	41
5.2.3. Prophylaxe.....	43
5.2.4. Attackenhäufigkeit	44
5.3. Korrelation zwischen den Gruppen.....	46
5.4. Ergebnisse des Kurzfragebogens.....	47
6. Diskussion.....	49
6.1. Basismessung	49
6.2. Gruppenbildung.....	53
6.2.1. Kopfschmerzseite	53
6.2.2. Aura	54
6.2.3. Prophylaxe.....	55
6.2.4. Attackenhäufigkeit	56
6.3. Interpretation.....	57
6.3.1. Reaktivität	57
6.3.2. Habituation.....	58
6.3.3. Inhibitorische Aktivität und Stoffwechsel	59
7. Zusammenfassung	63
8. Literaturverzeichnis.....	65
9. Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AEP	akustisch evozierte Potentiale
ATP	Adenosintriphosphat
CBF	cerebral blood flow (Hirndurchblutung)
CBFV	cerebral blood flow velocity (zerebrale Blutflussgeschwindigkeit)
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CNV	kontingente negative Variation
CO ₂	Kohlendioxid
CSD	cortical spreading depression
fTCD	funktionelle transkranielle Dopplersonographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
H ⁺	Wasserstoff
Hz	Hertz
K ⁺	Kalium
MCA	middle cerebral artery (Arteria cerebri media)
MHz	Megahertz
min	Minute
ms	Millisekunde
NMR	nuclear magnetic resonance
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
PCA	posterior cerebral artery (Arteria cerebri posterior)
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronenemissionstomographie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
rCBF	regional cerebral blood flow (regionale Hirndurchblutung)
s	Sekunde
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
TCD	transkranielle Dopplersonographie
V	Geschwindigkeit
Vpre.mean	Grundlinienwert (CBFV vor Stimulationsbeginn)
VEP	visuell evozierte Potentiale
Xe	Xenon

1. Einleitung

Die Migräne gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern in der Neurologie und kann angesichts der epidemiologischen Daten, die in der westlichen Welt im Erwachsenenalter bei Männern eine Prävalenz von ca. 6-7 %, bei Frauen sogar von 15-18 % aufweisen (Stewart, Shechter, und Rasmussen, 1994), fast als Volkskrankheit bezeichnet werden, die neben dem individuellen Leidensdruck auch zu enormen finanziellen Verlusten für die Gesellschaft führt (Lipton et al., 2001). Von daher ist es verständlich, dass die Migräne weiterhin Thema intensiver wissenschaftlicher Forschung ist.

Ein aktuelles Konzept zur Pathophysiologie der Migräne postuliert u. a. eine pathologische zerebrovaskuläre Kopplung im kopfschmerzfreen Intervall. Diese kann mit exzellenter zeitlicher Auflösung und vergleichsweise geringem Risiko- und Kosten-Aufwand mit der funktionellen transkraniellen Doppler-Sonographie (fTCD) dargestellt werden (Aaslid, 1987), (Conrad und Klingelhofer, 1989), (Droste, Harders und Rastogi, 1989), (Kelley et al., 1992), (Becker et al., 1996), (Klingelhofer et al., 1997), (Knecht et al., 1997), (Backer et al., 1999), (De Benedittis et al., 1999), (Deppe et al., 2000).

So wurde bei Migränepatienten in zahlreichen Studien die zerebrovaskuläre Antwort auf kortikale Aktivierung durch kognitive, motorische, visuelle und chemische Stimuli untersucht, doch fallen die Ergebnisse verschiedenartig aus und beinhalten sowohl stärkere (Thie et al., 1992) (Harer und von Kummer, 1991), vergleichbare (Silvestrini et al., 1996) als auch schwächere (Totaro et al., 1997) Reaktionen im Vergleich mit gesunden Probanden. Erklärbar wäre diese Varianz durch das Fehlen einer standardisierten Auswertetechnik: verschiedene Autoren analysierten mit unterschiedlichen Methoden verschiedene zeitliche Ausschnitte im Verlauf der zerebrovaskulären Antwort. Nachdem es sich bei der zerebrovaskulären Kopplung um einen dynamischen Prozess handelt (Ursino, 1991) (Kuschinsky, 1991) wurden möglicherweise vorübergehende Schwankungen der neurovaskulären Antwort in den Ergebnissen überrepräsentiert sowie diskretere Unterschiede im Reaktionsmuster übersehen.

Ziel dieser Studie war es von daher, das zerebrovaskuläre Reaktionsmuster auf einen kortikalen Reiz detailliert im zeitlichen Verlauf darzustellen und mögliche Unterschiede zwischen Migräne-Patienten und Gesunden aufzuzeigen. Zu diesem

Zweck wurde die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) der rechten Arteria cerebri posterior (PCA) sowie der linken Arteria cerebri media (MCA) abgeleitet, während den Studienteilnehmern ein visueller Reiz mittels einer Flickerlichtbrille appliziert wurde. Die funktionellen Veränderungen in der PCA sollten einen Hinweis auf die Aktivierung des visuellen Kortex als Folge des optischen Stimulus geben, während über die zerebrovaskuläre Antwort in der MCA die nicht spezifischen Blutflussänderungen erfasst werden sollten.

2. Grundlagen

2.1. Pathophysiologie der Migräne

2.1.1. Schmerzentstehung und trigeminovaskuläres System

Die einzigen bekannten Strukturen im Gehirn, die nozizeptive Nervenfasern enthalten, sind die basalen Arterien, die Dura mater sowie die meningealen Blutgefäße, die fast ausschließlich von Fasern des Ramus ophthalmicus des Nervus trigeminus innerviert werden.

Zur Erklärung der Schmerzentstehung wird heute das Modell der neurovaskulären Kopfschmerzen im Rahmen des trigeminovaskulären Systems herangezogen:

Bereits 1981 wurde im Tierversuch die Existenz von perivaskulären sensorischen Neuronen nachgewiesen, die größtenteils aus trigeminalen Neuronen innerhalb des Ganglion trigeminale stammen (Mayberg et al., 1981) und bei deren antidromer Stimulation es zu einer Ausschüttung von neuroinflammatorischen Peptiden kommt (Uddman und Edvinsson, 1989). Zu nennen sind hier vor allem das calcitonin gene-related peptide (CGRP), das einen hochpotenten endothelunabhängigen Vasodilatator zerebraler Arterien darstellt (Hanko et al., 1985), ferner die Substanz P, die endothelabhängig Arterien und Venen dilatiert und im Bereich der Dura mater eine Proteinextravasation und eine Mastzelldegranulation auslöst (Fruhstorfer, 1996, S. 563) sowie Neurokinin A, ebenfalls ein Vasodilatator, allerdings schwächer wirksam und gleichermaßen Auslöser einer Plasmaextravasation (Edvinsson et al., 1987).

So geht man heute von der Existenz eines „Migränegenerators“ im Hirnstamm (v. a. periaquaeduktales Grau und Locus coeruleus) aus, der - aktiviert durch bislang unbekannt Trigger - einen efferenten Impulsstrom in Fasern des N. facialis und N. trigeminus erzeugt, die die Wände meningealer Arterien innervieren. Hinweis hierfür ist der Nachweis erhöhter Durchblutung in dieser Hirnstamm-Region während der Attacke, wie in Positronenemissionstomographie (PET) - Studien gezeigt werden konnte (Weiller et al., 1995). Man vermutet, dass diese Impulse über die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie CGRP, Substanz P, Neurokinin A und anderen aus den perivaskulären Nervenendigungen eine Vasodilatation sowie eine Plasmaextravasation auslösen. Daraus wiederum resultiert eine aseptische

perivaskuläre Entzündung, die schließlich zur Stimulation afferenter nozizeptiver C-Fasern führt. Diese enden in zentralen Trigeminskernen (v.a. Nucleus caudalis), welche ihrerseits unter Kontrolle höherer schmerzmodulierender Zentren (periaquaeduktales Grau, Thalamus) stehen (Moskowitz und Macfarlane, 1993).

Tatsächlich konnte bei Migräne-Patienten während der Kopfschmerzphase der Attacke im Speichel (Nicolodi und Del Bianco, 1990) sowie im Blut der Vena jugularis (Goadsby und Edvinsson, 1993) eine erhöhte Konzentration der erwähnten Neuropeptide nachgewiesen werden, nicht jedoch während der Prodromalphase bei Patienten mit Aura (Friberg et al., 1994b).

Gleichzeitig sind im Tiermodell Substanzen wie Triptane, Mutterkornalkaloide und nichtsteroidale Antiphlogistika, also in der Migräne-Akuttherapie erfolgreich verwendete Substanzen, in der Lage, eine durale Vasodilatation und eine Plasmaextravasation abzumildern (Williamson et al., 1997) (Buzzi, Sakas, und Moskowitz, 1989) (Markowitz, Saito, und Moskowitz, 1988).

Das Modell der trigeminovaskulären Aktivierung ist zwar nicht abschließend bewiesen, doch erlaubt es, einen Großteil der neurovaskulären Veränderungen, die während Migräne-Attacken beobachtet wurden, in einen logischen Zusammenhang zu stellen. Keine Antwort bietet es allerdings auf die Frage nach Ursache und Auslöser von Migräne. Will man der Periodizität der Erkrankung Rechnung tragen, so muss man davon ausgehen, dass auch interiktal eine Pathologie vorhanden sein muss, die bei entsprechender Kumulation von externen und internen Triggern schließlich über Erregung der entsprechenden sensitiven Zentren die Attacke auszulösen vermag.

2.1.2. Durchblungsverhältnisse während der Attacke

2.1.2.1. Aura

Messungen der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) während der Aura zeigten nach einer initialen hyperämischen Phase (Olesen, Larsen, und Lauritzen, 1981) eine Abnahme der Durchblutung, die okzipital beginnt und sukzessive nach parietal und temporal wandert, ohne sich hierbei an kortikale Versorgungsgebiete zerebraler

Arterien zu halten (Lauritzen, 1987) (Hadjikhani et al., 2001). Dieses Ausbreitungsmuster erinnert an die "cortical spreading depression" (CSD), ein elektrophysiologisches Phänomen, das bereits 1944 in Tierversuchen beobachtet wurde (Leao AA, 1944): Nach Reizung des Kortex kommt es hier zu einer vorübergehenden Depolarisierung von Neuronen, gefolgt von einer länger andauernden Hemmung der kortikalen Aktivität, die sich mit einer Geschwindigkeit von 2-3 mm/min über die Hemisphäre ausbreitet und damit den retinotopischen Ablauf der klassischen visuellen Aura-Symptomatik zu erklären vermag (Lauritzen, 1994). Ob die dabei auftretende Oligämie Folge der neuronalen Hemmung ist oder umgekehrt konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.

2.1.2.2. Kopfschmerzphase

Die Daten zur kortikalen Durchblutungssituation während des Schmerzereignisses sind teilweise widersprüchlich, so dass keine endgültigen Aussagen zu den Perfusionsverhältnissen während der Migräne-Attacke getroffen werden können.

1991 untersuchten Friberg et al. (Friberg et al., 1991) die CBFV in der MCA bei Migränikern mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) sowohl interiktal als auch während der Schmerzphase einer Migräne-Attacke. Dabei fanden sie iktal eine, verglichen mit dem kopfschmerzfreien Intervall, isolierte Verlangsamung (16.3 %) der CBFV in der zum Schmerzereignis ipsilateralen MCA. Diese war durch Gabe des vasokonstriktorisch wirkenden 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten Sumatriptan reversibel. Parallele Messungen des rCBF mit Hilfe von Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) zeigten allerdings unauffällige Perfusionsverhältnisse in beiden Media-Stromgebieten zu allen Zeitpunkten, so dass die Veränderungen der CBFV mit einer Dilatation der MCA erklärt wurden.

Zu ähnlichen Ergebnissen bei TCD-Messungen war auch die Gruppe um Thomsen gekommen, die eine Verringerung der CBFV in der MCA bei Patienten ohne Aura während der Attacke reproduzieren konnte (Thomsen, Iversen, und Olesen, 1995a) und damit früher gewonnene Ergebnisse von Thie et al. (Thie et al., 1990) bestätigten.

Dieselbe Gruppe hatte allerdings bei Migränikern mit Aura gegenläufige Resultate erzielt: hier war die CBFV während der Kopfschmerzphase signifikant erhöht.

Dies zeigte sich auch in einer einzelnen Fallstudie, bei der die CBFV in der MCA beidseits während aller Phasen einer Migräne-Attacke mit Aura gemessen wurde: nach einer Verminderung der CBFV in der zur Symptomatik kontralateralen Hemisphäre während der Prodromalphase kam es zu erhöhten Geschwindigkeiten in beiden MCAs mit Beginn der Kopfschmerzen bis zum Ausklingen der Attacke (La, I, Calloni, und Porazzi, 1994).

Keine signifikanten Unterschiede der CBFV in der MCA dagegen ergaben sich zwischen Patienten mit und ohne Aura und gesunden Kontrollpersonen ikтал wie interiktal bei Haring und Aichner (Haring und Aichner, 1992).

Wiederum abweichende Ergebnisse weist eine aktuellere SPECT-Studie auf: TCD-Messungen der CBFV in der MCA bei Migränikern mit sowie ohne Aura während der Kopfschmerzphase im Vergleich zum schmerzfreien Intervall zeigten eine verminderte Blutflussgeschwindigkeit in beiden Gruppen, die bei den Patienten mit Aura sogar ausgeprägter (16,6 % versus 8,3 %) war. Gleichzeitig fand sich jedoch in parallelen Messungen des rCBF mit Hilfe von SPECT eine, wiederum in der Aura-Gruppe stärker ausgeprägte, Minderperfusion (85 % versus 74 %) vor allem der parieto-occipitalen Region während der Kopfschmerzphase, die sich nicht immer mit der Seite des Schmerzereignisses deckte. Interessanterweise traten in der Migränegruppe aber auch interiktal Seitenasymmetrien oder fokale Hypoperfusionen in den SPECT-Untersuchungen (Migräne mit Aura 61 %, Migräne ohne Aura 50 % der Fälle) auf (De Benedittis et al., 1999).

Dies unterstrich die Ergebnisse einer weiteren SPECT-Studie, in der bei interiktalen Untersuchungen von Patienten ohne Aura in beinahe 50 % der Fälle abnorme Asymmetrien des rCBF zwischen beiden Hemisphären aufgefallen waren (Friberg et al., 1994a).

Zu erwähnen ist noch die zufällige Aufzeichnung der zerebralen Durchblutungssituation einer Patientin, die während einer PET-Untersuchung eine Migräne-Attacke ohne eindeutige Aura erlitt: bei ihr zeigte sich bei unilateraler Schmerzsymptomatik eine bilateral fortschreitende Minderperfusion (ca. 40 %), die

sich mit relativ konstanter Geschwindigkeit in occipito-parietaler Richtung über den Kortex ausbreitete (Woods, Iacoboni, und Mazziotta, 1994).

2.2. Funktionelle Bildgebung

2.2.1. Zerebrale Hämodynamik

Die Regulation der zerebralen Perfusion erfolgt über ein sehr komplexes System verschiedener Feedback-Mechanismen myogener, chemischer und neurogener Natur und unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren (Ursino, 1991). Diese Komplexität ist nötig, um der besonderen Situation des Gehirns, vom starren Schädelknochen umhüllt zu sein und damit nur minimale Volumenänderungen zu erlauben, auch bei starken Blutdruckschwankungen gerecht zu werden.

2.2.1.1. Globale Mechanismen

Zu den globalen Mechanismen der zerebralen Perfusion zählt man vor allem die myogene und die chemische Autoregulation.

Der myogene Mechanismus bezeichnet die Fähigkeit der in den Wänden zerebraler Blutgefäße lokalisierten glatten Muskelzellen, sich bei Anstieg des transmuralen Druckes zu kontrahieren. Dieser Effekt wurde erstmals 1902 von Bayliss beschrieben (Bayliss, 1902). Ziel dieses Mechanismus ist die Erhaltung einer konstanten Hirndurchblutung auch bei veränderlichen arteriellen Perfusionsdrücken (Lassen, 1964). So wird bei Anstieg des arteriellen Blutdruckes über eine Steigerung des peripheren Widerstandes eine druckpassive Erhöhung der zerebralen Durchblutung mit konsekutivem intrakraniellen Druckanstieg verhindert. Umgekehrt kommt es bei erniedrigtem mittleren arteriellen Druck über eine Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen zu einer Vasodilatation, die eine suffiziente Perfusion des Gewebes gewährleistet. (Gaehtgens, 1996, S. 148). Dieser Mechanismus ist allerdings angewiesen auf einen arteriellen Mitteldruck im Bereich von ca. 60-150 mmHg (Paulson, Strandgaard, und Edvinsson, 1990).

Abweichende Aussagen finden sich zur Latenz, mit welcher die Kaliberveränderung der Gefäße einsetzt: in Tierexperimenten, die von Harder et al. (Harder et al., 1989) in vivo durchgeführt wurden, zeigte sich bereits nach ca. 20 s eine Wirkung,

wohingegen diese bei Osol et al. (Osol und Halpern, 1985) in vitro erst nach ca. 5 min einsetzte. Im ersteren Fall kann allerdings der Einfluß weiterer, z. B. neurogener, Faktoren auf den Gefäßdurchmesser nicht ausgeschlossen werden. Aaslid untersuchte Veränderungen der CBFV bei gesunden Probanden während schrittweiser Drosselung des mittleren arteriellen Druckes und stieß auf eine autoregulatorische Antwort bereits nach ca. 200 ms (Aaslid et al., 1991).

Die chemische Autoregulation umfasst sowohl den Einfluss vasoaktiver Metaboliten wie Kalium, Kalzium, Wasserstoff, Adenosin, Prostaglandin und Laktat als auch den der Blutgase, auf die hier vor allem eingegangen werden soll. So führen sowohl ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) (Borgstrom, Johannsson, und Siesjo, 1975) als auch ein Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes (pCO_2) (Reivich, 1964) im arteriellen Blut zu einem ausgeprägten Anstieg der Hirndurchblutung auf bis zu 350 % des Ausgangswertes, wohingegen es bei Erhöhung des arteriellen pO_2 oder bei Hypokapnie lediglich zu einer geringgradigen Erniedrigung der zerebralen Perfusion kommt (Reivich, 1964). Diskutiert werden hierbei direkte Mechanismen, die von einem unmittelbaren Einfluss der Zusammensetzung der Blutgase auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwände ausgehen, sowie indirekte Mechanismen, die eine Beeinflussung des Gefäßtonus über extravaskulär entstehende Mediatorsubstanzen postulieren. So weiß man, dass Hyperkapnie zu einer Azidose führt, die über Vasodilatation und damit Herabsetzen des zerebrovaskulären Widerstandes eine Erhöhung der Hirndurchblutung bewirkt (Kontos, Raper, und Patterson, 1977), wobei die Latenz mehrere Minuten beträgt. Auch bei erhöhtem Metabolismus im Gewebe kommt es im Rahmen der Glykolyse zu einer erhöhten Laktat-Konzentration und damit zu einer Azidose. Bei einem pH-Wert $< 7,4$ steigt die Erregungsschwelle der glatten Muskelzellen in der Arterienwand an und aufgrund geringeren Kalzium-Einstroms während des verkürzten Aktionspotentials kommt es auch hier zu einer Relaxation der Muskelzellen und damit einer Dilatation der Arteriolen mit der Folge einer Erhöhung der Hirndurchblutung (ter Keurs und Tyberg, 1996).

2.2.1.2. Lokale neurovaskuläre Kopplung

Zusätzlich zu den oben dargestellten globalen Mechanismen verfügt das Gehirn über die Möglichkeit, die lokale Durchblutung der neuronalen Aktivität einzelner Areale

anzupassen. Der Mechanismus dieser neurovaskulären Kopplung ist jedoch in seiner Komplexität bislang nicht vollständig verstanden (Raichle, 1998). Man weiß, dass individuelle Neurone ihre Basisaktivität abhängig von der Aufgabensituation verstärken oder vermindern können (Georgopoulos et al., 1982). So beobachteten Fox et al. mittels PET als Folge von Stimulation des visuellen bzw. somatosensorischen Kortex eine lokale Erhöhung der Durchblutung (50 %) ebenso wie des Glukose-Metabolismus (51%), wohingegen die regionäre Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs wesentlich geringer ausfiel (5%) und den starken Anstieg des rCBF nicht erklären konnte (Fox et al., 1988). Die Hypothese, die vermehrte Perfusion sei an den erhöhten Glukosebedarf gekoppelt, wurde entkräftet, als sich bei schrittweiser Induktion einer Hypoglykämie keine Änderung der regionalen Blutflussantwort auf physiologische Stimulation des Gehirns ergab (Powers, Hirsch, und Cryer, 1996).

Kuschinsky postuliert eine aus zwei Schritten bestehende Anpassung der regionalen Perfusion an die neuronale Aktivität (Kuschinsky, 1991): Grundsätzlich besteht diese in einer Depolarisierung einer Nervenzelle und führt damit zur vermehrten Freisetzung von intrazellulärem Kalium (K^+) in den Extrazellulärraum. Im ersten Schritt kommt es als unmittelbare Folge der erhöhten interstitiellen Kaliumkonzentration zu einer Dilatation der zerebralen Widerstandsgefäße (Fox und Raichle, 1986). Diese lokalen Perfusionsänderungen können bereits nach 150-250 ms beobachtet werden (Fox et al., 1988) (Sandman, O'Halloran, und Isenhardt, 1984) und machen damit einen metabolischen Auslöser unwahrscheinlich. Im zweiten Schritt wird die ursprüngliche Verteilung der Ionen über die Membran wiederhergestellt, was über eine Aktivierung von Ionenpumpen zu einem vermehrten Energieverbrauch führt, der wiederum einen erhöhten Stoffwechsel bedingt. Wie oben erwähnt führt dieser zu einem Missverhältnis zwischen Glukose- und Sauerstoff-Bedarf und -versorgung, was in der Produktion verschiedener Botenstoffe resultiert, die wiederum lokale vasodilatatorische Wirkung besitzen: zu erwähnen sind hier unter anderem Wasserstoff-Ionen (H^+), Adenosin (Kuschinsky, 1991) und Stickstoffmonoxid (NO) (Bredt, Hwang, und Snyder, 1990) (Christopherson und Bredt, 1997), die über diesen Mechanismus einen Anstieg der regionalen Perfusion gewährleisten (siehe Kapitel 2.2.1.1.)

2.2.1.3. Physikalische Grundlagen zerebraler Hämodynamik

Auf die Strömung des Blutes durch das Gefäßsystem können annäherungsweise die Strömungsgesetze der Physik angewendet werden.

Um das oxygenierte Blut in die Peripherie zu transportieren, muss der linke Ventrikel des Herzens mit seiner Pumpleistung den Gesamtwiderstand aller Gefäßgebiete im Körperkreislauf (totaler peripherer Widerstand) überwinden. Wichtigster Faktor für die Höhe des Strömungswiderstandes innerhalb eines Organkreislaufes ist der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur in den Arteriolen.

Der Gesamtwiderstand (R_{ges}) bei parallel geschalteten Gefäßen, wie es innerhalb des Gehirnes der Fall ist, lässt sich nach der 2.Kirchhoff-Regel durch Addition der Leitfähigkeiten (Kehrwerte der Widerstände) berechnen:

$$R_{\text{ges}} = 1/(1/R_1+1/R_2+\dots) \quad (1)$$

Die Berechnung des Strömungswiderstandes in einem einzelnen Gefäßabschnitt mit dem Radius r und der Länge l , der durch die innere Reibung einer strömenden Flüssigkeit mit der Viskosität η entsteht, erfolgt nach:

$$R = \frac{8 \times \eta \times l}{\pi \times r^4} \quad (2)$$

Durch Kombination mit dem Ohmschen Gesetz ($Q = \Delta P/R$) ergibt sich unter Annahme einer laminaren Strömung für den Blutfluss Q das Hagen-Poiseuille-Gesetz:

$$Q = \frac{\Delta P \times \pi \times r^4}{8 \times \eta \times l} \quad (3)$$

Bei gegebener Druckdifferenz ΔP wird der Blutfluss Q also wesentlich vom Gefäßradius r bestimmt, der den Tonus der Arteriolen widerspiegelt. (Gaehtgens, 1996, S. 152).

Der Blutfluss Q lässt sich auch ausdrücken als das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit den Querschnitt eines Gefäßes der Fläche F mit der Geschwindigkeit V (cm/s) durchströmt,:

$$Q = F \times V \rightarrow V = Q / F \quad (4)$$

Drückt man F unter der Annahme einer Kreisfläche mit dem Produkt $\pi \times r^2$ aus und setzt für Q das Hagen-Poiseuille-Gesetz ein, so ergibt sich

$$V = \frac{\Delta P \times r^2}{8 \times \eta \times l} \quad (5)$$

Wie oben dargestellt kommt es bei Anstieg neuronaler Aktivität in einem Gehirnareal zu einer Vasodilatation und damit Radius-Vergrößerung des versorgenden Gefäßes. Damit verbunden ist eine regionale Erhöhung des Blutflusses Q (siehe Gleichung 4) sowie eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit V (siehe Gleichung 5) in der versorgenden basalen Hirnarterie. Dies bedeutet, dass über die Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien, wie es mit der Methode der TCD möglich ist, indirekt auf Veränderungen der neuronalen Aktivität Rückschlüsse gezogen werden können.

Tatsächlich wurde mit der ^{133}Xe -Inhalationsmethode (nach CO_2 -Korrektur) vor allem im Bereich der MCA und PCA eine signifikante Korrelation zwischen der CBFV und der Hirndurchblutung gefunden (Sorteberg et al., 1989).

2.2.2. Transkranielle Doppler-Sonographie

2.2.2.1. Der Doppler-Effekt

Im Jahre 1842 beschrieb der österreichische Physiker Christian Johann Doppler (1803-1853) eine Entdeckung, die er bei der Beobachtung von Wellenvorgängen bei Sternen gemacht hatte: eine Schallwelle, die auf ein Teilchen trifft, wird mit einer veränderten Frequenz reflektiert, wenn sich das Teilchen relativ zum Sender der Schallwelle bewegt (Doppler, 1842). Die Frequenzverschiebung Δf , also die Differenz zwischen gesendeter und reflektierter Frequenz, ist ein direktes Maß für die

Bewegungsgeschwindigkeit eines Teilchens und erfolgt in Abhängigkeit von der Bewegungsrichtung. Im Falle der TCD entsprechen die reflektierenden Teilchen den korpuskulären Bestandteilen des Blutes (v. a. Erythrozyten). Die Doppler-Frequenzverschiebung wird dabei berechnet durch die Formel:

$$\Delta f = \frac{v \times 2 \times f_a \times \cos \beta}{c} \quad \text{nach (Ruland, 2000)} \quad (6)$$

wobei f_a die ausgesandte Frequenz, v die Blutströmungsgeschwindigkeit, c die Schallgeschwindigkeit im Gewebe und $\cos \beta$ den Einfallswinkel zwischen Schallstrahl und Blutströmungsrichtung bezeichnet. Bei Kenntnis der Sendefrequenz, der registrierten Doppler-Frequenzverschiebung und bekanntem Anstellwinkel der Sonde kann nach (6) also auf die Blutflussgeschwindigkeit rückgeschlossen werden, wobei $\cos \beta < 90^\circ$ betragen muss, da sonst kein Signal empfangen werden kann (Ruland, 2000). Die Anwendbarkeit der TCD auf die Messung der CBFV in den basalen Gehirnarterien wurde erstmals 1982 vorgestellt (Aaslid, Markwalder, und Nornes, 1982).

2.2.2.2. Funktionelle Transkranielle Dopplersonographie (fTCD)

Eine Weiterentwicklung des Anwendungsspektrums dieser Methode stellt die fTCD dar: wie in vorherigen Abschnitten dargestellt geht die neuronale Aktivierung eines Gehirnareals mit einer Vasodilatation der Arteriolen einher, die dieses Gebiet versorgen. Über eine Verminderung des peripheren Widerstandes erfolgt eine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit in der versorgenden basalen Gehirnarterie. Unter Annahme eines weitgehend konstanten Gefäßdurchmessers im untersuchten Gefäß spiegeln Veränderungen der CBFV also regionale Veränderungen der zerebralen Aktivierung des entsprechenden Gehirnareals wider (Aaslid, 1987). Dabei kann mit der fTCD zwar nicht die hohe räumliche Auflösung erzielt werden, wie es mit anderen Methoden der funktionellen Bildgebung möglich ist wie zum Beispiel mit SPECT, PET, funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und $^{133}\text{Xenon}$ -Injektionen (Raichle, 1998) (Kwong et al., 1992) (Phelps, 1991) (Sugimoto et al., 1997) (Risberg et al., 1975), doch erlaubt die TCD eine hervorragende zeitliche Auflösung, die die Analyse auch schnell ablaufender Anpassungsprozesse der zerebralen

Hämodynamik ermöglicht. Außerdem können TCD-Untersuchungen als nicht-invasive, nicht-strahlenbelastende Technik nach heutigem Wissen risikofrei beliebig oft am Menschen wiederholt werden; die Methode ist ferner vergleichsweise kostengünstig sowie mit relativ geringem apparativen Aufwand verbunden und schließlich gibt es keine Artefakte durch Störgeräusche, wie dies bei der fMRT der Fall ist (Schneider, Grodd, und Machulla, 1996).

2.2.2.3. fTCD bei gesunden Probanden

Pionier der fTCD war die Gruppe um Aaslid (Aaslid, 1987), die 1987 erstmalig funktionell bedingte Flussveränderungen in der PCA bei visueller Stimulation nachweisen konnte. Daraufhin fand die fTCD in zahlreichen Studien Anwendung.

Arteria cerebri media

So zeigte sich bei gesunden Probanden eine Steigerung der Blutflussgeschwindigkeit in der MCA während motorischer Aufgaben (Klingelhofer et al., 1997) (Uzuner et al., 2000) (Matteis et al., 2001) ebenso wie bei kognitiven Übungen wie Lesen, Rechnen (Droste, Harders, und Rastogi, 1989), Gedächtnisaufgaben (Klingelhofer et al., 1997) (Cupini et al., 1996), Wortaufgaben (Klingelhofer et al., 1996) (Vingerhoets und Stroobant, 1999), Videospiele (Kelley et al., 1992) und sogar während der Erwartung eines taktilen Reizes (Backer et al., 1999) (Knecht et al., 1997) und bei passiver Bewegung einer Extremität (Matteis et al., 2001). Dabei gab es Hinweise darauf, dass unspezifische Aufmerksamkeitsreaktionen, auch auf visuelle Reize, in der MCA der rechten Hemisphäre ausgeprägter ausfallen als linksseitig (Klingelhofer et al., 1997), (Kelley et al., 1992) (Vingerhoets und Stroobant, 1999) (Cupini et al., 1996), während bei verbalen Aufgaben wie z. B. Wort- und Satzbildung die dominante, also meist linke, Hemisphäre eine im Vergleich zur Gegenseite höhere CBFV-Steigerung erfährt (Klingelhofer et al., 1996) (Vingerhoets und Stroobant, 1999).

Arteria cerebri posterior

Für die spezifische Untersuchung der neurovaskulären Kopplung auf einen visuellen Reiz hin eignet sich die Messung der CBFV in der PCA. Aufgrund der anatomischen Gegebenheit, dass der P2-Abschnitt der PCA in der Regel nahezu selektiv den visuellen Kortex versorgt, entsprechen die hier abgeleiteten Blutflussänderungen während visueller Stimulation weitgehend den rCBF-Änderungen in diesem Bereich und fallen damit deutlicher aus als im P1-Abschnitt (Panczel et al., 1999).

Die Intensität der zerebrovaskulären Antwort hängt außerdem entscheidend ab von der Art des Reizes: so ermittelte Aaslid auf Photostimulation mit einer rechtwinkligen weißen Fläche einen Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit in der PCA um durchschnittlich 16,3 % (Aaslid, 1987); bei ähnlicher Methodik kamen Conrad und Klingelhöfer auf eine Steigerung um lediglich 9,4 % im Mittel (Conrad und Klingelhofer, 1989). Verwendeten sie stattdessen einen Schachbrettmuster-Umkehrreiz, so ließ sich ein Anstieg der CBFV bei 2 bzw. 10 Hz auf 23,8 % bzw. 30,9 % erreichen.

Auch Harders et al. entdeckten einen Zusammenhang zwischen der Komplexität des visuellen Reizes und der Intensität der zerebrovaskulären Antwort und maßen dabei maximale Anstiege der CBFV von 25 % im P2-Segment (Harders et al., 1989). Sitzer et al. untersuchten ebenfalls die Änderung der CBFV in der PCA auf Stimuli ansteigender Komplexität und fanden bei zehn gesunden Probanden durchschnittliche Steigerungen der CBFV um 16,3 % auf diffuses Licht, 21 % auf Schachbrettmuster-Umkehrreiz (Frequenz von 2 Hz) und 30,1 % auf einen Videofilm hin (Sitzer, Diehl, und Hennerici, 1992).

Bei vergleichbarer Versuchskonstellation erreichten Panczel et al. bei 60 freiwilligen Probanden relative Änderungen der CBFV in der PCA von 24,3 % auf diffuses Licht, 28,5 % auf Schachbrettmuster-Umkehrreiz und 43,4 % auf einen Farbfilm hin und konnten bei stärkeren Geschwindigkeitsanstiegen als in früheren Studien, eventuell begründbar durch die selektive Ableitung des P2-Abschnittes, die Abhängigkeit der zerebrovaskulären Antwort von der Komplexität des Reizes bestätigen (Panczel et al., 1999).

Bei Stimulation mit binokulärem Rotlicht mittels einer Blitzlichtbrille fielen die Änderungen in der CBFV etwas geringer aus: so maßen Sturzenegger et al. Anstiege

um 15,4 % (Sturzenegger, Newell, und Aaslid, 1996), Gomez et al. um bis zu 21 % im Mittel, doch konnten sie gleichzeitig eine Abhängigkeit des CBFV-Anstiegs von der Frequenz des applizierten Reizes zeigen (Gomez, Gomez, und Hall, 1990), eine Beobachtung, die bereits zuvor von Klingelhöfer et al. gemacht worden war (Klingelhofer et al., 1988): so ließen sich bei intermittierender Lichtstimulation die stärksten Flussgeschwindigkeitsanstiege bei Frequenzen im Bereich von 10-20 Hertz (Hz) auslösen.

Mit einer weiteren Methode konnte im Experiment eine Erhöhung der CBFV in der PCA provoziert werden: Sander et al. applizierten repetitive magnetische Reize der Frequenz 3 Hz bzw. 6 Hz über dem okzipitalen Kortex und maßen ipsilateral relative Flussteigerungen von 10,2 % bzw. 12,8 % im Mittel, die in Verbindung mit dem kontralateralen Auftreten von Phosphenen mit 14,3 % sogar noch höher ausfielen. In der kontralateralen PCA kam es zu signifikant geringeren CBFV-Anstiegen (Sander et al., 1996).

2.2.2.4. fTCD bei Migräne-Patienten im interiktalen Intervall

Nachdem, wie oben erläutert (siehe Kapitel 2.1), bei Migräne-Patienten auch im kopfschmerzfreen Intervall eine Pathologie der kortikalen Erregbarkeit vermutet wird, lag es nahe, diese anhand von funktionellen Doppler-Untersuchungen der basalen Gehirnarterien zu untersuchen.

CO₂-Reaktivität

Die Untersuchung der zerebralen CO₂-induzierten Vasoreaktivität stellt ein Paradigma dar, dessen Durchführung einen relativ geringen Aufwand erfordert. Entsprechend zahlreich liegen Studien vor, deren Ergebnisse jedoch stark divergieren.

Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten den Einfluß von Hyperkapnie, die durch Apnoe oder CO₂-Inhalation induziert wurde. Entsprechend wurden der Apnoe-Index (prozentualer Anstieg der CBFV bezogen auf Zeit des Atemanhaltens in Sekunden), der Reaktivitätsindex (relative Geschwindigkeitsänderung bezogen auf die Änderung des pCO₂ im Blut) oder der relative CBFV-Anstieg ermittelt.

Hierbei ergaben sich neben einer signifikant erhöhten Reaktivität bei Migränikern im Vergleich zu Gesunden (Thomas, Harpold, und Troost, 1990) (Kastrup et al., 1998) (Harer und von Kummer, 1991) auch unauffällige Ergebnisse im Vergleich (Harer und von Kummer, 1991) (Fiermonte, Annulli, und Pierelli, 1999) (Silvestrini et al., 1995). Zur Doppelnennung von Harer et al. kommt es aufgrund einer Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Aura, bei der nur letztere signifikant unterschiedliche Ergebnisse im Vergleich zu Gesunden zeigten.

Bei Patienten ohne Aura wurden sogar gegenläufige Daten erhoben mit vermindertem Reaktivitäts-Index in der MCA im Vergleich zu Gesunden (Totaro et al., 1997).

Eindeutiger waren die Messungen von Reaktivitäts-Indices, die unter Hypokapnie durchgeführt wurden. Die Versuchsteilnehmer wurden dabei zur Hyperventilation angehalten.

Hier ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede im Vergleich von Migränikern und Normalprobanden (Thomas, Harpold, und Troost, 1990) (Thomsen, Iversen, und Olesen, 1995b) (Fiermonte, Annulli, und Pierelli, 1999) (Totaro et al., 1997). Bei weiterer Differenzierung der Migräniker kam es jedoch wiederum zu signifikanten Unterschieden zwischen Patienten mit Aura im Vergleich mit gesunden Probanden (Thomsen, Iversen, und Olesen, 1995b) (Fiermonte, Annulli, und Pierelli, 1999).

Azetazolamid- und Nitroglycerin-Provokations-Tests

Während nach intravenöser Gabe von Azetazolamid keine signifikanten Unterschiede in der zerebrovaskulären Reaktivität in der MCA beim Vergleich von Migräne-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnten (Valikovics et al., 1996), zeigte eine andere Studie eine signifikant erhöhte vasodilatatorische Antwort bei Migränikern verglichen mit Gesunden, nachdem man den Probanden sublingual Nitroglycerin appliziert hatte (Zanette et al., 1991).

Kardiovaskuläre Tests

Eine unter Ergometrie durchgeführte Belastungs-TCD konnte bei Migräne-Patienten mit Aura im Gegensatz zu einer gesunden Kontrollgruppe unter Verwendung des Pourcelot Reaktivitätsindex (Differenz zwischen systolischer und diastolischer CBFV dividiert durch die systolische CBFV) eine signifikant erhöhte Reaktivität der MCA auf physischen Stress zeigen (Heckmann et al., 1998). Patienten ohne Aura unterschieden sich nicht signifikant von den Gesunden.

Thomsen et al. führten verschiedene kardiovaskuläre Tests des autonomen Nervensystems durch (Kopfüber-Steh-Versuch, „Cold-pressure“-Test und Valsalva-Manöver) und verglichen dabei die CBFV in der MCA zwischen Migräne-Patienten und Gesunden. Dabei konnten sie, abgesehen von einer milden parasympathischen Unterfunktion in der Migräne-Gruppe, weder interiktal noch während einer Attacke signifikante Unterschiede nachweisen (Thomsen et al., 1995).

Visuelle Stimulations-Tests

Für Migräne-Patienten im kopfschmerzfreien Intervall liegen wenige Daten zur zerebrovaskulären Reaktivität der PCA auf visuelle Reize vor.

Thie et al. führten eine Studie mit elf Migräne-Patienten und zwölf Gesunden durch, bei der sie mittels TCD die Änderungen der CBFV in MCA und PCA während verschiedener kognitiver, motorischer und visueller Aufgaben ermittelten. In der MCA zeigten sich signifikante höhere Werte in der Migräne-Gruppe nur während des handschriftlichen Kopierens eines Textes, während Fingerbewegungen sowie repetitiver Faustschluss keine Unterschiede in der Gefäßreaktion boten. Der visuelle Kortex wurde stimuliert durch ein Flickerlicht der Frequenz 30 Hz sowie durch das Betrachten komplexer Abbildungen, die als Diapositive alle fünf Sekunden abwechselten. Bei beiden Paradigmen kam es bei den Migräne-Patienten zu signifikant erhöhten Geschwindigkeiten in der PCA im Vergleich zur Kontrollgruppe: 17,4 % versus 9,9 % beim Flickerlicht-Test sowie 20,3 % versus 10,2 % bei den komplexen Abbildungen. Verglichen wurden jeweils die durchschnittlichen mittleren Flussgeschwindigkeiten während der letzten 40 Sekunden des einminütigen Tests, die alle vier Sekunden von dem Doppler-Gerät berechnet, angezeigt und dann von

Hand aufgezeichnet wurden. Man schloss von den Daten auf eine erhöhte zerebrovaskuläre Reaktivität bei Migräne-Patienten, obgleich die interindividuelle Variabilität sehr hoch lag (Thie et al., 1992).

Schminke et al. präsentierten Migräne-Patienten mit Aura sowie einem Kontrollkollektiv komplexe Bilder, die sowohl die primäre als auch die sekundäre Sehrinde aktivieren sollten. Der relative Anstieg der CBFV in der PCA betrug bei den Migränikern 42,8 % und lag damit signifikant höher als bei der Kontrollgruppe mit 34,1 % Geschwindigkeitszunahme (Schminke et al., 1994).

Bei einer anderen Studie diente eine rotierende optokinetische Trommel Migräne-Patienten mit Aura sowie gesunden Probanden als offenbar starker Stimulus für die primäre und die sekundäre Sehrinde. Die Patienten zeigten einen im Vergleich signifikant höheren relativen Anstieg der CBFV in der PCA (P2-Abschnitt) von 55,0 % links und 56,8 % rechts versus 43,4 % (ohne Seitenangabe) bei den gesunden Probanden, während der systolische Blutdruck sowie die Atemfrequenz unverändert waren. Die Reaktivität in der Migräne-Gruppe wurde durch die subkutane Injektion von Sumatriptan nicht beeinflusst. (Baezner et al., 1999).

Trotz zahlreicher Hinweise auf eine erhöhte zerebrovaskuläre Reaktivität bei Migräne-Patienten im interiktalen Intervall lässt sich anhand der hohen Variabilität der Ergebnisse in vorliegenden Arbeiten keine abschließende Aussage zu einer veränderten zerebrovaskulären Antwort während funktioneller Aktivierung des Kortex treffen.

Ein Faktor hierfür könnte in der mangelnden zeitlichen Auflösung der durchgeführten Studien liegen: bei der zerebrovaskulären Kopplung handelt es sich um einen dynamischen Prozess (Ursino, 1991) (Kuschinsky, 1991), der im Falle eines phasischen Verlaufes je nach berücksichtigtem Zeitabschnitt, dessen Dauer und der Art der Meßmethode zu verschiedenen Ergebnissen führen kann.

3. Fragestellung

Wie oben dargestellt liegen in der Literatur zahlreiche Arbeiten vor, die sich mit der zerebrovaskulären Antwort auf verschiedene Reize bei Migräne-Patienten im beschwerdefreien Intervall beschäftigen. Die Ergebnisse divergieren allerdings stark.

Ziel der vorliegenden Studie war es von daher, im Rahmen eines Vergleichs zwischen Migräne-Patienten und Gesunden detailliert das Verlaufsmuster der zerebrovaskulären Reaktion auf einen visuellen Reiz darzustellen, um mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen im Reaktionsmuster zu detektieren und anhand dieser Daten Rückschlüsse auf einen möglichen Entstehungsmechanismus der Migräne ziehen zu können. Methode der Wahl war die TCD, da sie sich bereits in der Vergangenheit als geeignet erwiesen hatte, mit einer hervorragenden zeitlichen Auflösung den Verlauf einer zerebrovaskulären Antwort darzustellen (Klingelhofer et al., 1997) (Backer et al., 1999; Knecht et al., 1997).

Vor diesem Hintergrund sollte folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

3.1. Vergleich zwischen Gesunden und Migräne-Patienten

Die Dynamik der zerebrovaskulären Aktivierung auf einen visuellen Stimulus sollte mit hoher zeitlicher Auflösung bei gesunden Probanden sowie bei Migräne-Patienten im kopfschmerzfreen Intervall untersucht und miteinander verglichen werden. Außerdem sollten Vitalparameter wie der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz sowie deren Einfluß auf die CBFV bestimmt werden.

3.2. Gruppenbildung

Innerhalb der Gruppe der Migräne-Patienten sollte weiter differenziert werden, um mögliche Einflußgrößen auf die Dynamik der neurovaskulären Antwort zu detektieren:

3.2.1. Kopfschmerzseite

Eine mögliche Abhängigkeit der zerebrovaskulären Reaktion von der vorwiegend betroffenen Kopfschmerzseite sollte untersucht werden.

3.2.2. Aura

Mögliche Unterschiede im Reaktionsverhalten zwischen der Gruppe der Patienten mit Aura und der ohne Aura sollten aufgezeigt werden.

3.2.3. Medikamentöse Prophylaxe

Die Beeinflussung der Ergebnisse durch die prophylaktische Einnahme von Migräne-Medikamenten sollte ausgeschlossen werden.

3.2.4. Attackenhäufigkeit

Die Abhängigkeit der zerebrovaskulären Reaktivität von der Schwere der Erkrankung, hier definiert durch die Attackenfrequenz, sollte analysiert werden.

4. Patienten, Material und Methodik

Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden zwischen April 1999 und Juli 2000 in der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt.

4.1. Patienten und Probanden

An der Studie nahmen 19 Migräne-Patienten mit und ohne Aura (siehe Tabelle) sowie 19 gesunde Probanden teil.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Schmerzambulanz der Neurologischen Klinik. Neben einer eindeutig diagnostizierten Migräne gemäß den Kriterien der International Headache Society (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988) war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ein über den Zeitraum von mindestens zwei Monaten geführter Kopfschmerzkalender zur Dokumentation der individuellen Attackenfrequenz sowie der Ausschluss von relevanten Begleiterkrankungen. Die durchschnittliche Attackenhäufigkeit betrug 3,9/Monat. Der Anteil der Frauen in der Migräne-Gruppe lag bei 78,9 %. Die Untersuchungen wurden im kopfschmerzfreien Intervall durchgeführt, wobei der Abstand zur letzten Attacke mindestens drei Tage betragen musste.

Alle Patienten wurden ausführlich über Art, Inhalt und Zweck der Studie aufgeklärt und erklärten ihr Einverständnis an der Teilnahme.

	MÄNNLICH	WEIBLICH	GESAMT
Anzahl der Patienten	4	15	19
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SA)	29,3 \pm 2,2	48,6 \pm 10,6	45,0 \pm 12,4
Krankheitsdauer in Jahren (Mittelwert \pm SA)	16,5 \pm 6,3	22,1 \pm 9,9	22,0 \pm 10,4
Migräne mit Aura	2	4	6
Migräne ohne Aura	2	11	13
Patienten mit Prophylaxe	1	3	4
Patienten ohne Prophylaxe	3	12	15
Angriffsfrequenz \geq 4 / Monat	2	6	8
Angriffsfrequenz \leq 3 / Monat	2	9	11

Tab. 1 : Patientenkollektiv

Die alters- und geschlechtskorrelierte Kontrollgruppe setzte sich aus freiwilligen Teilnehmern zusammen, die weder an Schmerzen noch an sonstigen, v. a. kardiovaskulären Grunderkrankungen litten.

Nach jeder Messung wurde anhand eines Kurzfragebogens erfasst, wie die Teilnehmer die gesamte Untersuchung sowie den Lichtreiz empfunden hätten. Hier konnte jeweils zwischen fünf Möglichkeiten gewählt werden:

1. Sehr angenehm
2. Angenehm
3. Weder angenehm noch unangenehm
4. Unangenehm
5. Sehr unangenehm

4.2. Bedingungen im Untersuchungsraum

Die Messungen wurden in einem ruhigen, abgedunkelten Raum durchgeführt. Die Patienten befanden sich in bequemer Position auf einer Liege und wurden dazu angehalten, während des gesamten Experiments die Augen geöffnet zu halten. Während der Messung wurde nicht gesprochen.



Abb. 1: Untersuchungsablauf

4.3. Material

4.3.1. Blutdruckmessgerät

Während der Untersuchung wurde der arterielle Blutdruck nach der Penaz-Methode kontinuierlich nicht-invasiv über eine Manschette mit integriertem Photosensor (Finapres, Ohmeda, USA) am Mittelfinger der linken Hand aufgezeichnet (Boehmer, 1987).

4.3.2. Blitzlichtbrille

Die Photostimulation erfolgte über eine Flickerlichtbrille, wie sie in der klinischen Routine für visuell evozierte Potentiale (VEP) verwendet wird. Den Versuchspersonen wurde ein repetitiver Lichtreiz mit einer Frequenz von 15 Hz appliziert, nachdem sich in der Literatur gezeigt hatte, dass bei intermittierender Lichtstimulation mit Frequenzen im Bereich von 10-20 Hz die stärksten Flussgeschwindigkeitsanstiege ausgelöst werden konnten (Gomez, Gomez, und Hall, 1990) (Klingelhofer et al., 1988).

4.3.3. Transkranielle Doppler-Sonographie (TCD)

Für die Untersuchungen wurde ein Doppler-Ultraschall-Gerät vom Typ Multi Dop X® der Firma DWL®, Sipplingen, Deutschland verwendet. Dieses Gerät ermöglicht eine annähernd synchrone, bilaterale Messung über zwei Sonden durch alternierend gepulste Beschallung. Die Sonden können während der Untersuchung an einem Stirnband fixiert werden, um im Verlauf eine unveränderte Signalqualität zu gewährleisten. Die Sendefrequenz der Ultraschall-Sonden betrug 2 Megahertz (MHz).

4.4. Methoden

4.4.1. Datenaufzeichnung

4.4.1.1. Positionierung der Sonden

Die Ultraschall-Sonden wurden an einem Stirnband befestigt und über den temporalen Knochenfenstern des Schädels fixiert. In der linken Hemisphäre wurde die MCA in einer Schalltiefe von 54 ± 2 mm und die Sondenposition über eine Maximierung der CBFV eingestellt. Auf gleiche Weise wurde von rechtstemporal in einer Schalltiefe von 66 ± 2 mm das P2-Segment der PCA abgeleitet, nachdem in der Literatur in der rechten PCA stärkere Flussantworten auf einen Blitzlicht-Stimulus beschrieben worden waren als linksseitig (Sturzenegger, Newell, und Aaslid, 1996). Die Messung des P2-Abschnittes erzeugt dabei zusätzlich signifikant höhere

Flussantworten auf visuelle Reize als die Ableitung des P1-Abschnittes der PCA (Panczel et al., 1999).

Zur Identifikation des beschallten Gefäßsegmentes dienen folgende Kriterien:

1. Untersuchungstiefe
2. Strömungsrichtung
3. Strömungsgeschwindigkeit
4. Strömungsprofil
5. Ausrichtung der Sondenachse
6. Verfolgbarkeit des Signals zur Oberfläche hin
7. Änderung der CBFV in der PCA als Folge eines Lichtreizes

4.4.1.2. Aufzeichnung der Dopplersignale

Die Dopplersignale wurden während der Messung spektralanalysiert und als Hüllkurve auf der Festplatte des Dopplergerätes aufgezeichnet. Zur weiteren Auswertung wurden die Daten mit einer Abtastrate von 28 Hz gespeichert.

4.4.1.3. Aufzeichnung ereigniskorrelierter Markierungen

Anfang und Ende der visuellen Stimulation wurden zeitgleich zur Aufzeichnung der Doppler-Daten in analogen Datenkanälen des Dopplergerätes aufgezeichnet.

4.4.1.4. Messung der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde bei der Analyse der aufgezeichneten Dopplersignale aus den Intervallen der systolischen Maxima der CBFV-Kurve errechnet (Deppe et al., 1997).

4.4.2. Paradigmen

4.4.2.1. Gruppenvergleich (Basismessung)

Die gesunden Probanden wurden der Untersuchung an einem Tag ihrer Wahl unterzogen, während bei den Migräne-Patienten ein Abstand von mindestens drei Tagen zur letzten Kopfschmerzepisode gefordert wurde, um sicher im interiktalen Intervall zu liegen.

Simultan wurden dopplersonographisch in der rechten Hemisphäre die PCA sowie linksseitig die MCA abgeleitet. Außerdem wurde kontinuierlich der arterielle Blutdruck aufgezeichnet. Vor dem Experiment wurde mit den Teilnehmern ausführlich der Ablauf besprochen, um störenden Fragen während der Untersuchung zuvorzukommen. Nach einer circa fünf min andauernden Ruhephase im Dunkeln wurde den Versuchsteilnehmern ohne weitere Ankündigung 57 s lang ein Lichtreiz über die Flimmerlichtbrille appliziert. Die visuelle Stimulation wurde abgelöst durch eine ebenfalls 57 s dauernde Ruhephase. Das Reizschema wurde insgesamt dreimal wiederholt (siehe Abb. 2).

Die Versuchsteilnehmer wurden im Vorfeld dazu angehalten, während der gesamten Messung die Augen offen zu halten.

Neben dem Vergleich des Flusskurvenmusters in PCA und MCA wurden auch der Verlauf des mittleren systolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz vor, während und nach der Lichtstimulation verglichen.

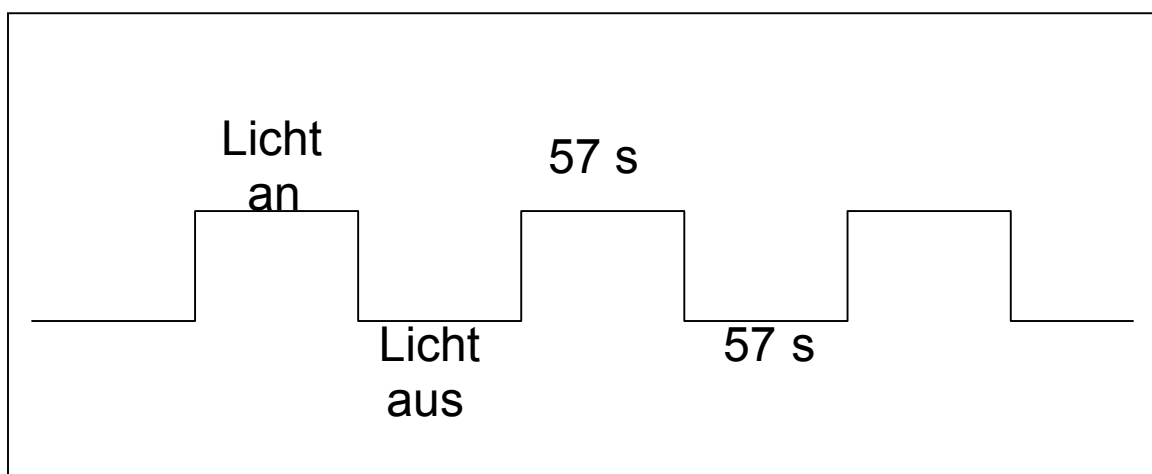


Abb. 2: Reizschema

4.4.2.2. Subgruppen

Innerhalb der Gruppe der Migränepatienten wurde weitergehend differenziert nach:

Kopfschmerzseite

In den Vergleich gingen ausschließlich solche Patienten ein, bei denen die Symptomatik anamnestisch eindeutig und regelmäßig einer Seite zugeordnet werden konnte. So gaben von den 19 Patienten 8 die linke Seite an, 6 Patienten die rechte. Bei den übrigen 5 Patienten wechselte die Kopfschmerzseite von Attacke zu Attacke.

Aura

Sechs der insgesamt 19 Patienten berichteten über eine visuelle Aura im Sinne eines einseitigen Flimmerskotoms, das den Kopfschmerzen regelmäßig vorausgehen würde.

Prophylaxe

Von den 19 Patienten betrieben zum Zeitpunkt der Studie vier Patienten eine medikamentöse Migräne-Prophylaxe. Die jeweilige Medikation ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Pat. Nr.	Wirkstoff	Dosierung	Handelsname
1	Metoprololsuccinat 95 mg	1 – 0 – 0	Beloc zoc®
2	Lisuridhydrogenmaleat 0.025 mg	1 – 1 – 1	Cuvalit®
3	Petasit 25 mg	3 – 0 – 3	Petadolex®
4	Cyclandelat 400 mg	1 – 1 – 1	Natil®

Tab. 2: Prophylaktika

Attackenhäufigkeit

Ferner wurden die Migräne-Patienten in zwei Gruppen unterschiedlichen klinischen Schweregrades eingeteilt. Es wurde unterschieden zwischen Patienten mit drei oder weniger Attacken / Monat (11 Fälle) und solchen mit vier oder mehr Attacken / Monat (8 Fälle). Als verbindlich wurden die Kopfschmerzkalender betrachtet, die von den Patienten für mindestens zwei Monate unmittelbar vor Studieneinschluss geführt werden mussten.

4.4.3. Datenanalyse

Die Analyse der Hüllkurven des Doppler-Frequenz-Spektrums erfolgte durch das Auswerteprogramm AVERAGE (Deppe et al., 1997). Die Daten durchliefen dabei folgende Auswerteschritte:

4.4.3.1. Herzzyklus-Integration

Zur Verminderung der durch den Herzschlag bedingten Pulsatilität der Hüllkurve wurden die Daten über die jeweils korrespondierenden Herzzyklen integriert und in eine Stufenfunktion transformiert. Die Weite einer Stufe entspricht dabei der Länge eines Herzzyklus, während die Höhe der Stufe die mittlere Blutflussgeschwindigkeit während dieses Intervalls repräsentiert.

4.4.3.2. Normalisierung

Da die absolute Änderung der CBFV zur Bestimmung der Veränderungen der zerebralen Aktivierung wegen hoher interindividueller Variabilität des Verlaufs der beschallten Arterie und der Abhängigkeit vom Beschallungswinkel nicht geeignet ist, wurde die relative Änderung als Indikator der zerebralen Aktivierung errechnet. Die durchschnittliche CBFV über 20 Sekunden vor Stimulationsbeginn (Grundlinienintervall) wurde als Grundlinienwert ($V_{pre.mean}$) definiert.

Die relative Änderung der CBFV (ΔV) als prozentuale Abweichung von der Grundlinie wurde errechnet durch die Formel:

$$\Delta V = \frac{V(t) - V_{pre.mean}}{V_{pre.mean}} \times 100 \quad (\text{Knecht et al. 1999}) \quad (7)$$

mit $V(t)$ als absolute CBFV (cm/s) über den Zeitraum der Lichtstimulation.

4.4.3.3. Epochensegmentierung

Die Daten wurden ereigniskorreliert in einzelne Epochen zergliedert. Die Epochen begannen 20 s vor und endeten 35 s nach der Lichtstimulation.

4.4.3.4. Mittelung und Gruppenmittelung

Die Daten wurden nach der Methode der elektrischen ereigniskorrelierten Potentiale verarbeitet. Dazu wurden die Geschwindigkeitswerte jeden Abtastpunktes für das jeweilige Gefäß gemittelt.

Zunächst wurden die Daten der einzelnen Probanden gemittelt. Anschließend wurden aus den gemittelten Daten der Versuchspersonen für jedes Paradigma eine Gruppenmittelung erstellt. Auf diese Weise ließ sich das Rauschen der Messungen entsprechend der Zahl der Mittelungen reduzieren.

4.4.3.5. Statistische Datenanalyse

Die Geschwindigkeitswerte wurden für alle Zeitpunkte für MCA und PCA gemittelt und mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung überprüft. Da es sich um zwei unverbundene Stichproben mit relativ geringer Fallzahl handelte, wurden die Unterschiede zwischen Migränikern und Normalprobanden mit dem zweiseitigen Student-t-Test für unverbundene Stichproben untersucht, während die Unterschiede der Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb von MCA und PCA mit dem t-Test für gepaarte Stichproben analysiert wurden. Um eine mehrfache Testung aufgrund kurzer Zeitintervalle zu vermeiden (Bonferoni-Korrektur), wurden

ausschließlich Zeitintervalle als signifikant betrachtet, die mindestens eine Sekunde andauerten. Die vorliegenden Ergebnisse werden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) beschrieben.

Zur Ermittlung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen den Untergruppen innerhalb des Migränekollektivs wurde die Bivariable Korrelation nach Pearson angewendet.

5. Ergebnisse

5.1. Basismessung

Sowohl in der Gruppe der Migräne-Patienten als auch beim Vergleichskollektiv zeigte sich während der Lichtstimulation eine erhöhte CBFV in der PCA und MCA verglichen mit dem Grundlinienwert. Diese Änderungen waren in beiden Gruppen in der PCA signifikant ($p < 0,01$) stärker ausgeprägt als in der MCA.

5.1.1. Zerebrovaskuläre Antwort in der MCA bei Migränikern und Gesunden

Betrachtet man in Abb. 3 die relative Änderung der CBFV in der MCA bei Migränikern und Gesunden, so fällt auf, dass es in beiden Gruppen bei Lichtapplikation zunächst zu einem Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit kommt. Nach ca. 15 s habituiert die CBFV bei den Gesunden und bleibt bis zum Ende der Stimulationsphase im Bereich der Grundlinie. In der Migränegruppe dagegen kommt es nicht zu einer Normalisierung der Geschwindigkeit. Hier bleibt die CBFV vom ersten Aufstrich an bis ca. 10 s nach Ende der Lichtstimulation erhöht. Signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede zwischen beiden Gruppen finden sich ab 38 s bis 67 s nach Stimulationsbeginn. Bei den Gesunden besteht ein Maximum der Perfusionserhöhung von 2,2 % ($\pm 0,09$) nach 5 s. Bei den Migräne-Patienten liegt der initiale Aufstrich mit 3,6 % ($\pm 0,11$) signifikant ($p \leq 0,05$) darüber. Zudem kommt es zu einem zweiten Gipfel 2 s nach Ende des Lichtreizes sowie zu einer überschüssenden Verlangsamung der CBFV im weiteren Verlauf mit signifikant ($p \leq 0,05$) unterschiedlichen Werten im Zeitraum 73. bis 84. Sekunde.

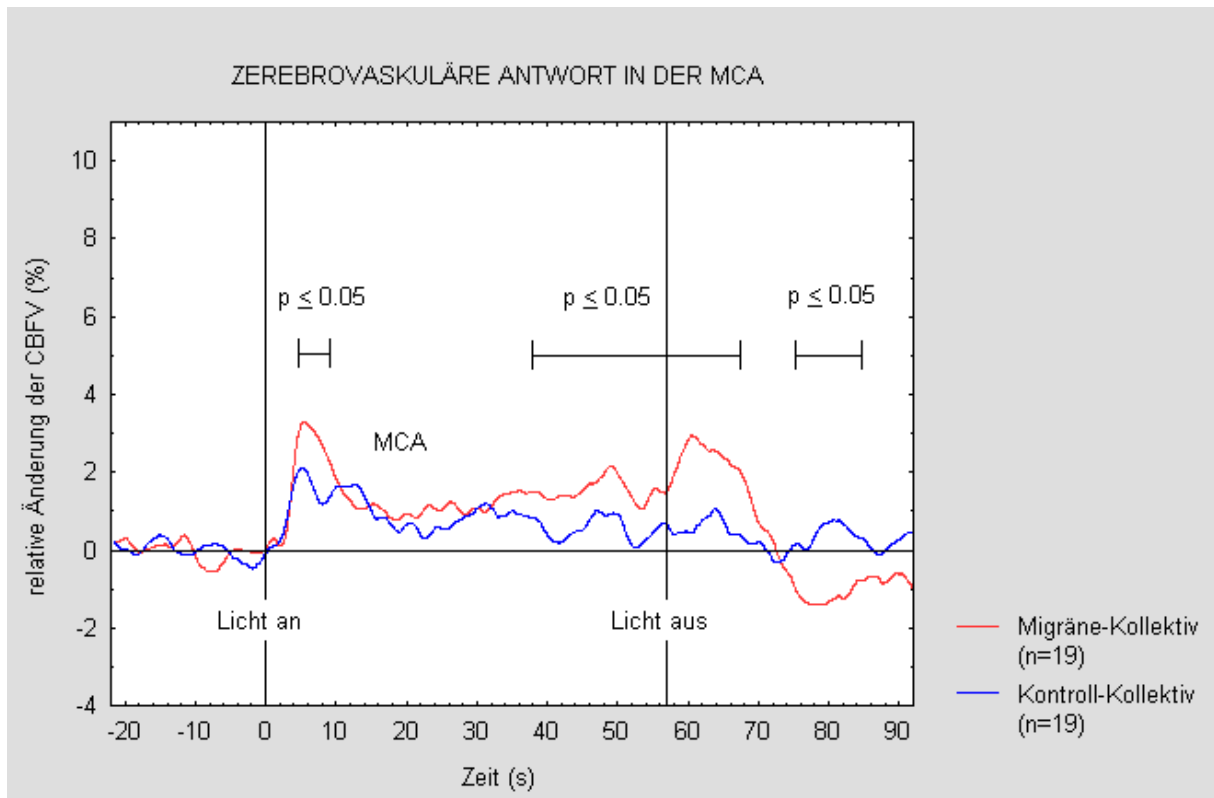


Abb. 3: Zerebrovaskuläre Antwort in der MCA auf einen Lichtreiz (Darstellung der Daten nach latenzkorrigierter gleitender Mittelung)

5.1.2. Zerebrovaskuläre Antwort in der PCA bei Migränikern und Gesunden

In Abb. 4 wird deutlich, dass das Verhalten der CBFV in der PCA während Lichtstimulation bei Migränikern sowie bei Gesunden ein typisches Verlaufsmuster aufweist. Dieses besteht aus einem initialem Gipfel, gefolgt von einer Plateauphase bis zum Ende der Stimulation, nach der es schließlich zu einem überschiessenden Absinken der CBFV kommt.

Signifikante Unterschiede in der CBFV zwischen beiden Gruppen zeigen sich zu Beginn im ersten Gipfel, der in der Migränegruppe einen Wert von 8,5 % ($\pm 0,18$) erreicht, während das Maximum bei den Gesunden bei 7,2 % ($\pm 0,16$) liegt ($p \leq 0,05$). Während laufender Stimulation, repräsentiert durch die Plateau-Phase, ist der Kurvenverlauf fast analog mit einem durchschnittlichen relativen CBFV-Anstieg von 5,4 % ($\pm 0,14$) in der Migränegruppe und 5,0 % ($\pm 0,16$) beim Vergleichskollektiv.

Nach Ende der Lichtstimulation dauert es etwa 4 s, bis der CBFV-Wert bei den Gesunden sich wieder der Grundlinie zu nähern beginnt. In der Migräne-Gruppe

hingegen kommt es nach Stimulationsende zunächst zu einem erneuten Anstieg der CBFV mit einem Maximum von 6,8 % ($\pm 0,18$), bevor die Werte sich langsamer als bei den Gesunden wieder der Grundlinie nähern. In der Kontrollgruppe dauert es 10 s ($\pm 0,32$), bis die Kurve die Nulllinie berührt, in der Migränegruppe 14,3 Sekunden ($\pm 0,27$). Das überschüssige Absinken der Strömungsgeschwindigkeit ist in der Migränegruppe stärker ausgeprägt als bei den Gesunden. Signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede nach Ende der Lichtstimulation zeigen sich bis zur 83. Sekunde mit Unterbrechung während der 73. bis 77. Sekunde.

Berechnet man den Durchschnitt der individuellen initialen Peak-Werte, so kommt man auf ein mittleres Maximum von 9,36 % beim Migräne-Kollektiv (und damit Steigerung um 10,12 %) und von 8,86 % bei der gesunden Kontrollgruppe (und damit Steigerung um 18,73 %). Diese Werte liegen über dem jeweiligen Maximum der Average-Kurve, nachdem methodisch bedingt hier der durchschnittliche Maximalwert zu einem bestimmten Zeitpunkt x abgebildet wird und zeitlich verschobene Gipfelwerte im Average-Peak nicht abgebildet werden.

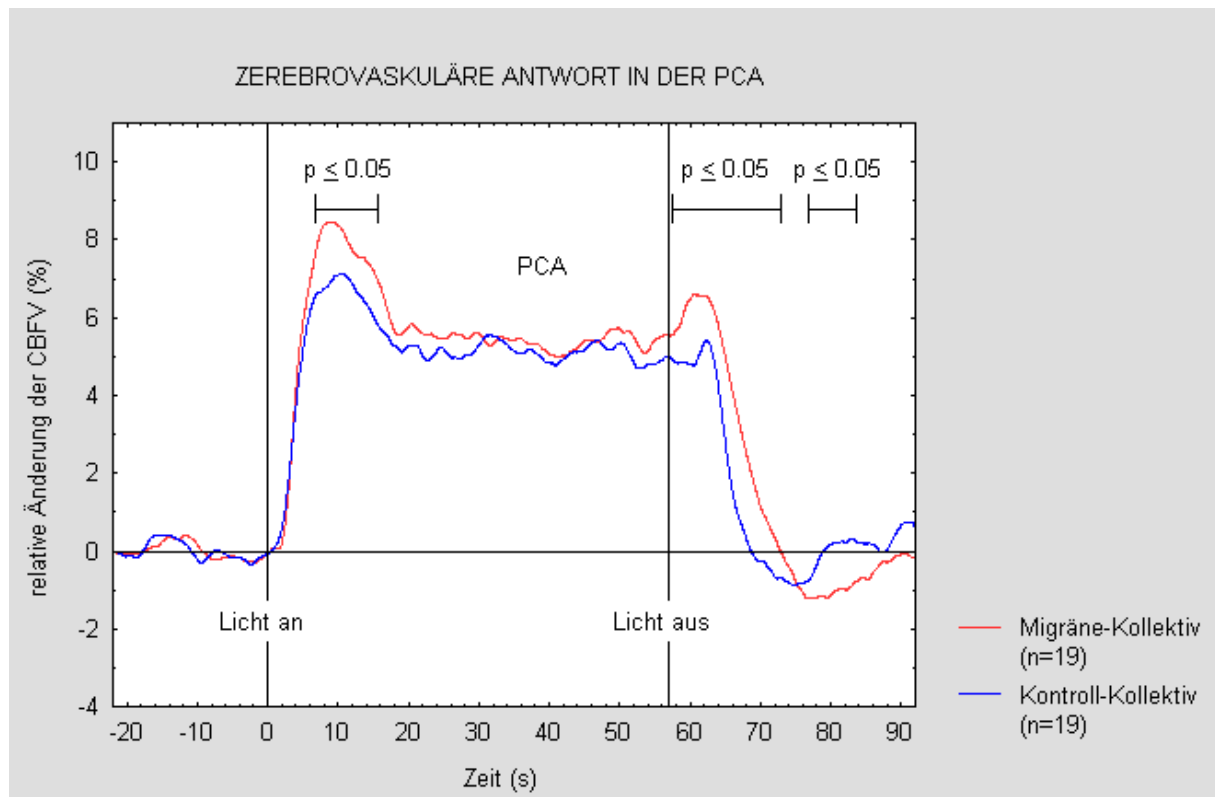


Abb. 4: Zerebrovaskuläre Antwort in der PCA auf einen Lichtreiz (Darstellung der Daten nach latenzkorrigierter gleitender Mittelung)

5.1.3. Relative Blutdruckänderung

Die oben beschriebenen Änderungen der CBFV in MCA und PCA während der Photostimulation spiegeln sich nicht im systemischen Blutdruckverhalten wider. Die Abb. 5 zeigt, dass es hier 4 s nach Stimulationsbeginn bei den Gesunden bzw. nach 6 s in der Migränegruppe zu einem Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes bis ca. 2 % ($\pm 1,1$) kommt. Erst nach weiteren 20 Sekunden bewegen sich die Werte wieder im Bereich der Grundlinie. Nach Stimulationsende kommt es wiederum zu einer Blutdrucksenkung bis $-1,8$ % ($\pm 0,63$) bei den Migränikern; in der Kontrollgruppe bleiben die Werte der Grundlinie angenähert und erreichen einen maximal negativen Wert von $1,04$ % ($\pm 0,63$). Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen Migräne-Patienten und Gesunden bestehen lediglich nach Ende der Lichtstimulation von der 65. bis 70. sowie von der 79. bis 84. Sekunde.

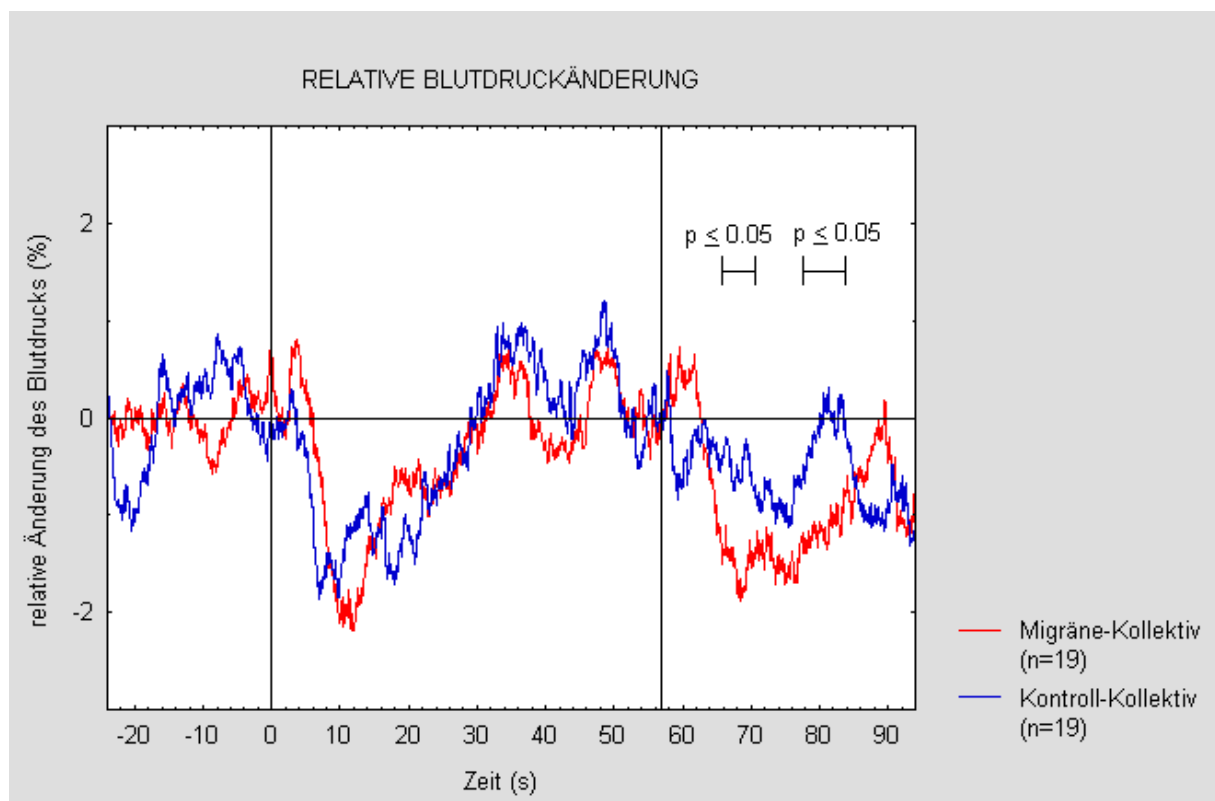


Abb. 5: Relative Blutdruckänderung während der Lichtstimulation

5.1.4. Relative Änderung der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz, dargestellt in Abb. 6, verhält sich in beiden Gruppen nahezu analog. Nach Stimulationsbeginn kommt es zu einer geringfügigen Verlangsamung um weniger als 0,05 % ($\pm 0,02$) bezogen auf den Grundlinienwert. Diese Frequenz wird konsequent bis Epochenende durchgehalten; danach bewegen sich die Werte bald wieder im ursprünglichen Bereich. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen finden sich nicht.

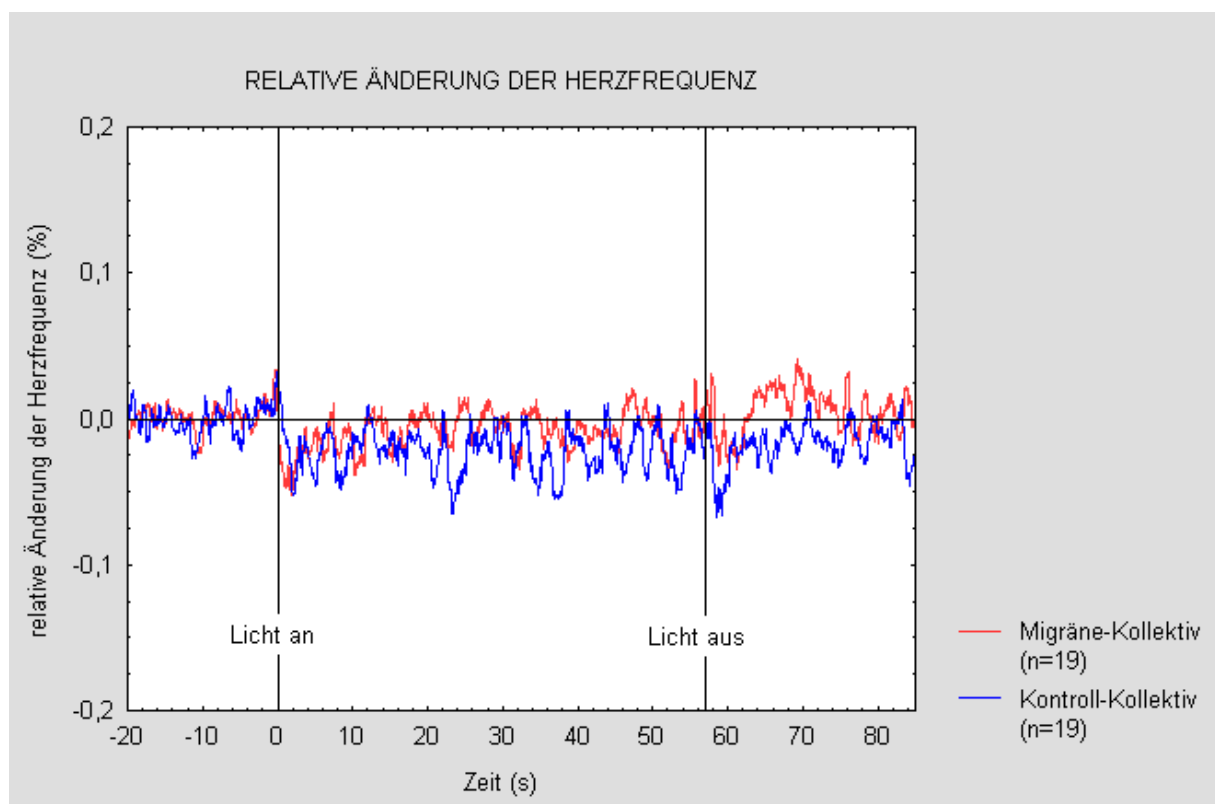


Abb. 6: Relative Änderung der Herzfrequenz während der Lichtstimulation

5.2. Gruppenbildung

5.2.1. Kopfschmerzseite

Betrachtet man Abb. 7, so unterscheidet sich die zerebrovaskuläre Antwort in der MCA der Patienten mit rechts- und der mit linksseitigen Kopfschmerzen nicht im initialen Aufstrich zu Beginn des Lichtreizes. Im Verlauf der Stimulationsphase fällt jedoch auf, dass die CBFV der Patienten mit linksseitiger Symptomatik sich tendenziell zum Grundlinienniveau zurückbewegt, während es in der

Geschwindigkeiten bewegt, die einen Prozentpunkt höher liegen. Signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede ergeben sich hierbei zwischen 44,4 s und 47,6 s nach Stimulationsbeginn.

Nach Ende des Lichtreizes kommt es wiederum bei den Patienten mit rechtsseitiger Symptomatik zu einem Aufstrich, der ein Maximum von 8,2 % erreicht und sich zwischen 60,6 s und 61,8 s signifikant ($p \leq 0,05$) von der Vergleichsgruppe unterscheidet.

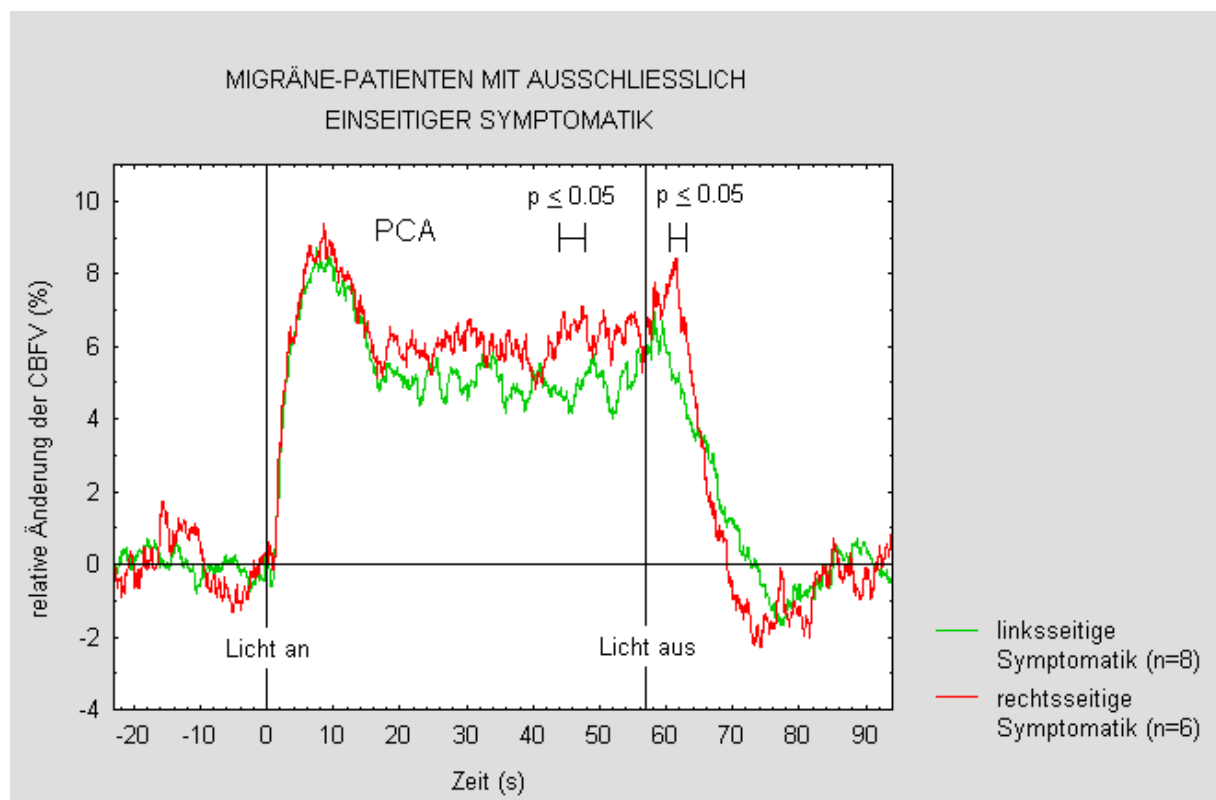


Abb. 8: Änderungen in der PCA bei Differenzierung nach der Kopfschmerzseite

5.2.2. Aura

Betrachtet man in Abb. 9 den Strömungsverlauf der MCA, so fällt auf, dass es initial bei den Patienten ohne Aura zu einem geringfügig höheren Aufstrich mit einem Maximum von 3,9 % ($\pm 0,6$) kommt; im weiteren Verlauf bestehen in der Geschwindigkeits-Kurve starke Schwankungen, doch bewegen sich in beiden Gruppen die Werte zunächst im ähnlichen Bereich. Erst ca. 36 s nach Stimulationsbeginn fällt bei den Patienten mit Aura ein gleichmäßig erhöhtes

Kurvenniveau auf. Nach Stimulationsende kommt es nur in der Aura-Gruppe zu einem erneuten starken Aufstrich bis 4,8 % ($\pm 1,2$), während die CBFV in der Gruppe ohne Aura 14 s nach Stimulationsende sogleich wieder der Grundlinie zustrebt. Signifikante Veränderungen sind über keinen nennenswert langen Zeitraum zu beobachten.

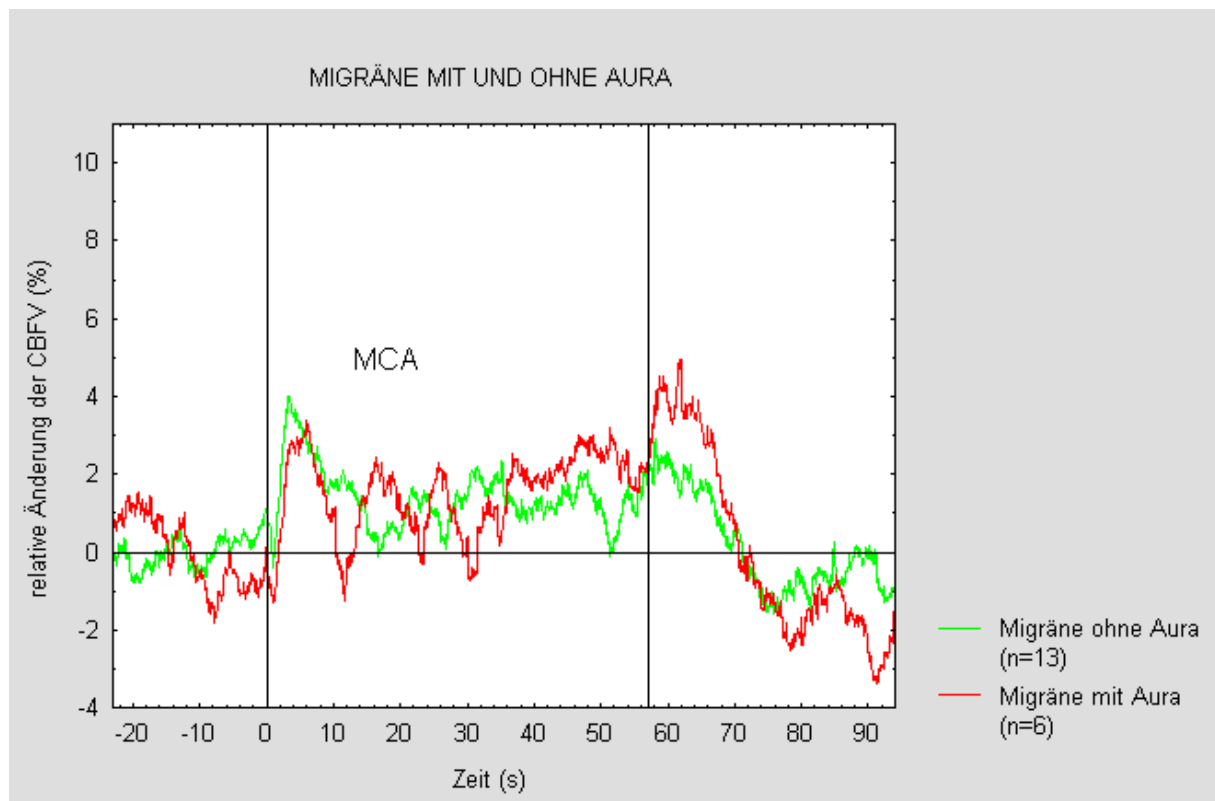


Abb. 9: Änderungen in der MCA bei Differenzierung nach Auftreten einer Aura

Die Abb. 10 stellt die Blutfluss-Verhältnisse in der PCA dar. Hier kommt es in beiden Gruppen unmittelbar nach Beginn des Lichtreizes zunächst zu einem steilen Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit, der bei den Patienten mit Aura nach 5 Sekunden ein Maximum von 8,9 % ($\pm 1,2$) erreicht und damit nur geringfügig höher liegt als bei den Patienten ohne Aura. Nach bereits ca. 10 Sekunden wird in der Aura-Gruppe ein Plateau erreicht, das im Bereich von 6 % liegt, währenddessen der Kurvenverlauf in der Vergleichsgruppe sich von der 10. – 13. Sekunde signifikant ($p \leq 0,05$) unterscheidet. Hier kommt es erst nach ca. 16 Sekunden zur Ausbildung eines Plateaus, das an einigen weiteren Stellen signifikant ($p \leq 0,05$) niedrigere Werte aufweist (17. – 20. Sekunde, 25. – 27. Sekunde). Nach Ende der Lichtstimulation

kommt es bei den Aura-Patienten erneut zu einem steilen CBFV-Anstieg mit einem Maximum von 8,0 % ($\pm 1,2$) nach 62 s, während die Geschwindigkeit bei den Patienten ohne Aura nur diskret bis 6,6 % ($\pm 1,0$) ansteigt.

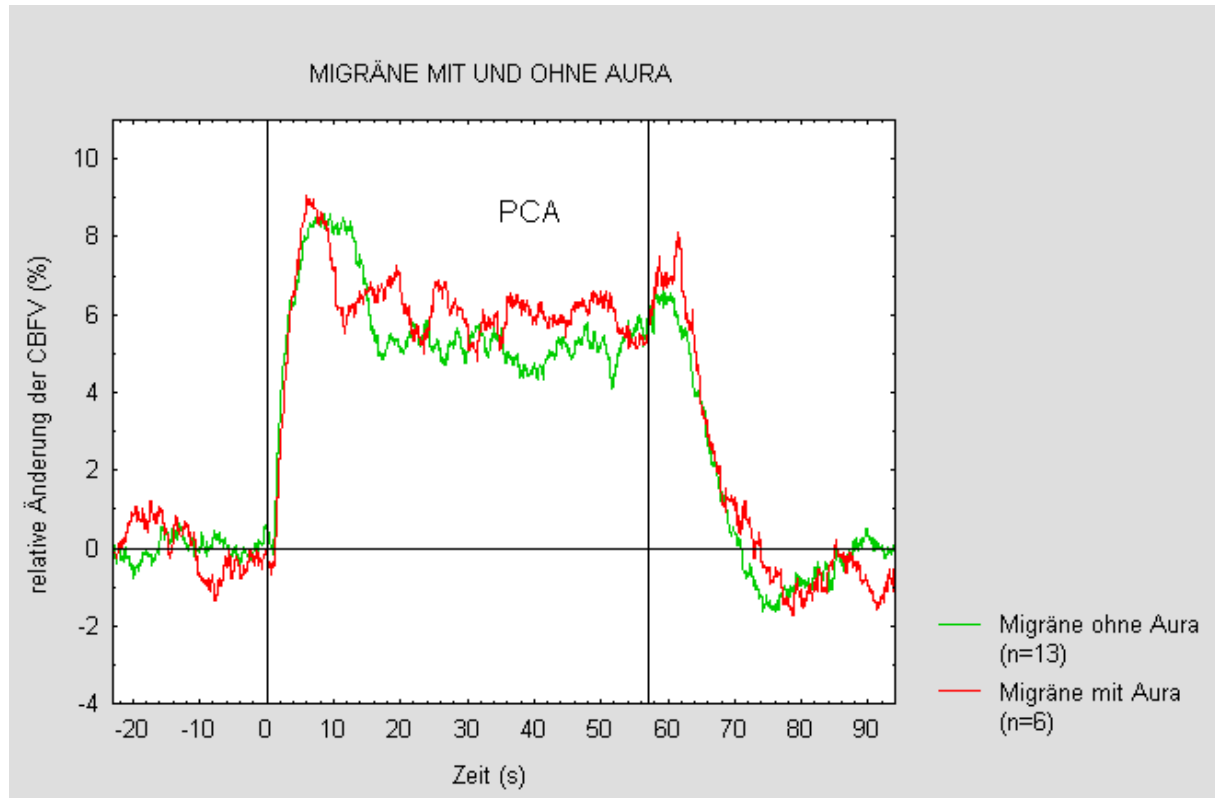


Abb. 10: Änderungen in der PCA bei Differenzierung nach Auftreten einer Aura

5.2.3. Prophylaxe

Im Gruppenvergleich zeigen sich weder in der PCA noch in der MCA (siehe Abb. 11) signifikante Unterschiede im Verlaufsmuster der CBFV vor, während und direkt nach der Lichtstimulation. Erst während der 83. bis 87. Sekunde besteht eine diskrete signifikante ($p \leq 0,05$) Differenz: Die Patienten mit medikamentöser Migräne-Prophylaxe zeigen eine ausgeprägtere überschüssende Reaktion ins Negative mit einem tiefsten Wert von $-3,1\%$ ($\pm 1,1$), bevor sich die Werte wieder dem Grundlinienniveau nähern.

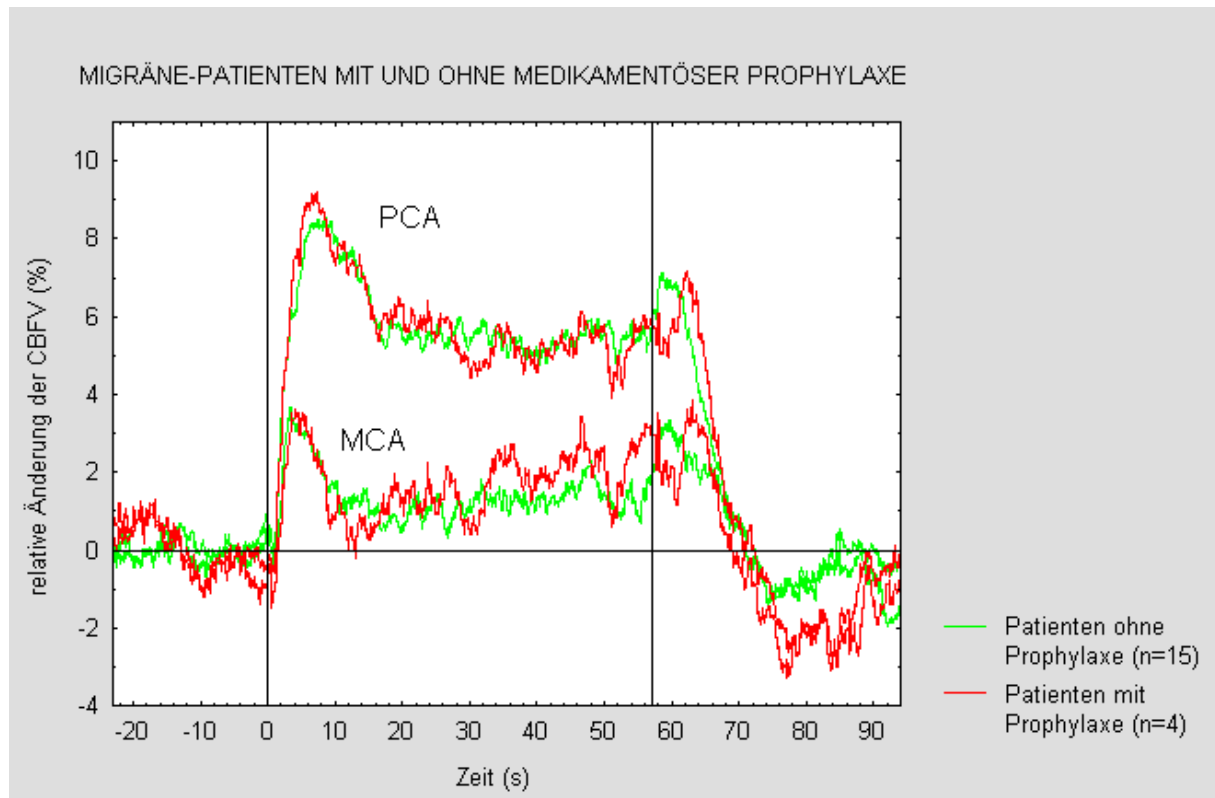


Abb. 11: Zerebrovaskuläre Antwort bei Patienten mit und ohne medikamentöser Migräne-Prophylaxe

5.2.4. Attackenhäufigkeit

Gruppiert man die Migräne-Gruppe in Patienten mit hoher und Patienten mit niedriger Attackenfrequenz, so finden sich im Vergleich signifikante Unterschiede sowohl in der PCA als auch in der MCA.

Der Verlauf in der MCA wird in der Abb. 12 dargestellt. Zu Beginn des Lichtreizes verläuft hier das CBFV-Muster noch analog, doch fällt während der zweiten Hälfte der Stimulationsphase auf, dass es bei den Patienten mit hoher Kopfschmerzhäufigkeit zu keiner Habituation kommt; im Gegenteil steigt die Durchblutungsgeschwindigkeit erneut an und erreicht mit einem Maximum von 3,3 % ($\pm 0,7$) Werte, die beinahe das Niveau des initialen Gipfels erreichen. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) bestehen durchgehend zwischen der 38. und 50. Sekunde nach Stimulationsbeginn. Nach Ende des Lichtreizes kommt es in beiden Gruppen zu einem erneuten Anstieg der CBFV; bei den Patienten mit häufigen Attacken ist dieser

Aufstrich jedoch höher mit einem Maximum von 4,8 % ($\pm 0,7$) und dauert länger an. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) bestehen zwischen der 62. und 70. Sekunde nach Beginn des Lichtreizes.

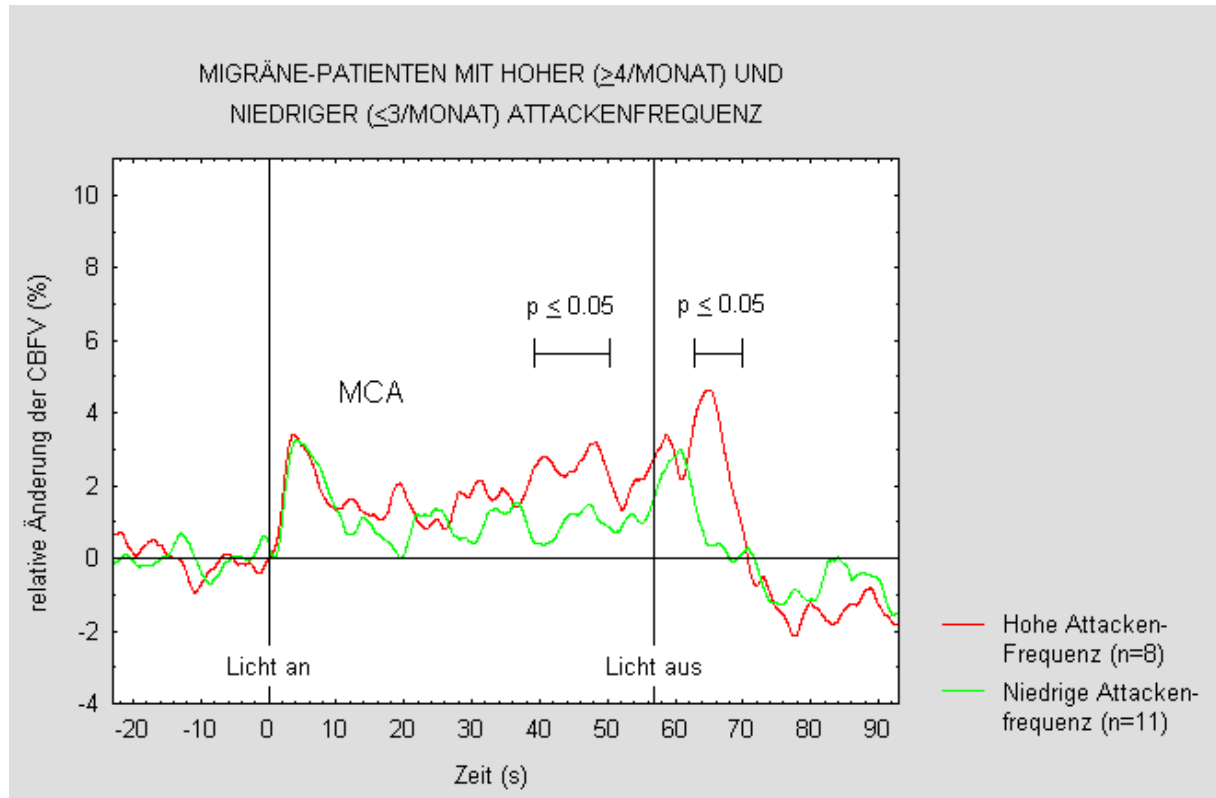


Abb. 12: Zerebrovaskuläre Antwort in der MCA bei Patienten mit hoher und niedriger Attackenfrequenz (Darstellung der Daten nach latenzkorrigierter gleitender Mittelung)

In der PCA, dargestellt in Abb. 13, kommt es ebenfalls vor allem während der zweiten Stimulationshälfte zu einem im Vergleich stärkeren Anstieg der CBFV in der Gruppe mit hoher Attackenfrequenz. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) bestehen im Zeitraum 40. bis 51. Sekunde nach Stimulationsbeginn. Abgesehen davon zeigt die zerebrovaskuläre Antwort auf den Lichtreiz in der PCA ein sehr ähnliches Muster in beiden Gruppen.

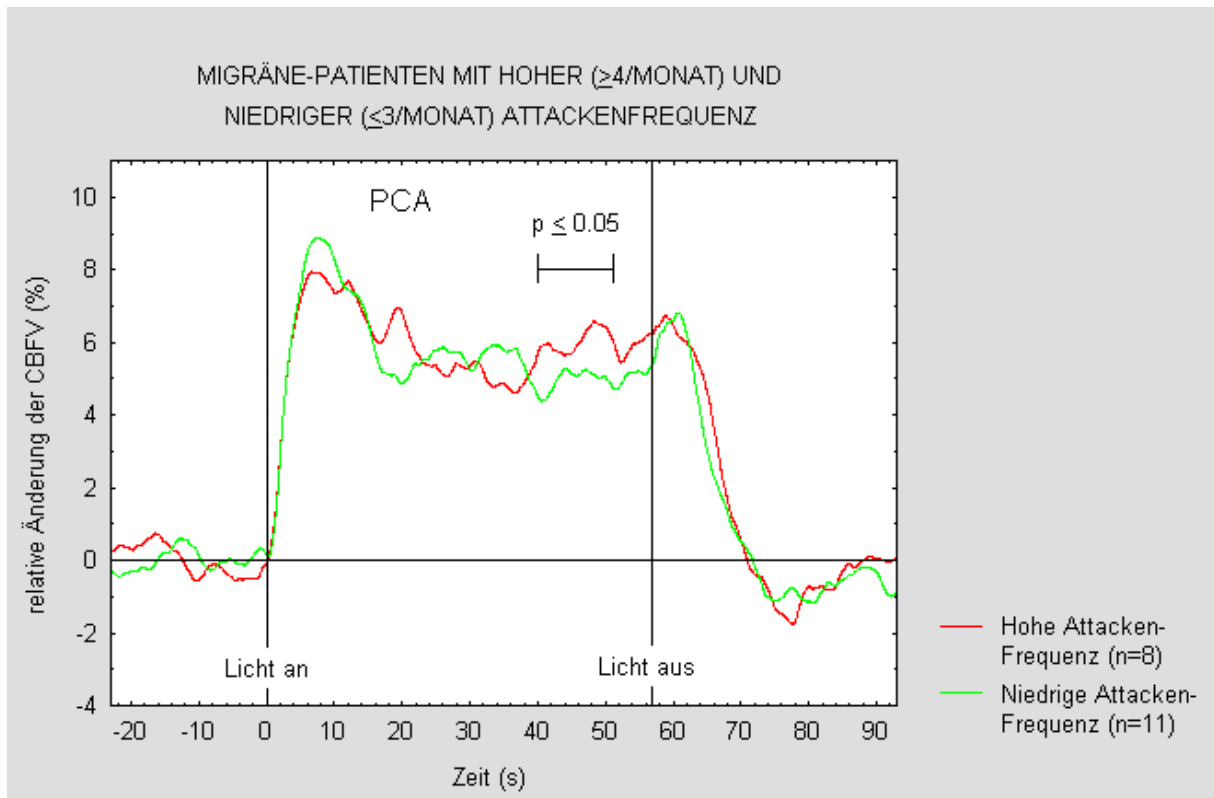


Abb. 13: Zerebrovaskuläre Antwort in der PCA bei Patienten mit hoher und niedriger Attackenfrequenz (Darstellung der Daten nach latenzkorrigierter gleitender Mittelung)

5.3. Korrelation zwischen den Gruppen

Bei Differenzierung nach Attackenfrequenz fiel eine prozentuale Überrepräsentation der Pat. mit linksseitigen Kopfschmerzen in der Gruppe der Migräniker mit hoher Attackenhäufigkeit auf (siehe Tab. 3). Betrachtet man die absoluten Zahlen, so liegt aufgrund hoher Individualwerte die durchschnittliche Attackenfrequenz bei den Patienten mit rechtsseitigen Kopfschmerzen mit 3,83 Attacken/Monat trotzdem über dem Kollektiv mit linksseitigen Kopfschmerzen mit 3,25 Attacken/Monat. Statistische Signifikanz erreicht diese Differenz nicht.

	Pat. mit niedriger Attackenfrequenz	Pat. mit hoher Attackenfrequenz
Pat. mit rechtsseitiger Migräne	n = 4 (36,4 %)	n = 2 (25 %)
Pat. mit linksseitiger Migräne	n = 4 (36,4 %)	n = 4 (50 %)
Pat. mit Migräne ohne eindeutige Seitenzuordnung	n = 3 (27,2 %)	n = 2 (25 %)

Tab. 3: Relation von Attackenfrequenz und Kopfschmerzseite

Ebensowenig konnte zwischen den Untergruppen mit hoher/niedriger Attackenfrequenz ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer Aura festgestellt werden.

Bei Korrelation von Kopfschmerzseite und Aura konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang erhoben werden.

5.4. Ergebnisse des Kurzfragebogens

Während die Untersuchung insgesamt von den meisten Studienteilnehmern (57,9 % der Migräne-Patienten und 78,9 % der Kontrollgruppe) als neutral bewertet wurde, empfanden insgesamt 73,7 % aller Teilnehmer den Lichtreiz als sehr unangenehm oder unangenehm. Keiner der Untersuchten bewertete das Flackerlicht als angenehm.

Wie haben Sie die Untersuchung empfunden?

	Migräne-Kollektiv	Kontrollkollektiv
Sehr angenehm	-	-
Angenehm	n = 2 (10,5 %)	n = 3 (15,8 %)
Weder angenehm noch unangenehm	n = 11 (57,9%)	n = 15 (78,9 %)
Unangenehm	n = 4 (21,1 %)	n = 1 (5,3 %)
Sehr unangenehm	n = 2 (10,5 %)	-

Tab. 4: Bewertung der Untersuchung durch die Studienteilnehmer

Wie haben Sie den Lichtreiz empfunden?

	Migräne-Kollektiv	Kontrollkollektiv
Sehr angenehm	-	-
Angenehm	-	-
Weder angenehm noch unangenehm	n = 4 (21,1 %)	n = 6 (31,5 %)
Unangenehm	n = 9 (47,4 %)	n = 9 (47,4 %)
Sehr unangenehm	n = 6 (31,5 %)	n = 4 (21,1 %)

Tab. 5: Bewertung des Lichtreizes durch die Studienteilnehmer

6. Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das Verlaufsmuster der zerebrovaskulären Antwort von Migräne-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe auf einen visuellen Stimulus darzustellen und mögliche Unterschiede in der Reaktivität aufzuzeigen. Ferner sollte eine mögliche Abhängigkeit von Faktoren wie Kopfschmerzseite, Aura, medikamentöser Migräne-Prophylaxe und Attackenhäufigkeit untersucht werden.

6.1. Basismessung

Anhand der Daten wird deutlich, dass sich die zerebrovaskuläre Antwort auf einen visuellen Reiz bei Migränikern anders verhält als bei gesunden Kontrollen.

Arteria cerebri media

Die zerebrovaskuläre Antwort auf einen optischen Stimulus in der MCA besteht bei Gesunden in einem initialen moderaten Anstieg der CBFV, was am ehesten im Sinne einer allgemeinen Aufmerksamkeitsreaktion mit Aktivierung des Kortex im Bereich des Media-Stromgebietes zu werten ist. Unter gleichbleibenden Reizbedingungen findet offenbar eine Habituation an den bestehenden Stimulus statt, ohne weiterhin eine hohe regionale Perfusion im Media-Stromgebiet zu evozieren.

In der Migräne-Gruppe dagegen kommt es zu einer signifikant stärkeren Reaktion zu Beginn des Stimulus und im weiteren Verlauf zu einer signifikant geringeren Habituation an die Reizsituation. Das Ende der Reizapplikation stellt wiederum ein Ereignis dar, das einen erneuten Anstieg der CBFV hervorruft und bei Ausbleiben eines weiteren Reizes zu einer überschüssigen Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit führt, beides signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den Gesunden.

Diese Daten unterstreichen die Ergebnisse früher durchgeführter Studien, in denen bei Migränikern im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte CO₂-induzierte Vasoreaktivität (Harer und von Kummer, 1991) (Kastrup et al., 1998)) aufgefallen war, ebenso wie auf die Gabe von Nitroglyzerin ((Zanette et al., 1991).

Arteria cerebri posterior

Während bei der Migräne-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen - ähnlich wie in der MCA - auch in der PCA zu Beginn und Ende des optischen Stimulus eine überschüssige Reaktion auffällt, weist der Verlauf der Reizapplikation – repräsentiert durch das Plateau in der Kurve – auf eine lediglich geringfügig stärkere Aktivierung des visuellen Kortex in der Migräne-Gruppe hin.

Damit unterscheiden sich die vorliegenden Ergebnisse von früheren Daten:

Thie et al. hatten bei Migränikern und Gesunden, ebenfalls über die Applikation von Flickerlicht, die zerebrovaskuläre Antwort in der PCA untersucht und dabei signifikant höhere Werte (+ 17,4 % im Vergleich zur Ruhe-CBFV) in der Migräne-Gruppe erzielt als bei den Gesunden (+ 9,9 % im Vergleich zur Ruhe-CBFV) (vgl. Kapitel 2.2.2.4.). Als relevanter Zeitraum waren die letzten 40 s des eine Minute andauernden Tests bestimmt worden. Hier waren alle vier Sekunden die Werte vom Doppler-Gerät berechnet, angezeigt und dann von Hand aufgezeichnet worden (Thie et al., 1992). Diese Meßmethode ist weitaus weniger genau als die Signalaufzeichnung mit einer Abtastrate von 28 Hz, wie sie in der vorliegenden Arbeit angewandt wurde und birgt das Risiko, dass untypische Einzelwerte im Gesamtergebnis überrepräsentiert werden.

Die Gruppe um Baezner (Baezner et al., 1999) führte eine visuelle Stimulation bei Migräne-Patienten und Gesunden mit einer rotierenden optokinetischen Trommel durch und beobachtete weit höhere CBFV-Steigerungen als in der vorliegenden Studie. Neben der höheren Reizpotenz (siehe unten) im Vergleich zum einfachen Flickerlicht liegt eine weitere mögliche Erklärung für die höheren Werte im berücksichtigten Zeitabschnitt: man beschränkte sich in der Aufzeichnung auf die ersten 25 s nach Reizbeginn. Dieser Zeitraum enthält den initialen Gipfel und liefert damit im Durchschnitt höhere CBFV-Werte als ein späterer oder längerer Zeitabschnitt.

Die maximalen relativen Veränderungen der CBFV in der Arteria cerebri posterior während Lichtstimulation lagen in der Migräne-Gruppe bei durchschnittlich 8,5 % und bei den Gesunden bei 7,2 %. Methodisch bedingt liegen diese im Rahmen des Average-Verfahrens niedriger als der Durchschnitt der individuellen Maximal-Werte,

der beim Migränekollektiv 9,36 % und beim Kontrollkollektiv 8,86 % beträgt. Selbst diese Werte sind jedoch im Vergleich zu Daten in der Literatur, die sich mit visueller Stimulation befassen, relativ niedrig (Thie et al., 1992) (Baezner et al., 1999) (Schminke et al., 1994).

Neben der Abhängigkeit der Durchschnittswerte vom untersuchten Zeitabschnitt (siehe oben) liegt ein weiterer möglicher Grund hierfür in der Verwendung eines sehr einfachen Stimulus. Das Flickerlicht stellt einen simplen optischen Reiz dar, für dessen sensorische Verarbeitung nicht alle Areale des visuellen Kortex rekrutiert werden müssen. So muss man annehmen, dass eine ausschließliche Aktivierung des primären visuellen Kortex (Area 17) eine entsprechend nur moderate Steigerung der CBFV in der PCA mit sich bringt. Bereits in der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die Stärke der zerebrovaskulären Antwort von der Komplexität des applizierten Reizes abhängt (Klingelhofer et al., 1988) (Gomez, Gomez, und Hall, 1990) (Sturzenegger, Newell, und Aaslid, 1996).

Entsprechend finden sich in der Literatur höhere Werte bei Anwendung komplexer Reize. Dazu zählt die Präsentation von gemusterten Bildern, die in der Migräne-Gruppe zu CBFV-Anstiegen von 42,8 % und bei Gesunden zu 34,1 % führte (Schminke et al., 1994), ebenso wie die Anwendung einer optokinetischen Trommel. Hier wurden sogar durchschnittliche CBFV-Erhöhungen von ca. 56 % in der Migräne-Gruppe, bzw. 43,4 % bei den Gesunden, erzielt (Baezner et al., 1999).

Darüberhinaus kann diskutiert werden, ob die Frequenz des Flickerlichts mit 15 Hz in der vorliegenden Untersuchung zu niedrig angesetzt war. Klingelhöfer et al. (Klingelhofer et al., 1988) hatten bei einer ähnlichen Versuchskonstellation mit Flickerlicht der Frequenzen 2, 10, 20, 30 und 100 Hz die stärksten vasoreaktiven Antworten bei einer Frequenz von 20 Hz evozieren können. Und auch die Gruppe um Thie hatte mit ähnlicher Methodik bei einer Frequenz von 30 Hz höhere Werte im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit erzielen können (Thie et al., 1992).

Zudem darf bei dem vorliegenden Untersuchungsverfahren die Notwendigkeit einer guten Compliance nicht unterschätzt werden. Wie in einem Kurzfragebogen ermittelt (siehe Tab. 5) empfand keiner der Versuchsteilnehmer den Lichtreiz als angenehm. 68,5 % des Kontrollkollektivs beurteilte das Flickerlicht als sehr unangenehm oder unangenehm; im Migränekollektiv waren es sogar 78,9 % der Teilnehmer. Daher

wäre es denkbar, dass die Studienteilnehmer während der Lichtapplikation bewusst oder unbewusst zumindest zeitweise die Augen geschlossen hielten und damit die messbare Reaktivität nach unten korrigierten.

Auffallend groß war die interindividuelle Variabilität, wie auch bereits in anderen Arbeiten berichtet worden ist (Thie et al., 1992) (Kastrup et al., 1998). So kam es zu einem ausgeprägten Überlappen der einzelnen Ergebnisse zwischen den Gruppen, so dass die individuelle zerebrovaskuläre Antwort keinen Rückschluss auf die Gruppenzugehörigkeit erlaubte. Folglich besitzt die fTCD unter den vorliegenden Versuchsbedingungen keinen diagnostischen Wert.

Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz

Wie in Kapitel 2.2.2.2. dargestellt, konnte im Vergleich mit anderen Methoden der funktionellen Bildgebung gezeigt werden, dass die fTCD die Möglichkeit bietet, funktionell evozierte Veränderungen der CBFV während neuronaler Aktivierung des Gehirns zu visualisieren (Deppe et al., 2000) (De Benedittis et al., 1999). Jedoch können auch autonome Variablen wie Veränderungen des Herzzeitvolumens, des Blutdrucks und der Atemfrequenz und -tiefe die CBFV in den basalen zerebralen Gefäßen beeinflussen. Zum Ausschluss dieser Einflussfaktoren wurden in der vorliegenden Studie neben der Ableitung der zerebralen Gefäße auch der mittlere arterielle Blutdruck sowie die Herzfrequenz aufgezeichnet.

Beide Parameter zeigten jedoch gegenläufige Tendenzen im Vergleich zur CBFV in PCA und MCA. So sah man eine geringfügige Verlangsamung der Herzfrequenz über den gesamten Verlauf der Stimulations-Epoche, die sich mit Ende des Lichtreizes wieder in den Bereich der Grundlinie zurückbewegte. Ähnlich verhält sich der arterielle Blutdruck: mit einem Maximum von 2 % relativer Veränderung kommt es nach ca. 6 Sekunden in der Migräne-Gruppe zu einem Absinken des mittleren arteriellen Druckes und es dauert 20 s, bis sich die Werte wieder der Grundlinie annähern. Nach Ende der Stimulation lässt sich ein beinahe ebenso stark ausgeprägtes Muster beobachten. Die Gesunden reagieren ähnlich während der Stimulation, doch nach deren Ende kommt es zu keinen wesentlichen Blutdruckveränderungen mehr, worin sie sich signifikant von der Migräne-Gruppe unterscheiden.

Mit den Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck während visueller Stimulation lässt sich das Blutflussverhalten in den basalen zerebralen Gefäßen also nicht begründen; im Gegenteil würde man sogar eine Verlangsamung der CBFV erwarten. Nachdem diese Parameter als Einflussfaktoren ausgeschlossen werden konnten, ist es unwahrscheinlich, dass mögliche Änderungen der Atemfrequenz und –tiefe einen nennenswerten Störfaktor darstellten.

Die vorliegenden Daten stehen im Einklang mit einer Studie, bei der Migräne-Patienten auf Veränderungen von autonomen Variablen bei visueller Stimulation mit einer optokinetischen Trommel untersucht und mit Gesunden verglichen wurden. Dabei blieben der arterielle Blutdruck sowie die Atemfrequenz über den gesamten Verlauf der Untersuchung konstant (Baezner et al., 1999).

6.2. Gruppenbildung

6.2.1. Kopfschmerzseite

Bei nur 14 der 19 Patienten war es möglich, die Symptomatik eindeutig und regelmäßig einer Seite zuzuordnen.

Im Vergleich zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit regelmäßiger rechtsseitiger Kopfschmerzsymptomatik sowohl in der rechten PCA als auch in der linken MCA eine stärkere Reizantwort als in der Gruppe mit vorwiegend links lokalisierten Kopfschmerzen.

In der PCA manifestierte sich diese vor allem im Verlauf des Plateaus als auch nach Ende der Stimulation mit einem erneuten Aufstrich nach Reizende sowie einem kurz darauf folgenden Überschossen ins Negative. Würde man isoliert diese Werte betrachten, so läge die Argumentation nahe, dass unter der Prämisse einer auch interiktal alterierten neuronalen Reaktivität (Friberg et al., 1994a) die Reizantwort mögliche pathologische Veränderungen in der betroffenen Hemisphäre widerspiegelt. Diese Beobachtungen stünden im Einklang mit einer Studie, die bei Migräne-Patienten im beschwerdefreien Intervall auf der vorherrschenden Kopfschmerzseite einen signifikant höheren Reaktivitätsindex auf Hyperkapnie im Vergleich zur Gegenseite fand (Harer und von Kummer, 1991).

Gegen diese These spricht jedoch das Reizverhalten in der links abgeleiteten MCA, die ebenfalls in der Gruppe der Patienten mit rechtsseitiger Symptomatik während der zweiten Hälfte der Stimulationsepoche sowie während der ersten 10 s nach

Reizende eine relativ größere Reaktivität aufweist. Diese Konstellation wäre eher vereinbar mit der Schlussfolgerung, Patienten mit rechtsseitiger Migräne würden eine allgemeine, seitenunabhängig erhöhte zerebrovaskuläre Reaktivität aufweisen als Patientin mit linksseitigen Kopfschmerzen.

Hier kann man allerdings einwenden, dass das vorliegende Studiendesign zur Klärung dieser Frage nicht geeignet war. Günstiger als die durchgeführte Konstellation mit Ableitung der PCA rechts und der MCA links wäre entweder eine zusätzliche Vergleichsmessung der PCA links und der MCA rechts bei beiden Subgruppen oder eine simultane Messung der PCA beidseits. Zudem ist angesichts der geringen Fallzahlen in der vorliegenden Studie eine eingeschränkte Aussagekraft der Daten gegeben: acht Patienten mit rechtsseitiger versus sechs Patienten mit linksseitiger Symptomatik.

Nichtsdestoweniger gibt es auch in der Literatur Hinweise auf Unterschiede in der allgemeinen Vasoreaktivität abhängig von der Kopfschmerzseite: Beim Vergleich von Patienten mit rechts- bzw. linksseitiger Migräne während des interiktalen Intervalls waren sowohl ein erhöhter Pulsatilitätsindex als auch eine höhere CBFV der A. basilaris in der Gruppe der Patienten gemessen worden, die regelmäßig an rechtsseitiger Kopfschmerzsymptomatik leiden (Chernyshev et al., 2001). Zur Erklärung dieses Phänomens wurde nicht Stellung genommen.

In unserem Fall ergibt sich ein Erklärungsansatz für die beidseits stärkere Reaktivität der Patienten mit rechtsseitigen Kopfschmerzen, wenn man die beiden Gruppen bezüglich der Schwere ihrer Symptomatik vergleicht. So liegt die durchschnittliche Attackenhäufigkeit der Patienten mit rechtsseitigen Kopfschmerzen bei 3,83 Episoden/Monat und damit höher als in der Gruppe mit linksseitigen Kopfschmerzen mit durchschnittlich 3,25 Attacken/Monat. Diese Werte unterscheiden sich allerdings statistisch nicht signifikant.

6.2.2. Aura

Von den 19 Migräne-Patienten, die an der Studie teilnahmen, konnte bei sechs Patienten eine Migräne mit Aura im Sinne von visuellen Prodromi diagnostiziert werden. Im Vergleich mit der Gruppe ohne Aura fiel bei ihnen in beiden Gefäßen eine höhere CBFV während der zweiten Stimulationshälfte sowie nach Ende des Lichtreizes auf. Dies lässt auf eine im Vergleich höhere Reaktivität des visuellen

Kortex schließen und bestätigt frühere Studien, bei denen eine vermehrte zerebrovaskuläre Reaktivität bei Migräne-Patienten mit Aura festgestellt wurde. So konnten sowohl Fiermonte als auch Thomsen erhöhte Reaktivitätsindices auf Hypokapnie bei Migräne-Patienten mit Aura im Vergleich zu denen ohne Aura im kopfschmerzfreien Intervall nachweisen (Thomsen, Iversen, und Olesen, 1995b) (Fiermonte, Annulli, und Pierelli, 1999).

6.2.3. Prophylaxe

Bis auf eine vermehrte überschüssige Reaktion in negativer Richtung nach Ende der Lichtstimulation finden sich zwischen den Patienten mit und denen ohne medikamentöser Migräne-Prophylaxe keine signifikanten Unterschiede. Bei dieser Gruppierung ist allerdings die Gefahr eines systemischen Fehlers gegeben: naturgemäß werden die Patienten mit ausgeprägter Symptomatik eher eine medikamentöse Prophylaxe verordnet bekommen und diese regelmäßig einnehmen als Patienten mit milden, selten auftretenden Kopfschmerzattacken. Ein Hinweis auf eine verstärkte neurovaskuläre Reaktivität darf also nicht ohne weiteres als ausschließlicher Effekt der Medikation beurteilt werden, sondern kann ebenso Folge der Selektion besonders stark betroffener Patienten sein, bei denen man – wie im Kapitel 6.2.4. dargestellt werden wird – eine mit der Symptomatik korrelierende pathologische neuronale Erregbarkeit erwarten kann.

Tatsächlich aber gibt es Hinweise darauf, dass manche Medikamente die kortikale Reaktivität zu beeinflussen vermögen:

Diener et al. leiteten bei 58 Migräne-Patienten visuell evozierte Potentiale (VEP) ab und fanden signifikante Latenzverlängerungen sowie erhöhte Amplituden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 87 Gesunden. Daraufhin erhielten die Patienten für vier Monate eine medikamentöse Prophylaxe mit entweder dem Kalzium-Kanal-Blocker Nifedipin, dem nicht-selektiven Betarezeptoren-Blocker Propranolol oder dem beta1-selektiven Betarezeptorenblocker Metoprolol. Nach Nifedipin-Einnahme konnten weder in therapeutischer Hinsicht noch in der Messung der VEP Effekte nachgewiesen werden. Dagegen kam es in beiden Gruppen der mit Betarezeptoren-Blockern therapierten Patienten zu einer Verringerung der VEP-Amplituden, unabhängig von der klinischen Verbesserung. Die Latenzen blieben

unbeeinflusst. Bei einer 3 Monate später durchgeführten Nachuntersuchung waren bei den Amplituden der Patienten, deren Symptomatik sich verbessert hatte, noch immer niedrigere Werte nachzuweisen. Die Patienten ohne therapeutischen Effekt waren zu ihren ursprünglichen Amplituden-Werten zurückgekehrt (Diener et al., 1989).

Zehn Jahre später maßen Fiermonte et al. die zerebrovaskuläre Antwort auf Hypokapnie und wiesen bei Migränikern mit Aura interiktal eine erhöhte Reaktivität im Vergleich zu Gesunden nach. Diese normalisierte sich nach einer zwei Monate dauernden Therapie mit dem nicht-selektiven Kalzium-Antagonisten Flunarizin und auch einen Monat nach Therapieende waren die ursprünglich veränderten Blutflussgeschwindigkeiten auf Hypokapnie nicht mehr nachzuweisen (Fiermonte, Annulli, und Pierelli, 1999).

6.2.4. Attackenhäufigkeit

Interessante Erkenntnisse brachte der Gruppenvergleich zwischen Patienten mit hoher und mit niedriger Attackenfrequenz. So spiegeln die Kurven, die die Blutflussgeschwindigkeiten in der MCA abbilden, abgesehen vom initialen Gipfel recht genau die Unterschiede zwischen Gesunden und Migräne-Patienten wider: in beiden Gruppierungen kommt es nicht nur zu einer mangelnden Habituation der CBFV im Verlauf der Stimulationsphase, sondern sogar zu einem Wiederansteigen der Kurve, die in einem erneuten Aufstrich nach Ende des Lichtreizes gipfelt. Dieser Kurvenverlauf, der den Unterschied im neurovaskulären Verlaufsmuster in der MCA zwischen Gesunden und Migränikern auszumachen scheint, ist also bei Patienten mit hoher Attackenfrequenz ausgeprägter vorhanden als bei denen mit seltener auftretenden Kopfschmerzen. Dieser Mangel an Habituation könnte also einen prädisponierenden pathophysiologischen Faktor darstellen, der das Auftreten von Migräneattacken triggert.

In der PCA findet sich ebenfalls eine mangelnde Habituation an den repetitiven Reiz: im Verlauf der Stimulation liegt die CBFV der Patienten mit hoher Attackenhäufigkeit signifikant höher als in der Gruppe mit geringer Kopfschmerzhäufigkeit. Die zerebrovaskuläre Reaktivität scheint also mit der klinischen Manifestation der Migräne zu korrelieren.

6.3. Interpretation

Die gewonnenen Daten unterstützen die Annahme, dass im Vergleich mit Gesunden bei Migräne-Patienten interiktal eine erhöhte zerebrovaskuläre Reaktivität auf visuelle Stimulation vorliegt. Dabei stellt nicht nur die Applikation eines Reizes sondern in gleichem Maße auch das Ende eines Reizes eine Situation dar, auf die eine überproportionale zerebrovaskuläre Antwort folgt.

Zusätzlich besteht neben der erhöhten Reaktivität auch ein unterschiedliches Verlaufsmuster der neurovaskulären Antwort. Dieses ist vor allem durch eine mangelnde Habituation an einen andauernden gleichförmigen Reiz geprägt, insbesondere in Gehirnarealen, die durch die MCA versorgt werden.

Neben Untersuchungen zum Blutflussverhalten gibt es zahlreiche Studien, in denen die kortikale Reaktivität bei Migräne-Patienten im interiktalen Intervall anhand elektrischer Potentiale untersucht wurde.

6.3.1. Reaktivität

So zeigten sich bei einer Reihe von Untersuchungen mit Musterumkehrstimulationen bei Migräne-Patienten im Intervall erhöhte Amplituden bei VEP (Kennard et al., 1978), die sich teilweise unter klinisch erfolgreicher Prophylaxe mit Betarezeptoren-Blockern normalisierten (Diener et al., 1989). Nicht in allen Studien jedoch waren diese Amplitudenunterschiede signifikant ausgeprägt (Drake et al., 1990) (Marrelli et al., 2001).

Auch eine im Vergleich zu Gesunden unterschiedliche Intensitätsabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (AEP) konnte bei Migräne-Patienten im Intervall nachgewiesen werden (Wang, Timsit-Berthier, und Schoenen, 1996).

Über erhöhte Amplituden wird außerdem berichtet bei der Aufzeichnung von ereigniskorrelierten Potentialen, der kontingenten negativen Variation (CNV), die bei Patienten ohne Aura einen Trend zur Negativierung aufwies (Maertens et al., 1986). Dieser fiel kurz vor einer Attacke am ausgeprägtesten aus und näherte sich wenige Tage nach einer Attacke den Ergebnissen der Kontrollgruppe fast vollständig an (Kropp und Gerber, 1998) (Siniatchkin et al., 1999).

Widersprüchliche Aussagen finden sich wiederum zur Reizbarkeit des Kortex durch elektromagnetische Stimuli: während Maertens de Noordhout et al. bei Migräne-Patienten mit Aura interiktal einen erhöhten Schwellenwert für die Ausbildung von Phosphenen und damit eine verminderte Reaktivität zeigen konnten (Maertens et al., 1992), fand sich in anderen Studien eine gesteigerte Reaktivität der Hirnrinde bei Migränikern mit und ohne Aura im Vergleich zur Kontrollgruppe (van Dijk et al., 1997) (Mulleners et al., 2001).

6.3.2. Habituation

Neben Studien, die die Hypothese einer erhöhten Reaktivität während des kopfschmerzfreen Intervalls untermauern, gibt es auch Arbeiten, die von einer pathologischen Habituation von Migräne-Patienten auf einen Reiz berichten.

Kropp et al. stießen bei Migräne-Patienten ohne Aura neben einer erhöhten kortikalen Aktivität vor allem auf eine mangelnde Habituation (fehlende Amplituden-Reduktion) der frühen CNV-Komponente im beschwerdefreien Intervall (Kropp und Gerber, 1993).

Auch bei der Messung von VEP zeigte sich interiktal eine verzögerte Habituation, die sich signifikant von der einer gesunden Kontrollgruppe unterschied (Schoenen et al., 1995). Diese Pathologie steigerte sich bis hin zur Attacke, um mit dem Einsetzen der Kopfschmerzen wieder Werte anzunehmen, die sich nicht signifikant von denen der Gesunden unterschieden (Evers et al., 1999).

Wang et al. fanden bei Migräne-Patienten eine Korrelation zwischen verminderter Habituation auf visuelle Reize unter Messung der VEP und zwischen der Persönlichkeitsstruktur, die anhand von psychologischen Tests erhoben wurde (Wang et al., 1999). So fielen die Migräne-Patienten auf durch verminderte Punktwerte in den Bereichen Abenteuerlust, Neugierde auf neue Erfahrungen und Lust auf Abwechslung. Diese Persönlichkeitszüge könnten einen unbewussten Schutzmechanismus der Patienten vor einer zusätzlichen Reizüberladung darstellen. Ein übermäßiges und verlängertes Aufbringen von Aufmerksamkeit gegenüber Reizen sowie eine perfektionistische Haltung gegenüber gestellten Aufgaben wird bei Migräne-Patienten schon lange vermutet (Passchier und Orlebeke, 1983).

6.3.3. Inhibitorische Aktivität und Stoffwechsel

Einer erhöhten kortikalen Reaktivität kann neben einer verstärkten neuronalen Reaktivität auch eine reduzierte inhibitorische Aktivität zugrunde liegen (van Dijk, 2000) und damit einen Hinweis auf eine alterierte Reizverarbeitung bzw. Reizweiterleitung bei Migräne-Patienten im Intervall geben.

Sappey-Marinier et al. maßen bei Gesunden anhand von Laktat-Werten im okzipitalen Kortex den Aktivierungsgrad des zerebralen Stoffwechsels während Photostimulation und fanden trotz fortgeführter Reizung nach sechs Minuten einen Rückgang des anfangs signifikant angestiegenen Laktat-Spiegels und gleichzeitig einen Rückgang der Amplituden der visuell evozierten Antwort (Sappey-Marinier et al., 1992).

Diese Anpassungsreaktion an einen Reiz wird als Kontrollmechanismus des zentralen Nervensystems verstanden (Buchsbaum und Silverman, 1968). Fehlt dieser Schutz vor einer sensorischen Überladung der Neurone, sei es durch eine angeborene oder erworbene Dysfunktion der Reizübermittlung, so kommt es zu einem überproportionalen Verbrauch der zellulären Energiereserven.

Ein Defekt des Sauerstoff-Metabolismus im Gehirn bei Migräne-Patienten wurde bereits 1989 postuliert (Montagna et al., 1989) und tatsächlich konnte mit Hilfe der Kernspin(NMR)-Spektroskopie eine signifikante Reduktion des mitochondrialen Phosphorylierungspotentials, also der Bildung von energiereichem Adenosintriphosphat (ATP) durch Phosphorylierung von Adenosindiphosphat (ADP), im zerebralen Kortex, im Muskelgewebe sowie in den Blutplättchen von Migräne-Patienten nachgewiesen werden (Welch et al., 1989) (Barbiroli et al., 1992) (Montagna et al., 1994) (Sangiorgi et al., 1994). ATP – die wichtigste Speicherform chemischer Energie im Körper - ist nötig, um mit Hilfe energieverbrauchender Ionenpumpen das Membranpotential über den Nervenzellen aufrechtzuerhalten bzw. nach neuronaler Erregung wiederherzustellen.

Eine Reduktion der Zellatmung bei mitochondrialer Dysfunktion führt zu einer Störung der oxidativen Glykolyse und damit zu einem erhöhten Anfall von Laktat. Tatsächlich konnten erhöhte Laktat-Spiegel interiktal bei Migränikern im okzipitalen Kortex gezeigt werden (Watanabe et al., 1996).

Eine andere Arbeitsgruppe wies bei 78 Patienten im Intervall, ebenfalls im okzipitalen Kortex, ein signifikant erniedrigtes Niveau freier Energie nach, wie sie bei der Hydrolyse von ATP entsteht. Zusätzlich war der Spiegel an freiem Magnesium im

Gewebe erhöht, ohne dass diesem eine ursächliche Rolle in der Kopfschmerzgenese zugesprochen wurde. Interessanterweise korrelierten diese metabolischen Alterationen mit der klinischen Ausprägung der Migräne: so zeigten Patienten mit migränösem Infarkt in der Vergangenheit die größten Abweichungen vom Normwert, während Migräne-Patienten ohne Aura nur geringe Veränderungen aufwiesen (Lodi et al., 2001).

Wie in Kapitel 2.2.1.1. beschrieben, führt ein erhöhter Metabolismus im Gewebe ebenso wie eine Azidose zu einer Vasodilatation, was wiederum Veränderungen im Gefäßdurchmesser bei Migräne-Patienten in der Attacke erklären würde – unter der Annahme, dass eine gestörte metabolische Homöostase über einen gewissen Zeitraum kumuliert und bei Anwesenheit bestimmter unbekannter Trigger ihren Höhepunkt in einer Migräneattacke findet. Dies würde auch die vielfach beschriebene Periodizität pathologischer Befunde bei Migräne-Patienten erklären können (Evers et al., 1999) (Kropp und Gerber, 1998) (Siniatchkin et al., 1999).

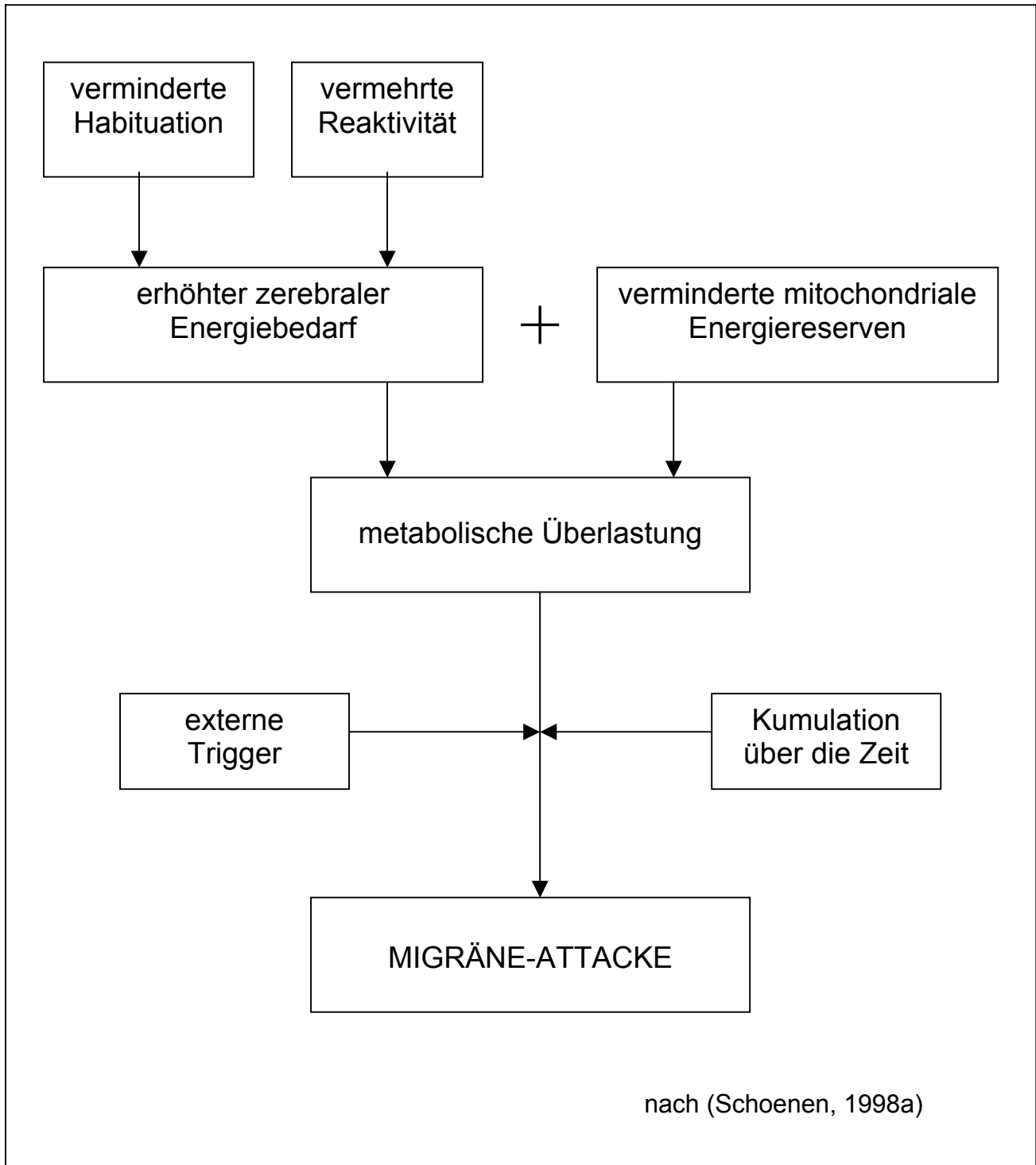


Abbildung 14: Migräne-Modell nach Schoenen

Die Kombination aus verminderter Habituation auf sensorische Reize wegen mangelnder Inhibition, mitochondrialer Dysfunktion mit konsekutiver gestörter metabolischer Homöostase und bestimmten Umweltbedingungen wie Reizüberladung oder anderen unbekanntem Triggerfaktoren könnte also eine

Schwelle erreichen, bei der die Energiereserven der Nervenzellen des Migränikers soweit vermindert wären, dass eine aktive Aufrechterhaltung des Membranpotentials nicht mehr möglich und somit die Zellfunktion und damit die Erregbarkeit beeinträchtigt wäre. Von einigen Forschern wird die Hypothese vertreten, dass die CSD das Korrelat dieser verminderten Zellfunktion darstellt und über die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems die Kopfschmerzen auslöst (Montagna, Cortelli, und Barbiroli, 1994) (Schoenen, 1998b).

In der vorliegenden Arbeit fanden sich in der Migränegruppe interiktal sowohl eine erhöhte zerebrovaskuläre Reaktivität als auch eine verminderte Habituationfähigkeit an einen sensorischen Reiz.

Nachdem in der Gruppe der Patienten mit hoher Attackenfrequenz die verminderte Habituation besonders ausgeprägt war, scheint dies ein wichtiger Faktor für die Entstehung einer gestörten metabolischen Homöostase zu sein und damit eine erneute Attacke zeitlich näher zu rücken. Dass diese Veränderungen während visueller Stimulation in der MCA deutlicher in Erscheinung treten als in der PCA ist dadurch erklärbar, dass das Medialstromgebiet nicht nur weite Bereiche umfasst, die allgemeine Aufmerksamkeits- und Assoziationszentren enthalten, sondern auch für die Weiterleitung visueller Reize zuständig sind.

Bei den Patienten mit Aura hingegen fanden sich Hinweise auf eine gestörte neurovaskuläre Kopplung in stärkerem Maße in der PCA, was eine vorwiegende Alteration des visuellen Kortex vermuten lässt, welche die Entstehung einer wandernden neuronalen Depression, wie sie während der Aura gefunden wurde, begünstigen könnte.

Die in der vorliegenden Studie aufgefallenen Unterschiede zwischen Migräne-Patienten und Gesunden mögen diskret erscheinen, doch muss man sich hier die Einfachheit des applizierten Reizes vergegenwärtigen. Zieht man die Komplexität der Reize, denen jeder Mensch tagtäglich ausgesetzt ist, in Betracht, so erscheint eine Kumulation der kortikalen Dysfunktion über den oben beschriebenen oder einen ähnlichen Mechanismus durchaus plausibel.

7. Zusammenfassung

Migräne ist in der westlichen Bevölkerung ein sehr häufig auftretendes Krankheitsbild. Trotz intensiver Forschungen ist die Pathophysiologie bisher nicht hinreichend geklärt. Als ein wichtiger Faktor wird eine veränderte zerebrovaskuläre Reaktivität während funktioneller Aktivierung des Gehirns vermutet.

In der vorliegenden Arbeit sollte mit hoher zeitlicher Auflösung das Muster der zerebrovaskulären Antwort während kortikaler Aktivierung bei einer Gruppe von Migräne-Patienten im Vergleich zu Gesunden untersucht werden. Die transkranielle Doppler-Sonographie kam hier als ideales Verfahren zur nahezu latenzfreien Visualisierung der neurovaskulären Kopplung zur Anwendung.

19 Migräne-Patienten im kopfschmerzfreen Intervall sowie 19 alters- und geschlechtskorrelierte gesunde Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen Teilnehmern wurde die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit in der rechten Arteria cerebri posterior sowie in der linken Arteria cerebri media während visueller Stimulation durch eine Blitzlichtbrille gemessen. Außerdem wurden simultan der arterielle Blutdruck sowie die Herzfrequenz aufgezeichnet. Die Daten wurden mit einem etablierten Software-Programm (AVERAGE) analysiert, das in der Lage ist, die Flussgeschwindigkeiten automatisch ereigniskorreliert zu mitteln.

In der Arteria cerebri posterior zeigte die Gruppe der Migräne-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe initial einen signifikant stärkeren Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit unmittelbar nach Stimulationsbeginn sowie einen weiteren Gipfel sofort nach Ende der Lichtreizung.

In der Arteria cerebri media fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Migränikern vor allem im Verlauf der Lichtapplikation: während es im Normalkollektiv früh zu einer Habituation an den Lichtreiz kam, zeigten sich in der Gruppe der Migräniker gleichbleibend höhere Flussgeschwindigkeiten.

Dieser Mangel an Habituation war bei Patienten mit einer hohen Attackenfrequenz ($\geq 4/\text{Monat}$) signifikant ($p \leq 0,05$) deutlicher ausgeprägt als bei Patienten mit niedriger Attackenhäufigkeit ($\leq 3/\text{Monat}$). Die Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit während der visuellen Stimulation sind nicht mit Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz begründbar und können somit als Folge einer erhöhten neurovaskulären Reaktivität interpretiert werden.

Die Daten sind gut vereinbar mit den Ergebnissen weiterer neurophysiologischer Untersuchungen, in denen eine veränderte Reizverarbeitung bei Migränikern postuliert wurde.

8. Literaturverzeichnis

Aaslid,R.

Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation
Stroke 18 (1987) 771-775.

Aaslid,R., Markwalder,T.M., Nornes,H.

Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries

J. Neurosurg. 57 (1982) 769-774.

Aaslid,R., Newell,D.W., Stooss,R., Sorteberg,W., Lindegaard,K.F.

Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans

Stroke 22 (1991) 1148-1154.

Backer,M., Knecht,S., Deppe,M., Lohmann,H., Ringelstein,E.B., Henningsen,H.

Cortical tuning: a function of anticipated stimulus intensity

Neuroreport 10 (1999) 293-296.

Baezner,H., Steinke,W., Daffertshofer,M., Hennerici,M.

Vasoneuronal coupling in migraineurs after subcutaneous sumatriptan: a TCD study

J. Neurol. Sci. 167 (1999) 50-55.

Barbiroli,B., Montagna,P., Cortelli,P., Funicello,R., Iotti,S., Monari,L., Pierangeli,G., Zaniol,P., Lugaresi,E.

Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura

Neurology 42 (1992) 1209-1214.

Bayliss,W.

On the local regulation of the arterial wall to changes of internal pressure.

J. Physiol. London 28 (1902) 220.

Becker,V.U., Hansen,H.C., Brewitt,U., Thie,A.

Visually evoked cerebral blood flow velocity changes in different states of brain dysfunction

Stroke 27 (1996) 446-449.

Boehmer,R.D.

Continuous, real-time, noninvasive monitor of blood pressure: Penaz methodology applied to the finger

J. Clin. Monit. 3 (1987) 282-287.

Borgstrom,L., Johannsson,H., Siesjo,B.K.

The relationship between arterial po₂ and cerebral blood flow in hypoxic hypoxia

Acta Physiol Scand. 93 (1975) 423-432.

Bredt,D.S., Hwang,P.M., Snyder,S.H.

Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide

Nature 347 (1990) 768-770.

- Buchsbaum, M., Silverman, J.
Stimulus Intensity Control and the Cortical Evoked Response
Psychosomatic Medicine 30 (1968) 12-22.
- Buzzi, M.G., Sakas, D.E., Moskowitz, M.A.
Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater
Eur. J. Pharmacol. 165 (1989) 251-258.
- Chernyshev, O.Y., Vein, A.M., Mathew, N.T., Kolosova, O.A., Kailasam, J., Frolov, A., Danilov, A.B., Meadors, L., Gentry, P., Alexandrov, A.V.
Blood flow velocity and pulsatility index differences in patients with unilateral migraine
Headache 41 (2001) 704-709.
- Christopherson, K.S., Bredt, D.S.
Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease
J. Clin. Invest 100 (1997) 2424-2429.
- Conrad, B., Klingelhofer, J.
Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli
Exp. Brain Res. 77 (1989) 437-441.
- Cupini, L.M., Matteis, M., Troisi, E., Sabbadini, M., Bernardi, G., Caltagirone, C., Silvestrini, M.
Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity changes during visuospatial and verbal working memory tasks
Brain 119 (Pt 4) (1996) 1249-1253.
- De Benedittis, G., Ferrari, D.P., Granata, G., Lorenzetti, A.
CBF changes during headache-free periods and spontaneous/induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study
J. Neurosurg. Sci. 43 (1999) 141-146.
- Deppe, M., Knecht, S., Henningsen, H., Ringelstein, E.B.
AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow
J. Neurosci. Methods 75 (1997) 147-154.
- Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., Ringelstein, E.B., Henningsen, H.
Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD
J. Cereb. Blood Flow Metab 20 (2000) 263-268.
- Diener, H.C., Scholz, E., Dichgans, J., Gerber, W.D., Jack, A., Bille, A., Niederberger, U.
Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials
Ann. Neurol. 25 (1989) 125-130.
- Doppler, C.A.
Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels
Abhandl Königl Böhm Ges Wiss(1842) 465-482.

- Drake, M.E., Pakalnis, A., Hietter, S.A., Padamadan, H.
Visual and auditory evoked potentials in migraine
Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 30 (1990) 77-81.
- Droste, D.W., Harders, A.G., Rastogi, E.
Two transcranial Doppler studies on blood flow velocity in both middle cerebral arteries during rest and the performance of cognitive tasks
Neuropsychologia 27 (1989) 1221-1230.
- Edvinsson, L., Ekman, R., Jansen, I., Ottosson, A., Uddman, R.
Peptide-containing nerve fibers in human cerebral arteries: immunocytochemistry, radioimmunoassay, and in vitro pharmacology
Ann. Neurol. 21 (1987) 431-437.
- Evers, S., Quibeldey, F., Grotemeyer, K.H., Suhr, B., Husstedt, I.W.
Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval
Cephalalgia 19 (1999) 485-491.
- Fiermonte, G., Annulli, A., Pierelli, F.
Transcranial Doppler evaluation of cerebral hemodynamics in migraineurs during prophylactic treatment with flunarizine
Cephalalgia 19 (1999) 492-496.
- Fox, P.T., Raichle, M.E.
Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 83 (1986) 1140-1144.
- Fox, P.T., Raichle, M.E., Mintun, M.A., Dence, C.
Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity
Science 241 (1988) 462-464.
- Friberg, L., Olesen, J., Iversen, H.K., Nicolic, I., Sperling, B., Lassen, N.A., Olsen, T.S., Tfelt-Hansen, P.
Interictal "patchy" regional cerebral blood flow patterns in migraine patients. A single photon emission computerized tomographic study
Eur. J. Neurol. 1 (1994a) 35-43.
- Friberg, L., Olesen, J., Iversen, H.K., Sperling, B.
Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan
Lancet 338 (1991) 13-17.
- Friberg, L., Olesen, J., Olsen, T.S., Karle, A., Ekman, R., Fahrenkrug, J.
Absence of vasoactive peptide release from brain to cerebral circulation during onset of migraine with aura
Cephalalgia 14 (1994b) 47-54.

- Fruhstorfer, H.
Somatoviszzerale Sensibilität
In: „Lehrbuch der Physiologie“,
Klinke R., Silbernagl S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1996, 2. Auflage, 546 – 568
- Gaetgens, P.
Das Kreislaufsystem
In: „Lehrbuch der Physiologie“,
Klinke R., Silbernagl S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1996, 2. Auflage, 141 - 212
- Georgopoulos,A.P., Kalaska,J.F., Caminiti,R., Massey,J.T.
On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex
J. Neurosci. 2 (1982) 1527-1537.
- Goadsby,P.J., Edvinsson,L.
The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats
Ann. Neurol. 33 (1993) 48-56.
- Gomez,S.M., Gomez,C.R., Hall,I.S.
Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies
Stroke 21 (1990) 1746-1748.
- Hadjikhani,N., Sanchez,D.R., Wu,O., Schwartz,D., Bakker,D., Fischl,B., Kwong,K.K., Cutrer,F.M., Rosen,B.R., Tootell,R.B., Sorensen,A.G., Moskowitz,M.A.
Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 98 (2001) 4687-4692.
- Hanko,J., Hardebo,J.E., Kahrstrom,J., Owman,C., Sundler,F.
Calcitonin gene-related peptide is present in mammalian cerebrovascular nerve fibres and dilates pial and peripheral arteries
Neurosci. Lett. 57 (1985) 91-95.
- Harder,D.R., Sanchez-Ferrer,C., Kauser,K., Stekiel,W.J., Rubanyi,G.M.
Pressure releases a transferable endothelial contractile factor in cat cerebral arteries
Circ. Res. 65 (1989) 193-198.
- Harders,A.G., Laborde,G., Droste,D.W., Rastogi,E.
Brain activity and blood flow velocity changes: a transcranial Doppler study
Int. J. Neurosci. 47 (1989) 91-102.
- Harer,C., von Kummer,R.
Cerebrovascular CO2 reactivity in migraine: assessment by transcranial Doppler ultrasound
J. Neurol. 238 (1991) 23-26.
- Haring,H.P., Aichner,F.
Hemodynamic findings in migraine patients on transcranial Doppler sonography
Wien. Klin. Wochenschr. 104 (1992) 620-625.

Headache Classification Committee of the International Headache Society
Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain.

Cephalalgia 8 Suppl 7 (1988) 1-96.

Heckmann, J.G., Hilz, M.J., Katalinic, A., Marthol, H., Muck-Weymann, M., Neundorfer, B.

Myogenic cerebrovascular autoregulation in migraine measured by stress transcranial Doppler sonography

Cephalalgia 18 (1998) 133-137.

Kastrup, A., Thomas, C., Hartmann, C., Schabet, M.

Cerebral blood flow and CO₂ reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study

Headache 38 (1998) 608-613.

Kelley, R.E., Chang, J.Y., Scheinman, N.J., Levin, B.E., Duncan, R.C., Lee, S.C.

Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks
Stroke 23 (1992) 9-14.

Kennard, C., Gawel, M., Rudolph, N., Rose, F.C.

Visual evoked potentials in migraine subjects

Res. Clin. Stud. Headache 6 (1978) 73-80.

ter Keurs, H. E. D. J., Tyberg J. V.

Control of the Circulation: An Integrated View

In: "Comprehensive Human Physiology: From Cellular Mechanisms to Integration", Volume 2

Greger R., Windhorst U. (Hrsg.), Springer Verlag

Berlin, Heidelberg, 1996, 2. Auflage, 1995 - 2014

Klingelhofer, J., Conrad, B., Frank, B., Benecke, R., Schneider, M., Sander, D.

Dynamics of local cerebral perfusion following different visual stimuli

J Cardiovasc Ultrasonography 7 (1988) 99-100.

Klingelhofer, J., Matzander, G., Sander, D., Schwarze, J., Boecker, H., Bischoff, C.

Assessment of functional hemispheric asymmetry by bilateral simultaneous cerebral blood flow velocity monitoring

J. Cereb. Blood Flow Metab 17 (1997) 577-585.

Klingelhofer, J., Matzander, G., Wittich, I., Sander, D., Conrad, B.

Intracranial blood flow parameters in cerebral functional changes and cognitive cerebral performance

Nervenarzt 67 (1996) 283-293.

Knecht, S., Deppe, M., Backer, M., Ringelstein, E.B., Henningsen, H.

Regional cerebral blood flow increases during preparation for and processing of sensory stimuli

Exp. Brain Res. 116 (1997) 309-314.

Kontos, H.A., Raper, A.J., Patterson, J.L.

Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels

Stroke 8 (1977) 358-360.

- Kropp,P., Gerber,W.D.
Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation?
Cephalalgia 13 (1993) 37-41.
- Kropp,P., Gerber,W.D.
Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation
Neurosci. Lett. 257 (1998) 73-76.
- Kuschinsky, W.
Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis, Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel.
In: „Lehrbuch der Physiologie“,
Klinke R., Silbernagl S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1996, 2. Auflage, 721 - 731
- Kuschinsky,W.
Coupling of function, metabolism, and blood flow in the brain
Neurosurg. Rev. 14 (1991) 163-168.
- Kwong,K.K., Belliveau,J.W., Chesler,D.A., Goldberg,I.E., Weisskoff,R.M., Poncelet,B.P., Kennedy,D.N., Hoppel,B.E., Cohen,M.S., Turner,R., .
Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 89 (1992) 5675-5679.
- La,S., I, Calloni,M.V., Porazzi,D.
Transcranial Doppler monitoring of a migraine with aura attack from the prodromal phase to the end
Headache 34 (1994) 593-596.
- Lassen,N.A.
Autoregulation of cerebral blood flow.
Circ. Res. 15 (1964) 201-204.
- Lauritzen,M.
Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression
Acta Neurol. Scand. Suppl 113 (1987) 1-40.
- Lauritzen,M.
Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory
Brain 117 (Pt 1) (1994) 199-210.
- Leao AA
Spreading depression of activity in cerebral cortex.
J. Neurophysiol. 7 (1944) 359-390.
- Lipton,R.B., Stewart,W.F., Diamond,S., Diamond,M.L., Reed,M.
Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II
Headache 41 (2001) 646-657.

- Lodi,R., Iotti,S., Cortelli,P., Pierangeli,G., Cevoli,S., Clementi,V., Soriani,S., Montagna,P., Barbiroli,B.
Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache
Brain Res. Bull. 54 (2001) 437-441.
- Maertens,d.N., Pepin,J.L., Schoenen,J., Delwaide,P.J.
Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 85 (1992) 110-115.
- Maertens,d.N., Timsit-Berthier,M., Timsit,M., Schoenen,J.
Contingent negative variation in headache
Ann. Neurol. 19 (1986) 78-80.
- Markowitz,S., Saito,K., Moskowitz,M.A.
Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache
Cephalalgia 8 (1988) 83-91.
- Marrelli,A., Tozzi,E., Porto,C., Cimini,N., Aloisi,P., Valenti,M.
Spectral analysis of visual potentials evoked by pattern-reversal checkerboard in juvenile patients with headache
Headache 41 (2001) 792-797.
- Matteis,M., Caltagirone,C., Troisi,E., Vernieri,F., Monaldo,B.C., Silvestrini,M.
Changes in cerebral blood flow induced by passive and active elbow and hand movements
J. Neurol. 248 (2001) 104-108.
- Mayberg,M., Langer,R.S., Zervas,N.T., Moskowitz,M.A.
Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man
Science 213 (1981) 228-230.
- Montagna,P., Cortelli,P., Barbiroli,B.
Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine
Cephalalgia 14 (1994) 184-193.
- Montagna,P., Cortelli,P., Monari,L., Pierangeli,G., Parchi,P., Lodi,R., Iotti,S., Frassinetti,C., Zaniol,P., Lugaresi,E.
31P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura
Neurology 44 (1994) 666-669.
- Montagna,P., Sacquegna,T., Cortelli,P., Lugaresi,E.
Migraine as a defect of brain oxidative metabolism: a hypothesis
J. Neurol. 236 (1989) 124-125.
- Moskowitz,M.A., Macfarlane,R.
Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches
Cerebrovasc. Brain Metab Rev. 5 (1993) 159-177.

- Mulleners,W.M., Chronicle,E.P., Palmer,J.E., Koehler,P.J., Vredeveld,J.W.
Visual cortex excitability in migraine with and without aura
Headache 41 (2001) 565-572.
- Nicolodi,M., Del Bianco,E.
Sensory neuropeptides (substance P, calcitonin gene-related peptide) and
vasoactive intestinal polypeptide in human saliva: their pattern in migraine and cluster
headache
Cephalalgia 10 (1990) 39-50.
- Olesen,J., Larsen,B., Lauritzen,M.
Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in
classic migraine
Ann. Neurol. 9 (1981) 344-352.
- Osol,G., Halpern,W.
Myogenic properties of cerebral blood vessels from normotensive and hypertensive
rats
Am. J. Physiol 249 (1985) H914-H921.
- Pancel,G., Daffertshofer,M., Ries,S., Spiegel,D., Hennerici,M.
Age and stimulus dependency of visually evoked cerebral blood flow responses
Stroke 30 (1999) 619-623.
- Passchier,J., Orlebeke,J.F.
Slow habituation in migraine patients: do they invest too much attentional capacity?
Headache 23 (1983) 198-199.
- Paulson,O.B., Strandgaard,S., Edvinsson,L.
Cerebral autoregulation
Cerebrovasc. Brain Metab Rev. 2 (1990) 161-192.
- Phelps,M.E.
PET: a biological imaging technique
Neurochem. Res. 16 (1991) 929-940.
- Powers,W.J., Hirsch,I.B., Cryer,P.E.
Effect of stepped hypoglycemia on regional cerebral blood flow response to
physiological brain activation
Am. J. Physiol 270 (1996) H554-H559.
- Raichle,M.E.
Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological
perspective
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 95 (1998) 765-772.
- Reivich,M.
Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics.
Am. J. Physiol 206 (1964) 25.

Risberg,J., Halsey,J.H., Wills,E.L., Wilson,E.M.
Hemispheric specialization in normal man studied by bilateral measurements of the regional cerebral blood flow. A study with the 133-Xe inhalation technique
Brain 98 (1975) 511-524.

Ruland, W.O., Borkenhagen, N.
Technische Grundlagen der Cw-Doppler- und Duplex-Sonographie
In: „Dopplersonographische Diagnostik“,
Ruland W.O., (Hrsg.), Deutscher Ärzte-Verlag,
Köln, 2000, 3. Auflage, 31 - 57

Sander,D., Meyer,B.U., Roricht,S., Matzander,G., Klingelhofer,J.
Increase of posterior cerebral artery blood flow velocity during threshold repetitive magnetic stimulation of the human visual cortex: hints for neuronal activation without cortical phosphenes
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 99 (1996) 473-478.

Sandman,C.A., O'Halloran,J.P., Isenhardt,R.
Is there an evoked vascular response?
Science 224 (1984) 1355-1357.

Sangiorgi,S., Mochi,M., Riva,R., Cortelli,P., Monari,L., Pierangeli,G., Montagna,P.
Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura
Cephalgia 14 (1994) 21-23.

Sappey-Mariniere,D., Calabrese,G., Fein,G., Hugg,J.W., Biggins,C., Weiner,M.W.
Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy
J Cereb. Blood Flow Metab 12 (1992) 584-592.

Schminke,U., Ries,S., Daffertshofer,M., Hennerici,M.
Abnormal Vaso-Neuronal Coupling in the Interictal State of Migraine
Cerebrovascular Diseases 4 (1994) 256.

Schneider,F., Grodd,W., Machulla,H.J.
Examination of psychological functions by functional imaging with positron emission tomography and magnetic resonance imaging
Nervenarzt 67 (1996) 721-729.

Schoenen,J.
Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications
Clin. Neurosci. 5 (1998a) 10-17.

Schoenen,J.
The pathophysiology of migraine: a review based on the literature and on personal contributions
Funct. Neurol. 13 (1998b) 7-15.

- Schoenen,J., Wang,W., Albert,A., Delwaide,P.J.
Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks
Eur. J. Neurol. 2 (1995) 115-122.
- Silvestrini,M., Cupini,L.M., Troisi,E., Matteis,M., Bernardi,G.
Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura
Stroke 26 (1995) 81-83.
- Silvestrini,M., Matteis,M., Troisi,E., Cupini,L.M., Bernardi,G.
Cerebrovascular reactivity in migraine with and without aura
Headache 36 (1996) 37-40.
- Siniatchkin,M., Gerber,W.D., Kropp,P., Vein,A.
How the brain anticipates an attack: a study of neurophysiological periodicity in migraine
Funct. Neurol. 14 (1999) 69-77.
- Sitzer,M., Diehl,R., Hennerici,M.
Visually Evoked Cerebral Blood Flow Responses
J Neuroimaging 2 (1992) 65-70.
- Sorteberg,W., Lindegaard,K.F., Rootwelt,K., Dahl,A., Russell,D., Nyberg-Hansen,R., Nornes,H.
Blood velocity and regional blood flow in defined cerebral artery systems
Acta Neurochir. (Wien.) 97 (1989) 47-52.
- Stewart,W.F., Shechter,A., Rasmussen,B.K.
Migraine prevalence. A review of population-based studies
Neurology 44 (1994) S17-S23.
- Sturzenegger,M., Newell,D.W., Aaslid,R.
Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging
Stroke 27 (1996) 2256-2261.
- Sugimoto,S., Hoshi,H., Sugimoto,A., Ohi,T., Matsukura,S., Watanabe,K.
Correlation of middle latency auditory evoked potentials and cerebral blood flow changes
Psychiatry Clin. Neurosci. 51 (1997) 405-409.
- Thie,A., Carvajal-Lizano,M., Schlichting,U., Spitzer,K., Kunze,K.
Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: a transcranial Doppler study
J. Neurol. 239 (1992) 338-342.
- Thie,A., Fuhendorf,A., Spitzer,K., Kunze,K.
Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks
Headache 30 (1990) 209-215.

- Thomas,T.D., Harpold,G.J., Troost,B.T.
Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial Doppler
Cephalalgia 10 (1990) 95-99.
- Thomsen,L.L., Iversen,H.K., Boesen,F., Olesen,J.
Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks
Brain 118 (Pt 5) (1995) 1319-1327.
- Thomsen,L.L., Iversen,H.K., Olesen,J.
Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura
Cephalalgia 15 (1995a) 109-116.
- Thomsen,L.L., Iversen,H.K., Olesen,J.
Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura--a transcranial Doppler study during hyperventilation
Cephalalgia 15 (1995b) 211-215.
- Totaro,R., Marini,C., De Matteis,G., Di Napoli,M., Carolei,A.
Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals
Cephalalgia 17 (1997) 191-194.
- Uddman,R., Edvinsson,L.
Neuropeptides in the cerebral circulation
Cerebrovasc. Brain Metab Rev. 1 (1989) 230-252.
- Ursino,M.
Mechanisms of cerebral blood flow regulation
Crit Rev. Biomed. Eng 18 (1991) 255-288.
- Uzuner,N., Yalcinbas,O., Gucuyener,D., Ozdemir,G.
Hand gripping effect on cerebral blood flow in normal subjects
Eur. J. Ultrasound 11 (2000) 147-150.
- Valikovics,A., Olah,L., Fulesdi,B., Kaposzta,Z., Ficzer,A., Bereczki,D., Csiba,L.
Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine
Headache 36 (1996) 323-328.
- van Dijk,J.
Neurophysiological Evidence of Increased Cortical Reactivity in Migraine
Funct. Neurol. 15 (Suppl.) (2000) 73-77.
- van Dijk, JG, Maassen Van Den Brink, A, van der Kamp, W, Ferrari, MD
Cortical excitability to magnetic stimuli is increased in migraine with and without aura and asymmetrical in familial hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 17, 255. 1997.
Ref Type: Abstract
- Vingerhoets,G., Stroobant,N.
Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study
Stroke 30 (1999) 2152-2158.

- Wang,W., Timsit-Berthier,M., Schoenen,J.
Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission?
Neurology 46 (1996) 1404-1409.
- Wang,W., Wang,G.P., Ding,X.L., Wang,Y.H.
Personality and response to repeated visual stimulation in migraine and tension-type headaches
Cephalalgia 19 (1999) 718-724.
- Watanabe,H., Kuwabara,T., Ohkubo,M., Tsuji,S., Yuasa,T.
Elevation of cerebral lactate detected by localized 1H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period
Neurology 47 (1996) 1093-1095.
- Weiller,C., May,A., Limmroth,V., Juptner,M., Kaube,H., Schayck,R.V., Coenen,H.H., Diener,H.C.
Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks
Nat. Med. 1 (1995) 658-660.
- Welch,K.M., Levine,S.R., D'Andrea,G., Schultz,L.R., Helpert,J.A.
Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy
Neurology 39 (1989) 538-541.
- Williamson,D.J., Shephard,S.L., Hill,R.G., Hargreaves,R.J.
The novel anti-migraine agent rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation and extravasation
Eur. J. Pharmacol. 328 (1997) 61-64.
- Woods,R.P., Iacoboni,M., Mazziotta,J.C.
Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache
N. Engl. J. Med. 331 (1994) 1689-1692.
- Zanette,E.M., Agnoli,A., Cerbo,R., Chiarotti,F., Roberti,C., Buzzi,M.G., Fieschi,C.
Transcranial Doppler (TCD) after nitroglycerin in migraine without aura
Headache 31 (1991) 596-598.

9. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. D. Sander für Initiierung und hervorragende Betreuung der vorliegenden Studie.

Die Umsetzung wurde möglich gemacht durch Herrn Professor Dr. B. Conrad, an dessen Klinik Experimente und Auswertung durchgeführt wurden.

Herrn Dr. M. Bäcker verdanke ich zahlreiche konzeptionelle und inhaltliche Anregungen.

Bei den Mitarbeitern der Klinik, insbesondere den medizinisch technischen Assistentinnen, sowie bei den Studienteilnehmern möchte ich mich für die Unterstützung bedanken.

Die Gelassenheit und Geduld von Kai Megerle haben mir geholfen, viele Schwierigkeiten inhaltlicher und technischer Art zu überwinden.

Zudem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir durch das ganze Studium hindurch bis hin zur Promotion jegliche Unterstützung zukommen ließen.