

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. B. Hemmer)

Cerebrale Ruhenetzwerkaktivität bei Migränepatienten – eine funktionelle (resting state) MRT-Studie

Kathrin Staehle

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. T. Sprenger, Universität Basel / Schweiz
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 16.01.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

Berichterstatter:

Prof. Dr. T. Sprenger

Mitberichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Mitbetreuung durch
promovierten Mitarbeiter:

Dr. C. Seifert

Dekan:

Prof. Dr. P. Henningsen

Gott und meinen lieben Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Einführung	1
1.2 Pathophysiologische Konzepte zur Migräne	4
1.3 Übersicht zu Migräne-Bildgebungsstudien	9
1.4 Interiktales Verhalten bei Migräne	10
1.5 Übersicht zu Ruhenetzwerken („Resting state networks“) und bisherige Befunde dazu bei Migräne	16
1.6 Die funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT)	23
2. FRAGESTELLUNG	26
3. METHODEN	27
3.1 Probanden	27
3.2 Untersuchungsablauf / Versuchsaufbau	30
3.3 Software zur Weiterverarbeitung der MRT Daten - Datenauswertung/Verfahren zur Datenverarbeitung	31
3.4 Datenanalyse/Statistik	34
4. ERGEBNISSE	36
5. DISKUSSION	50
6. ZUSAMMENFASSUNG	65
Literaturverzeichnis	66
Ehrenwörtliche Erklärung	83
Danksagung	84
Lebenslauf	85

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	Anterior Cingulate Cortex
AC	Anteriore Commissur
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AI	Anteriore Insel
Amy	Amygdala
ANCOVA	Analysis of covariance, Kovarianz-Analyseverfahren
BA	Brodmann area
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
BN	Blinkreflex
bzw.	beziehungsweise
C ¹¹	Kohlenstoff 11
ca.	circa
CEN	Central-executive network
CGRP	Calcitonin gene related peptide
CNV	Contingent negative variation
CSD	Cortical Spreading Depression
CT	Computertomographie
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
dB	Dezibel
d. h.	das heißt
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektroenzephalographie
eng.	englisch
EPI	Echo Planar Imaging
et al.	et alii
etc.	et cetera
FI	Frontoinsuläre Kortexareale
FOV	Field of view

fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino-Butter-Acid
h	Stunde
H ₂ ¹⁵ O	radioaktiv markiertes Wasser an ¹⁵ O
HFO	Hochfrequente Oszillationen
HN	Hirnnerv
Hz	Hertz
ICA	Independent Component Analysis
IPC	Inferiorer parietaler Kortex
Kap.	Kapitel
LEP	Laser-evozierte Potentiale
Lj.	Lebensjahr
M	männlich
max.	maximal
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MPRAGE	Multi planar rapid acquisition gradient
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medialer temporaler Kortex
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PAG	Periaquäduktales Grau
PC	Posteriore Kommissur
PCC	Posterior Cingulate Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHG	Parahippokampaler Gyrus
PH/Hipp	Parahippokampaler Gyrus, Hippokampus
RSC	Retrosplenialer Kortex
rACC	rostraler anteriorer cingulärer Kortex
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation

SEP	Sensibel evozierte Poentiale
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SMN	Sensomotorisches Netzwerk
SN	Saliience network
sog.	so genannt
sogICA	self-organizing group ICA
SPECT	Single-Photon-Emissions-Coputertomographie
u. a.	unter anderem
T1	Longitudinale Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
v. a.	vor allem
v. Chr.	vor Christus
vACC	ventraler anteriorer cingulärer Cortex
VAS	Visuelle Analogskala
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
VEP	Visuell evozierte Potentiale
Voxel	kleinste dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen analog zum zweidimensionalen Pixel
W	weiblich
z. B.	zum Beispiel
5-HT	Serotonin

1. Einleitung

1.1 Einführung

1.1.1 Einteilung der Kopfschmerzen

Kopfschmerzen werden in zwei große Gruppen eingeteilt: die primären und die sekundären Kopfschmerzen.

Die Mehrzahl aller Kopfschmerzen wird den sog. idiopathischen (primären) Kopfschmerzen zugeordnet, die im Gegensatz zu den symptomatischen (sekundären) Kopfschmerzen nicht in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen und äußeren Einflüssen wie beispielsweise Infektionen, Traumata, Hirninfarkten und Tumoren in Verbindung gebracht werden können, sondern ohne strukturell nachweisbare Läsion auftreten. Zu den idiopathischen Kopfschmerzen zählen unter anderem die Migräne, der Spannungskopfschmerz und der Cluster-Kopfschmerz (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

1.1.2 Klinische Beschreibung der Migräne

Die Migräne stellt eine Erkrankung mit periodisch auftretenden Kopfschmerzattacken dar, welche mit vegetativen Begleiterscheinungen einhergehen.

Zu den Hauptsymptomen zählen häufig einseitige Kopfschmerzen mit pulsierendem Charakter und mäßiger bis starker Schmerzintensität. Zwei Drittel aller Patienten berichten über einen halbseitigen Kopfschmerz, das übrige Drittel berichtet eine bilaterale Manifestation. Sowohl zwischen den Kopfschmerzattacken als auch während einer Attacke wechselt in manchen Fällen die Seite. Die Attacken manifestieren sich oft mit tageszeitlich morgendlicher Betonung hinter den Augen oder der Stirn, dauern zwischen 4 und 72 Stunden an und verstärken sich bei körperlicher Aktivität (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

Typische autonome Begleitsymptome sind Appetitlosigkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Photophobie (Lichtscheu), Phonophobie (Lärmempfindlichkeit) und seltener auch eine Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (Osmophobie). Die Patienten ziehen sich häufig in einen abgedunkelten Raum zurück (Diener and Limmroth, 2007; Langohr and Klotz, 2006; Olesen and Lipton, 2004; Olesen and Steiner, 2004; Poeck and Hacke, 2001).

1.1.3 Geschichtliches

Bereits auf über 3000 Jahre (1115-1077 v. Chr.) alten mittelbabylonischen Keilschrifttafeln (Köcher, 1963) findet man erste Beschreibungen über den typischen Verlauf des Migräne-Kopfschmerzes.

Erste frühe Aufzeichnungen zur Migräne-Behandlung reichen bis in die Mittelsteinzeit (ca. 8500 – 7000 v. Chr.) hinein. Um böse Geister und Dämonen aus den Köpfen der Betroffenen zu vertreiben, führte man zu dieser Zeit Trepanationen (chirurgische Eröffnung der Schädeldecke) durch (Villalon et al., 2002). Auch aus dem Alten Ägypten während der Pharaonenzeit sind Behandlungsmethoden dokumentiert (Waeber and Moskowitz, 2003).

Hippokrates, der berühmte griechische Arzt, nahm ca. 400 v. Chr. an, dass giftige Dämpfe aus dem Magen und der Leber in den Kopf steigen und den Migräne-Kopfschmerz verursachen (Waeber and Moskowitz, 2003).

Der Name Migräne wurde durch den griechischen Arzt Galen von Pergamon geprägt, der die Migräne-Erkrankung als „Hemikranie“ („halbköpfig“) bezeichnete. Dieser Begriff entwickelte sich durch Änderungen der Aussprache zum heutigen Begriff der „Migräne“ (Göbel, 2004; Waeber and Moskowitz, 2003).

1.1.4 Migräneformen

Die Einteilung der Migräne und anderer primärer und sekundärer Kopfschmerzen erfolgt durch die Kriterien der International Headache Society (IHS) (Erstveröffentlichung 1988) (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988), welche aktuell in der zuletzt 2003 überarbeiteten und 2004 publizierten Version gültig sind (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004; Olesen and Steiner, 2004). Diese Klassifikation teilt den Migränekopfschmerz in 6 Hauptgruppen, sowie 17 Untergruppen ein. Zu den beiden Hauptgruppen gehören die Migräne ohne Aura (MO) mit etwa 70 % der Betroffenen und die Migräne mit Aura (MA) mit etwa 20-30 % der Betroffenen. Die Diagnosestellung erfolgt im Wesentlichen durch die Anamneseerhebung. Die klinisch-neurologische und bildgebend-apparative Untersuchungen sind zum Ausschluss anderer, symptomatischer Ursachen notwendig.

Die wichtigsten Migräneformen lassen sich wie folgt zusammenfassen (Diener and Limmroth, 2007; Langohr and Klotz, 2006; Masuhr and Neumann, 2007; Poeck and Hacke, 2001):

a) Häufige Migräneformen: Die Migräne ohne Aura wird auch als „einfache Migräne“ bezeichnet. Zur Diagnosestellung müssen mindestens 5 der oben beschriebenen Attacken stattgefunden haben. Die Migräne mit Aura wird als „klassische Migräne“ bezeichnet. Dabei kommt es neben den typischen attackenartig auftretenden Kopfschmerzen zu einer Reihe neurologischer Positiv- und Negativ-Phänomene.

Die Migräne kann klinisch in 3 bzw. 4 (falls mit Aura) aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt werden: Prodromal-, (Aura-), Kopfschmerz- und Rückbildungsphase. Keine dieser Phasen ist für die Migräne obligatorisch oder pathognomonisch. In der Prodromalphase kann es zu unspezifischen Symptomen wie Schweregefühl im Kopf, Gähnen, Müdigkeit, Akkomodationsstörungen, Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen, Hunger- und Durstgefühl, Ödemen und Obstipation (Blau, 1980) kommen, die den Attacken vorangehen und teilweise Stunden bis Tage vor einer Attacke auftreten können. Ähnliche Symptome können auch in der Rückbildungsphase persistieren.

b) Seltene Migräneformen (unter 1%): Bei der sogenannten Migräne vom Basilaristyp als einer seltenen Migräneform wird eine Funktionsstörung von Hirnstamm und Kleinhirn während der Aura angenommen, was sich in Form von Doppelsehen, Drehschwindel, Tinnitus und Sprechstörungen manifestieren kann.

Die ebenso seltene retinale Migräne äußert sich in einer vorübergehenden einseitigen Erblindung bzw. monokulären Sehstörung und bei der Migräne mit prolongierter Aura kommt es zu langen, Stunden bis Tage andauernden Auraphasen. Dauert die Aura länger als eine Woche (ohne Hirninfarkt), so spricht man von einer persistierenden Aura.

Eine weitere seltene Form stellt die familiäre hemiplegische Migräne (FHM) dar, die mit einer Halbseitenlähmung einhergeht und eine monogenetische Variante der Migräne darstellt.

1.1.5 Aura

Bei einer so genannten Aura handelt es sich um neurologische Symptome mit einer Dauer von meist 5 bis 60 Minuten, die dem Migränekopfschmerz vorausgehen können. Die typische Aura besteht aus visuellen (am häufigsten) und/oder sensiblen Störungen und/oder Sprachstörungen. Flimmerskotom, Lichtblitze, z. B. sog. Fortifikationen (Zickzacklinien, gezackte Lichtlinien), homonyme Hemianopsie und Aphasie (besonders Wortfindungsstörungen) gehören zu den möglichen neurologischen Symptomen einer Aura. Auch vorübergehende Halbseitenlähmungen in den Extremitäten wurden beschrieben (FHM und sporadische hemiplegische Migräne). Im Anschluss an die Aurasymptome kommt es manchmal zu einem zeitlich variablen kopfschmerzfreien Intervall, dem dann der Migräne-

Kopfschmerz folgt (Klingelhöfer and Rentrop, 2003; Olesen and Steiner, 2004). Auch Episoden ohne nachfolgenden Kopfschmerz sind jedoch möglich.

1.1.6 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 12-14% bei Frauen und 6-8% bei Männern (Kinder 4-5 %) (Klingelhöfer and Rentrop, 2003), ist die Migräne eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. In Deutschland wird die Zahl der Migränepatienten auf ungefähr 8 Millionen geschätzt (Obermann and Katsarava, 2008). Die Migräne beginnt meist im Jugend- und frühen Erwachsenenalter (10.-40. Lj.) und hat ihren Häufigkeitsgipfel zwischen dem 35. und 45. Lj. (Poeck and Hacke, 2001).

Die Migräne ist eine Erkrankung mit starkem genetischem Hintergrund, was aus Familien- und Zwillingsstudien hervorgeht (Langohr and Klotz, 2006). Eine familiäre Belastung besteht in mehr als 60% der Fälle (Klingelhöfer and Rentrop, 2003).

Die meisten Patienten berichten von bestimmten „Triggerfaktoren“, die eine Migräneattacke auslösen. Man nimmt an, dass durch eine genetische Prädisposition eine erhöhte Reaktionsbereitschaft des Gehirns auf endogene und exogene Reize besteht (Langohr and Klotz, 2006).

Als typische Auslöser für Migräneattacken sind Stress, Klimaeinflüsse (Wetterumschwung, Föhn), Medikamente, bestimmte Genussmittel (Alkohol, z. B. Rotwein, Nikotin, Schokolade), Schlafmangel, Flackerlicht und Lärm beschrieben. Bei Frauen spielt der Zyklus sowie die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva eine wichtige Rolle (Diener and Limmroth, 2007; Langohr and Klotz, 2006; Masuhr and Neumann, 2007).

1.2 Pathophysiologische Konzepte zur Migräne

Aktuelle Auffassungen zur Pathophysiologie der Migräne gehen von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Derzeit gibt es kein umfassendes pathophysiologisches Konzept, sondern verschiedene Hypothesen, die jeweils nur Teilaspekte der Erkrankung erklären. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Migräne gewonnen.

1.2.1 Genetischer Hintergrund

Familien- und Zwillingsstudien zeigen, dass es sich bei der Migräne um eine Erkrankung mit familiärem Hintergrund handelt (Russell, 2008). In manchen Fällen liegt wahrscheinlich eine Ionenkanalstörung zugrunde (Langohr and Klotz, 2006), so z. B. bei der familiären hemiplegischen Migräne „FHM“ (halbseitige Lähmungen während der Aura, siehe oben unter seltene Migräneformen, Kap. 1.1.4). Die FHM ist eine seltene dominant erbliche Form der Migräne, bei der in vielen Fällen ein Gendefekt auf Chromosom 19 vorhanden ist (weitere Gendefekte auf Chromosom 1, 2 und 5). Dieser Gendefekt scheint mit einer Instabilität neuronaler Ionenkanäle assoziiert (Kalziumkanäle), die gehäuft im Hirnstamm und im Bereich des Okzipitalpols (okzipital liegende Sehrinde) vorkommen. Es besteht die Annahme, dass die hohe Kalziumdichte am Okzipitalpol eine Bedeutung bei der Aura-Entstehung hat. Ferner könnten sich eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit und eine reduzierte Habituationfähigkeit durch die Ionenkanalinstabilitäten erklären lassen (Montagna, 2000).

1.2.2 Pathophysiologie der Schmerzentstehung bei der Migräne

Bis heute ist das Verständnis, wie Migräneattacken und interiktale Phänomene entstehen nur unzureichend. Es gibt verschiedene pathophysiologische Konzepte zur Migräne (Salomone et al., 2009; Sprenger and Goadsby, 2009): 1. Im 20. Jh. wurde der Migräne vorwiegend ein vaskulärer Ursprung zugeschrieben (Moskowitz et al., 1989; Wolff, 1993). 2. Von der vaskulären Hypothese entfernte man sich zunehmend und vermutete eine neuronale Störung im Sinne einer Dysfunktion von Hirnstammkernen als primäre Ursache der Migräneschmerzentstehung mit sekundärer intrakranieller Vasodilatation (siehe unten). Dass nicht nur die Gefäße für die Entstehung des Kopfschmerzes verantwortlich sind, wird durch die Tatsache gestützt, dass vasoaktives intestinales Peptid (VIP), ein starker intrakranieller Vasodilatator, keinen Migräne-Kopfschmerz auslöst (Rahmann et al., 2008). Es gibt mehrere Hinweise aus Bildgebungsstudien und Tierexperimenten, dass der Kopfschmerz bei der Migräne durch eine neuronale Dysfunktion im Hirnstamm beeinflusst wird oder sogar entsteht. In bildgebenden Untersuchungen wie z. B. PET-Untersuchungen (Positronen-Emissions-Tomographie) konnten Areale mit einer erhöhten Durchblutung bei Migränepatienten über eine erhöhte Traceraufnahme ($H_2^{15}O$) detektiert werden, die sich im Hirnstamm befanden und den Locus coeruleus und das periaquäduktale Grau (PAG) miteinschlossen. Diese Regionen werden in der aktuellen Literatur teilweise als „Migränegeneratoren“ interpretiert (Afridi et al., 2005b; Weiller et al., 1995), da sie eine bedeutende Rolle bei der Regulierung kortikaler Funktionen und der Modulierung afferenter und deszendierender Bahnen einnehmen könnten (Aston-Jones and Cohen, 2005). Es wird

hierbei hypothetisiert, dass es zu einer "Erschöpfung" des antinozizeptiven Systems im Hirnstamm kommen könnte.

Auch die meningealen Gefäße könnten im Rahmen der Migränepathogenese eine Rolle spielen. Veränderungen im Bereich dieser Gefäße entstehen allerdings vermutlich sekundär durch Hirnstammprozesse. Die meningealen Gefäße werden hauptsächlich vom N. trigeminus und vom N. facialis innerviert und bilden den sog. trigeminovaskulären Regelkreis (Salomone et al., 2009). Über den „trigemino-parasympathischen Reflex“ (Entladungen im Trigeminkerngebiet) kommt es im Tierversuch zu einer Vasodilatation mit anschließender „neurogener duraler Plasma-Protein-Extravasation“ (Plasmaextravasation und Degranulation der Mastzellen im Bereich der Duragefäße) und einer aseptischen neurogenen Entzündung (sterile perivaskuläre Entzündung) (Buzzi and Moskowitz, 1992) im trigemino-vaskulären Bereich. Über afferente trigeminale Fasern könnte schließlich der typische pulsierende Migräne-Kopfschmerz verursacht werden. Ob diese Mechanismen allerdings auch beim Menschen eine Rolle spielen ist umstritten (Sprenger and Goadsby, 2009).

1.2.3 Entstehung der Aura, Pathophysiologie der Aura

Für die Entstehung der Aura wird vorrangig der Mechanismus der sogenannten „cortical spreading depression“ (CSD) (Leao, 1944) verantwortlich gemacht. Im Rahmen dieses pathophysiologischen Konzeptes führt eine Reizung des Kortex zu einer lang anhaltenden Welle neuronaler Inhibition, die sich mit einer Geschwindigkeit von ca. 3mm/min über den Kortex ausbreitet (Lauritzen, 1994) und die Funktion der betroffenen Hirnareale stört, was zum Erscheinungsbild der Aurasymptome führt (Lashley, 1941). Die Verminderung der neuronalen Aktivität geht mit einer veränderten Durchblutung einher, wie sowohl tierexperimentell als auch in Experimenten am Menschen nachgewiesen wurde (siehe unten). Die Abnahme der kortikalen Durchblutung wird daher aktuell als Folgeerscheinung und nicht als Ursache der kortikalen Funktionsstörung angesehen. Die CSD verursacht auf diese Weise die beschriebenen Aurasymptome, die typischerweise eine Abfolge von hintereinander auftretenden und wieder verschwindenden Symptomen darstellen.

Dieses erstmals durch Leao beschriebene Phänomen der CSD (Depolarisationswelle, die vom visuellen Kortex ausgeht) wurde mittlerweile in mehreren elektrophysiologischen Untersuchungen (Fabricius et al., 2006; Mayevsky et al., 1996; Strong et al., 2002) und indirekt in Bildgebungsstudien (Cutrer et al., 1998; Hadjikhani et al., 2001; Olesen et al., 1981) bestätigt. Ebenfalls konnte bei Migränepatienten mit visueller Aura in einer Untersuchung mit perfusionsgewichteter MRT eine verminderte Perfusion im okzipitalen Kortex kontralateral zu den Aurasymptomen nachgewiesen werden (Sanchez del Rio et al.,

1999). Auch tierexperimentelle Untersuchungen des zerebralen Blutflusses zeigten, dass es nach Xenon-Inhalation zu einer Oligämie kommt (Lauritzen et al., 1982), die im visuellen Kortex beginnt und sich mit einer Geschwindigkeit von 3mm/min vom okzipitalen bis zum frontalen Kortex ausdehnt. Die zerebrale Minderdurchblutung (Hypoperfusion) könnte neben der Auraentstehung eventuell auch einen Faktor für die Kopfschmerzentsstehung darstellen (Bolay et al., 2002).

1.2.4 Das trigeminovaskuläre System in Bezug auf die Schmerzentsstehung bei Migräne

Das Gehirn selbst besitzt keine sensible Innervation, es ist nicht schmerzsensibel. Nur die Meningen (Dura mater, Arachnoidea, Pia mater) und Meningealgefäße sind reich an Nozizeptoren. Der ophthalmische Ast des N. trigeminus steht mit den Meningealgefäßen in Verbindung, die wiederum periphere Fasern von pseudounipolaren Neuronen des Ganglion trigeminale erhalten. Diese Fasern formen den neuroanatomischen Regelkreis, der als sog. trigeminovaskuläres System (May, 2003) bekannt ist (vgl. Kap. 1.2.2). Über dieses System werden die Stimuli von afferenten peripheren trigeminalen Endigungen zum kaudalen Trigeminuskern und zu anderen Hirnstammkernen wie dem parasympathischen Nucleus salivatorius superior weitergeleitet. Nach Theorien von Edvinsson und Goadsby (Edvinsson and Goadsby, 1998) könnten über den zuletzt genannten Kern afferente cholinerge (parasympathische) Bahnen des VII. HN (N. facialis) aktiviert werden, was mit einer Ausschüttung von Neuropeptiden (VIP, Vasoaktives intestinales Peptid) auf meningealer Ebene einhergeht und zu einer Gefäßerweiterung und Aktivierung trigeminaler Fasern führen würde. Durch Entladungen im Trigeminuskerngebiet könnte es über den N. facialis (Parasympathikus) ferner zu einer neurogenen Entzündung mit Plasma-Protein-Extravasation im trigeminovaskulären Bereich kommen (Buzzi and Moskowitz, 1992). Die Aktivierung der trigeminalen Neurone wird über den kaudalen Trigeminuskern und den Thalamus zum Großhirn weitergeleitet, wo die nozizeptiven Informationen prozessiert werden und der Sinneseindruck "Schmerz" entsteht.

1.2.5 Therapie der Migräne

Über die Funktionsweise von Medikamenten, die bei Migräne wirken, können teilweise Rückschlüsse auf Pathomechanismen der Migräne gezogen werden.

Bei der medikamentösen Therapie des Migräne-Kopfschmerzes lassen sich grundsätzlich zwei Therapieansätze differenzieren: Man unterscheidet die medikamentöse Prophylaxe und die Therapie der Attacke (Langohr and Klotz, 2006).

Durch die prophylaktische Therapie soll die Frequenz von Migräne-Attacken reduziert werden. Man spricht auch von einer Intervallbehandlung. Zu den hauptsächlich eingesetzten Medikamenten gehören Beta-Blocker (z. B. Propranolol und Metoprolol), Kalzium-Kanalblocker (z. B. Flunarizin) sowie Antiepileptika (Topiramat und Valproinsäure). Eine Indikation zur medikamentösen Intervallbehandlung ist leitliniengemäß gegeben, wenn es zu einem Auftreten von mehr als 3 Attacken pro Monat kommt, wenn die Attacken länger als 48 Stunden andauern oder wenn komplizierte Migräneattacken mit lang anhaltenden Auren vorliegen. Die exakten Mechanismen der Wirkungsweise der gängigen Migräne-Prophylaktika sind noch nicht gut verstanden (Sprenger and Goadsby, 2009).

Bei der Behandlung akuter Migräneattacken werden unspezifische und spezifische Therapien unterschieden. Zur unspezifischen Therapie zählen Analgetika (Acetylsalicylsäure, Paracetamol) und nicht-steroidale Antirheumatika (z. B. Naproxen, Diclofenac und Ibuprofen). Zur spezifischen Therapie gehören die Mutterkornalkaloide (z. B. Ergotamintartrat) und die Triptane (z. B. Sumatriptan). Triptane sind Serotoninagonisten an 5-HT_{1B/D} Rezeptoren und greifen in die pathophysiologischen Mechanismen der Migräne ein, indem sie die Freisetzung vasoaktiver Substanzen (VIP, CGRP etc.) hemmen und eine Vasokonstriktion der dilatierten Duragefäße bewirken. Zusätzlich unterbinden sie über eine Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden (Substanz P, Neurokinin A) die Weiterleitung von Schmerzsignalen im Nucleus caudalis des N. trigeminus (Diener and Limmroth, 2007; Goadsby, 1998; Langohr and Klotz, 2006). Die Verminderung der Neuropeptid-Ausschüttung, welche möglicherweise bei einer neurogenen Entzündung von Bedeutung sein könnte, konnte durch Stimulierung von 5-HT_{1B/D} Rezeptoren tierexperimentell nachgewiesen werden (Shepherd et al., 1997).

Bei leichten bis mittelstarken Schmerzen werden gewöhnlicherweise zunächst herkömmliche Analgetika eingesetzt. Triptane kommen bei stärkeren Migräne-Attacken zur Anwendung und können mit nicht-steroidalen Antirheumatika kombiniert werden, falls die isolierte Wirkung der Triptane nicht ausreichend ist (Diener and Limmroth, 2007; Klingelhöfer and Rentrop, 2003).

Zu den als wirksam angesehenen neueren Therapieoptionen gehört bei der chronischen Migräne auch Botulinumtoxin (Sprenger and Goadsby, 2009). Auch interventionelle, neuromodulatorische Ansätze wie die Stimulation des N. okzipitalis major zeigen, dass die zentrale Schmerzverarbeitung bei Migräne moduliert werden kann (Matharu et al., 2004). Eine neuere Medikamentengruppe stellen die CGRP-Rezeptor-Antagonisten, die sog. „Gepants“ wie beispielsweise Olcegepant (Olesen et al., 2004) und Telcagepant (Ho et al., 2008) und die 5-HT_{1F}-Rezeptor-Agonisten (Reuter U. et al., 2009) dar.

1.3 Übersicht zu Migräne-Bildgebungsstudien

Bildgebungsstudien haben unser Wissen über den Entstehungsmechanismus der Migräne-Erkrankung erweitert. Hierzu haben vor allem die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und die voxel-basierte Morphometrie (VBM) beigetragen (Sprenger and Goadsby, 2010).

In Bildgebungsstudien konnte unter anderem bei Migränepatienten ohne Aura während der Schmerzphase (Attacke) sowie nach erfolgreicher medikamentöser Behandlung des Schmerzes, jedoch nicht interiktal eine Aktivierung von bestimmten Hirnstammarealen (Afridi et al., 2005a; Afridi et al., 2005b; Denuelle et al., 2007; Weiller et al., 1995) detektiert werden, die das dorsale Mittelhirn und die dorsolaterale Brücke miteinschließen. Die Hirnstammaktivierung tritt hier ipsilateral in Bezug auf die Kopfschmerzseite auf, was möglicherweise darauf hinweist, dass die Lateralisierung des Schmerzes durch eine lateralisierte Dysfunktion im Hirnstamm verursacht wird (Afridi et al., 2005b). Auch eine Aktivierung des Hypothalamus konnte in einer Arbeit gezeigt werden (Denuelle et al., 2007). In der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) konnten zudem strukturelle Veränderungen im Hirnstamm in Form einer erhöhten Dichte grauer Substanz im periaquäduktalen Grau (PAG) (Rocca et al., 2006) und einer Störung des Eisen-Haushaltes nachgewiesen werden, was durch Analysen eisen-suszeptibler MRT-Sequenzen bestätigt wurde (Welch et al., 2001). Durch elektrische Stimulation der Hirnstammareale mittels implantierter Elektroden kann ferner ein migräneähnlicher Kopfschmerz ausgelöst werden (Raskin et al., 1987; Veloso et al., 1998). Desweiteren konnten einige Studien mittels VBM zeigen, dass es zu einer ausgedehnten Dichte-Minderung der grauen Substanz innerhalb des schmerzverarbeitenden Netzwerkes kommt (Kim et al., 2008; Rocca et al., 2006; Valfre et al., 2008).

Auch für das Verständnis des Entstehungsmechanismus der Migräneaura hat die funktionelle Bildgebung eine wesentliche Rolle gespielt. Es wurde eine sich von okzipital ausbreitende Durchblutungsminderung im PET gesehen (Woods et al., 1994). Dasselbe Phänomen konnte in der perfusionsgewichteten funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) abgebildet werden. Bei Patienten mit visueller Migräne-Aura konnte zudem eine verminderte Durchblutung im okzipitalen Kortex, kontralateral zu den Aura-Symptomen dargestellt werden (Hadjikhani et al., 2001; Sanchez del Rio et al., 1999).

1.3.1 Klinische Anwendung der Bildgebung bei Migräne

Die Autoren einiger Kopfschmerz-Bildgebungsstudien haben gezeigt, dass die Bildgebung das Potential hat in der Zukunft auch Biomarker für die Migräne zu liefern (Granziera et al., 2006). Die klinische Anamnese-Erhebung bleibt jedoch der Goldstandard der Diagnostik (Goadsby, 2006), da sie einfacher und schneller als Bildgebungsverfahren durchzuführen ist. Die Ergebnisse aus den erwähnten funktionellen Bildgebungsstudien („functional neuroimaging“) könnten jedoch zukünftig als ergänzendes Hilfsmittel zur Diagnosefindung bzw. Subgruppierung von Patientengruppen verwendet werden.

1.4 Interiktales Verhalten bei Migräne

Die Migräne wird traditionell als episodische Erkrankung mit Kopfschmerzattacken betrachtet. Neuere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass auch interiktal sowohl subjektiv als auch objektiv eine abnormale Verarbeitung sensorischer Reize stattfindet.

Elektrophysiologische Studien haben gezeigt, dass Migränepatienten auch interiktal, also im schmerzfreien Intervall zwischen zwei Migräneattacken ein verändertes Verhalten im Vergleich zu Norm-Probanden aufweisen (Coppola et al., 2009).

Vorrangig hat sich in Studien mit evozierten Potentialen eine reduzierte Habituationfähigkeit als fehlende Amplitudenreduktion auf wiederholte Reize unterschiedlicher Qualitäten und zudem eine erhöhte kortikale Aktivität herauskristallisiert (Coppola et al., 2009).

1.4.1 Kontingente negative Variation (CNV = Contingent negative variation)

Bei Untersuchungen der kontingenten negativen Variation, einem negativen Bereitschaftspotential, welches bestimmten Ereignissen vorausgeht und als Ausdruck von Aktivierungs- und Verarbeitungsprozessen (elektrophysiologisches Phänomen, das zeitlich vor z. B. willkürlichen Bewegungen im EEG erkennbar ist, spiegelt Erwartung, Aufmerksamkeit und Vorbereitung wider) zu sehen ist, konnten erhöhte Amplituden (CNV-Negativität, erhöhte Vigilanz) und eine signifikant abgeschwächte Habituationfähigkeit (fehlende Amplituden-Reduktion) der frühen CNV-Komponente im schmerzfreien Intervall nachgewiesen werden (Kropp and Gerber, 1993a; Kropp and Gerber, 1993b).

1.4.2 Ereigniskorrelierte Potentiale P300

Auch interiktale Untersuchungen zum ereigniskorrelierten Potential P300 bei Migräne weisen Auffälligkeiten auf. Unter diesem Potential versteht man eine positive Potentialwelle im Elektroenzephalogramm, die ca. 300 ms nach einem Reiz, z. B. einem visuellen oder einem auditorischen Reiz, auftritt. Werden gesunden Probanden wiederholt Blöcke von Oddball-Paradigmen (akustische und visuelle Paradigmen) präsentiert, kann es zu einer Habituation der P300-Amplitude und Latenz kommen. Es konnte demgegenüber nachgewiesen werden, dass es bei Migräne-Erkrankten zu einer gestörten kognitiven Habituation im schmerzfreien Intervall kommt und sich das Habituationsdefizit auch anhand der P300-Amplitude zeigen lässt (Evers et al., 1998; Evers et al., 1999; Siniatchkin et al., 2003).

1.4.3 Visuell evozierte Potentiale (VEP)

Bei einer Reihe von Untersuchungen mit stereotyper Schachbrettmuster-Präsentation, Musterumkehrstimulation und Flackerlicht (Ambrosini et al., 2003a; Schoenen et al., 1995) konnten bei Migränepatienten im Intervall erhöhte VEP-Amplituden und eine verzögerte Habituation (Schoenen et al., 1995), die sich signifikant von der gesunden Kontrollgruppe unterschied, festgestellt werden. Desweiteren konnte bei der VEP-Untersuchung eine verminderte initiale VEP-Amplitude („Block-1-Amplitude“ aus 100 gemittelten VEPs) gezeigt werden (Afra et al., 1998), was einem niedrigen Level an kortikaler Voraktivierung entsprechen könnte (Afra et al., 2000).

1.4.4 Akustisch evozierte Potentiale (AEP)

Auch bei der Untersuchung der Habituation von kortikalen akustisch evozierten Potentialen (Wang et al., 1996) wurde eine mangelnde Habitationsfähigkeit erfasst. Bei repetitiver auditorischer Stimulation unterschiedlicher Intensität (40 dB und 70 dB) kam es bei den Migränepatienten im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe anstatt zu einer Habituation sogar zu einer Amplitudenzunahme (N1-P2-Amplitude des AEPs). Der Unterschied war jedoch nur bei der höheren Intensität (70 dB) signifikant (Wang et al., 1996).

Auch eine im Vergleich zu Gesunden unterschiedliche Intensitätsabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (AEP) wurde bei Migränepatienten im Intervall nachgewiesen (Wang et al., 1996).

Neben dieser signifikant erhöhten Intensitätsabhängigkeit der N1-P2-Amplitude bei den Migränikern (Abhängigkeit der Amplituden von der Stimulus-Intensität) wurde ein reduzierter

„erster AEP-Amplituden-Block“ (120 Aufnahmen wurden in 4 Blocks unterteilt) beschrieben (Ambrosini et al., 2003b), was wiederum als reduziertes kortikales „Voraktivierungs-Niveau“ interpretiert werden kann.

Sand et al. berichteten ebenfalls über ein Habituationsdefizit der akustisch evozierten Potentiale (Sand et al., 2008) und konnten zudem eine Korrelation zwischen Hirnstamm-AEP-Amplituden und dem 5HT-(Serotonin)-Gehalt im Blut bei Gesunden, jedoch nicht bei Migränepatienten beobachten, was eine Dysregulation im Serotoninsystem bei Migränepatienten widerspiegeln könnte.

1.4.5 Sensibel evozierte Potentiale (SEP)

Studien über das Habitationsverhalten bei sensibel evozierten Potentialen (SEP) zeigten eine reduzierte erste Amplitude bei Migränepatienten ohne Aura (zervikale Amplitude: N13 und parietale Amplitude: N20) und ein SEP-Habituationsdefizit bei über den Medianus-Nerv evozierten Potentialen (N13 und N20-Amplituden) im Vergleich zu Gesunden (Ozkul and Uckardes, 2002). Durch geeignete Filterungstechniken konnten „hochfrequente Oszillationen“ (HFO) als Bestandteil der somatosensorisch evozierten Potentiale (SSEP) untersucht werden. Diese hochfrequenten Schwingungen besitzen zwei Komponenten, wobei die „frühe HFO-Komponente“ eine Aktivität thalamisch-kortikaler cholinergischer Fasern und die „späte HFO-Komponente“ eine kortikale Hemmung über GABAerge Interneurone darstellt (Coppola et al., 2005). Bei Migränepatienten konnte eine reduzierte frühe HFO gezeigt werden, was nochmals die Hypothese bestärkt, dass das Habitations-Defizit bei Migräne auf einem reduzierten "Voraktivierungs-Level" des sensorischen Kortex beruht.

1.4.6 Blinkreflex (BR, Lidschlussreflex)

Da sowohl periphere als auch zentrale Teile des trigemino-vaskulären Systems eine wichtige Rolle in der Migräne-Pathophysiologie zu spielen scheinen (Burstein et al., 2000), ist die Untersuchung eines trigeminalen Reflexes, wie des Blinkreflexes, eine sinnvolle Methode, Veränderungen im trigeminalen System aufzuzeigen. Bei Migränepatienten ist auch hier ein Habitationsdefizit des BR im schmerzfreen Intervall (De Marinis et al., 2003; Katsarava et al., 2003) beschrieben. Auch fällt hier wie bei den evozierten Potentialen die erste Reflexantwort kleiner als bei Gesunden aus, was wieder eine mögliche „Hypo-Erregbarkeit“ im Intervall anzeigen könnte (Di Clemente et al., 2005; Di Clemente et al., 2007).

Zusätzlich besteht eine Korrelation zwischen der Habituation von visuell evozierten Potentialen (VEP, N1-P1 Amplituden-Veränderungen) und der Habituation des BR (Di Clemente et al., 2005). Daher liegt es nahe, dass eine ähnliche neurobiologische Dysfunktion für das Habituationsdefizit im Kortex (VEP) wie im Hirnstamm (BR durch Hirnstamm-Neurone vermittelt) verantwortlich ist.

1.4.7 Laser-evozierte Potentiale (LEP; schmerzbezogene evozierte Potentiale)

Elektrophysiologische Studien zu LEP zeigten eine reduzierte Habituation auf repetitive schmerzhafte Reize (bei Reizung der supraorbitalen Region und im Bereich der Hand) und erhöhte LEP-Amplituden im Vergleich zu Gesunden im beschwerdefreien Intervall (de Tommaso et al., 2005; Valeriani et al., 2003).

1.4.8 Dynamik der Habituationsveränderung im Intervall

Es wurde beobachtet, dass das Habituationsdefizit und die CNV-Amplitude kurz vor einer Attacke am ausgeprägtesten ausfielen (Kropp and Gerber, 1998; Siniatchkin et al., 2000; Siniatchkin et al., 2006) und sich während der Attacke wieder den Ergebnissen der Kontrollgruppe annäherten. Gleiches wurde für die P300 Habituation (Evers et al., 1999), die Intensitätsabhängigkeit der AEP (Judith et al., 2000) und die VEP-Amplitude gezeigt. Auch der Blinkreflex normalisierte sich während einer Attacke wieder (Katsarava et al., 2003). Außer bei den nozizeptiv evozierten Potentialen (LEP) (de Tommaso et al., 2005) kam es während einer Attacke bei den oben genannten elektrophysiologischen Phänomenen zu einer Normalisierung der Amplitudenerhöhung und des Habituationsdefizits. Die Veränderungen stellten sich im Intervall jedoch erneut ein und hatten ihr Maximum wenige Tage bis zu 24h vor der darauffolgenden Attacke. Auch die frühe HFO-Komponente (siehe oben), normalisierte sich während einer Migräne-Attacke wieder und verminderte sich erneut zwischen zwei Attacken.

Von einigen Autoren wird vermutet, dass die Veränderungen der Habituationsfähigkeit im Intervall und während der Attacke bei Migränepatienten durch eine Veränderung im serotonergen System bedingt sind (Panconesi, 2008; Sicuteri, 1972; Sicuteri, 1976). Aufgrund eines Defizites absteigender serotonerger schmerzhemmender Bahnen im Hirnstamm könnte es zu Veränderungen der Serotoninausschüttung im Gehirn kommen. Dies könnte zu einem erniedrigten kortikalen Serotonin (5-HT)-Gehalt im schmerzfreien Intervall führen (Hamel, 2007; Sakai et al., 2008). Durch eine verminderte zentrale 5-HT Verfügbarkeit (Defizienz der zentralen 5-HT-Ausschüttung) könnte eine Serotonin-Rezeptor

Hypersensitivität entstehen, und das abnorme Verhalten in Bezug auf die Habituationfähigkeit im Intervall erklären (Sicuteri, 1972; Sicuteri, 1976). Wie beschrieben, kommt es zu einer Normalisierung der Veränderungen während einer Migräne-Attacke (Evers et al., 1999; Judit et al., 2000; Kropp and Gerber, 1995), was mit einem Anstieg der 5-HT Ausschüttung (erhöhte Serotonin-Synthese) während der Migräne-Attacke in Verbindung gebracht werden kann (Sakai et al., 2008). Der veränderte Serotoninsatz im Verlauf könnte darauf hindeuten, dass bei der Migräne ein reduziertes Voraktivierungsniveau des sensorischen Kortex aufgrund eines zu niedrigen Serotoningehaltes (Ambrosini et al., 2003a; Coppola et al., 2007; Hegerl and Juckel, 1993) und einer dadurch entstehenden Hypersensitivität mit daraus folgenden elektrophysiologischen Veränderungen vorliegt, die sich während einer Attacke wieder normalisieren. In bildgebenden Untersuchungen mit PET konnte unter Verwendung selektiver 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten als Radioliganden die Annahme bestätigt werden, dass die 5-HT Verfügbarkeit in serotonergen Regelkreisen (Raphekerne) vermindert ist (Lothe et al., 2008). Dies wurde über eine interiktale Steigerung des Bindungspotentials spezifischer Serotoninrezeptorantagonisten dargestellt, was eine Abnahme der endogenen Serotoninverfügbarkeit widerspiegelt (Demarquay et al., 2011). Auch die Normalisierung des Habituations-Defizits kurz vor und während der Attacke steht in Übereinstimmung mit einem Anstieg der zerebralen 5-HT Syntheserate (Sakai et al., 2008), vor allem im dorsalen Hirnstamm.

1.4.9 Beeinflussung der Habituationfähigkeit

Man kann die Habituationfähigkeit beim Menschen mittels „repetitiver transkranieller magnetischer Stimulation“ (rTMS) auf zwei unterschiedliche Weisen abhängig von der Stimulationsfrequenz beeinflussen. Verwendet man niedrig-frequente rTMS kommt es zu einer Minderung der kortikalen Erregbarkeit. Eine erhöhte kortikale Erregbarkeit erreicht man mit der Anwendung hoch-frequenter rTMS. Bohotin et al. (2002) testeten die VEP-Habituation vor und nach rTMS-Applikation im visuellen Kortex und fanden, dass eine hochfrequente rTMS zu einer Normalisierung des Habituations-Defizits führt (Bohotin et al., 2002). Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass das Habituations-Defizit durch einen erniedrigten Voraktivierungs-Level entsteht (Bohotin et al., 2002; Schoenen et al., 2003).

1.4.10 Interiktale Elektroenzephalografie (EEG)

Migränepatienten ohne Aura zeigten in Studien mit quantitativen EEG-Untersuchungen (Bjork et al., 2009) im Vergleich zu Normprobanden eine global vermehrte Theta-Aktivität (normalerweise verstärkte Theta-Aktivität bei starker Ermüdung). Zudem wurde eine vermehrte Delta-Aktivität (normalerweise im Tiefschlaf erhöht) in fronto-zentralen Bereichen auf der Kopfseite beobachtet, die bei der nächsten Migräne-Attacke betroffen war. Die absolute EEG-Power war aber gleich. Aufgrund der EEG-Veränderungen im Intervall wurde eine leichte kortikale Dysfunktion postuliert, die durch Aktivitätsveränderungen in subkortikalen und limbischen Strukturen verursacht werden könnte.

1.4.11 Lärm- und Lichtempfindlichkeit

Auch in Studien zur Lärm- und Lichtempfindlichkeit (Phono- und Photophobie) konnte ein abnormes interiktales Verhalten von Migränepatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die Hör- und Sehschwelle, bei der die jeweiligen Reize (auditorische und visuelle Reize) als unangenehm empfunden wurden (hier Messung der Lautstärke, ab der die Lautstärke als unangenehm empfunden wird bei 8000 Hz) verminderte sich während einer Kopfschmerzattacke, und auch im kopfschmerzfrem Intervall konnten Veränderungen ermittelt werden. Es konnte eine Sensitivitätserhöhung in Bezug auf Lärm und Licht bei Migränepatienten entdeckt werden (Woodhouse and Drummond, 1993). In einer Studie von Ashkenazi et al. (Ashkenazi et al., 2009) wurde sowohl während einer Kopfschmerzattacke als auch im kopfschmerzfrem Intervall eine signifikante Herabsetzung der mittleren Reizschwelle für Töne, die als unangenehm empfunden werden, nachgewiesen. Dies spricht für eine erhöhte interiktales Geräuschempfindlichkeit bei Menschen, die an episodischer Migräne leiden.

In einer weiteren Studie wurde die Hör- und Sehschwelle vor und während einer schmerzvollen trigeminalen Reizung der Stirn mit Eis untersucht. Es konnte eine Herabsetzung der visuellen Schwelle vor der Stimulierung (im kopfschmerzfrem Intervall) und während der Stimulierung (imitierte Attacke) dargestellt werden. Die Hörschwelle, bei der auditorische Reize als unangenehm empfunden wurden, zeigte jedoch unter der schmerzhaften Stimulierung der Stirn mit Eis nur einen nicht signifikanten Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe (Drummond and Woodhouse, 1993).

Zusammenfassend deuten die genannten Befunde darauf hin, dass bei Migränepatienten auch interiktal sowohl eine leichte Photophobie, als auch Phonophobie vorhanden ist.

1.5 Übersicht zu Ruhenetzwerken („Resting state networks“) und bisherige Befunde dazu bei Migränepatienten

Lange Zeit hat sich die funktionelle Bildgebung des Gehirns auf bestimmte Hirnregionen fokussiert, die eine erhöhte neuronale Aktivität bei Durchführung bestimmter experimenteller Aufgaben (z. B. kognitiver, motorischer und sensorischer Art) im Vergleich zum Grundzustand („Baseline“) gezeigt haben (Auer, 2008).

In letzter Zeit hat man das Gehirn auch in seinem „Ruhezustand“ (der wache Proband liegt entspannt mit geschlossenen Augen im MRT) mittels funktioneller MRT (fMRT) untersucht und dabei festgestellt, dass auch in Abwesenheit externer Stimuli oder kognitiver Aufgaben (aufgabenunabhängig) eine synchronisierte neuronale Aktivität bestimmter Hirnregionen existiert (Biswal et al., 1995; Greicius et al., 2003; Gusnard and Raichle, 2001). Mittels fMRT konnte gezeigt werden, dass diese Gehirnareale funktionell gekoppelt sind mit spontan synchronisierten niederfrequenten Signalschwankungen und sog. „Ruhenetzwerke“ bilden (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Greicius et al., 2003; van den Heuvel et al., 2008). Diese Signalveränderungen weisen innerhalb eines Netzwerkes eine zeitliche Korrelation auf und werden durch regionale Durchblutungsschwankungen innerhalb dieser kortikalen Netzwerke verursacht (Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2001). Die Synchronisation neuronaler Aktivität anatomisch weiter entfernter Hirnregionen spiegelt eine intrinsische funktionelle Netzwerkarchitektur des Gehirns wider (Biswal et al., 1995; Friston et al., 1993), weshalb auch von intrinsischen Konnektivitätsnetzwerken gesprochen werden kann. Von speziellem Interesse sind die niederfrequenten Oszillationen der fMRT-BOLD Zeitreihen im Bereich von 0,01-0,1 Hz, welche eine starke Korrelation innerhalb der beteiligten Ruhenetzwerkregionen zeigen (Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2000; Damoiseaux et al., 2006; Xiong et al., 1999).

In weiteren Studien hat man mit der Kombination zweier Bildgebungsmethoden, der funktionellen Magnetresonanztomografie einerseits (die über den BOLD-Effekt als Surrogatmarker der neuronalen Aktivität die funktionelle Konnektivität beschreibt) und der „Diffusions-Tensor-Bildgebung“ (DTI) andererseits (die den Verlauf größerer Nervenfaserbündel und somit die strukturelle Konnektivität erfassen kann) die Existenz von Faserverbindungen (weiße Substanz) zwischen entfernten Hirnregionen, die zu den funktionell verbundenen Ruhenetzwerken gehören, nachgewiesen. Dies zeigt, dass die Gehirnareale, die in Ruhe eine funktionelle Konnektivität aufweisen und ein „Ruhenetzwerk“ darstellen, auch eine strukturelle Konnektivität besitzen (Greicius et al., 2009; van den Heuvel et al., 2009).

Die Ruhenetzwerke sind innerhalb eines Probanden, zwischen den einzelnen Probanden und sogar zwischen verschiedenen Spezies (Horovitz et al., 2008; Vincent et al., 2007; Zhao et al., 2008a) konsistent. Sie zeigen sich in Bezug auf das angewendete Analyseverfahren weitgehend stabil (Auer, 2008). Außerdem können niederfrequente „resting-state“ Fluktuationen auch unter Sedierung, Anästhesie und im Schlaf beobachtet werden (Horovitz et al., 2008; Kiviniemi et al., 2005; Vincent et al., 2007; Zhao et al., 2008a), wobei sie aber unter Sedierung und Schlaf verstärkt (Horovitz et al., 2008; Kiviniemi et al., 2005) und unter Anästhesie (Peltier et al., 2005) reduziert sind. Die grundsätzliche funktionelle Organisation des Gehirns scheint aber weitgehend unabhängig vom Bewusstseinszustand zu sein (Auer, 2008).

Es gibt Netzwerke, bei denen sich sowohl bei der Durchführung spezifischer Aufgaben (z. B. sensomotorischer, visueller, auditorischer Art) im Rahmen von konventionellen fMRT Experimenten eine erhöhte Aktivität in bestimmten Gehirnregionen zeigt, die sich aber auch in Ruhe aufgrund ihrer synchronen niederfrequenten BOLD-Signalschwankungen als Ruhenetzwerke identifizieren lassen (Cordes et al., 2000). Da diese Ruhenetzwerke neuroanatomisch mit Netzwerken übereinstimmen, die im Rahmen von "task"-fMRT Studien durch bestimmte Aufgaben aktiviert werden, werden sie als „Aufgaben-positive“ Netzwerke bezeichnet und von den Ruhenetzwerken abgegrenzt, die keine Assoziation zu spezifischen Aufgaben aufweisen bzw. keine Aktivierung in Bezug auf spezifische Aufgaben im Rahmen von "task"-fMRT Studien zeigen (siehe Default Mode Netzwerk).

Anhand der räumlich-zeitlichen Synchronisationen können unter Verwendung bestimmter Analysealgorithmen z. B. mittels "Independent Component Analysis" (ICA; siehe Kap. 3.3.3) unterschiedliche Netzwerke dargestellt werden wie u. a. das motorische (Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2001; De Luca et al., 2005; Lowe et al., 1998; Xiong et al., 1999), das visuelle (Cordes et al., 2000; Cordes et al., 2001), das auditorische (Cordes et al., 2000), das Sprach- (Cordes et al., 2000; Hampson et al., 2002), das Gedächtnis- (Rombouts et al., 2003; Vincent et al., 2006), sowie das dorsale und ventrale Aufmerksamkeits- (Fox et al., 2006) und das Default Mode Netzwerk (Fox et al., 2005; Fransson, 2005). Diese Netzwerke stellen voneinander unabhängige funktionelle „large-scale“ Ruhenetzwerke dar (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; van den Heuvel et al., 2008).

1.5.1 Für die Studie relevante Ruhenetzwerke

An dieser Stelle soll auf die für die vorliegende Studie relevanten Ruhenetzwerke eingegangen werden: das Default mode network DMN (Standard-Modus-Netzwerk), das sensomotorische Netzwerk (SMN; sensomotorische Netzwerk), das visuelle Netzwerk, das

auditorische Netzwerk und das sog. Salience-Netzwerk, welches eine starke neuroanatomische Überlappung mit affektiven an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnarealen besitzt.

1.5.2 Default Mode Netzwerk (DMN)

Bereits vor mehr als 10 Jahren entdeckten Shulman et al. (Shulman, 1997) mittels PET-Untersuchungen ein Netzwerk, das eine regelmäßige Abnahme der neuronalen Aktivität bei der Durchführung zielorientierter Aufgaben in einer Reihe von Hirnregionen zeigte. Dieses Netzwerk wurde von mehreren Autoren als „Standardnetzwerk“ (DMN) bezeichnet (He et al., 2007; Raichle et al., 2001) und beinhaltet Hirnregionen, die in Ruhe (in einer aufgabenfreien Untersuchung beim wachen Probanden) aktiv und in Anwesenheit externer Stimuli oder kognitiver Aufgaben deaktiviert sind. Dieser organisierte Standardmodus kann als physiologische „Baseline“ interpretiert werden (Gusnard and Raichle, 2001; Raichle et al., 2001), die bei der Durchführung spezieller zielgerichteter Reaktionen unterdrückt wird (Raichle et al., 2001) und deshalb ein Deaktivierungsmuster aufweist. Aufgrund der fehlenden Assoziation zu kognitiven Aufgaben wird das DMN auch als „Aufgaben-negatives Netzwerk“ (siehe oben) bezeichnet (Fox et al., 2005). Das DMN schließt an Hirnstrukturen den ventralen anterioren cingulären Kortex (vACC), den medialen präfrontalen Kortex (MPFC), den orbitofrontalen Kortex (OFC), den posterioren cingulären Kortex (PCC) mit angrenzendem Precuneus (retrosplenialer Kortex, RSC), den inferioren parietalen Kortex (IPC) und eine temporal gelegene Region, die den parahippokampalen Gyrus (PHG) enthält, mit ein (De Luca et al., 2006; Fransson, 2005; Greicius et al., 2004; Raichle et al., 2001). Die gute Reproduzierbarkeit des DMN wurde u. a. durch Meindl et al. bestätigt (Meindl et al.).

Die Aktivität des DMN bleibt nicht nur in Abwesenheit externer Stimuli oder kognitiver Aufgaben erhöht, sondern zeigt auch ein ähnliches Aktivierungsmuster bei Aufgaben, die nur geringe Aufmerksamkeit abverlangen, z. B. im Rahmen des passiven Sehens eines visuellen Stimulus wie etwa eines Schachbrettmusters. Erst bei höheren kognitiven Prozessen kommt es zu einer expliziten Deaktivierung in diesem Netzwerk (Greicius et al., 2003).

Das „Standardnetzwerk“ (DMN) wird mit einer ganzen Reihe von Funktionen in Verbindung gebracht. Es scheint eine wichtige Rolle bei kognitiven Prozessen zu spielen (Fox and Raichle, 2007; Gusnard and Raichle, 2001) wie der Informationsverarbeitung und Organisation von Wissen (in Form von Konsolidierung gelerntem Wissen, Vorbereitung auf zukünftige Handlungen (Binder et al., 1999), Erwartungen und Bereitstellung von modellhaftem Wissen). Es ist vor allem an der Bildung des episodischen Gedächtnisses, beteiligt (Buckner and Carroll, 2007; Della-Maggiore et al., 2000; Greicius et al., 2003;

Maguire and Mummery, 1999). Einige Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass dieses Netzwerk eine Rolle in der Erwartung von internen und externen Umwelteinflüssen (umweltbedingte Stimuli) (Gusnard and Raichle, 2001; Raichle et al., 2001) und bei der Bewertung vergangener Erkenntnisse und der Vorbereitung auf zukünftige Handlungen spielt (Binder et al., 1999). Mason et al. sprechen von „Mind-Wandering“ (Mason et al., 2007) im Sinne von spontanen und aufgabenunabhängigen Gedanken, welche mit Aktivitätssteigerungen im DMN assoziiert sind. Desweiteren steht es im Zusammenhang mit introspektiven Denkprozessen wie dem Selbst-/Ich-Bezug. Gusnard et al. (Gusnard and Raichle, 2001) beschreiben dies als „selbstbezogene oder introspektive mentale Aktivität“ oder als „Selbstbezug auf die Außenwelt“. Eine weitere Bedeutung dieses Ruhenetzwerkes liegt in der sozialen Wahrnehmung (Bezug auf andere Personen, Mentalisierung über die psychologischen Zustände anderer, „Mentalisierung“) (Frith and Frith, 2003). Weitere Regionen des DMN (v. a. der mediale präfrontale Kortex, mPFC) sind mit der „Selbstprojektion“ (Buckner and Carroll, 2007), der „Prospektion“ und der „theory of mind“ (ToM) (Flavell, 1999) verknüpft.

Neben der Existenz eines „default mode network“ konnte die Existenz eines „Aufgabenpositiven Netzwerkes“ (Anti-Korrelations-Netzwerkes) gezeigt werden, das eine negative Korrelation (inverse Korrelation) zum DMN aufweist (Fox et al., 2005; Fransson, 2005). Es enthält den bilateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), den bilateralen medialen temporalen Kortex (MTC), die bilaterale Insel und das supplementär-motorische Areal (SMA). Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich die beiden antikorrelierten Netzwerke über mehrere Versuche hinweg unter Anwendung verschiedener Verfahren (Buckner and Carroll, 2007; Long et al., 2008; Vincent et al., 2007) auffallend replikabel zeigten und eine hohe Retest-Reliabilität aufwiesen (Damoiseaux et al., 2006).

1.5.3 Sensomotorisches Netzwerk

Ein weiteres Ruhenetzwerk, das intensiv beforscht wurde, stellt das sensomotorische Netzwerk dar (Beckmann et al., 2005; Biswal et al., 1997; Damoiseaux et al., 2006; Damoiseaux et al., 2008; De Luca et al., 2005; De Luca et al., 2006). Es beinhaltet den primären motorischen Kortex, den prämotorischen Kortex, den anterioren Teil des cingulären Kortex (ACC), ein zerebelläres Areal und primär somatosensorische Areale.

Ein Areal dieses Netzwerkes, der anteriore cinguläre Kortex (ACC) ist unter anderem an der Aufmerksamkeit als auch an der Schmerzverarbeitung sowie an antinozizeptiven Prozessen beteiligt (Davis et al., 1997). Ein anderes wichtiges Areal dieses Netzwerkes, das prä-supplementär-motorische Areal unterstützt vorrangig motorisches Planen (Nachev et al.,

2007). Ein zerebelläres Areal des sensomotorischen Netzwerkes ist an der kognitiven Verarbeitung (Makris et al., 2003) beteiligt und es wurde in Studien gezeigt, dass dieses Areal sowohl durch Akupunktur (Hui et al., 2005) als auch durch Schmerz (Becerra et al., 2001) moduliert werden kann.

1.5.4 Visuelles Netzwerk

Das visuelle Netzwerk besteht überwiegend aus an der Verarbeitung visueller Reize beteiligten Regionen des okzipitalen Kortex (primäre visuelle Rinde und visuelle Assoziationsareale) (Haxby et al., 1994).

1.5.5 Auditorisches Netzwerk

Das auditorische Netzwerk enthält den auditorischen Kortex und Sprachregionen (Yetkin et al., 1995), die ipsi- und kontralaterale auditorische Kortexregionen (Superiorer Temporallappen, primärer auditorischer Kortex und auditorischer Assoziationskortex) umfassen. Nach Caclin zeigten sich beim aktiven Zuhören des Geräusches von Schritten die entsprechenden auditorischen Gehirnareale aktiv (Caclin and Fonlupt, 2006).

1.5.6 „Salience-Netzwerk“

Das sog. Salience-Netzwerk beinhaltet den dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC) sowie orbitale frontoinsulaire Kortexareale (FI) mit Konnektivität zu subkortikalen (Hirnstammkerne wie dem PAG und der Substantia Nigra) und limbischen Strukturen. Dieses Netzwerk reflektiert die (para-)limbische emotionale Schmerzverarbeitung und gehört wie das sog. Ausführungs-Kontroll („executive-control network“) Netzwerk zu den „Aufgabenpositiven“ (siehe oben) Netzwerken. Seine um paralimbische Strukturen angelegten Regionen, v. a. der dACC und die orbitofrontale Insel, sind an der interozeptiven, autonomen Verarbeitung beteiligt (Craig, 2002; Critchley, 2005; Mesulam, 1998; Seeley et al., 2007) und haben homöostatischen Funktionen (Seeley et al., 2007). Sie zeigen eine erhöhte Aktivität als Antwort auf verschiedene Formen von Schmerz insbesondere bei emotionaler Färbung des Reizes (Peyron et al., 2000). Zudem steht dieses Netzwerk in Bezug zu Empathie für Schmerz (Singer et al., 2004b), metabolischem Stress, Hunger, angenehme Berührung (Craig, 2002), angenehme Empfindung auf Musik (Blood and Zatorre, 2001), Begegnung von Nahestehenden (Bartels and Zeki, 2004) oder Verbündeten (Singer et al., 2004a) und sozialer Abweisung (Eisenberger et al., 2003). Die weiteren Knotenpunkte des Salience-

Netzwerk sind subkortikale Gebiete, die ebenfalls bezüglich Emotionen, der Homöostase-Regulation und der Belohnung eine wichtige Rolle einnehmen (Menon and Levitin, 2005; Ongur and Price, 2000). Ein thalamischer Knotenpunkt scheint im dorsomedialen Nucleus zu liegen, der helfen könnte diesen neuralen Kreislauf zusammenzuhalten. Das Salience-Netzwerk zeigt wie andere „Aufgaben-positive“ Netzwerke eine inverse Korrelation zum Default Mode Netzwerk.

1.5.7 Beeinflussung der Ruhenetzwerke durch Akupunktur

Dhond et al. konnten einen Effekt durch eine komplexe somatosensorische Stimulation wie Akupunktur auf die Ruhekonnektivität zweier Ruhenetzwerke des Gehirns, nämlich des DMN und des SMN zeigen (Dhond et al., 2008). In der genannten Studie wurde der Akupunktur-Effekt in seiner Post-Stimulus-Phase, also der Zeit nach der Nadelungsphase untersucht und damit die Wirkung auf die beiden Ruhenetzwerke betrachtet. Auch in weiteren Studien wurde der modulatorische Einfluss der Akupunktur auf bestimmte Ruhenetzwerke beschrieben (Bai et al., 2009). Durch den Akupunktur-Stimulus traten in der Post-Stimulationsphase Aktivierungen und Deaktivierungen in Arealen bestimmter Ruhenetzwerke (im Default mode network (DMN) und den beiden antikorrelierten Ruhenetzwerke „central-executive network“ (CEN) und „Salience network“ (SN)) auf, wobei eine Unterdrückung der Aktivität in schmerzbezogenen Arealen (Amy, PH/Hipp) und eine Steigerung der Aktivität in Arealen, die zum absteigenden schmerzhemmenden System (ACC, PAG) gerechnet werden gezeigt werden konnte. Neben einer verstärkten Dichotomie in den antikorrelierten Netzwerken (v. a. DMN und CEN), kam es zu Aktivitätssteigerungen im interozeptiv-autonomen „Salience-Netzwerk“ (Bai et al., 2009).

1.5.8 Veränderung der Ruhenetzwerk-Architektur bei verschiedenen Krankheitsbildern und im Alter

In einer Reihe von Studien wurde gezeigt, dass die Konnektivität im DMN bei verschiedenen ZNS-Erkrankungen wie dem M. Alzheimer (Greicius et al., 2004; He et al., 2007; Minoshima et al., 1997), der Amyotrophischen Lateralsklerose (ALS) (Mohammadi et al., 2009), der Schizophrenie (Liang et al., 2006), dem Autismus (Kennedy and Courchesne, 2008), dem "Mild cognitive impairment" (Sorg et al., 2007), Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (Tian et al., 2006) und der Depression (Greicius et al., 2007) reduziert ist und sich auch im Verlaufe des Älterwerdens verändert im Sinne eines Zerfalls der Konnektivität (Damoiseaux et al., 2008). Fair et al. konnten zeigen, dass das DMN statistisch signifikante Unterschiede der

Konnektivität zwischen Kindern und Erwachsenen aufweist, also einer altersabhängigen Entwicklung (Reifung) unterliegt (Fair et al., 2008). Dies wird mit zunehmend komplexeren Strategien zur Entschlüsselung und dem Abruf gespeicherter Information und einer Verbesserung der Gedächtnisprozesse in Verbindung gebracht (Kail, 1992). Mit dem Altern konnten nicht nur Aktivitätsminderungen in der funktionellen Bildgebung (fMRT), sondern auch strukturelle Veränderungen der weißen Substanz (strukturelle Veränderungen) in den DMN-Arealen unter Verwendung von Diffusion Tensor Imaging (DTI) gefunden werden (van den Heuvel et al., 2009). Diesbezüglich kann beispielsweise eine veränderte mikrostrukturelle Organisation des cingulären Fasertraktes im fortgeschrittenen Alter genannt werden (Andrews-Hanna et al., 2007).

1.5.9 Veränderungen der Konnektivität zwischen Hirnarealen bei Migraine (Befunde aus Voruntersuchungen)

Bislang hat eine Studie Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen Hirnarealen mit resting state fMRT bei Migränepatienten untersucht. Die Autoren fanden eine Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen dem PAG und verschiedenen an der Schmerzverarbeitung beteiligten Arealen (Mainero et al., 2011). Demgegenüber zeigten Migränepatienten mit Allodynie eine geringere Konnektivität zwischen dem PAG, präfrontalen Arealen und dem ACC im Vergleich zu Migränepatienten ohne Allodynie im Rahmen von Migräneattacken.

Eine weitere Studie zeigte eine Reduktion der regionalen Homogenität von BOLD-Signalverläufen im ACC, Präfrontalkortex, Orbitofrontalkortex und im supplementär motorischen Kortex (Yu et al., 2011). Die Bedeutung von solchen Änderungen der regionalen Homogenität von BOLD-Signalverläufen ist allerdings bislang wenig verstanden und die Methode zur Bestimmung derselben wenig verbreitet.

1.6 Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

1.6.1 fMRT - Grundlagen

Die funktionelle Bildgebung des Gehirns hat einen hohen Stellenwert in den Neurowissenschaften gewonnen. Sie ermöglicht es, Hirnfunktionen und Strukturen, die an bestimmten sensorischen, motorischen oder kognitiven Aufgaben beteiligt sind, *in vivo* zu untersuchen. Beispiele sind u. a. die Untersuchung und Lokalisation des visuellen, auditiven und motorischen Systems, des Geruchs- und Geschmacksinnes, der Sprachfunktion und des Gedächtnisses, der Schmerzverarbeitung und von neurodegenerativen Prozessen.

Neben länger etablierten Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) oder der Elektroenzephalographie (EEG) steht die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) seit Anfang der 1990iger Jahre zur Verfügung.

Vorteile der fMRT gegenüber den anderen Verfahren der Funktionsdiagnostik des menschlichen Gehirns bestehen in ihrer Nicht-Invasivität, der fehlenden Strahlenbelastung sowie einer relativ guten räumlichen und zeitlichen Auflösung.

Neben der Erforschung der Funktionsweise des gesunden Gehirns (siehe oben), wurde die fMRT bisher in der präoperativen Diagnostik (Ho et al., 2005) (beispielsweise zur Untersuchung veränderter Lokalisation von Hirnfunktionen bei Patienten mit Raumforderungen und vor der Planung neurochirurgischer Eingriffe), zur Früherkennung psychiatrischer Erkrankungen (Bassett et al., 2006) und in der Schlaganfalldiagnostik (Murata et al., 2006) eingesetzt.

Die physiologische Grundlage der fMRT beruht auf dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung und den magnetischen Eigenschaften des Blutes. Bei der Stimulierung von Kortexarealen kommt es zu einer Steigerung des Stoffwechsels (lokalen Metabolismus) und der Durchblutung. Da die Aktivierung von Hirnarealen mit einer erhöhten Hirnzellaktivität (Neuronentätigkeit) verbunden ist (Depolarisation des Membranpotentials der Nervenzellen und dessen Erhaltung und Wiederherstellung), kommt es in den aktivierten Hirnarealen zu einem erhöhten Verbrauch an Sauerstoff und Energie (Glukose) (Heeger and Ress, 2002). Um eine adäquate Versorgung der Nervenzellen zu gewährleisten und diesen erhöhten Bedarf zu decken, muss die lokale Durchblutung in diesen Arealen angetrieben werden. Verschiedene Mechanismen werden über lokale Gefäßfaktoren in Gang gesetzt, die zu einer Vasodilatation führen und damit eine regionale Blutflusssteigerung in diesen Gebieten bewirken. Dadurch, dass es in den Kapillaren des aktivierten Hirngewebes zu einer überproportionalen Durchblutungssteigerung im Vergleich zur Sauerstoffausschöpfung

kommt, resultiert ein Anstieg (Konzentrationserhöhung) des oxygenierten Hämoglobins (Fox and Raichle, 1986; Fox et al., 1988).

1.6.2 Der BOLD-Effekt

Ogawa und Turner et al. (Ogawa et al., 1990; Turner et al., 1991) fanden heraus, dass Veränderungen der lokalen Oxygenierung des Blutes zu einer Signaländerung in MRT-Bildern führt, da sich oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin in ihrem magnetischen Verhalten unterscheiden. Je höher die Durchblutung in den aktivierten Hirnarealen ist, desto größer ist der Oxygenierungsgrad des Hämoglobins, was zu einer erhöhten Signalintensität führt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Eisenatom und dessen magnetische Eigenschaften beim oxygenierten Hämoglobin durch die Oxygenierung weitgehend maskiert sind. Das vollständig oxygenierte Hämoglobin ist daher diamagnetisch, d. h. sein Magnetfeld ist einem von außen angelegten Magnetfeld entgegengerichtet (führt zu einer Schwächung des äußeren Magnetfeldes) und weist eine negative Suszeptibilität auf (Klose et al., 1999). Die magnetische Suszeptibilität ist eine physikalische Größe, die die Magnetisierbarkeit einer Materie in magnetischen Feldern beschreibt. Im Gegensatz dazu besitzen die Eisenatome des Desoxyhämoglobins ihre vollen magnetischen Eigenschaften und lösen dadurch in ihrem unmittelbaren Umfeld Magnetfeldinhomogenitäten (Störung der magnetischen Flussdichte) aus (positive Suszeptibilität). Diese Eigenschaft wird als paramagnetisch (verstärkt das äußere Magnetfeld) bezeichnet. Ein Anstieg des oxygenierten Hämoglobins führt zu einer Signalverstärkung, wohingegen eine Erhöhung des desoxygenierten Hämoglobins eine Signalverminderung bewirkt. Veränderungen in der Oxygenierung und in der Suszeptibilität sind daher für die Signalveränderungen in den MRT-Bildern verantwortlich.

Dieses auf der unterschiedlichen Magnetisierbarkeit von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin basierende Phänomen wurde als BOLD-Effekt (Ogawa et al., 1990; Turner et al., 1991) beschrieben, was eine Abkürzung für die englische Formulierung „blood oxygenation level dependent“ darstellt. In der fMRT werden in schneller Abfolge T2-gewichtete (EPI) Bilder erzeugt, deren Signalintensität und Kontrast vom Verhältnis der Konzentration von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin abhängen. Die lokale Oxygenierung ist daher der entscheidende Parameter, der die Signalintensität beeinflusst und damit die BOLD-Effekt basierte funktionelle Bildgebung ermöglicht. Somit dient das Hämoglobin der funktionellen Bildgebung als endogenes Kontrastmittel.

Jedoch darf nicht vergessen werden, dass die gemessenen Daten nur einen indirekten Einblick in die Funktion des Gehirns wiedergeben, da nicht die Neuronentätigkeit selbst, sondern die daraus resultierende Durchblutungssteigerung angezeigt wird, die aber in einem

kausalen Zusammenhang gesehen werden können. Die BOLD-Signaländerungen zeigen lokale metabolische Vorgänge an und treten im Vergleich (im Sekundenbereich) zu den elektrophysiologischen Vorgängen (im Millisekundenbereich) zeitlich versetzt auf (verhalten sich zeitlich träge). Dass der BOLD-Kontrast direkt die neuronale Antwort auf einen Stimulus repräsentiert, konnte mehrfach gezeigt werden (Logothetis, 2002; Seifert, 2007), indem simultane EEG/fMRT Messung durchgeführt und eine Übereinstimmung elektrophysiologischer Lokalisationsstudien und der gefundenen fMRT-Aktivität nachgewiesen wurde.

2. Fragestellung

In dieser Studie sollen Ruhenetzwerke des Gehirns, die sich durch eine funktionelle Konnektivität auszeichnen, untersucht werden. Der Fokus dieser Arbeit soll hierbei auf die am häufigsten in Ruhe beobachteten Netzwerke gelegt werden: das sensomotorische, das visuelle und das auditorische Netzwerk, sowie das sogenannte „Salience“ und das „Default mode“ Netzwerk (Zhang and Raichle, 2010). Aufgrund ihrer Funktionen wurde angenommen, dass diese Netzwerke in der Migräne-Pathophysiologie eine Rolle spielen.

Ziel der Untersuchungen ist es demnach, durch fMRT-Analysen mögliche Veränderungen in der Konnektivität innerhalb von Ruhenetzwerken bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachzuweisen. Es wird dabei hypothetisiert, dass die Migräne-Erkrankung nicht auf akute Kopfschmerzattacken beschränkt ist, sondern vor allem auch interiktal eine Dysfunktion der Basisaktivität des Gehirns vorhanden ist. Oszillationen in Ruhenetzwerken reflektieren hierbei die intrinsische neuronale Aktivität im kopfschmerzfreen Intervall (interiktal) und stellen daher einen möglichen Ansatz dar, die Gehirnfunktion ohne externe Stimuli zu untersuchen. In dieser Studie wird nach einer veränderten Konnektivität in den genannten Ruhenetzwerken gefahndet, die mit dem Migräne-Phänotypus assoziiert sind. Veränderungen der Ruhekonnektivität in Bezug auf mit dem Migräne-Phänotypus assoziierte Netzwerke könnten einen nichtinvasiven „Biomarker“ darstellen, der zwischen Kranken und Gesunden unterscheiden sowie als diagnostisches Mittel und im Rahmen des Therapiemonitorings eingesetzt werden könnte.

3. Methoden

3.1 Probanden

Es wurden 21 Migränepatienten und 21 gesunde Kontroll-Probanden mittels Ruhe-fMRT in jeweils einer Sitzung untersucht. Das Durchschnittsalter der Migränepatienten (16 weibliche Probanden) lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 31,7 (Standardabweichung +/- 8,7) Jahren (zwischen 23 und 52 Jahren), 11 dieser Patienten hatten die Diagnose einer Migräne mit Aura und die übrigen hatten eine Migräne ohne Aura. Die Einteilung erfolgte den Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS, International Headache Society, 2. Auflage (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004; Olesen and Steiner, 2004)) entsprechend. Die durchschnittliche Attackenfrequenz der Patienten lag bei 2,4 (Standardabweichung +/- 2,2) Attacken pro Monat. Patienten mit Einnahme von Medikamenten zur Kopfschmerzprophylaxe sowie anderer täglich eingenommener Arzneimittel wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei den alters- und geschlechtskompatiblen gesunden Kontrollprobanden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung ein durchschnittliches Alter von 31,6 (Standardabweichung +/- 8,8) Jahren (zwischen 25 und 56 Jahre alt, 16 weibliche gesunde Probanden) aufwiesen, konnte sowohl eine Migräneanamnese ausgeschlossen werden, noch litten sie häufig an Spannungskopfschmerzen. Die Migräne- und Normprobanden wurden über die Schmerzambulanz sowie via schriftliche Aushänge (an der Technischen Universität München) rekrutiert. Allgemeine Kontraindikationen gegen die MRT mussten bei allen Studienteilnehmern ausgeschlossen sein. Dazu zählten Herzschrittmacher, Metallteile im/am Körper (OP-Schrauben, Tätowierungen, Piercings etc.), Schwangerschaft oder Platzangst. Zusätzlich durften die Probanden keine neurologischen, psychiatrischen oder schwere internistische Vorerkrankungen haben. Ein eventueller Substanzmissbrauch (Suchterkrankung) wurde ebenfalls anamnestisch ausgeschlossen.

Bei den Normprobanden galten die gleichen Teilnahmevoraussetzungen, nur dass bei diesen Probanden keine regelmäßigen Kopfschmerzen (v. a. keine Migräne-Vorgeschichte und keine Spannungskopfschmerzen) bestehen durften. Tabelle 1 zeigt die klinischen Charakteristika der Migränepatienten und Tabelle 2 diejenigen der Kontrollprobanden. Die Probanden wurden anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens über die Untersuchung aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einwilligung ab. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 35 Euro. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt. Die Bestimmungen der Deklaration von Helsinki wurden eingehalten.

Tabelle 1

Klinische Charakteristika der Migränepatienten

Nr.	Alter	Geschlecht	Mit/ohne Aura	Erkrankungsdauer bis zum Zeitpunkt der Untersuchung	Attackenfrequenz	Lokalisation
1	25	W	Ohne Aura	seit 22 Jahren	1 x/ Monat	Beidseits
2	23	W	Ohne Aura	seit 6 Jahren	1 x/ Monat	Einseitig, rechte Kopfhälfte
3	30	M	Ohne Aura	seit 23 Jahren	1 x/ 6 Wochen	Einseitig, linke Kopfhälfte
4	53	W	Ohne Aura	seit 12 Jahren	1x/ 3 Wochen, zur Zeit alle 2 Monate	Einseitig, linke Kopfhälfte
5	25	W	Ohne Aura	seit 20 Jahren	1x/10 Tagen	Einseitig, alternierend
6	42	M	Ohne Aura	seit 16 Jahren	1-4 x/ Monat	Einseitig, in der Regel rechts, selten links
7	24	W	Ohne Aura	seit 20 Jahren	2 x/ Monat	Einseitig, alternierend
8	47	W	Ohne Aura	seit 24 Jahren	2 x/ Woche	Einseitig, alternierend
9	24	W	Ohne Aura	seit 10 Jahren	1-2 x/ Monat	Beidseits
10	33	W	Ohne Aura	seit 7 Jahren	2-6 x/ Monat	Beidseits, stärker rechts
11	32	W	Mit Aura	seit 23 Jahren	alle 5 bis 6 Monate	Einseitig, in der Regel rechts, selten links
12	24	W	Mit Aura	seit 12 Jahren	1 x/ Woche	Linksseitig
13	25	W	Mit Aura	seit 20 Jahren	1x/ Woche	Einseitig, in der Regel rechts, selten links
14	29	W	Mit Aura	seit 19 Jahren	1-2 x/ Woche	Einseitig, links
15	33	M	Mit Aura	seit 9 Jahren	alle 6-8 Wochen, teilweise ein paar Jahre attackenfrei	Beidseits
16	25	W	Mit Aura	seit 20 Jahren	2 x/ Monat	Einseitig, alternierend
17	37	W	Mit Aura	seit 17 Jahren	alle 10 Tage	Einseitig in der Regel links, selten rechts
18	29	M	Mit Aura	seit 11 Jahren	1-2x/ Woche, teilweise 1-2x/ Monat	Einseitig, alternierend, selten beidseits
19	43	W	Mit Aura	seit 20 Jahren	1 x/ Monat	Einseitig, links
20	40	M	Mit Aura	seit 26 Jahren	1-2x/ Jahr	Hinterkopf
21	23	W	Mit Aura	seit 3 Jahren	3x/ Monat	Einseitig, in der Regel links, selten rechts

Tabelle 2**Charakteristika der Kontrollprobanden**

Nr.	Alter	Geschlecht
1	31	W
2	28	W
3	29	W
4	28	W
5	30	W
6	26	W
7	29	W
8	29	M
9	27	W
10	51	W
11	32	W
12	56	M
13	30	W
14	25	W
15	28	W
16	26	W
17	25	W
18	28	M
19	28	M
20	49	M
21	28	W

3.2 Untersuchungsablauf / Versuchsaufbau

Die Versuchspersonen/Probanden wurden mit dem Kopf voran in einer Kopfspule liegend in den MRT-Scanner (MR-Tomographen) bewegt. Sie erhielten die Anweisung entspannt und mit geschlossenen Augen dazuliegen und keine Bewegungen auszuführen. Während der Erhebung der funktionellen Daten wurden die Probanden instruiert, an nichts Bestimmtes zu denken und sich weder mit kognitiven noch mit motorischen Aufgaben zu beschäftigen. Insgesamt lagen die Probanden ca. 20-30 Minuten im Scanner. Die Probanden erhielten eine Warnglocke in die Hand im Hinblick auf Platzangst und Unwohlsein. Vor oder nach der Untersuchung erhielten die Probanden noch Fragebögen zur Einteilung ihrer Migräne in Bezug auf Schmerzen, Einschränkungen im Alltag und Depressionssymptome.

Die funktionelle Bildgebung (fMRT) wurde mit einem 3 Tesla Kernspintomographen (Philips Achieva 3.0 Tesla) mittels einer 8-Kanal Kopfspule durchgeführt. Für jede Versuchsperson wurde vor Beginn der funktionellen Untersuchung eine 3-dimensionale MPRAGE-Sequenz (Hochauflösende 1mm isotrope T1-gewichtete Bilder des gesamten Gehirns) in der gleichen Kopfposition wie die nachfolgende funktionelle Sequenz aufgenommen um anatomische Informationen (für die stereotaktische Normalisierung) zu erhalten.

Für den Erwerb der funktionellen BOLD-Daten während der aufgabenfreien Sitzung (240 Bilder; TR: 2000; inter slice time: 62ms; slice orientation: transversal; Matrix: 96 x 96; FOV: 220 x 220 mm; 32 slices (gesamtes Gehirn); in plane Y: 2.29 mm; slice thickness: 4mm) wurde die T2-gewichtete „Echo Planar Imaging“ (EPI)-Sequenz aufgenommen.

Die komplette Weiterbearbeitung der gewonnenen Daten des Gehirns inklusive zeitlicher Vorverarbeitung (slice timing, Zeitsignal-Korrektur, slice time correction), Bewegungskorrektur, stereotaktischer Normalisierung (Transfer in den Talairach-Raum (Talairach and Tournoux, 1988), siehe unten Kap. 3.3.) und Glättung sowie ICA-Analyse und statistischer Auswertung wurde mit BrainVoyager QX (Brain Innovation B. V., Maastricht, The Netherlands) durchgeführt.

3.3 Software zur Weiterverarbeitung der MRT Daten: Datenauswertung/Verfahren zur Datenverarbeitung

3.3.1 Brainvoyager QX

BrainVoyager QX (<http://www.brainvoyager.com>) ist ein Software-Paket für die Analyse und Visualisierung struktureller und funktioneller MRT (fMRT) Datensätze. Das Programm läuft auf allen großen Computerplattformen (einschließlich Windows, Linux und Mac OS X) und seine Funktionsweise kann über C++ Zusatzprogramme erweitert werden.

In dieser Studie wurde BrainVoyager QX (Brain Innovation B. V., Maastricht, The Netherlands) auf die gewonnenen fMRT-Datensätze angewendet. Zu seinen Aufgaben zählen die Vorverarbeitung („Präprozessierung“) der funktionellen Datensätze mit Korrektur des Zeitintervalls ("slice time correction"), Bewegungskorrektur, Normalisierung und Glättung der Daten, Berechnung der unabhängigen Komponenten (ICA) individuell für jeden Probanden (Formisano et al., 2004) mit Hilfe des „fastICA“- Algorithmus („Single-subject ICA“) und die statistische Analyse auf Gruppenebene mittels des „sogICA“ Algorithmus (self-organizing group ICA) (Esposito et al., 2002; Esposito et al., 2005). Hierbei werden die unabhängigen Komponenten der einzelnen Datensätze als Gruppe analysiert und auf eine sog. Gruppen-Ebene („group level“) gebracht, was auf der räumlichen Ähnlichkeit der einzelnen Komponenten beruht. Das heißt, dass die Komponenten der verschiedenen Probanden entsprechend ihrer räumlichen Ähnlichkeit hierarchisch angeordnet werden („hierarchical clustering algorithm“ (Himberg et al., 2004)). Anschließend wird die Software zur Berechnung einer „random effects“ Gruppenstatistik verwendet (Brainvoyager ANCOVA Modul zur Kovarianzanalyse). Vor der Ermittlung der unabhängigen Komponenten in der Einzel-Probanden-Analyse („single-subject ICA“) wurde die anfängliche Datenmenge (Dimensionen des funktionellen Datensets) von 236 auf 30 unter Benutzung der Hauptkomponentenanalyse („principal component analysis“) reduziert (Goebel et al., 2006).

3.3.2 Vorverarbeitung (Präprozessierung) der funktionellen MRT Datensätze mit BrainVoyager QX

Normalisierung/Registrierung in den Talairach-Raum: Da die individuelle Hirnanatomie zwischen den Probanden unterschiedlich ist (Korrespondenzproblem, verschieden große Köpfe, unterschiedlich große Hirnstrukturen), muss eine stereotaktische Normalisierung der Daten erfolgen, um die Daten der Einzelprobanden im Rahmen einer Gruppenanalyse

miteinander vergleichen zu können. Dies geschieht durch die sog. Talairach-Transformation (Talairach and Tournoux, 1988), mit deren Hilfe ein beliebiges Gehirn in einen Standardraum, den Talairach-Raum, projiziert werden kann. Der Talairach-Raum stellt ein Koordinatensystem dar, das durch 3 orthogonale Achsen x, y und z definiert ist und, deren Ursprung bei der anterioren Kommissur (AC) liegt. Bei der räumlichen Transformation wird die individuelle MRT Sequenz mit hoher anatomischer Auflösung anhand von acht anatomischen Punkten (AC: anteriore Kommissur, PC: posteriore Kommissur und den am meisten superior, inferior, anterior, posterior, rechts und links gelegenen Punkten des Gehirns) durch eine lineare Transformation in das Talairach-Koordinatensystem eingepasst, in dem das Gehirn entlang seiner AC-PC-Linie (anteriore und posteriore Kommissur) ausgerichtet wird. Durch diesen Schritt liegen die gleichen anatomischen Strukturen immer an den gleichen Koordinaten, d. h., die anatomische Punkte der einzelnen Versuchspersonen können als korrespondierend betrachtet und die individuellen Größenunterschiede dadurch ausgeglichen werden (Goebel and Kriegeskorte, 2005).

Bewegungskorrektur (Realignment): Die Qualität von fMRT-Daten wird durch Kopfbewegungen stark beeinträchtigt. Kleinere Kopfbewegungen können mittels 3D-Bewegungskorrektur behoben werden (lineare Transformation auf ein Referenzbild des gleichen Runs). Die Detektion und Eliminierung von Kopfbewegungsartefakten ist notwendig, um einen genauen Vergleich der Datensätze und eine korrekte Auswertung der Daten zu gewährleisten.

Zeitliche Korrektur („slice time correction und temporal data filtering“): Der nächste Schritt bei der Vorverarbeitung der Daten besteht in der zeitlichen Bearbeitung. Mittels der sog. slice time correction (Zeitsignal-Korrektur) können zeitliche Differenzen (unterschiedlichen Messzeitpunkte der einzelnen Schichten eines funktionellen Volumens), die bei der Aufzeichnung der einzelnen Schichten im MRT entstehen, korrigiert werden. Ein weiterer Bestandteil der zeitlichen Vorverarbeitung ist das sog. temporal data smoothing, bei der eine Entfernung von zeitlichen Trends (Eliminierung der niederfrequenten Trends) durch Hochpassfilter in den Zeitreihen sowie eine zeitliche Signalglättung von Voxelzeitreihen (Herausfiltern von hochfrequenten Anteilen, die als „Rauschen“ aufgefasst werden) vorgenommen wird.

Räumliche Glättung der Daten („Smoothing“): „Neben den zeitlichen Filterungsoptionen werden die Daten räumlich geglättet. Hierbei werden die Voxel durch Faltung jedes Volumenelements (Voxel) mit einem dreidimensionalen Gauss-Kernel auf eine Ebene gebracht. Räumliche Glättung reduziert zwar die Detailauflösung der Daten, reduziert jedoch das Rauschen und betont die interessierenden Effekte. Ferner werden trotz stereotaktischer Normalisierung existierende anatomische Variationen durch die Glättung ausgeglichen.“

3.3.3 ICA (Independent component analysis, Unabhängigkeitsanalyse)

Die Independent Component Analysis (ICA) ist ein statistisches Verfahren zur Datentransformation, welches für die Datennachbearbeitung funktioneller MRT-Daten verwendet wird.

Grundlage/Idee der ICA: Die ICA basiert auf der Idee des „Cocktail Party Problems“ (Brown et al., 2001): Ein Gast auf einer Party muss sich in einem Raum voller Stimmen und anderen Geräuschen auf eine Stimme konzentrieren und sie von den anderen Stimmen isolieren. Das Problem wird durch binaurales (beidohriges) Hören gelöst. Diesen Gedanken kann man auch auf das Problem der Isolierung elektrischer Aktivität von einzelnen Neuronen in einer Massenaufnahme übertragen: Hunderte von einzelnen Nervenzellen nehmen an einer „neuronalen Cocktail Party“ teil und sollen voneinander isoliert werden. Die ICA-Analyse trennt mehrere linear zusammengesetzte Signale ohne Kenntnisse über den Mischprozess, um die Ausgangssignale zurückzuerhalten.

Funktion: Die ICA wird verwendet, um bestimmte Quellen und Komponenten zu entdecken und zu trennen, die den beobachteten Signalen wie den räumlich-zeitlichen BOLD Signalen der fMRT Datensätze unterliegen, indem man voraussetzt, dass die Quellen voneinander unabhängig sind (Calhoun et al., 2001; Calhoun and Adali, 2006; Esposito et al., 2005; McKeown et al., 1998). Dieses statistische Verfahren trennt eine Reihe von Signalen in unabhängige, unkorrelierte und nicht gauß'sche Komponenten (Beckmann et al., 2005).

Einsatzgebiete/Verwendungsmöglichkeiten: Wird die ICA auf die funktionellen fMRT-Daten angewendet, gewährleistet dieses Verfahren die Beseitigung hoch- und niederfrequenter Artefakte. Ferner stellen einige der mittels ICA Dekomposition dargestellten Komponenten neuronale "large-scale" Netzwerke dar (McKeown et al., 1998). Diese Netzwerke zeichnen sich durch niederfrequente BOLD-Oszillationen aus und entsprechen zum Teil Netzwerken, die sich in der Vergangenheit bereits mittel "task"-fMRT-Analysen aktiv zeigten (Calhoun et al., 2002).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Unabhängigkeitsanalyse eine mathematische Methode ist, die voneinander unabhängige Aktivitätsquellen in einem Datengemisch aus verschiedensten Quellen isoliert. Mit diesem Analyseverfahren können Datengemische unbekannter und verborgener Variablen aufgedeckt werden. Diese verborgenen Variablen werden als „unabhängige Komponenten“ der gewonnenen Daten bezeichnet, da angenommen wird, dass sie voneinander unabhängig und nicht-gauß'sch verteilt sind. Zu den Anwendungsbereichen in den Neurowissenschaften zählen u. a. die Beseitigung von Artefakten in EEG-Zeitreihen, die Identifizierung räumlich unabhängiger

Netzwerke in fMRT-Aufnahmen (wie in dieser Studie) sowie die Trennung optischer Signale (von Photodioden Detektoren) in ihre unabhängigsten Teile.

Ein Nachteil besteht in der Begrenzung der Komponentenanzahl. Die Zahl der Komponenten, Neurone und Artefakte muss gleich oder kleiner als die Anzahl der simultanen Aufnahmen (Probanden, Datengemisch) sein (Brown et al., 2001).

ICA Anwendung in dieser Studie: In der vorliegenden Studie wurde der in der Brainvoyager-Software implementierte Fast-ICA Algorithmus verwendet. Nachdem zu jedem einzelnen fMRT Datensatz der Probanden eine Einzel-ICA-Analyse durchgeführt worden war, wurden anschliessend die individuellen Einzelkomponenten mit Hilfe des „sogICA-Plugins“ zu Clustern zusammengefasst, d. h. entsprechend ihrer räumlichen Ähnlichkeit hierarchisch zusammengefasst (Himberg et al., 2004). Das sensomotorische, visuelle, auditorische, „Salienc“- und Default Mode Netzwerk wurden anschliessend durch einen erfahrenen Untersucher anhand der typischen räumlichen Ausdehnung der Netzwerke unter Berücksichtigung der existierenden Literatur ermittelt (Damoiseaux et al., 2006). Die Auswahl dieser Netzwerke orientierte sich an der Hypothese, dass die Funktion (auf phänotypischer Ebene) der entsprechenden Netzwerke bei Migränepatienten gestört ist (z. B. Untersuchung des visuellen Netzwerks aufgrund der Migräne-typischen Photophobie). Anschliessend wurde für jedes der genannten Netzwerke jeweils separat eine Gruppenstatistik mittels ANCOVA-Modul in Brainvoyager zwischen den Migränepatienten und Kontrollprobanden gerechnet (siehe 2.4).

3.4 Datenanalyse/Statistik

Das in BrainVoyager QX verwendete statistische Analyseverfahren basiert auf der Kovarianzanalyse (engl. analysis of covariance, ANCOVA), die die Methoden der Varianz- und der Regressionsanalyse vereint. Das BrainVoyager ANCOVA Modul wurde in dieser Studie zur Berechnung der "random-effects" Analyse (second level) verwendet. Das Grundprinzip dieses statistischen Verfahrens ist die Annahme, dass eine Variable, die nicht als unabhängige Variable (qualitative, kategoriale Variable) untersucht wurde, einen Einfluss auf die abhängige Variable haben könnte. Die unabhängige Variable beschreibt die Ausprägung Migräne-Proband oder gesunder Kontroll-Proband; die abhängige Variable stellt dar, ob ein Unterschied in den Ruhenetzwerkaktivitäten der beiden zu untersuchenden Gruppen existiert oder nicht, welcher später auf Signifikanz getestet wird .

Als Schwellenwert für die Gruppenstatistiken bezüglich der Ausdehnung der einzelnen Ruhenetzwerke in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen wurde $p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche mittels Bonferroni-Korrektur, verwendet.

Als Schwellenwert für die Gruppenstatistiken zwischen Migränepatienten und Kontrollprobanden wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund der geringeren Power dieser Analyse ein p-Wert von $p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche mittels "cluster size thresholding", verwendet. Beim "cluster size thresholding" wird mittels Monte-Carlo-Simulationen die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass bestimmte Clustergrößen in den statistischen Maps angetroffen werden. Es handelt sich um eine im Rahmen von funktionellen Bildgebungsstudien etablierte und sensitive Methode zur Korrektur des Problems der multiplen Vergleiche.

4. Ergebnisse

4.1 Identifikation der relevanten Ruhenetzwerke

Wie bereits in vorhergehenden Studien anderer Arbeitsgruppen, konnten das sensomotorische, das visuelle, das auditorische, das „Salience“- und das Default Mode Netzwerk aus den Komponenten der Gruppen-ICA (Gruppen-Analyse) problemlos durch einen erfahrenen Untersucher anhand der typischen räumlichen Netzwerkkonfiguration ermittelt werden (Damoiseaux et al., 2006).

4.1.1 Default Mode Netzwerk (default mode network)

Das Default mode Netzwerk war wie vorbekannt durch eine funktionelle Konnektivität zwischen Frontalkortex, ACC, PCC, Precuneus und medialem Temporalkortex gekennzeichnet. Abb. 1 zeigt die räumliche Konfiguration des Default Mode Netzwerks. Tab. 3 gibt die am Netzwerk beteiligten Regionen mit den entsprechenden Koordinaten der statistischen Maxima im Talairach-Raum, die Clustergröße in mm^3 und die maximalen t-Werte wider.

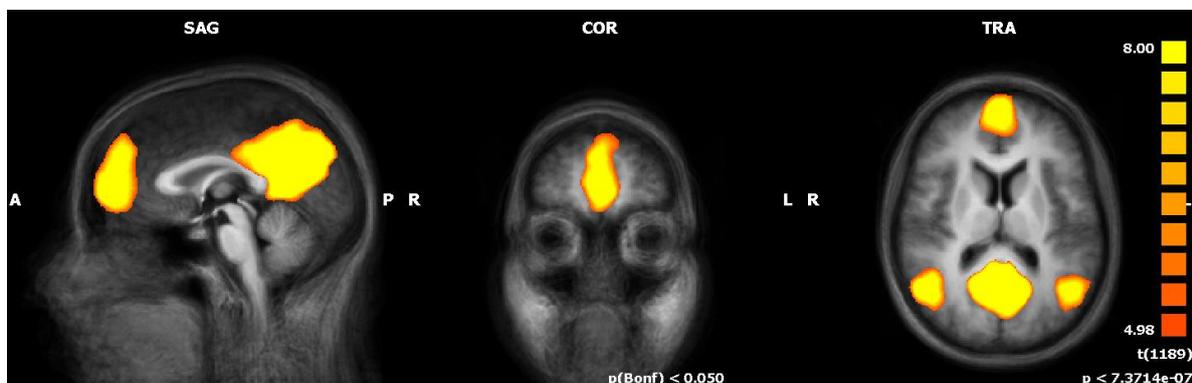


Abb. 1. Räumliche Konfiguration des DMN in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42). Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche nach Bonferoni). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
1. Linker Precuneus, BA 23 mit Ausdehnung des Clusters in den PCC	x=0 , y=-61 , z=19	55057	28.73
2. Ventromedialer Präfrontalkortex am Übergang zum ACC	x=0 , y=59 , z=4	18251	15.62
3. Linker Gyrus temporalis medialis, BA 39	x=-42 , y=-70 , z=28	11800	13.18
4. Rechter Gyrus temporalis medialis, BA 39	x=45 , y=-61 , z=19	10835	12.82
5. Rechter Gyrus frontalis superior, BA 8	x=24 , y=26 , z=46	2930	10.39
6. Rechter Gyrus temporalis medialis, BA 21	x=54 , y=-4 , z=-14	1917	10.18
7. Linker Gyrus frontalis superior, BA 8	x=-21 , y=26 , z=43	3372	8.63
8. Linker vorderer Bereich des Kleinhirnwurmes	x=-21 , y=-37 , z=-11	1481	8.48
9. Linker Gyrus temporalis medialis, BA 21	x=-57 , y= -7, z=-8	1375	8.39
10. Rechter Gyrus parahippocampalis, BA 28	x=24 , y=-19 , z=-14	793	7.50
11. Linker Gyrus parahippocampalis, BA 28	x=-24 , y=-19 , z=-14	317	6.48
12. Rechtes Cerebellum	x=6 , y=-49 , z=-42	76	6.08

Tab. 3.

Signifikante Regionen im DMN in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42), Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert ($p < 0,05$ (Bonferoni korrigiert))

4.1.2 Somomotorisches Netzwerk

Die räumliche Konfiguration der funktionellen Konnektivität innerhalb des somomotorischen Netzwerks ist in Abb. 2 dargestellt. In Tab. 4 werden die entsprechenden Regionen des somomotorischen Netzwerkes, die dazugehörigen Koordinaten, die Clustergröße sowie der max. t-Wert dieser Areale beschrieben.

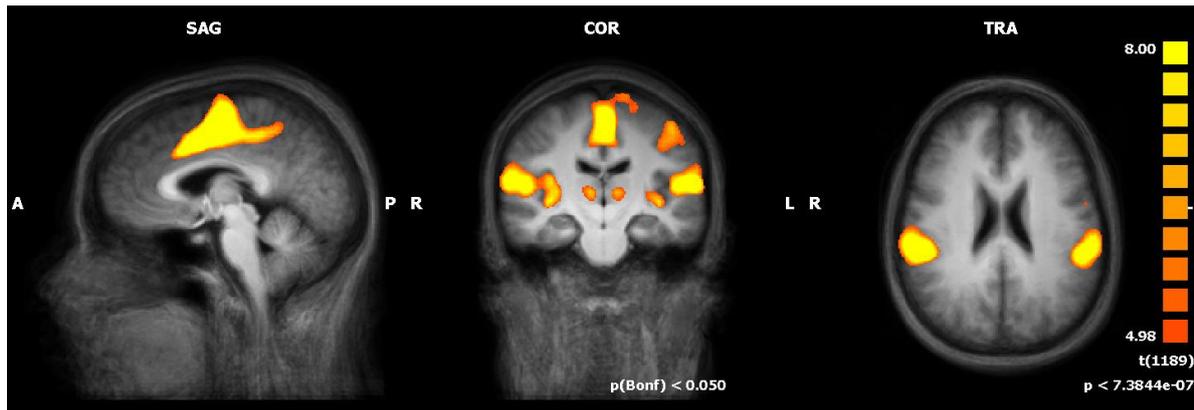


Abb. 2. Räumliche Konfiguration des somatosensorischen Netzwerks in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42). Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche nach Bonferoni). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
1. Linker cingulärer Gyrus, BA 24	x=0 , y=-4 , z=46	28986	17.73
2. Rechter Gyrus temporalis superior, BA 22	x=54, y=5, z=4	30213	14.52
3. Linker Gyrus temporalis superior, Gyrus, BA 22	x=-51 , y=-1 , z=7	22869	13.68
4. Linker Gyrus precentralis, BA 4	x= -45, y=-13 , z=46	641	9.09
5. Rechter Ncl. mediodorsalis	x=9 , y=-16 , z=7	498	7.89
6. Rechter superiorer Parietallappen, BA 5	x=21 , y=-43 , z=58	904	7.52

7. Linker Ncl. Mediodorsalis	x=-9 , y=-16 , z=7	336	7.37
8. Rechter Gyrus precentralis, BA 4	x=51 , y=-7 , z=43	1514	6.94
9. Linker Gyrus frontalis superior, BA 9	x=-33 , y=35 , z=31	641	6.64
10. Rechter Gyrus postcentralis, BA 3	x=21 , y=-31 , z=52	329	6.05
11. Linker Ncl. Lentiformis/Putamen	x=-24 , y=2 , z=-5	129	5.85

Tab. 4.

Signifikante Regionen im sensomotorischen Netzwerk in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42), Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert ($p < 0,05$ (Bonferoni korrigiert))

4.1.3 Visuelles Netzwerk

Wie in Abb. 3 dargestellt, ist das visuelle Netzwerk wie vorbekannt durch funktionelle Konnektivität zwischen Hirnarealen gekennzeichnet, die an der visuellen Informationsprozessierung beteiligt sind. Tab. 5 enthält die entsprechenden Regionen dieses Netzwerkes, die Koordinaten im Talairach-Raum, die Clusteranzahl sowie die maximalen t-Werte.

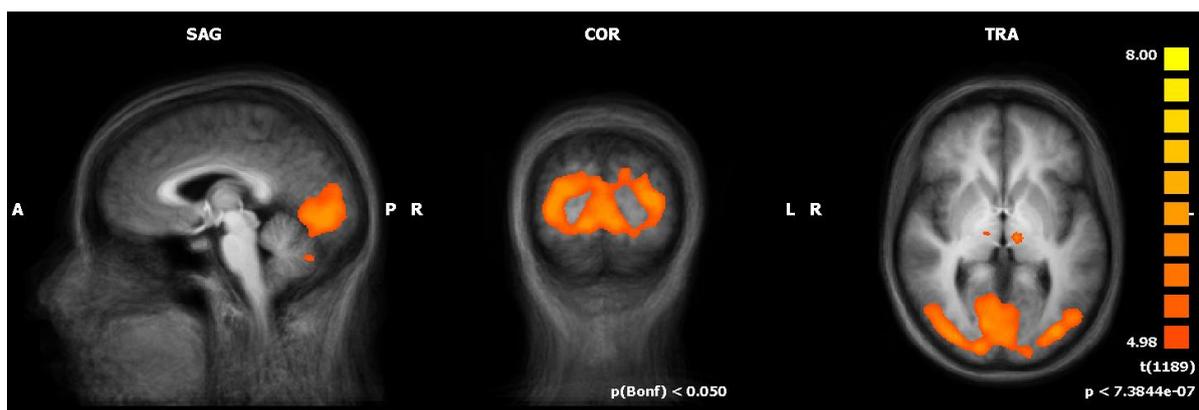


Abb. 3. Räumliche Konfiguration des visuellen Netzwerkes in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42). Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche nach Bonferoni). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
1. Okzipitallappen, Gyrus lingualis	x=9 , y=-73 , z= -11	78672	12.84
2. Linker Gyrus temporalis superior, BA 22	x=-54 , y=-10 , z=7	505	6.41
3. Linkes Corpus mamillare	x=-9 , y=-19 , z=4	394	6.38
4. Rechter Ncl. mediodorsalis thalami	x=9 , y=-16 , z=7	239	6.13
5. Linkes Cerebellum	x=-12 , y=-52 , z=-35	78	5.92

Tab. 5.

Signifikante Regionen des visuellen Netzwerks in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42), Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert ($p < 0,05$ (Bonferoni korrigiert)).

4.1.4 Das auditorische Netzwerk

In Abb. 4 wird das auditorische Netzwerk gezeigt, welches neben der Insula u. a. auch den primär auditorischen Kortex einschloss. Tab. 6 gibt die zu diesem Netzwerk gehörigen Areale sowie die entsprechenden Koordinaten im Talairach-Raum, die Voxelanzahl und die max. t-Werte wieder.

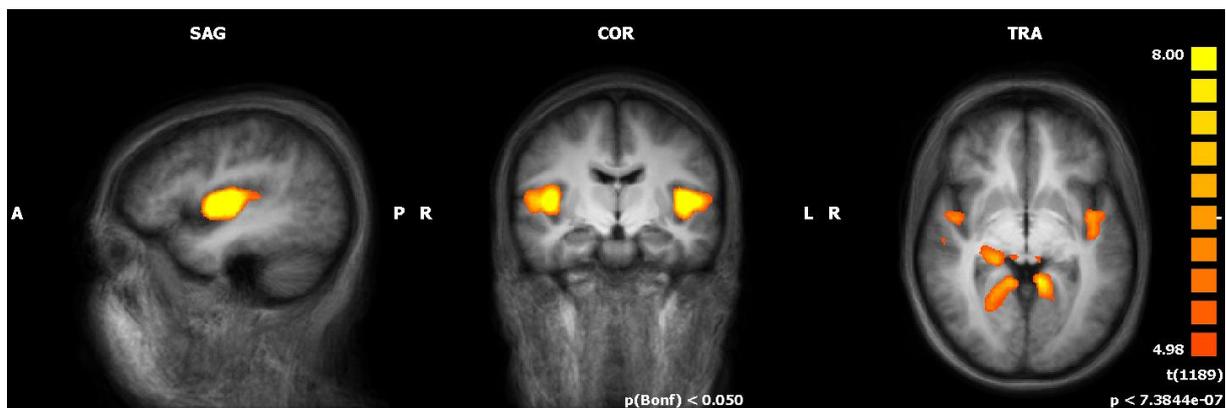


Abb. 4. Räumliche Konfiguration des auditorischen Netzwerks in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42). Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche nach Bonferoni). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden

Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
1. Area 41/42 am Übergang zur linken Insula	x=-45 , y=-7 , z=7	9441	13.11
2. Area 41/42 am Übergang zur rechten Insula	x=42 , y=-10 , z=7	8144	11.84
3. Linker Gyrus cinguli anterior, BA 24	x=0 , y=23 , z=19	2167	9.62
4. Linker Gyrus parahippocampalis	x=-12 , y=-46 , z=-5	2628	8.95
5. Rechtes Corpus geniculatum mediale	x=21 , y=-28 , z=-5	1531	7.70
6. Rechter Gyrus parahippocampalis	x=9 , y=-43 , z=-2	1813	7.29
7. Medialer Temporallappen	x=21 , y=-37 , z=-14	200	6.29
8. Linker Ncl. Mediodorsalis des Thalamus	x=-3 , y=-16 , z=4	192	6.17

Tab. 6.

Signifikante Regionen im auditorischen Netzwerk in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42), Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert

4.1.5 „Salience“-Netzwerk

Das sog. Salience-Netzwerk ist Gegenstand von Abb. 5. Hier werden die Regionen, die für das „Salience“-Netzwerk charakteristisch sind, dargestellt. In Tab. 7 sind die entsprechenden Regionen sowie die Koordinaten im Talairach-Raum, die Clustergröße und die max. t-Werte aufgelistet.

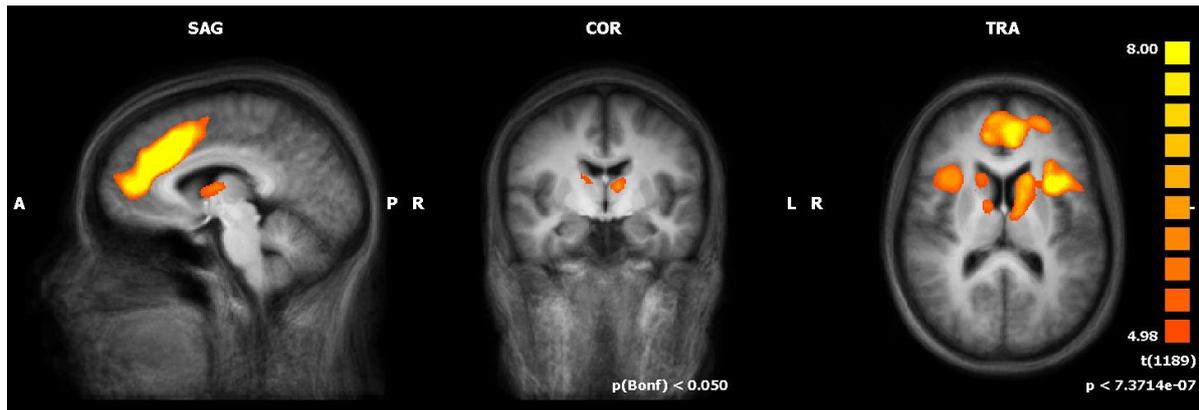


Abb. 5. Räumliche Konfiguration des "Salience"-Netzwerks in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42). Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche nach Bonferoni). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
1. Linker Gyrus cinguli, BA 32	x=-3 , y=29 , z=31	42363	15.35
2. Linke Insula, BA 13	x=-39 , y=14 , z=4	14889	11.25
3. Rechte Insula, BA 13	x=39 , y=17 , z=7	9619	10.08
4. Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 9	x=33 , y=41 , z=31	6439	9.12
5. Rechter Corpus caudatus	x=9 , y=-1 , z=10	500	6.26
6. Linker Lobus frontalis, subgyraler Bereich, BA 6	x=-18 , y=2 , z=58	143	6.20
7. Rechter Gyrus frontalis superior, BA 10	x=24 , y=53 , z=7	207	6.01

Tab. 7.

Regionen im Salience-Netzwerk in der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen (n=42), Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert.

4.2 Ruhe-Konnektivität der Migränepatienten versus Ruhe-Konnektivität der Normprobanden (gesunde Kontrollgruppe)

Es konnte eine veränderte Konnektivität in den identifizierten funktionellen Ruhenetzwerken bei den Migränepatienten im Vergleich zu den Normprobanden nachgewiesen werden. Die sensorischen Netzwerke (visuelles, auditorisches, sensomotorisches und „Salience“-Netzwerk) zeigten bei den Migräne-Probanden in verschiedenen Regionen (meist bilateral) eine höhere funktionelle Konnektivität (Hypersynchronisierung) als bei der gesunden Kontrollgruppe. Eine reduzierte funktionelle Konnektivität wurde im Default Mode Netzwerk erfasst. Wie bei der Identifizierung der Netzwerk-Konnektivität innerhalb der funktionellen Ruhenetzwerke wurde auch hier bei der Ermittlung der Unterschiede ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding) festgelegt.

4.2.1 Default Mode Netzwerk

Abb. 6 zeigt die unterschiedliche Konnektivität zwischen den Migränepatienten in der Gegenüberstellung zu der gesunden Kontrollgruppe im Default Mode Netzwerk. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wurde bei den Migräne-Erkrankten v. a. eine Minderung der Netzwerkaktivität (d. h. eine verminderte funktionelle Konnektivität) im posterioren Teil des DMN, im Precuneus (Tab. 8; max. Koordinaten 3 / -73 / 19; max. t-Wert 6.45) nachgewiesen. In Tab. 8 sind die entsprechenden Regionen sowie ihre Koordinaten im Talairach-Raum, die Voxelanzahl sowie die max. t-Werte aufgelistet.

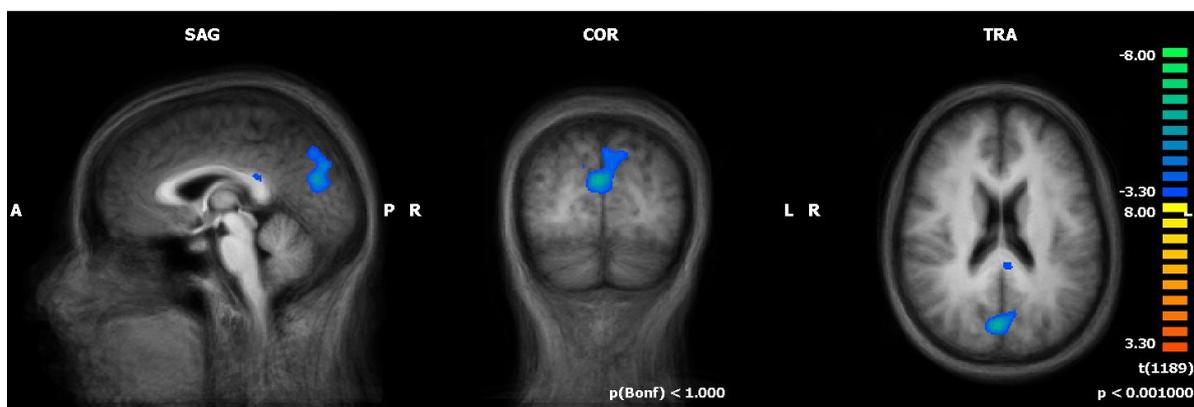


Abb. 6. Veränderung der Konnektivität im Default Mode Netzwerk. Dargestellt sind Areale mit reduzierter Konnektivität bei den Migränepatienten im Vergleich zu den Normprobanden. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die

gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
<i>Reduzierte Konnektivität</i>			
1. Rechter Precuneus/Cuneus, BA 18	x=3 , y= -73 , z=19	4783	6.45
2. Linker Gyrus cinguli posterior, BA 23	x=-6 , y= -34 , z=22	157	4.09
<i>Verstärkte Konnektivität</i>			
3. Rechter Gyrus parahippocampalis, BA 30	x=12 , y= -46 , z=1	208	4.01

Tab. 8.

Regionen mit veränderter Konnektivität (verminderte Netzwerkaktivität) im Default Mode Netzwerk, Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding)

4.2.2 Sensomotorisches Netzwerk

Die Unterschiede der funktionellen Konnektivität zwischen den Migräne-Probanden und den Normprobanden sind Abb. 7 zu entnehmen. Veränderungen der Aktivität des sensomotorischen Netzwerkes konnten beidseitig in einem Bereich festgestellt werden, der somatotopisch das Gesicht repräsentiert (Abb. 7; max. Koordinate -60 / - 31 / 22; max. t-Wert 5.19). Die t-Werte auf der gegenüberliegenden Seite des Clusters im Gyrus postcentralis/S2 befanden sich knapp unter die Signifikanzschwelle und kommen daher als Trend nicht zur Darstellung.

In Tab. 9 sind die Regionen mit veränderter Konnektivität im sensomotorischen Netzwerk sowie die entsprechenden Koordinaten im Talairach-Raum, die Voxelanzahl und die max. t-Werte beschrieben.

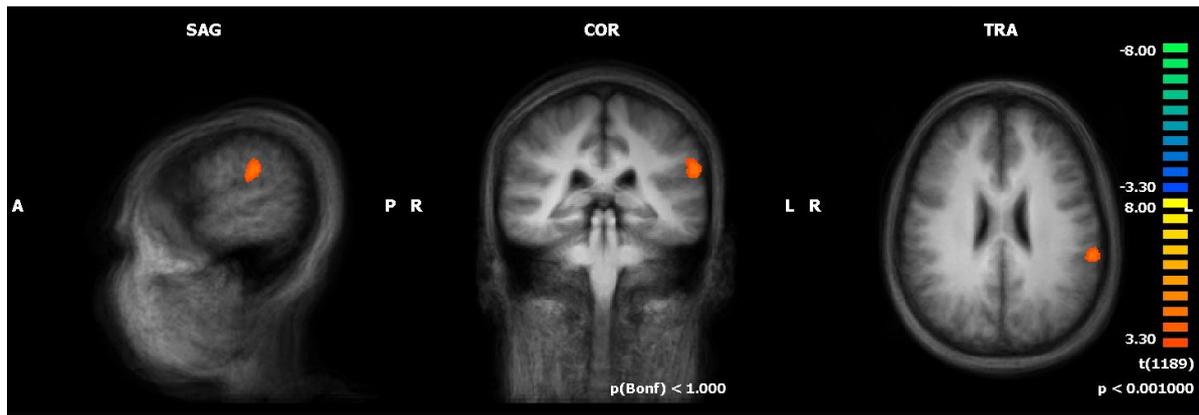


Abb. 7. Veränderung der Konnektivität im sensomotorischen Netzwerk. Dargestellt sind Areale mit verstärkter Konnektivität bei den Migränepatienten im Vergleich zu den Normprobanden. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
<i>Verstärkte Konnektivität</i>			
1. Gyrus postcentralis mit Ausdehnung in S2 (BA 40)	x=-60 , y=-31 , z=22	822	5.19
<i>Reduzierte Konnektivität</i>			
2. Rechter Lobulus parietalis superior, BA 7	x=21 , y=-46 , z=61	294	4.75
3. Rechter Gyrus postcentralis, BA 3	x=15 , y=-37 , z=61	158	4.2
4. Linker Gyrus frontalis medialis, BA 6	x=0 , y=-13 , z=61	122	4.13

Tab. 9.

Regionen mit veränderter Konnektivität im sensomotorischen Netzwerk, Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding).

4.2.3 Visuelles Netzwerk

Aus Abb. 8 gehen die Veränderungen beim Vergleich der Netzwerkkonnektivitäten zwischen den der Migräne- und der Normprobanden bezüglich des visuellen Netzwerks hervor.

Eine verstärkte Netzwerkaktivität (Hypersynchronisierung) konnte wie im sensomotorischen Netzwerk auch im visuellen Netzwerk bei Migräne-Erkrankten beobachtet werden (Abb. 8; max. Koordinate -6 / -82 / -8; max. t-Wert 4,76). Diese Veränderungen waren bilateral verteilt und erfassten sowohl Areale des primären visuellen Kortex, als auch des visuellen Assoziationskortex. Gebiete, die die bilateralen medialen Thalamuskern enthielten, wurden bei den Migränepatienten verstärkt in das visuelle Netzwerk eingebunden (erhöhte Netzwerkaktivität bei Migräne-Erkrankten versus gesunder Kontrollgruppe; -6 / 13 / 4; max. t-Wert 5.20).

Tab. 10 listet die identifizierten Regionen mit veränderter Konnektivität (verstärkte Aktivität) im visuellen Netzwerk sowie deren Koordinaten im Talairach-Raum, die Clustergröße und die max. t-Werte auf.

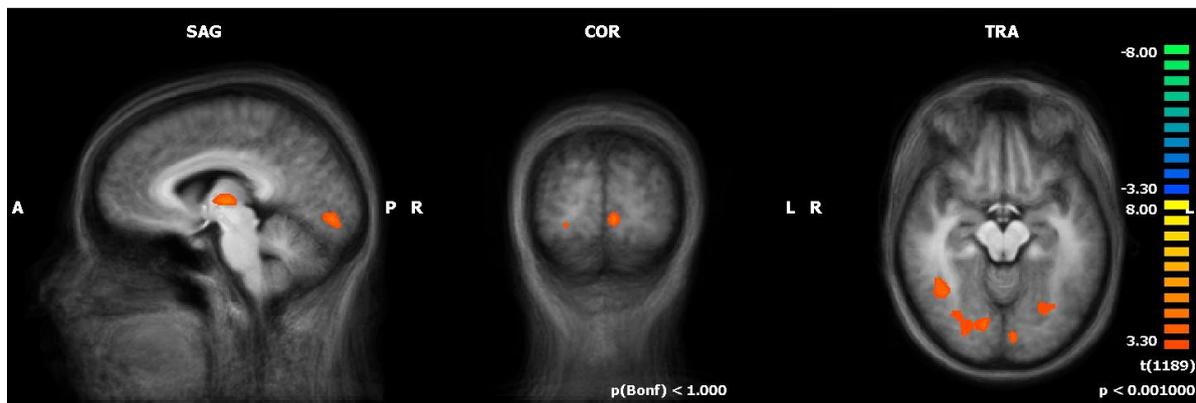


Abb. 8. Veränderung der Konnektivität im visuellen Netzwerk. Dargestellt sind Areale mit verstärkter Konnektivität bei den Migränepatienten im Vergleich zu den Normprobanden. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
1. Linker Ncl. mediodorsalis thalami	x= -6, y=-13 , z=4	436	5.20
2. Linker Gyrus lingualis, BA 18	x=-6 , y=-82 , z=-8	394	4.76
3. Linker Lobus posterior cerebelli/Declive (Unterhalb der Fissura prima gelegener Teil des Vermis cerebelli)	x=-27 , y=-67 , z=-14	699	4.66
4. Rechter Lobus posterior cerebelli/Declive (Unterhalb der Fissura prima gelegener Teil des Vermis cerebelli)	x=12 , y=-76 , z=-14	1063	4.49
5. Rechter Gyrus fusiforme (Temporallappen), BA 37	x=39 , y=-55 , z=-11	524	4.46
6. Rechter Ncl. ventralis lateralis thalami	x=9 , y=-13 , z=4	87	3.10

Tab. 10.

Regionen mit veränderter Konnektivität (verstärkte Netzwerkaktivität) im visuellen Netzwerk, Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding)

4.2.4 Auditorisches Netzwerk

Abb. 9 zeigt die Veränderung der Konnektivität im auditorischen Netzwerk zwischen den Migränepatienten und Normprobanden. Die Netzwerkaktivität des auditorischen Netzwerkes zeigte eine Hypersynchronisierung bilateral in den Netzwerknodenpunkten. Im rechten Gyrus cinguli anterior (Abb. 9; max. Koordinate 3 / 32 / 4; max. t-Wert 4.496) sowie im Corpus geniculatum mediale konnten die höchsten t-Werte ermittelt werden. Auch diese Veränderungen (erhöhte Netzwerkaktivität, Hypersynchronisierung) zeigten ein entgegengesetztes Verhalten in Bezug auf die Konnektivitäts-Veränderungen im DMN (verminderte Netzwerkaktivität).

Tab. 11 enthält die entsprechenden Regionen mit veränderter Konnektivität (verstärkte Aktivität) im auditorischen Netzwerk sowie die Koordinaten im Talairach-Raum, die Clustergröße und die max. t-Werte.

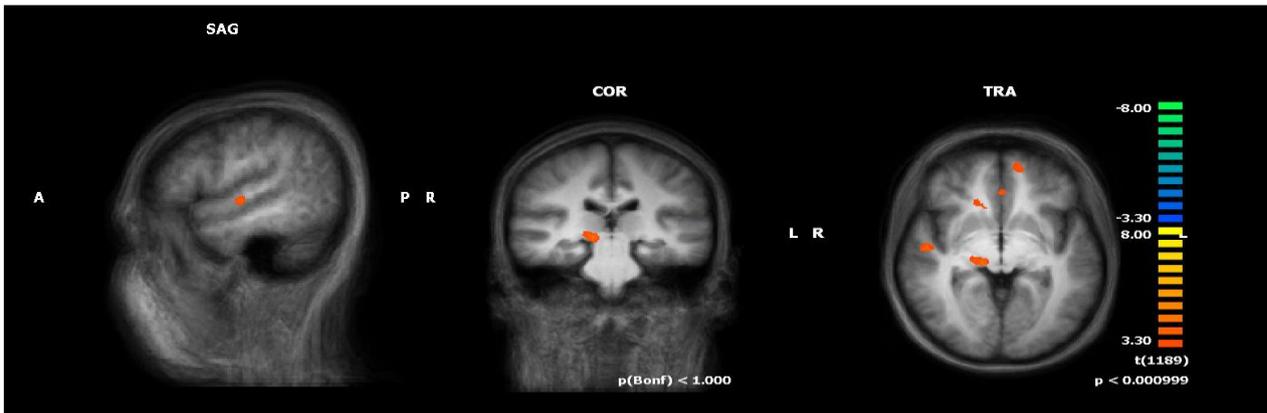


Abb. 9. Veränderung der Konnektivität im auditorischen Netzwerk. Dargestellt sind Areale mit verstärkter Konnektivität bei den Migränepatienten im Vergleich zu den Normprobanden. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
<i>Verstärkte Konnektivität</i>			
1. Rechter anteriorer Gyrus cinguli, BA 24	x=3 , y=32 , z=4	498	4.496
2. Corpus geniculatum mediale, rechts	x=12 , y=-22 , z=-5	471	4.48
3. Rechter Gyrus temporalis superior, BA 22	x=48 , y=-13 , z=-2	226	4.38
4. Linker Gyrus frontalis superior, BA 10	x=-12 , y=53 , z=-2	207	4.23
5. Ncl. caudatus, rechts	x=18 , y=26 , z=1	420	4.23
<i>Reduzierte Konnektivität</i>			
6. Linker Gyrus temporalis transversus (Heschl-Querwindung), BA 41	x=-57 , y=-19 , z=10	139	4.18
7. Linker Gyrus temporalis superior, BA 22	x=-54 , y=-46 , z=10	387	4.089
8. Linkes Kleinhirn, Lobus anterior	x=-6 , y=-40 , z=-23	112	4.03
9. Linker anteriorer Gyrus cinguli, BA 33	x=0 , y=11 , z=22	506	6.01

Tab. 11.

Regionen mit veränderter Konnektivität im auditorischen Netzwerk, Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding)

4.2.5 Saliience-Netzwerk

Erhöhungen der Netzwerkaktivität (Hypersynchronisierung) der Migränepatienten versus der gesunden Probanden konnten auch im Saliience-Netzwerk dargestellt werden (siehe Abb. 10; max. Koordinaten -9 /40 / 31; max. t-Wert 4.36).

Tab. 12 enthält die Regionen mit veränderter Konnektivität (verstärkte Netzwerkaktivität) im „Saliience-Netzwerk“ sowie die entsprechenden Koordinaten im Talairach-Raum, die Clustergrößen und die max. t-Werte.

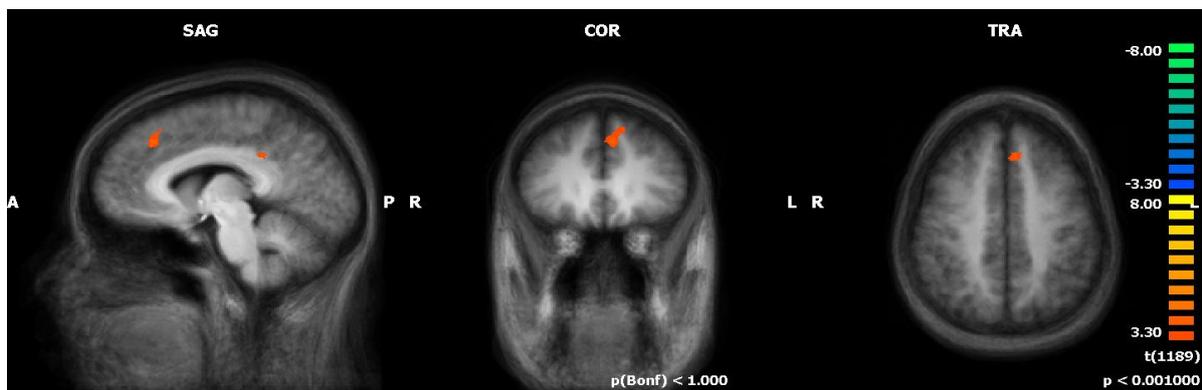


Abb. 10. Veränderung der Konnektivität im Saliience-Netzwerk. Dargestellt sind Areale mit verstärkter Konnektivität bei den Migränepatienten im Vergleich zu den Normprobanden. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding). Die Ergebnisse wurden in Farbe auf die gemittelten, stereotaktisch normalisierten T1 Datensätze der gesunden Kontrollen überlagert (in den coronaren und axialen Bildern entspricht die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Gehirns).

Region	Koordinate (x/y/z) im Talairachraum	Clustergröße (mm ³)	t-Wert
1. Linker Gyrus cinguli, BA 31	x=-9 , y=-40 , z=31	116	4.36
2. Linker Gyrus frontalis medialis, BA 8	x=-6 , y=32 , z=40	332	4.28
3. Rechter Cuneus, BA 18	x=6 , y=-73 , z=16	318	3.91

Tab. 12.

Regionen mit veränderter Konnektivität (verstärkte Netzwerkaktivität) im „Saliience-Netzwerk“, Koordinaten im Talairach-Raum, Clustergröße, max. t-Wert. Der Schwellenwert der statistischen Gruppenanalyse lag bei $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche mittels cluster size thresholding).

5. Diskussion

5.1 Übersicht

In dieser Arbeit konnte mittels Ruhe-fMRT-Analysen eine veränderte Konnektivität in funktionellen „large-scale“ Ruhenetzwerken bei Migränepatienten ermittelt werden. Es wurden mehrere Ruhenetzwerke untersucht, die den Phänotypus der Migräne widerspiegeln: Die sensorischen Netzwerke (das sensomotorische, das visuelle, das auditorische und das „Salience“-Netzwerk) zeigten dabei überwiegend eine vermehrte funktionelle Konnektivität (Hypersynchronisierung) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Eine überwiegend verminderte funktionelle Konnektivität zeigte sich demgegenüber im „Default mode“ Netzwerk.

5.2 Interiktales Verhalten bei Migränepatienten in Bezug auf diese Studie

Die Migräne wird traditionell als eine episodische Erkrankung betrachtet, die sich meist mit pochenden, halbseitigen Kopfschmerz-Attacken und weiteren Veränderungen in der sensorischen Wahrnehmung wie beispielsweise Photophobie (Lichtscheu) und Phonophobie (Lärmempfindlichkeit) manifestiert. In der Vergangenheit haben mehr und mehr Untersuchungen unter Verwendung psychophysischer Methoden nahegelegt, dass die Migräne eine Erkrankung ist, die nicht nur auf die Migräne-Attacken per se beschränkt ist, sondern dass Migränepatienten auch in der kopfschmerzfremen Periode (interiktal) Veränderungen bezüglich der Wahrnehmung sensorischer Reize im Vergleich zu Gesunden aufweisen (Drummond and Woodhouse, 1993; Schwedt et al., 2011). In vielen elektrophysiologischen Untersuchungen konnte bei Migränepatienten eine reduzierte Habituationfähigkeit (fehlende Amplitudenreduktion als Ergebnis auf wiederholte Reize) und eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit (Reaktivität, erhöhte Amplituden) nachgewiesen werden (Coppola et al., 2009). Zu erwähnen sind u. a. Veränderungen in der kontingenten negativen Variation (CNV, Bereitschaftspotential) (Kropp and Gerber, 1993a; Kropp and Gerber, 1993b), im ereigniskorrelierten Potential P300 (Evers et al., 1998; Evers et al., 1999; Siniatchkin et al., 2003), in verschiedenen evozierten Potentialen wie dem visuell evozierten Potential (VEP) (Afra et al., 2000; Schoenen et al., 1995), dem akustisch evozierten Potential (AEP) (Ambrosini et al., 2003b; Wang et al., 1996), dem sensibel evozierten Potential (SEP) (Coppola et al., 2005; Ozkul and Uckardes, 2002), dem Laser-evozierten Potential (LEP, schmerzbezogenes evoziertes Potential) (de Tommaso et al., 2005; Valeriani et al., 2003), der Elektroenzephalografie (EEG) (Bjork et al., 2009) und dem Blinkreflex (BR, Lidschlussreflex) (De Marinis et al., 2003; Di Clemente et al., 2005; Di Clemente et al., 2007; Katsarava et al., 2003). Auch bei der Untersuchung der Lärm- und Lichtempfindlichkeit

(Ashkenazi et al., 2009; Woodhouse and Drummond, 1993) in der kopfschmerzfreien Periode konnten Auffälligkeiten dargestellt werden. Aufgrund der genannten Befunde geht man davon aus, dass eine abnormale Verarbeitung sensorischer Reize stattfindet.

In dieser Studie wurde durch den Nachweis der Konnektivität innerhalb von „large scale“ Ruhenetzwerken die Annahme bestätigt, dass Migränepatienten auch interiktal, also im schmerzfreien Intervall im Vergleich zu Normprobanden eine veränderte Hirnaktivität aufweisen.

Um einen weiteren Beweis für ein differierendes Verhalten im schmerzfreien Intervall bei Migränepatienten im Vergleich zu Gesunden zu erhalten, wurden in dieser Studie bestimmte Ruhenetzwerke von Migränepatienten untersucht, da sie die intrinsische Netzwerkaktivität darstellen und das interiktale Verhalten des Gehirns reflektieren. Wie oben erwähnt, konnte eine veränderte funktionelle Konnektivität in multiplen Netzwerken nachgewiesen werden, welche vermutlich eng mit der Ausbildung des Phänotyps assoziiert sind. Eine Hypersynchronisierung konnte in den sensorischen Ruhenetzwerken und eine Hyposynchronisierung im posterioren Teil des DMN (Precuneus) gemessen werden.

5.3 Ruhenetzwerke

Bei der Untersuchung des Gehirns mittels fMRT im Ruhezustand („resting state“, in Abwesenheit externer Stimuli oder kognitiver Aufgaben) konnte in der Vergangenheit die Kopplung neuronaler Aktivität in bestimmten anatomisch getrennten Hirnregionen erfasst werden (Biswal et al., 1995; Greicius et al., 2003; Gusnard and Raichle, 2001). Es wurden solchen gekoppelten Arealen synchrone Fluktuationen der Hirn-Aktivität nachgewiesen, woraus die Annahme resultierte, dass es sich jeweils um Areale von funktionell miteinander verbundenen Netzwerken („intrinsic connectivity networks“) handelt. Diese spontanen niederfrequenten (0,01-0,1 Hz) Signalschwankungen werden durch Durchblutungsunterschiede verursacht (BOLD-Signal) (Biswal et al., 1995). In der fMRT ist der BOLD-Effekt von großer Bedeutung (Ogawa et al., 1990). Da es in neuronal aktiven Hirnarealen aufgrund des erhöhten Energiebedarfs zu einer Durchblutungssteigerung kommt, stellt der BOLD-Effekt einen indirekten Marker für die neuronale Aktivität dar. Es konnte gezeigt werden, dass die Synchronisation neuronaler Aktivität nicht nur eine intrinsische funktionelle Konnektivität (Greicius et al., 2003; Van de Ven et al., 2004) widerspiegelt, sondern dass die funktionell miteinander verbundenen Regionen innerhalb eines Ruhenetzwerkes auch eine hohe strukturelle Konnektivität (van den Heuvel et al., 2009) im Sinne von Faserverbindungen aufweisen. Ähnliche Ruhenetzwerke konnten unter Verwendung verschiedener Analyse-Verfahren mit hoher Konsistenz detektiert werden

(Auer, 2008). Außerdem zeigten sie sich innerhalb eines Probanden, zwischen verschiedenen Probanden und durch verschiedene Spezies hindurch (Vincent et al., 2007; Zhao et al., 2008b) konsistent. Die niederfrequenten BOLD-Schwankungen, welche den mittels Ruhe-fMRT detektierbaren Netzwerken zu Grunde liegen, konnten auch unter Sedierung, Anästhesie und während des Schlafes beobachtet werden (Horovitz et al., 2008; Kiviniemi et al., 2005; Vincent et al., 2007; Zhao et al., 2008b).

Es konnten in dieser Studie mehrere unterschiedliche Ruhenetzwerke des Gehirns aus den fMRT-Zeitreihen extrahiert werden. Einige dieser Netzwerke zeigen sich bekanntermaßen im Rahmen konventioneller fMRT Studien bei der Durchführung definierter Aufgaben mit erhöhter Aktivität im Vergleich zum Ruhezustand. Da sie in Bezug zu bestimmten sensorischen Funktionen stehen, werden sie auch als „sensorische“ oder „Aufgabenpositive“ Netzwerke bezeichnet. Zu ihnen zählen das visuelle, das auditorische, das sensomotorische und das sog. Saliency Netzwerk (Schmerznetzwerk). Die „Aufgabenpositiven“ (aufgabenbezogenen) Netzwerke lassen sich von Netzwerken abgrenzen, insbesondere dem DMN, die keine Assoziation zu spezifischen Aufgaben aufweisen. Das DMN zeigt eine Abnahme der neuronalen Aktivität bei der Durchführung vielfältiger unspezifischer Aufgaben (Auer, 2008) und eine erhöhte Aktivität in Ruhe (Raichle et al., 2001). Es gibt Hinweise, dass das DMN einen modulatorischen Effekt auf die sensorischen Netzwerke ausübt (Castellanos et al., 2009). Studien, die den Einfluss der Aktivität in Regionen des DMN auf die Wahrnehmung und Prozessierung von sensorischen Reizen untersuchten, beschreiben diesen modulatorischen Effekt (Castellanos et al., 2009). Auf diese Untersuchungen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

5.4 Modulatorische Funktion des Default Mode Netzwerkes

Aufgrund der Tatsache, dass bei Migränapatienten eine sensorische Verarbeitungsstörung vorliegt, bei der es zu einer Fehlprozessierung sensorischer Stimuli (z. B. Phono- und Photophobie) kommt, wurden in dieser Studie die sensorischen Ruhenetzwerke (sensomotorisches, visuelles, auditorisches sowie das sog. Saliency Netzwerk) untersucht, da diese mit dem Phänotypus der Migräne assoziiert sind. Das DMN wurde ausgewählt, da angenommen wird, dass dieses Netzwerk in die Modulation der sensorischen Netzwerke eingreift.

Es gibt Hinweise, dass eine weniger effiziente Stimulusprozessierung (Wahrnehmung und Verarbeitung sensorischer Stimuli) mit einer geringeren Deaktivierung des DMN einhergeht (Castellanos et al., 2009). In einer Studie von Weissmann und Kollegen (Weissman et al., 2006) wurde eine Assoziation zwischen längeren Reaktionszeiten und einem Mangel an

Deaktivierung in verschiedenen Regionen des DMN (rechter mittlerer und inferiorer frontaler Gyrus, rechter dACC) aufgezeigt. Diese Studie lieferte zum ersten Mal Hinweise, dass eine erhöhte Variabilität in den Reaktionszeiten eine geringere Unterdrückung in Schlüssel-Regionen des DMN reflektiert. Es konnte gezeigt werden, dass kurzzeitige Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit bei der Durchführung einer zielgerichteten Aufgabe mit einer reduzierten Prästimulus-Aktivität im anterioren cingulären Kortex und rechten präfrontalen Kortexarealen, die an der „Aufmerksamkeits-Kontrolle“ beteiligt sind, einhergehen. Die weniger effiziente Stimulusprozessierung während dieser „Aufmerksamkeits-Lücke“ wurde von einer geringeren Deaktivierung im DMN und einer reduzierten Stimulus-evozierten sensorischen Aktivität sowie erhöhter Aktivität in Teilen des frontalen und parietalen Kortex begleitet.

Dieser Einfluss der Netzwerkaktivität auf die Wahrnehmung und die Stimulusprozessierung spricht für die „modulatorische“ Funktion des DMN. Dies legt die Annahme nahe, dass eine veränderte Funktion bzw. Netzwerk-Organisation des DMN zu einer Veränderung der Prozessierung und damit auch Konnektivität innerhalb der sensorischen Netzwerke führt. Anders ausgedrückt ist eine intakte DMN-Konnektivität für die Funktion der sensorischen Netzwerke Voraussetzung. Eine Beeinträchtigung würde dementsprechend nicht nur zu einer Dysfunktion der Prozessierung sondern auch zu einer Veränderung der Wahrnehmung sensorischer Reize führen.

In Anbetracht der veränderten Konnektivität innerhalb des DMN liegt es nahe, dass auch bei Migränepatienten der modulatorische Effekt des DMN auf die sensorischen Ruhenetzwerke eine Rolle bei der Symptomentstehung spielt und möglicherweise die Hypersynchronisierung innerhalb der sensorischen Netzwerke verursacht. Die Dysfunktion eines Netzwerks (=DMN) könnte somit die ausgeprägten und gleichgerichteten Veränderungen multipler sensorischer Netzwerke im Rahmen eines relativ einfachen Modells erklären.

5.5 Modulationen des menschlichen Verhaltens durch weitere Ruhenetzwerke

Nicht nur das DMN, sondern auch andere Ruhenetzwerke können zu einer Modulation des menschlichen Verhaltens beisteuern. Seeley et al. (Seeley et al., 2007) konnten eine Korrelation zwischen der intrinsischen Netzwerk-Konnektivität in bestimmten Ruhenetzwerken und dem menschlichen Verhalten in Bezug auf Denken und Fühlen nachweisen. Die kognitive Leistung (Durchführung einer Aufgabe) außerhalb des Scanners korrelierte mit Konnektivitätserhöhungen in Arealen des sog. Ausführungs-Kontroll-Netzwerks (dorsolaterale frontale und parietale Neokortex-Areale). Der Angst-Status (Beurteilung einer Angst-Skala, VAS) vor der Untersuchung korrelierte mit einer erhöhten

intrinsischen funktionellen Konnektivität in Arealen (dACC) des sog. Saliency-Netzwerks (Schmerz-Netzwerk).

Auch in dieser Studie konnte die Abhängigkeit der Wahrnehmung und Prozessierung von Stimuli von der intrinsischen Netzwerk-Konnektivität verdeutlicht werden. Auch wenn die Stimulusperzeption in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde, so liegt es doch nahe, dass eine abnormale interiktale Verarbeitung und Wahrnehmung sensorischer Reize (wie z. B. Photo- und Phonophobie) in Zusammenhang mit einer veränderten Konnektivität in Ruhenetzwerken steht.

5.6 Antinozizeptive Funktion von DMN-Arealen

Es wurde in der Vergangenheit dargelegt, dass Hirnareale, die Teil des DMN sind, insbesondere rostraler (perigenualer) ACC und medialer Präfrontalkortex (MPFC) antinozizeptive (analgetische) Funktionen haben (Dhond et al., 2008). Dies war bei der a priori Auswahl dieses Netzwerkes von Bedeutung, da angenommen wird, dass bei der Migräneerkrankung eine Dysregulation schmerzhemmender Bahnen vorliegt (Sicuteri, 1976), bei der es zu einer Erschöpfung antinozizeptiver Hirnstammareale kommt.

Mit der Entwicklung und Verbesserung neuer bildgebender Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Positronen-Emissionstomographie (PET) konnten viele kortikale und subkortikale Strukturen, die in der Schmerzverarbeitung involviert sind, visualisiert werden. Sprenger et al. (Sprenger et al., 2005) betonten die Bedeutung des endogenen Opioid-Systems als zentralen Bestandteil des antinozizeptiven Systems bei der Schmerzverarbeitung (Schmerzmodulation) (Akil et al., 1984; Matthes et al., 1996; Sprenger et al., 2005) und die wichtige Rolle des Opioid-Liganden-PET-Verfahrens um im Schmerzverständnis neue Erkenntnisse zu erlangen (Sprenger et al., 2005). Die Methode der Opioid-Liganden-PET ermöglicht neben der Charakterisierung der Opioidrezeptorverteilung in den für die Schmerzverarbeitung relevanten Hirnstrukturen die indirekte Darstellung der Aktivierung im endogenen Opiat-System bei bestimmten Einflussfaktoren (Bingel, 2010) wie z. B. nach anhaltender Schmerzstimulation. Unter Verwendung der [¹¹C]Carfentanyl-PET konnten Zubieta et al. (Zubieta et al., 2001) Aktivierungen des opioidergen Systems u. a. im rostralen (perigenualen) anterioren cingulären Kortex (rACC), dem präfrontalen Kortex und verschiedenen subkortikalen Arealen (z. B. PAG) aufzeigen.

Neben der Darstellung der Rezeptorverteilung durch das Opiat-Liganden-PET-Verfahren konnte man in Wasser-PET Studien unter Opioid-Infusion (Fentanyl, Remifentanyl)

Aufschluss über Hirnstrukturen gewinnen, die direkt und indirekt durch synthetische Opiode beeinflusst werden. In einer Studie von Petrovic et al. (Petrovic et al., 2002), die sich mit dem Vergleich der Opiat- und Placebo-Analgesie befasste, konnte unter Verwendung der Methode der $H_2[^{15}O]$ -PET eine erhöhte Aktivität im rACC und im Hirnstamm (Periaquäduktales Grau/PAG, Kerne und Brücke) beobachtet werden. Diese Strukturen sind Bestandteile des deszendierenden antinozizeptiven Systems. Vor allem der anteriore cinguläre Kortex (ACC) scheint eine entscheidende Rolle bei der Schmerzmodulation zu spielen (Casey et al., 2000). Hierbei konnte eine verstärkte Kopplung der Aktivität zwischen dem rACC und dem PAG während Schmerz-Stimulation unter beiden Analgesieformen (Opioid-, und Placebo-Analgesie), nicht aber unter alleiniger Schmerz-Stimulation festgestellt werden (Petrovic et al., 2002). Auch in einer weiteren $H_2[^{15}O]$ -PET-Studie konnten bei der Messung des regionalen zerebralen Blutflusses als Antwort auf Schmerz-Stimulation unter Remifentanyl-Anästhesie Aktivierungen in entsprechenden Hirnregionen (perigenualer ACC und PAG) erfasst werden (Wagner et al., 2007).

Aus den genannten Studien geht hervor, dass das an der Schmerzmodulation beteiligte Netzwerk (antinozizeptives Netzwerk) neuroanatomisch eine starke Überlappung mit dem Hirnregionen des DMN wie dem rACC und Arealen des präfrontalen Kortex (MPFC) besitzt. Es kann daher spekuliert werden, dass die in dieser Studie gezeigte veränderte DMN-Konnektivität bei Migränepatienten eine gestörte analgetische Funktion dieses Netzwerkes widerspiegelt, was bei der Migräneentstehung von Bedeutung sein könnte. Setzt man diese Annahme in Zusammenhang mit den Erkenntnissen aus den Studien, die sich mit der modulatorischen Funktion des DMN auseinandergesetzt haben, kommt man zu dem Ergebnis, dass es durch Beeinträchtigungen in der Netzwerk-Konnektivität des DMN nicht nur zu einem veränderten Verhalten in der Wahrnehmung und Prozessierung von sensorischen Reizen (Castellanos et al., 2009; Weissman et al., 2006), sondern auch zu einer Störung des absteigenden schmerzhemmenden Systems kommen könnte. Dies könnte zur Entstehung des Migräne-Kopfschmerzes beitragen und eine Prädisposition für weitere Attacken darstellen.

5.7 Veränderungen der Ruhenetzwerk-Konnektivität bei verschiedenen Erkrankungen

Ergebnisse aus bildgebenden Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass die Netzwerk-Konnektivität des DMN bei verschiedenen, vor allem neurodegenerativen Krankheitsbildern verändert ist. So wurde eine veränderte/gestörte Konnektivität im DMN bei Autismus (Kennedy and Courchesne, 2008), Alzheimer Demenz (Greicius et al., 2004), Depression (Greicius et al., 2007), Schizophrenie (Liang et al., 2006), der Amyotrophischen

Lateralsklerose (Mohammadi et al., 2009) und beim Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (Tian et al., 2006) nachgewiesen. Daraus resultiert, dass Ruhenetzwerke, v. a. das DMN, bei der Entstehung von Krankheiten von Bedeutung sein können.

5.8 Veränderungen der Ruhenetzwerk-Konnektivität durch chronischen Schmerz

Die Netzwerkaktivität im DMN kann durch chronische Schmerzen modifiziert werden. Dies geht aus einer Studie von Baliki et al. (Baliki et al., 2008) hervor, bei der chronische Rückenschmerz-Patienten mittels fMRT untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden. Die Schmerz-Patienten zeigten bei der Durchführung einer einfachen visuellen Aufgabe eine reduzierte Deaktivierung (erhöhte Aktivität) in mehreren Regionen des DMN, (mPFC) und eine verminderte negative Korrelation zum „Aufgaben-positiven“ Netzwerk. Auch in Bezug zu spontanem Schmerz konnte eine erhöhte Aktivität in einer Schlüsselregion (mPFC) des DMN entdeckt werden (Baliki et al., 2006). Chronische Schmerzpatienten leiden nicht nur an den anhaltenden Schmerzen, sondern weisen auch eine Reihe weiterer Symptome wie Depressionen, Angst, Schlafstörungen und Schwierigkeiten bei der Entscheidungsfindung auf, was ihre Lebensqualität stark beeinträchtigt (Apkarian et al., 2004). Es wird angenommen, dass die durch die anhaltenden Schmerzen ausgelösten Veränderungen in der funktionellen Netzwerkarchitektur von Ruhenetzwerken an der Entwicklung dieser Symptome beteiligt sind. Die Ergebnisse der genannten Studie zeigen, dass bei der Durchführung einer zielgerichteten Aufgabe bei der gesunden Kontrollgruppe manche Areale aktiviert und andere Regionen deaktiviert sind. Bei den chronischen Schmerz-Patienten war das Gehirn demgegenüber nicht fähig, bestimmte Hirnregionen, die dem DMN angehören, zu deaktivieren (erhöhte Aktivität in bestimmten Hirnregionen des DMN) (Baliki et al., 2008).

Es konnte gezeigt werden, dass chronische Rückenschmerz-Patienten Veränderungen in der funktionellen Konnektivität von Hirnregionen, die am DMN beteiligt sind, aufweisen (Baliki et al., 2008). Man nimmt an, dass chronische Schmerzen durch Störungen in der Organisation des DMN kognitive und das Verhalten betreffende Beeinträchtigungen bewirken, die den chronischen Schmerz begleiten (Acerra and Moseley, 2005; Apkarian et al., 2004). Hierbei wird die Veränderung der funktionellen Konnektivität in Ruhenetzwerken als Folge des chronischen Schmerzes angesehen. Allerdings kann auch eine umgekehrte Verursachung nicht ausgeschlossen werden.

5.9 Veränderungen der Ruhenetzwerk-Konnektivität durch Akupunktur

Auch durch eine exogene somatosensorische Stimulation wie die Akupunktur kann die Netzwerk-Konnektivität in den Ruhenetzwerken verändert werden.

Der Akupunktur, einer alten östlichen Heilungsmethode, werden in der Literatur therapeutische Effekte in der Behandlung des chronischen Schmerzes (Manheimer et al., 2007) und anderen Erkrankungen (Beijing, 1980; Berman et al., 2004; Han and Terenius, 1982) sowie Einfluss auf verschiedene Körperorgane und Körperfunktionen wie die Hirnaktivität (Dhond et al., 2007) und das autonome Nervensystem (Andersson and Lundeberg, 1995) zugeschrieben. Aus klinischen Berichten geht hervor, dass der analgetische Effekt der Akupunktur seinen Höhepunkt lange nach Beendigung der aktiven Nadel-Stimulation erreicht (Price et al., 1984). Da sich eine Analgesie durch Akupunktur-Anwendung v. a. in der Post-Stimulationsphase, also zeitlich gesehen nach der Nadel-Manipulation manifestiert, wurde in einigen Studien (Bai et al., 2009; Dhond et al., 2008) der anhaltende (im Gegensatz zum akuten) Akupunktur-Einfluss auf die Ruhenetzwerk-Konnektivität untersucht, um die Mechanismen zu entdecken, die den therapeutischen Effekt erzielen. In Bildgebungsstudien konnten dabei nach Akupunktur-Anwendung erhebliche Deaktivierungen in Regionen des DMN (Fang et al., 2009; Hui et al., 2005; Wu et al., 1999) sowie Signal-Verstärkungen in den miteinander koaktivierten Netzwerken, dem „central-executive network“ (CEN, dient „zielgerichtetem Aufgaben-Modus“) (Hui et al., 2005) und dem „Salience network“ (SN, Schmerznetzwerk) gezeigt werden (Bai et al., 2009). Neben einer Verstärkung der Dichotomie in diesen antikorrelierten Netzwerken (v. a. Vertiefung der Antikorrelation zwischen dem DMN und dem CEN), konnte nach externer somatosensorischer Stimulation (Akupunktur-Reiz) eine Konnektivitäts-Modulation in interozeptiv-autonomen Netzwerkarealen, die paralimbische und Hirnstammkerne miteinschließen, nachgewiesen werden (Bai et al., 2009). Die zuletzt genannten durch Akupunktur in ihrer Aktivität modulierten Hirnregionen gehören dem „Salience“-Netzwerk (siehe oben) an, dem Funktionen bei der endogenen Schmerz-Modulation und homöostatischen Kontroll-Mechanismen (Seeley et al., 2007) beigemessen werden.

Bei der Analyse der Ruhenetzwerk-Konnektivität in der Post-Stimulusphase zeigte die anteriore Insel (AI) eine spontane Aktivitäts-Erhöhung (Bai et al., 2009). Die AI stellt einen Gehirnbereich dar, der stark mit paralimbischen und subkortikalen Regionen (bilaterale Insel, dACC, Hypothalamus, Thalamus, Hirnnervenkerne wie PAG und Substantia Nigra) assoziiert ist, die zum „Salience“-Netzwerk (Seeley et al., 2007) zählen. Bei der Aktivierung und Deaktivierung bestimmter Netzwerk-Areale soll die anteriore Insel (AI) (als Teil des „Salience“-Netzwerks) eine Schlüsselrolle einnehmen (Sridharan et al., 2008). Als Netzwerkmittelpunkt könnte diese Hirnregion eine Grenzfläche zwischen den intrinsischen

Netzwerken darstellen, die für das dynamische Umschalten („Switching“) und die Vermittlung zwischen den einzelnen Ruhenetzwerken verantwortlich sein könnte (Sridharan et al., 2008).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Akupunktur als exogener Stimulus bestimmte modulatorische Effekte auf „large-scale“ Ruhenetzwerke ausübt (Bai et al., 2009; Dhond et al., 2008). Über eine Aktivierung in der AI-Region kommt es zu einer Verstärkung der Antikorrelation im CEN und DMN sowie zu einer Aktivitäts-Steigerung in Arealen des interozeptiv-autonomen Schmerznetzwerkes („Salience“-Netzwerk, SN) (Bai et al., 2009). Über Aktivierungen und Deaktivierungen in bestimmten Ruhenetzwerken werden schmerzbezogene Areale in ihrer Aktivität vermehrt unterdrückt und spezifische Regionen des SN (Hypothalamus, Hirnstammkerne wie PAG und Substantia Nigra) aktiviert, die wichtige Knotenpunkte/Areale in absteigenden antinozizeptiven Bahnen darstellen (Wu et al., 1999).

Die Akupunktur stellt demnach - möglicherweise ähnlich wie Migräne-Attacken - ein Schmerzerlebnis dar, das zu Veränderungen in der Netzwerk-Organisation führt. Das Gehirn ist ein intrinsisch für sich selbst arbeitendes System, dessen Aktivität durch externe Ereignisse moduliert wird. Der externe Stimulus kann sich entweder z. B. als Akupunktur-Stimulus (Bai et al., 2009; Dhond et al., 2008), als chronischer Rückenschmerz (Baliki et al., 2008) oder als wiederkehrende Migräne-Attacken darstellen. Der externe Stimulus verändert nach Studienlage durch neuromodulatorische Mechanismen die Aktivitäten in den „large-scale“ Ruhenetzwerken (Bai et al., 2009; Dhond et al., 2008).

Weiterhin kann spekuliert werden, ob die Konnektivitäts-Veränderungen bei bestimmten Erkrankungen als Folge oder als Ursache der immer wieder auftretenden Attacken anzusehen sind. Die Studien, welche sich mit chronischen Rückenschmerzen (Baliki et al., 2008) und Akupunktur (Bai et al., 2009; Dhond et al., 2008) beschäftigten, legen dabei nahe, dass der Schmerz als Ursache der Konnektivitätsveränderungen zu bewerten ist.

5.10 Zusammenhang zwischen BOLD-Amplitude und Wahrnehmung

Es existiert keine Literatur, die sicher belegt, dass die Konnektivitäts-Veränderungen die Ursache der Schmerzattacken und der veränderten Wahrnehmung sind, jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen BOLD-Aktivität und der Wahrnehmung von Reizen in der Vergangenheit belegt werden. In einer Studie von Boly und Mitarbeitern (Boly et al., 2007) wurde der Bezug der Prästimulus-BOLD-Aktivität zur Wahrnehmung somatosensorischer Reize (Differenzierung zwischen wahrnehmbaren und nicht-wahrnehmbaren Laser-Stimuli) bzw. von Schmerzreizen (Beurteilung der Schmerzintensität nach schmerzhafter Laser-

Stimulation) untersucht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Unterschiede in der Hirnaktivität, die kurz vor der Durchführung eines Stimulus gemessen wurden („baseline“ BOLD-Amplitude), die Reizwahrnehmung beeinflussen.

Eine Erhöhung der vorausgehenden „baseline“ BOLD-Aktivität in Arealen, die mit Wachheit und externer Kontrolle (Wahrnehmung der Umwelt) in Beziehung gebracht werden (medialer Thalamus, laterales frontoparietales Netzwerk), führte zu einer höheren Rate an wahrnehmbaren Reizen (höhere Wahrnehmungsrate), wohingegen eine vorausgehende erhöhte BOLD-Aktivität in einer Reihe von Regionen, die dem DMN angehören (PCC/Precuneus und temporoparietale Kortexareale) und im Zusammenhang mit Introspektion und auf sich selbst bezogenen Prozessen (Selbstorientierung) stehen, mit einer geringeren Wahrnehmungsrate (erhöhte Rate an Stimuli, die als „nicht wahrnehmbar“ beurteilt wurden) einherging (Boly et al., 2007). Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen der zerebralen „baseline“ Aktivität in schmerzbezogenen Arealen (bilaterale Insel, hinterer Teil des ACC) und der Schmerzintensität (Buchel et al., 2002). Aktivitätssteigerungen in der sog. Schmerzmatrix, welche die bilaterale Insel und den hinteren Teil des ACC umfassten (Buchel et al., 2002), vor der schmerzhaften Laser-Stimulation führten zu einer höheren Bewertung der Schmerzintensität (Proband befindet sich in einem Stadium höherer Empfänglichkeit für Schmerz und empfindet die Stimuli als schmerzintensiver) (Boly et al., 2007; Buchel et al., 2002). In vorausgegangenen Studien konnte eine erhöhte „baseline“ Aktivität im ACC bei Patienten, die an chronisch neuropathischen Schmerzen litten, entdeckt werden (Hsieh et al., 1995).

Die Ergebnisse dieser Studien belegen, dass Schwankungen in der kurz vor der Stimulation gemessenen „baseline“ Hirnaktivität die Wahrnehmung auf verschiedene Reize (subjektive Wahrnehmung externer Stimuli, hier somatosensorische und Schmerz-Reize) beeinflussen.

Da das sog. laterale frontoparietale Netzwerk mit Wachheit und externer Kontrolle (Wahrnehmung der Umwelt) in Beziehung gebracht wird, spiegelt eine hohe Aktivität in diesen Regionen vor der Stimulation vermutlich eine hohe Aufnahmefähigkeit für Umweltreize (Außenwelt) wieder, was zu hohen Wahrnehmungsraten im Laserversuch führt. Im Gegensatz dazu bewirkt eine hohe Aktivität in Regionen des DMN, die im Zusammenhang mit Introspektion und Selbstbezug (Gusnard et al., 2001; Gusnard and Raichle, 2001) stehen, eine geringere Aufnahmefähigkeit für die Außenwelt, was in niedrigeren Wahrnehmungsraten im Laserversuch resultiert.

Die „baseline“ Aktivität stellt einen Gleichgewichts-Zustand zwischen der bewussten Wahrnehmung externer sensorischer Stimuli (Zugang zur Umwelt) und auf sich selbst bezogenen Prozessen (Interozeption) dar. Es bestehen konkurrierende Prozesse zwischen

dem bewussten Zugriff auf externe Stimuli (positive Korrelation zu Aktivierungen in frontoparietalen und anterioren cingulären Kortexarealen, negative Korrelation zu Aktivierungen in DMN-Arealen) und der Introspektion (Aktivierungen in DMN-Arealen).

Das menschliche Verhalten (bewusste Wahrnehmung bestimmter Reize) wird durch den direkt vorangehenden Level an Aktivierung und Deaktivierung in speziellen Hirnregionen bestimmt. Es konnte nachgewiesen werden, dass die „baseline“ BOLD-Aktivität (Amplitude) die Wahrnehmung auf Reize moduliert (Boly et al., 2007).

Auch in zwei weiteren Studien konnte der Einfluss der Prästimulus-BOLD-Aktivität auf das menschliche Verhalten gezeigt werden. Sapir et al. (Sapir et al., 2005) entdeckten Korrelationen zwischen der Genauigkeit bei der Durchführung einer visuellen Aufgabe und vorhergehenden Veränderungen im BOLD-Signal in Kortexarealen, die die Aufmerksamkeit betreffen. Weissmann et al. (Weissman et al., 2006) konnten ferner aufzeigen, dass „Aufmerksamkeits-Lücken“ (plötzlich auftretende langsame Reaktionszeiten bei der Präsentation identischer Stimuli) bei der Durchführung einer visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe mit einer reduzierten Aktivität in cingulären und präfrontalen Regionen einhergehen.

Ferner wurde in einer Studie von Riedl und Kollegen (Riedl et al., 2011) die intrinsische Netzwerkaktivität (=Konnektivität) von gesunden Probanden auf wiederholte Schmerzreize untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass durch die wiederholte Präsentation von Hitzereizen an 11 aufeinanderfolgenden Tagen eine Adaptation der intrinsischen Netzwerkaktivität stattfand. Diese Adaptation spiegelte sich in der Plastizität des sensomotorischen Konnektivitätsnetzwerkes wider: Die Konnektivität im sensomotorischen Netzwerk kodierte retrospektiv die Schmerzintensität am ersten Stimulationstag. Nach 11-tägiger Stimulation wurde der ventro-mediale Präfrontalkortex in das sensomotorische Netzwerk rekrutiert und anhand der Konnektivität des ventro-medialen Präfrontalkortex mit anderen Arealen innerhalb des sensomotorischen Netzwerkes konnte eine Vorhersage getroffen werden, wie stark Probanden den folgenden Schmerzreiz verspüren würden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die intrinsische Hirnaktivität sowohl etwas über das frühere Schmerzerleben, als auch über die zukünftige Schmerzwahrnehmung aussagen kann. Daher könnte die intrinsische Hirnaktivität einen integrativen Mechanismus darstellen, der eine Anhäufung von Erfahrungen (i. S. einer individuellen Schmerzerfahrung) wiedergibt.

In Zusammenschau der oben genannten Studie von Boly und Kollegen (Boly et al., 2007), bei der ein Einfluss der Prästimulus-BOLD-Aktivität auf das menschliche Verhalten entdeckt wurde sowie der Studie von Riedl und Kollegen (Riedl et al., 2011), aus der hervorging, dass die Netzwerkonnektivität sowohl die individuelle direkt zurückliegende Schmerzerfahrung

kodiert als auch auf die Wahrnehmung zukünftiger Schmerzreize beeinflusst, kommt man zu der Annahme, dass sowohl die Aktivität als auch Konnektivität innerhalb der genannten Netzwerke die menschliche Wahrnehmung modulieren. Für die Migräne und unsere Ergebnisse könnte dies einerseits bedeuten, dass die beobachteten Konnektivitätsveränderungen die durchgemachten Migräneepisodes widerspiegeln. Auf der anderen Seite könnten die Konnektivitätsveränderungen jedoch auch das Auftreten weiterer Attacken beeinflussen bzw. hierfür eine Art Prädisposition signalisieren.

5.12 Biologische Basis der BOLD Oszillationen und Methodenkritik

Die Ergebnisse mehrerer Studien legen nahe, dass die spontanen niederfrequenten BOLD-Schwankungen eine neuronale Basis besitzen. Untersuchungen mit toten und lebenden Ratten konnten höhere Fluktuationen im lebenden Gehirn nachweisen, was für eine physiologische, allerdings nicht notwendigerweise neuronale Herkunft der spontanen BOLD-Oszillationen spricht (Pelled and Goelman, 2004). Dass die niederfrequenten Schwankungen eine funktionelle Hirn-Konnektivität (neuronale Basis) reflektieren, geht aus Patientenstudien hervor, die eine übereinstimmend veränderte strukturelle Konnektivität und funktionelle Konnektivität, bestimmt durch die niederfrequente BOLD-Schwankungen, demonstrierten (He et al., 2007; Quigley et al., 2003). Ein anderer indirekter Beweis rührt von der aufgabenbezogenen Modulation (Veränderung) dieser BOLD-Schwankungen und der verschiedenen Konnektivitätsmuster in den aufgabenbezogenen funktionellen Netzwerken her (Fox and Raichle, 2007). Das elektrophysiologische Korrelat der spontanen niederfrequenten Schwankungen wurde in invasiven Tierversuchen (Shmuel and Leopold, 2008) und kombinierten EEG/fMRT Untersuchungen beim Menschen (Goncalves et al., 2006; Moosmann et al., 2003) erforscht, um die direkte Assoziierung der BOLD-Aktivität zu elektrischen neuronalen Signalen zu beurteilen. Obwohl damit starke Argumente für eine neuronale Basis der spontanen niederfrequenten BOLD-Schwankungen erbracht werden konnte, ist die genaue Herkunft dieser niederfrequenten (<0.1 Hz) Fluktuationen unbekannt. Diese könnten entweder vasomotorische Dynamiken (autoregulatorische, myogene oder metabolische Oszillationen) reflektieren oder spontane neuronale Aktivität widerspiegeln (Jo et al., 2010).

Neben den Vorteilen der „resting state“ fMRT-Untersuchung, die z. B. in der einfachen Anwendung dieser Methode, der fehlenden Notwendigkeit einer Durchführung von Aufgabenparadigmen (Patienten-Kooperation) und der zu konventionellen fMRT Studienergebnissen komplementären Aussagekraft der Ruhe-fMRT-Ergebnisse liegen, existieren jedoch auch Nachteile. Niederfrequente Oszillationen (niederfrequente BOLD-

Schwankungen) sind nicht einzig auf den BOLD-Effekt beschränkt, sondern können durch mehrere Arten nicht zufallsbedingter Artefakte oder Rauschquellen, die die Konnektivitäts-Ergebnisse der BOLD-fMRT-Daten beeinflussen, verursacht werden. Hauptprobleme der Ruhe-fMRT bestehen dabei in Artefakten, die entweder physiologischer, non-neuronaler (z. B. Respiration) oder nicht-physiologischer Art (z. B. Hardware-Artefakte) sind, da solche Artefakte die Analyse der niederfrequenten BOLD-Schwankungen erschweren und zu falschen Korrelationen führen können (Auer, 2008; Jo et al., 2010). Ferner können Artefakte entstehen, die ihren Ursprung in Kopfbewegungen und dem Messgerätedrift (Hardware-Signal-Drift) haben (Lund et al., 2006). Zudem sind die physiologischen non-neuronalen Artefakte zu erwähnen, die durch kardiale (Shmueli et al., 2007) und respiratorische (Birn et al., 2008) Signale (Herz- und Atemrhythmus) entstehen können (Kruger and Glover, 2001). Zusätzlich stellen das Gefäßsystem und die Gefäßbewegung eine Artefakt-Quelle dar (Nencka and Rowe, 2007). Fluktuationen mit ähnlicher Oszillationsfrequenz wie die BOLD-Schwankungen, die im niederfrequenten Bereich neuronale Aktivität reflektieren sollen, konnten bezüglich des zerebralen Gefäßdurchmessers und des Blutvolumens (Auer and Gallhofer, 1981), sowie einer Reihe direkt auf den oxydativen Metabolismus bezogenen Parametern wie zerebraler Blutfluss (Hudetz et al., 1992), Gewebeoxygenierung (Davies and Bronk, 1957) und kortikaler oxydativer Metabolismus (Vern et al., 1988) beobachtet werden. Die Abgrenzung der durch die verschiedenen Artefakte (v. a. Herz- und Atemrhythmus und Gefäßbewegung) induzierten fMRT-Signale von den spontanen durch neuronale Aktivität entstehenden niederfrequenten BOLD-Schwankungen ist bei der Ruheuntersuchung des Gehirns („resting-state“ fMRT) komplizierter (Birn et al., 2008; Jo et al., 2010; Wise et al., 2004) als in aufgabenbezogenen fMRT-Untersuchungen, wo die temporale Kennzeichnung des aufgabenbezogenen Signals bekannt ist. Die von uns verwendete ICA Methodik hat dabei den Vorteil, dass Artefakte in der Regel als Komponenten isoliert werden und hierdurch der Einfluss der Artefakte auf die Komponenten, d. h. Netzwerke, welche tatsächlich eine biologische Funktion besitzen, minimiert wird.

Technische Artefakte stellen ebenfalls eine prinzipiell mögliche Artefakt-Quelle dar. Sie sind auf technische Instabilitäten oder akute Hardware-Defekte (technische Störungen) zurückzuführen. Ein mögliches Hardware-bezogenes Artefakt resultiert in Signalen, die im Bereich der Empfangsspule oder des Radio-Frequenz Verstärkers entstehen. Dieses Artefakt verursacht kleine Fluktuationen (Intensitätsänderungen) in den Ruhe-fMRT Aufnahmen, die lokal fluktuieren und räumlich korrelieren könnten. Solche Veränderungen in den „resting-state“ Zeitreihen könnten theoretisch zur Detektion von "Pseudo-Netzwerken" bzw. "Pseudo-Konnektivität" führen und könnten somit die Studienergebnisse verzerren (Jo et al., 2010). Aufgrund der regelmäßigen Scannerwartung und Qualitätskontrolle der

Bildqualität ist ein wesentlicher Einfluss solcher Artefakte jedoch im Rahmen unserer Studie unwahrscheinlich.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es direkte und indirekte Belege dafür gibt, dass die niederfrequenten BOLD-Signalschwankungen neuronale Aktivität widerspiegeln. In welcher Weise die gemessenen Signale durch non-neuronale Faktoren beeinflusst werden, ist noch unklar und muss in weiteren Studien erforscht werden. Insgesamt überwiegen die Vorteile der Ruhe-fMRT-Untersuchung, daher besteht starkes Interesse, das klinische Potential dieser Untersuchung (Analyse der funktionellen Konnektivität) zu erforschen und die Optimierung der Analyseprogramme zur Eliminierung der Artefakte voranzubringen.

5.13 Diagnostische Verwendungsmöglichkeit der Studienergebnisse (Einzel- versus Gruppenanalyse):

In dieser Studie wurde eine Analyse auf Gruppenebene durchgeführt (Migränepatienten versus gesunde Kontrollgruppe). Es stellt sich die Frage, inwiefern die Erkenntnisse dieser Studie auch auf Einzelpatienten angewendet werden könnten, z. B. im Sinne eines diagnostischen Verfahrens. Theoretisch könnten die Daten von Einzelpatienten jeweils mit einem lokal gemessenen repräsentativen Normkollektiv verglichen werden. Die Power eines solchen Ansatzes erscheint jedoch aktuell noch zu gering (Woods, 1996) und auch die Spezifität solcher Vergleiche wäre unklar (Muhlau et al., 2009). Insofern werden sicher auch in der näheren Zukunft die Anamneseerhebung und klinische Untersuchung den Goldstandard in der Migränediagnostik darstellen. In Zukunft wäre es jedoch z. B. vorstellbar, dass die funktionelle Bildgebung hilft, spezifische Subpopulationen von Patienten zu definieren und zu testen, ob das Ansprechen auf therapeutische Verfahren anhand der Bildgebungsergebnisse vorhergesagt werden kann.

5.14 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte in einer Ruhe-fMRT-Untersuchung eine gestörte Konnektivität in den fünf untersuchten Ruhenetzwerken nachgewiesen werden, welche mit dem Phänotypus der Migräne assoziiert sind (DMN, sensomotorisches, auditorisches, visuelles Netzwerk und das „Salience“- Netzwerk). Dies deutet darauf hin, dass es bei Migräne-Erkrankten im Vergleich zu Gesunden eine Veränderung zerebraler Ruhenetzwerkaktivität gibt. Unsere Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Migräne eine Fehlsteuerung des Gehirns ist und unterstreichen, dass eine abnormale Hirnaktivität und Reizverarbeitung nicht auf die Attacken beschränkt ist, sondern auch interiktal (im kopfschmerzfreien Intervall) vorliegt.

Die in der Studie gewonnenen Ergebnisse bei Migräne-Erkrankten im Vergleich zu Gesunden haben das Wissen über die Pathophysiologie der Migräne erweitert und bilden mit den bekannten vor allem elektrophysiologischen Untersuchungen bei Migräne eine Grundlage für weitere Studien, um die Erkrankung besser verstehen zu können. Auch für die Diagnostik, Prävention, Verlaufsbeobachtung und Therapie könnte die Entdeckung einer veränderten Ruhenetzwerkkonnektivität von Bedeutung sein. Die klinische Relevanz der Ergebnisse könnte in der Entwicklung neuer und effektiverer Behandlungsstrategien und des Therapiemonitorings bestehen.

6. Zusammenfassung

Ruhenetzwerke des menschlichen Gehirns sind in den vergangenen Jahren zunehmend ins Blickfeld der Forschung in den Neurowissenschaften gelangt. Grund dafür sind Erkenntnisse aus bildgebenden Studien, die zeigen, dass die Netzwerkkonnektivität in Ruhenetzwerken bei verschiedenen psychiatrischen (z. B. Depression) und neurologischen (z. B. ALS) Erkrankungen verändert ist. In früheren Studien wurde gezeigt, dass Migränepatienten nicht nur während der Attacken, sondern auch in der kopfschmerzfreien Periode (interiktal) Veränderungen im Vergleich zu Gesunden aufweisen (z. B. in EEG-, VEP, AEP-, SEP-, LEP, P300- und CNV-Untersuchungen).

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen befasst sich die vorliegende Studie mit der Prüfung der Ruhenetzwerkaktivität von Migränepatienten in der interiktalen Phase im Vergleich zu gesunden Probanden mittels Ruhe-fMRT. Die fMRT Daten wurden an einem Philips Achieva 3 Tesla MRT-Scanner erhoben und unter Verwendung des Analyseprogramms BrainVoyager QX mit „Independent Component Analysis“ analysiert, um die funktionelle Konnektivität innerhalb von fünf prädefinierten Ruhenetzwerken zu bestimmen und Unterschiede zwischen den Migränepatienten und Kontrollprobanden herauszuarbeiten.

Die Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, dass bei Migränepatienten eine veränderte Konnektivität in Ruhenetzwerken existiert, die den Migränephänotyp reflektieren. Die sensorischen Netzwerke (das sensomotorische, das visuelle, das auditorische und das „Salience“-Netzwerk) zeigten eine überwiegend vermehrte funktionelle Konnektivität (Hypersynchronisierung) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Eine überwiegend verminderte funktionelle Konnektivität wurde im „Default mode“ Netzwerk im Precuneus entdeckt.

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern, dass die interiktale Hirnaktivität bei Migränepatienten gestört ist. Mit dem vorliegenden Studiendesign und den verwendeten Analysemethoden sind Aussagen vorerst jedoch nur auf Gruppenebene möglich. Durch Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Auflösung ist es jedoch denkbar, dass es in Zukunft möglich sein wird, Ruhenetzwerkuntersuchungen auch im Rahmen der Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung zu verwenden. Auch die Kombination von Ruhenetzwerkuntersuchungen mit anderen Methoden der funktionellen und strukturellen Neurobildgebung könnte hierbei im Rahmen eines multimodalen Ansatzes beitragen, die Trennschärfe zu erhöhen. Ferner tragen die Ergebnisse dazu bei, das Verständnis der Migräne-Pathophysiologie zu verbessern.

Literaturverzeichnis

Acerra, N.E., Moseley, G.L., 2005. Dysynchiria: watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology*. 65, 751-3.

Afra, J., Cecchini, A.P., De Pasqua, V., Albert, A., Schoenen, J., 1998. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain*. 121 (Pt 2), 233-41.

Afra, J., Proietti Cecchini, A., Sandor, P.S., Schoenen, J., 2000. Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks. *Clin Neurophysiol*. 111, 1124-9.

Afridi, S.K., Giffin, N.J., Kaube, H., Friston, K.J., Ward, N.S., Frackowiak, R.S., Goadsby, P.J., 2005a. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 62, 1270-5.

Afridi, S.K., Matharu, M.S., Lee, L., Kaube, H., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., Goadsby, P.J., 2005b. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 128, 932-9.

Akil, H., Watson, S.J., Young, E., Lewis, M.E., Khachaturian, H., Walker, J.M., 1984. Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci*. 7, 223-55.

Ambrosini, A., de Noordhout, A.M., Sandor, P.S., Schoenen, J., 2003a. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *CEPHALALGIA*. 23 Suppl 1, 13-31.

Ambrosini, A., Rossi, P., De Pasqua, V., Pierelli, F., Schoenen, J., 2003b. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*. 126, 2009-15.

Andersson, S., Lundeberg, T., 1995. Acupuncture--from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses*. 45, 271-81.

Andrews-Hanna, J.R., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M.E., Buckner, R.L., 2007. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*. 56, 924-35.

Apkarian, A.V., Sosa, Y., Krauss, B.R., Thomas, P.S., Fredrickson, B.E., Levy, R.E., Harden, R.N., Chialvo, D.R., 2004. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain*. 108, 129-36.

Ashkenazi, A., Mushtaq, A., Yang, I., Oshinsky, M.L., 2009. Ictal and interictal phonophobia in migraine-a quantitative controlled study. *CEPHALALGIA*. 29, 1042-8.

Aston-Jones, G., Cohen, J.D., 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*. 28, 403-50.

Auer, D.P., 2008. Spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations and functional connectivity analysis of the 'resting' brain. *Magn Reson Imaging*. 26, 1055-64.

Auer, L.M., Gallhofer, B., 1981. Rhythmic activity of cat pial vessels in vivo. *Eur Neurol*. 20, 448-68.

- Bai, L., Qin, W., Tian, J., Dong, M., Pan, X., Chen, P., Dai, J., Yang, W., Liu, Y., 2009. Acupuncture modulates spontaneous activities in the anticorrelated resting brain networks. *Brain Res.* 1279, 37-49.
- Baliki, M.N., Chialvo, D.R., Geha, P.Y., Levy, R.M., Harden, R.N., Parrish, T.B., Apkarian, A.V., 2006. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci.* 26, 12165-73.
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V., Chialvo, D.R., 2008. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci.* 28, 1398-403.
- Bartels, A., Zeki, S., 2004. The neural correlates of maternal and romantic love. *NeuroImage.* 21, 1155-66.
- Bassett, S.S., Yousem, D.M., Cristinzio, C., Kusevic, I., Yassa, M.A., Caffo, B.S., Zeger, S.L., 2006. Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain.* 129, 1229-39.
- Becerra, L., Breiter, H.C., Wise, R., Gonzalez, R.G., Borsook, D., 2001. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron.* 32, 927-46.
- Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M., 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 360, 1001-13.
- Beijing, S., 1980. Nanjing Colleges of Traditional Chinese Medicine. *Essentials of Chinese Acupuncture.* Foreign Language Press, Beijing.
- Berman, B.M., Lao, L., Langenberg, P., Lee, W.L., Gilpin, A.M., Hochberg, M.C., 2004. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 141, 901-10.
- Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Rao, S.M., Cox, R.W., 1999. Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci.* 11, 80-95.
- Bingel, U., 2010. [Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia : functional imaging findings]. *Schmerz.* 24, 122-9.
- Birn, R.M., Murphy, K., Bandettini, P.A., 2008. The effect of respiration variations on independent component analysis results of resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp.* 29, 740-50.
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 34, 537-41.
- Biswal, B.B., Van Kylen, J., Hyde, J.S., 1997. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* 10, 165-70.
- Bjork, M.H., Stovner, L.J., Engstrom, M., Stjern, M., Hagen, K., Sand, T., 2009. Interictal quantitative EEG in migraine: a blinded controlled study. *J Headache Pain.* 10, 331-9.
- Blau, J.N., 1980. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J.* 281, 658-60.

- Blood, A.J., Zatorre, R.J., 2001. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 11818-23.
- Bohotin, V., Fumal, A., Vandenheede, M., Gerard, P., Bohotin, C., Maertens de Noordhout, A., Schoenen, J., 2002. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain.* 125, 912-22.
- Bolay, H., Reuter, U., Dunn, A.K., Huang, Z., Boas, D.A., Moskowitz, M.A., 2002. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 8, 136-42.
- Boly, M., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Phillips, C., Peigneux, P., Maquet, P., Laureys, S., 2007. Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104, 12187-92.
- Brown, G.D., Yamada, S., Sejnowski, T.J., 2001. Independent component analysis at the neural cocktail party. *Trends Neurosci.* 24, 54-63.
- Buchel, C., Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., 2002. Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 22, 970-6.
- Buckner, R.L., Carroll, D.C., 2007. Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci.* 11, 49-57.
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B.J., Bajwa, Z.H., 2000. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol.* 47, 614-24.
- Buzzi, M.G., Moskowitz, M.A., 1992. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathol Biol (Paris).* 40, 313-7.
- Caclin, A., Fonlupt, P., 2006. Functional and effective connectivity in an fMRI study of an auditory-related task. *Eur J Neurosci.* 23, 2531-7.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J., 2001. Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. *Hum Brain Mapp.* 13, 43-53.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., van Zijl, P.C., Pekar, J.J., 2002. Independent component analysis of fMRI data in the complex domain. *Magn Reson Med.* 48, 180-92.
- Calhoun, V.D., Adali, T., 2006. Unmixing fMRI with independent component analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 25, 79-90.
- Casey, K.L., Svensson, P., Morrow, T.J., Raz, J., Jone, C., Minoshima, S., 2000. Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain. *J Neurophysiol.* 84, 525-33.
- Castellanos, F.X., Kelly, C., Milham, M.P., 2009. The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Can J Psychiatry.* 54, 665-72.
- Coppola, G., Vandenheede, M., Di Clemente, L., Ambrosini, A., Fumal, A., De Pasqua, V., Schoenen, J., 2005. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain.* 128, 98-103.

- Coppola, G., Ambrosini, A., Di Clemente, L., Magis, D., Fumal, A., Gerard, P., Pierelli, F., Schoenen, J., 2007. Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? *CEPHALALGIA*. 27, 1360-7.
- Coppola, G., Pierelli, F., Schoenen, J., 2009. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem.* 92, 249-59.
- Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Wendt, G.J., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E., 2000. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 21, 1636-44.
- Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Carew, J.D., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E., 2001. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 22, 1326-33.
- Craig, A.D., 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci.* 3, 655-66.
- Critchley, H.D., 2005. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol.* 493, 154-66.
- Cutrer, F.M., Sorensen, A.G., Weisskoff, R.M., Ostergaard, L., Sanchez del Rio, M., Lee, E.J., Rosen, B.R., Moskowitz, M.A., 1998. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol.* 43, 25-31.
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103, 13848-53.
- Damoiseaux, J.S., Beckmann, C.F., Arigita, E.J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Rombouts, S.A., 2008. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex.* 18, 1856-64.
- Davies, P.W., Bronk, D.W., 1957. Oxygen tension in mammalian brain. *Fed Proc.* 16, 689-92.
- Davis, K.D., Taylor, S.J., Crawley, A.P., Wood, M.L., Mikulis, D.J., 1997. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol.* 77, 3370-80.
- De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A., Matthews, P.M., 2005. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp Brain Res.* 167, 587-94.
- De Luca, M., Beckmann, C.F., De Stefano, N., Matthews, P.M., Smith, S.M., 2006. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage.* 29, 1359-67.
- De Marinis, M., Pujia, A., Natale, L., D'Arcangelo, E., Accornero, N., 2003. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. *Clin Neurophysiol.* 114, 889-93.
- de Tommaso, M., Lo Sito, L., Di Fruscolo, O., Sardaro, M., Pia Prudenzano, M., Lamberti, P., Livrea, P., 2005. Lack of habituation of nociceptive evoked responses and pain sensitivity during migraine attack. *Clin Neurophysiol.* 116, 1254-64.

- Della-Maggiore, V., Sekuler, A.B., Grady, C.L., Bennett, P.J., Sekuler, R., McIntosh, A.R., 2000. Corticolimbic interactions associated with performance on a short-term memory task are modified by age. *J Neurosci.* 20, 8410-6.
- Demarquay, G., Lothe, A., Royet, J.P., Costes, N., Mick, G., Mauguiere, F., Ryvlin, P., 2011. Brainstem changes in 5-HT_{1A} receptor availability during migraine attack. *CEPHALALGIA.* 31, 84-94.
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., Geraud, G., 2007. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache.* 47, 1418-26.
- Dhond, R.P., Kettner, N., Napadow, V., 2007. Neuroimaging acupuncture effects in the human brain. *J Altern Complement Med.* 13, 603-16.
- Dhond, R.P., Yeh, C., Park, K., Kettner, N., Napadow, V., 2008. Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain networks. *Pain.* 136, 407-18.
- Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., Schoenen, J., 2005. Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache.* 45, 1388-93.
- Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., Di Piero, V., Schoenen, J., 2007. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain.* 130, 765-70.
- Diener, H.C., Limmroth, V., 2007. Migräne. In: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Vol. 5, Thomas Brandt, Johannes Dichgans, H.C. Diener, eds. Kohlhammer, pp. 3 - 13.
- Drummond, P.D., Woodhouse, A., 1993. Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers. *CEPHALALGIA.* 13, 321-4.
- Edvinsson, L., Goadsby, P., 1998. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol.* 5, 329-41.
- Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D., Williams, K.D., 2003. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science.* 302, 290-2.
- Esposito, F., Formisano, E., Seifritz, E., Goebel, R., Morrone, R., Tedeschi, G., Di Salle, F., 2002. Spatial independent component analysis of functional MRI time-series: to what extent do results depend on the algorithm used? *Hum Brain Mapp.* 16, 146-57.
- Esposito, F., Scarabino, T., Hyvarinen, A., Himberg, J., Formisano, E., Comani, S., Tedeschi, G., Goebel, R., Seifritz, E., Di Salle, F., 2005. Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *NeuroImage.* 25, 193-205.
- Evers, S., Bauer, B., Grotemeyer, K.H., Kurlemann, G., Husstedt, I.W., 1998. Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. *J Child Neurol.* 13, 322-6.
- Evers, S., Quibeldey, F., Grotemeyer, K.H., Suhr, B., Husstedt, I.W., 1999. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *CEPHALALGIA.* 19, 485-91.
- Fabricius, M., Fuhr, S., Bhatia, R., Boutelle, M., Hashemi, P., Strong, A.J., Lauritzen, M., 2006. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain.* 129, 778-90.

- Fair, D.A., Cohen, A.L., Dosenbach, N.U., Church, J.A., Miezin, F.M., Barch, D.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L., 2008. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105, 4028-32.
- Fang, J., Jin, Z., Wang, Y., Li, K., Kong, J., Nixon, E.E., Zeng, Y., Ren, Y., Tong, H., Wang, P., Hui, K.K., 2009. The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: limbic-paralimbic-neocortical network modulation. *Hum Brain Mapp.* 30, 1196-206.
- Flavell, J.H., 1999. Cognitive development: children's knowledge about the mind. *Annu Rev Psychol.* 50, 21-45.
- Formisano, E., Esposito, F., Di Salle, F., Goebel, R., 2004. Cortex-based independent component analysis of fMRI time series. *Magn Reson Imaging.* 22, 1493-504.
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E., 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102, 9673-8.
- Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E., 2006. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103, 10046-51.
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* 8, 700-11.
- Fox, P.T., Raichle, M.E., 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 83, 1140-4.
- Fox, P.T., Raichle, M.E., Mintun, M.A., Dence, C., 1988. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science.* 241, 462-4.
- Fransson, P., 2005. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp.* 26, 15-29.
- Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S., 1993. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab.* 13, 5-14.
- Frith, U., Frith, C.D., 2003. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 358, 459-73.
- Goadsby, P., 1998. Serotonin 5-HT Receptor Agonists in Migraine: Comparative Pharmacology and Its Therapeutic Implications *CNS Drugs.* Volume 10, Number 4, 271-286 (16).
- Goadsby, P.J., 2006. The migrainous brain: what you see is not all you get? *PLoS Med.* 3, e404.
- Göbel, H., 2004. Migräne. In: *Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie.* Vol. 2, H. Göbel, ed.^eds. Springer, pp. 141-368.
- Goebel, R., Kriegeskorte, N., 2005. Datenanalyse für funktionell bildgebende Verfahren. In: *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendung.* Vol., H. Walter, ed.^eds. Schattauer, pp. 31-58.

- Goebel, R., Esposito, F., Formisano, E., 2006. Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Hum Brain Mapp.* 27, 392-401.
- Goncalves, S.I., de Munck, J.C., Pouwels, P.J., Schoonhoven, R., Kuijter, J.P., Maurits, N.M., Hoogduin, J.M., Van Someren, E.J., Heethaar, R.M., Lopes da Silva, F.H., 2006. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: inter-subject variability. *NeuroImage.* 30, 203-13.
- Granziera, C., DaSilva, A.F., Snyder, J., Tuch, D.S., Hadjikhani, N., 2006. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med.* 3, e402.
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100, 253-8.
- Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V., 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101, 4637-42.
- Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schlaggar, B.L., 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *BIOL PSYCHIATRY.* 62, 429-37.
- Greicius, M.D., Supekar, K., Menon, V., Dougherty, R.F., 2009. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex.* 19, 72-8.
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E., 2001. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 4259-64.
- Gusnard, D.A., Raichle, M.E., 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2, 685-94.
- Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., 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., 2001. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 4687-92.
- Hamel, E., 2007. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *CEPHALALGIA.* 27, 1293-300.
- Hampson, M., Peterson, B.S., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Gore, J.C., 2002. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum Brain Mapp.* 15, 247-62.
- Han, J.S., Terenius, L., 1982. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 22, 193-220.
- Haxby, J.V., Horowitz, B., Ungerleider, L.G., Maisog, J.M., Pietrini, P., Grady, C.L., 1994. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci.* 14, 6336-53.

- He, B.J., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Epstein, A., Shulman, G.L., Corbetta, M., 2007. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*. 53, 905-18.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *CEPHALALGIA*. 8 Suppl 7, 1-96.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *CEPHALALGIA*. 24 Suppl 1, 9-160.
- Heeger, D.J., Ress, D., 2002. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*. 3, 142-51.
- Hegerl, U., Juckel, G., 1993. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *BIOL PSYCHIATRY*. 33, 173-87.
- Himberg, J., Hyvarinen, A., Esposito, F., 2004. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*. 22, 1214-22.
- Ho, T.W., Ferrari, M.D., Dodick, D.W., Galet, V., Kost, J., Fan, X., Leibensperger, H., Froman, S., Assaid, C., Lines, C., Koppen, H., Winner, P.K., 2008. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 372, 2115-23.
- Ho, Y.C., Goh, K.Y., Golay, X., Hong, W.T., Lim, S.H., Pan, A.B., Chua, V.G., Hui, F., Sitoh, Y.Y., 2005. Functional magnetic resonance imaging in adult craniopagus for presurgical evaluation. *J Neurosurg*. 103, 910-6.
- Horovitz, S.G., Fukunaga, M., de Zwart, J.A., van Gelderen, P., Fulton, S.C., Balkin, T.J., Duyn, J.H., 2008. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 29, 671-82.
- Hsieh, J.C., Belfrage, M., Stone-Elander, S., Hansson, P., Ingvar, M., 1995. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain*. 63, 225-36.
- Hudetz, A.G., Roman, R.J., Harder, D.R., 1992. Spontaneous flow oscillations in the cerebral cortex during acute changes in mean arterial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 12, 491-9.
- Hui, K.K., Liu, J., Marina, O., Napadow, V., Haselgrove, C., Kwong, K.K., Kennedy, D.N., Makris, N., 2005. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI. *NeuroImage*. 27, 479-96.
- Jo, H.J., Saad, Z.S., Simmons, W.K., Milbury, L.A., Cox, R.W., 2010. Mapping sources of correlation in resting state FMRI, with artifact detection and removal. *NeuroImage*. 52, 571-82.
- Judit, A., Sandor, P.S., Schoenen, J., 2000. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *CEPHALALGIA*. 20, 714-9.

- Kail, R.V., 1992. Gedächtnisentwicklung bei Kindern
The development of memory in children Vol., Spektrum Akad. Verl., Heidelberg u.a.
- Katsarava, Z., Giffin, N., Diener, H.C., Kaube, H., 2003. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine--evidence for increased excitability of trigeminal nociception. CEPHALALGIA. 23, 814-9.
- Kennedy, D.P., Courchesne, E., 2008. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. NeuroImage. 39, 1877-85.
- Kim, J.H., Suh, S.I., Seol, H.Y., Oh, K., Seo, W.K., Yu, S.W., Park, K.W., Koh, S.B., 2008. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. CEPHALALGIA. 28, 598-604.
- Kiviniemi, V.J., Haanpaa, H., Kantola, J.H., Jauhiainen, J., Vainionpaa, V., Alahuhta, S., Tervonen, O., 2005. Midazolam sedation increases fluctuation and synchrony of the resting brain BOLD signal. Magn Reson Imaging. 23, 531-7.
- Klingelhöfer, J., Rentrop, M., 2003. Kopf- und Gesichtsschmerz. In: Klinikleitfaden Neurologie Psychiatrie. Vol. 3, ed.^eds. URBAN & FISCHER Verlag, pp. 242-245.
- Klose, U., Erb, M., Raddi, A., Grodd, W., 1999. Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie. Elektromedica 67, 27 - 36.
- Köcher, F., 1963. Die babylonisch-assyrische Medizin in Texten und Untersuchungen. Keilschrifttexte aus Assur. I.
- Kropp, P., Gerber, W.D., 1993a. Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? CEPHALALGIA. 13, 37-41.
- Kropp, P., Gerber, W.D., 1993b. Contingent negative variation--findings and perspectives in migraine. CEPHALALGIA. 13, 33-6.
- Kropp, P., Gerber, W.D., 1995. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. CEPHALALGIA. 15, 123-8.
- Kropp, P., Gerber, W.D., 1998. Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. Neurosci Lett. 257, 73-6.
- Kruger, G., Glover, G.H., 2001. Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. 46, 631-7.
- Langohr, H.D., Klotz, J.M., 2006. Kopfschmerzklassifikation - Übersicht. In: Klinische Neurologie. Vol. 2, P. Berlit, ed.^eds. Springer, pp. 595 - 607.
- Lashley, K., 1941. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. Arch. Neurol. Psychiatry. 46, 331-339.
- Lauritzen, M., Jorgensen, M.B., Diemer, N.H., Gjedde, A., Hansen, A.J., 1982. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. Ann Neurol. 12, 469-74.
- Lauritzen, M., 1994. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain. 117 (Pt 1), 199-210.
- Leao, A., 1944. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol. 7, 359-390.

- Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., Hao, Y., 2006. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *NeuroReport*. 17, 209-13.
- Logothetis, N.K., 2002. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 357, 1003-37.
- Long, X.Y., Zuo, X.N., Kiviniemi, V., Yang, Y., Zou, Q.H., Zhu, C.Z., Jiang, T.Z., Yang, H., Gong, Q.Y., Wang, L., Li, K.C., Xie, S., Zang, Y.F., 2008. Default mode network as revealed with multiple methods for resting-state functional MRI analysis. *J Neurosci Methods*. 171, 349-55.
- Lothe, A., Merlet, I., Demarquay, G., Costes, N., Ryvlin, P., Mauguiere, F., 2008. Interictal brain 5-HT_{1A} receptors binding in migraine without aura: a 18F-MPPF-PET study. *CEPHALALGIA*. 28, 1282-91.
- Lowe, M.J., Mock, B.J., Sorenson, J.A., 1998. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *NeuroImage*. 7, 119-32.
- Lund, T.E., Madsen, K.H., Sidaros, K., Luo, W.L., Nichols, T.E., 2006. Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact? *NeuroImage*. 29, 54-66.
- Maguire, E.A., Mummery, C.J., 1999. Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. *Hippocampus*. 9, 54-61.
- Mainero, C., Boshyan, J., Hadjikhani, N., 2011. Altered functional MRI resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of Neurology*. n/a-n/a.
- Makris, N., Hodge, S.M., Haselgrove, C., Kennedy, D.N., Dale, A., Fischl, B., Rosen, B.R., Harris, G., Caviness, V.S., Jr., Schmahmann, J.D., 2003. Human cerebellum: surface-assisted cortical parcellation and volumetry with magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci*. 15, 584-99.
- Manheimer, E., Linde, K., Lao, L., Bouter, L., Berman, B., 2007. Metaanalysis: acupuncture for osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 146, 868-77.
- Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., Macrae, C.N., 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*. 315, 393-5.
- Masuhr, K.F., Neumann, M., 2007. Kopfschmerzen und Gesichtsnervalgien. In: *Duale Reihe*. Vol. 6, K.F. Masuhr, M. Neumann, ed.^eds. Thieme-Verlag, pp. 500 - 503.
- Matharu, M.S., Bartsch, T., Ward, N., Frackowiak, R.S., Weiner, R., Goadsby, P.J., 2004. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 127, 220-30.
- Matthes, H.W., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I., Befort, K., Dierich, A., Le Meur, M., Dolle, P., Tzavara, E., Hanoune, J., Roques, B.P., Kieffer, B.L., 1996. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature*. 383, 819-23.
- May, A., 2003. The trigeminovascular system in the human. Cerebral blood flow, functional imaging and primary headache. In: *Der Nervenarzt*. Vol. 74, ed.^eds. Springer, pp. 1067-77.

- Mayevsky, A., Doron, A., Manor, T., Meilin, S., Zarchin, N., Ouaknine, G.E., 1996. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res.* 740, 268-74.
- McKeown, M.J., Makeig, S., Brown, G.G., Jung, T.P., Kindermann, S.S., Bell, A.J., Sejnowski, T.J., 1998. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp.* 6, 160-88.
- Meindl, T., Teipel, S., Elmouden, R., Mueller, S., Koch, W., Dietrich, O., Coates, U., Reiser, M., Glaser, C., Test-retest reproducibility of the default-mode network in healthy individuals. *Hum Brain Mapp.* 31, 237-46.
- Menon, V., Levitin, D.J., 2005. The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *NeuroImage.* 28, 175-84.
- Mesulam, M.M., 1998. From sensation to cognition. *Brain.* 121 (Pt 6), 1013-52.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E., 1997. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 42, 85-94.
- Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A., Krampfl, K., Dengler, R., Munte, T.F., 2009. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol.* 217, 147-53.
- Montagna, P., 2000. Molecular genetics of migraine headaches: a review. *CEPHALALGIA.* 20, 3-14.
- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Obrig, H., Villringer, A., 2003. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage.* 20, 145-58.
- Moskowitz, M.A., Buzzi, M.G., Sakas, D.E., Linnik, M.D., 1989. Pain mechanisms underlying vascular headaches. Progress Report 1989. *Rev Neurol (Paris).* 145, 181-93.
- Muhlau, M., Wohlschlager, A.M., Gaser, C., Valet, M., Weindl, A., Nunnemann, S., Peinemann, A., Etgen, T., Ilg, R., 2009. Voxel-based morphometry in individual patients: a pilot study in early Huntington disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 30, 539-43.
- Murata, Y., Sakatani, K., Hoshino, T., Fujiwara, N., Kano, T., Nakamura, S., Katayama, Y., 2006. Effects of cerebral ischemia on evoked cerebral blood oxygenation responses and BOLD contrast functional MRI in stroke patients. *Stroke.* 37, 2514-20.
- Nachev, P., Wydell, H., O'Neill, K., Husain, M., Kennard, C., 2007. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *NeuroImage.* 36 Suppl 2, T155-63.
- Nencka, A.S., Rowe, D.B., 2007. Reducing the unwanted draining vein BOLD contribution in fMRI with statistical post-processing methods. *NeuroImage.* 37, 177-88.
- Obermann, M., Katsarava, Z., 2008. Epidemiology of unilateral headaches. *Expert Rev Neurother.* 8, 1313-20.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 87, 9868-72.
- Olesen, J., Larsen, B., Lauritzen, M., 1981. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol.* 9, 344-52.

- Olesen, J., Diener, H.C., Husstedt, I.W., Goadsby, P.J., Hall, D., Meier, U., Pollentier, S., Lesko, L.M., 2004. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med.* 350, 1104-10.
- Olesen, J., Lipton, R.B., 2004. Headache classification update 2004. *Curr Opin Neurol.* 17, 275-82.
- Olesen, J., Steiner, T.J., 2004. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 75, 808-11.
- Ongur, D., Price, J.L., 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex.* 10, 206-19.
- Ozkul, Y., Uckardes, A., 2002. Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *Eur J Neurol.* 9, 227-32.
- Panconesi, A., 2008. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain.* 9, 267-76.
- Pelled, G., Goelman, G., 2004. Different physiological MRI noise between cortical layers. *Magn Reson Med.* 52, 913-6.
- Peltier, S.J., Kerssens, C., Hamann, S.B., Sebel, P.S., Byas-Smith, M., Hu, X., 2005. Functional connectivity changes with concentration of sevoflurane anesthesia. *NeuroReport.* 16, 285-8.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K.M., Ingvar, M., 2002. Placebo and opioid analgesia--imaging a shared neuronal network. *Science.* 295, 1737-40.
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin.* 30, 263-88.
- Poeck, K., Hacke, W., 2001. Kopfschmerzen und Gesichtsnuralgien. In: Poeck/Hacke Neurologie. Vol. 12, ed. eds. Springer, pp. 400-404.
- Price, D.D., Rafii, A., Watkins, L.R., Buckingham, B., 1984. A psychophysical analysis of acupuncture analgesia. *Pain.* 19, 27-42.
- Quigley, M., Cordes, D., Turski, P., Moritz, C., Haughton, V., Seth, R., Meyerand, M.E., 2003. Role of the corpus callosum in functional connectivity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 24, 208-12.
- Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J.M., Fahrenkrug, J., Olesen, J., Ashina, M., 2008. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *CEPHALALGIA.* 28, 226-36.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 676-82.
- Raskin, N.H., Hosobuchi, Y., Lamb, S., 1987. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache.* 27, 416-20.
- Reuter U., Pilgrim AJ., Diener HC., Farkkila M., MD., F., 2009. COL-144, a selective 5-HT_{1F} agonist, for the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia.* 29:122.

Riedl, V., Valet, M., Woller, A., Sorg, C., Vogel, D., Sprenger, T., Boecker, H., Wohlschläger, A.M., Tolle, T.R., 2011. Repeated pain induces adaptations of intrinsic brain activity to reflect past and predict future pain. *NeuroImage*. 57, 206-13.

Rocca, M.A., Ceccarelli, A., Falini, A., Colombo, B., Tortorella, P., Bernasconi, L., Comi, G., Scotti, G., Filippi, M., 2006. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. 37, 1765-70.

Rombouts, S.A., Stam, C.J., Kuijter, J.P., Scheltens, P., Barkhof, F., 2003. Identifying confounds to increase specificity during a "no task condition". Evidence for hippocampal connectivity using fMRI. *NeuroImage*. 20, 1236-45.

Russell, M.B., 2008. Is migraine a genetic illness? The various forms of migraine share a common genetic cause. *Neurol Sci*. 29 Suppl 1, S52-4.

Sakai, Y., Dobson, C., Diksic, M., Aube, M., Hamel, E., 2008. Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology*. 70, 431-9.

Salomone, S., Caraci, F., Capasso, A., 2009. Migraine: an overview. *Open Neurol J*. 3, 64-71.

Sanchez del Rio, M., Bakker, D., Wu, O., Agosti, R., Mitsikostas, D.D., Ostergaard, L., Wells, W.A., Rosen, B.R., Sorensen, G., Moskowitz, M.A., Cutrer, F.M., 1999. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *CEPHALALGIA*. 19, 701-7.

Sand, T., Zhitniy, N., White, L.R., Stovner, L.J., 2008. Brainstem auditory-evoked potential habituation and intensity-dependence related to serotonin metabolism in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol*. 119, 1190-200.

Sapir, A., d'Avossa, G., McAvoy, M., Shulman, G.L., Corbetta, M., 2005. Brain signals for spatial attention predict performance in a motion discrimination task. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102, 17810-5.

Schoenen, J., Wang, W., Albert, A., Delwaide, P.J., 1995. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attack. *European Journal of Neurology*. 2, 115-122.

Schoenen, J., Ambrosini, A., Sandor, P.S., Maertens de Noordhout, A., 2003. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol*. 114, 955-72.

Schwedt, T.J., Krauss, M.J., Frey, K., Gereau, R.W.t., 2011. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *CEPHALALGIA*. 31, 6-12.

Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D., 2007. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 27, 2349-56.

Seifert, C., 2007. Der anteriore Gyrus cinguli, das N1-Potential und mentale Anstrengung - single trial Kopplung von Elektroenzephalographie und funktioneller Magnetresonanztomographie

- Shepherd, S.L., Williamson, D.J., Beer, M.S., Hill, R.G., Hargreaves, R.J., 1997. Differential effects of 5-HT_{1B/1D} receptor agonists on neurogenic dural plasma extravasation and vasodilation in anaesthetized rats. *Neuropharmacology*. 36, 525-33.
- Shmuel, A., Leopold, D.A., 2008. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum Brain Mapp*. 29, 751-61.
- Shmueli, K., van Gelderen, P., de Zwart, J.A., Horowitz, S.G., Fukunaga, M., Jansma, J.M., Duyn, J.H., 2007. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *NeuroImage*. 38, 306-20.
- Shulman, G., et al., 1997. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cognit Neurosci* 9, 648-663.
- Sicuteri, F., 1972. Headache as possible expression of deficiency of brain 5-hydroxytryptamine (central denervation supersensitivity). *Headache*. 12, 69-72.
- Sicuteri, F., 1976. Hypothesis: migraine, a central biochemical dysnociception. *Headache*. 16, 145-59.
- Singer, T., Kiebel, S.J., Winston, J.S., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2004a. Brain responses to the acquired moral status of faces. *Neuron*. 41, 653-62.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2004b. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*. 303, 1157-62.
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W.D., Stephani, U., 2000. Migraine in childhood--are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neurosci Lett*. 279, 1-4.
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W.D., 2003. What kind of habituation is impaired in migraine patients? *CEPHALALGIA*. 23, 511-8.
- Siniatchkin, M., Averkina, N., Andrasik, F., Stephani, U., Gerber, W.D., 2006. Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neurosci Lett*. 400, 121-4.
- Sorg, C., Riedl, V., Muhlau, M., Calhoun, V.D., Eichele, T., Laer, L., Drzezga, A., Forstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., Wohlschlagel, A.M., 2007. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104, 18760-5.
- Sprenger, T., Berthele, A., Platzer, S., Boecker, H., Tolle, T.R., 2005. What to learn from in vivo opioidergic brain imaging? *Eur J Pain*. 9, 117-21.
- Sprenger, T., Goadsby, P.J., 2009. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. *BMC Med*. 7, 71.
- Sprenger, T., Goadsby, P.J., 2010. What has functional neuroimaging done for primary headache ... and for the clinical neurologist? *J Clin Neurosci*. 17, 547-53.
- Sridharan, D., Levitin, D.J., Menon, V., 2008. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 105, 12569-12574.
- Strong, A.J., Fabricius, M., Boutelle, M.G., Hibbins, S.J., Hopwood, S.E., Jones, R., Parkin, M.C., Lauritzen, M., 2002. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*. 33, 2738-43.

- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging, Vol., Thieme, Stuttgart u.a.
- Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Sui, M., Cao, Q., Hu, S., Peng, M., Zhuo, Y., 2006. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett.* 400, 39-43.
- Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C.T., Despres, D., Frank, J., 1991. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med.* 22, 159-66.
- Valeriani, M., de Tommaso, M., Restuccia, D., Le Pera, D., Guido, M., Iannetti, G.D., Libro, G., Truini, A., Di Trapani, G., Puca, F., Tonali, P., Cruccu, G., 2003. Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO(2) laser evoked potential study. *Pain.* 105, 57-64.
- Valfre, W., Rainero, I., Bergui, M., Pinessi, L., 2008. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache.* 48, 109-17.
- Van de Ven, V., Formisano, E., Prvulovic, D., Roeder, C., Linden, D., 2004. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI Human Brain Mapping [Hum Brain Mapp]. 22 (3), 165-78.
- van den Heuvel, M.P., Stam, C.J., Boersma, M., Hulshoff Pol, H.E., 2008. Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *NeuroImage.* 43, 528-39.
- van den Heuvel, M.P., Mandl, R.C., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2009. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp.* 30, 3127-41.
- Veloso, F., Kumar, K., Toth, C., 1998. Headache secondary to deep brain implantation. *Headache.* 38, 507-15.
- Vern, B.A., Schuette, W.H., Leheta, B., Juel, V.C., Radulovacki, M., 1988. Low-frequency oscillations of cortical oxidative metabolism in waking and sleep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 8, 215-26.
- Villalon, C.M., Centurion, D., Valdivia, L.F., De Vries, P., Saxena, P.R., 2002. An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy. *Proc West Pharmacol Soc.* 45, 199-210.
- Vincent, J.L., Snyder, A.Z., Fox, M.D., Shannon, B.J., Andrews, J.R., Raichle, M.E., Buckner, R.L., 2006. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J Neurophysiol.* 96, 3517-31.
- Vincent, J.L., Patel, G.H., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Baker, J.T., Van Essen, D.C., Zempel, J.M., Snyder, L.H., Corbetta, M., Raichle, M.E., 2007. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature.* 447, 83-6.
- Waeber, C., Moskowitz, M.A., 2003. Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology.* 61, S9-20.
- Wagner, K.J., Sprenger, T., Kochs, E.F., Tolle, T.R., Valet, M., Willloch, F., 2007. Imaging human cerebral pain modulation by dose-dependent opioid analgesia: a positron emission tomography activation study using remifentanyl. *Anesthesiology.* 106, 548-56.

- Wang, W., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J., 1996. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*. 46, 1404-9.
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Juptner, M., Kaube, H., Schayck, R.V., Coenen, H.H., Diener, H.C., 1995. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1, 658-60.
- Weissman, D.H., Roberts, K.C., Visscher, K.M., Woldorff, M.G., 2006. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*. 9, 971-8.
- Welch, K.M., Nagesh, V., Aurora, S.K., Gelman, N., 2001. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*. 41, 629-37.
- Wise, R.G., Ide, K., Poulin, M.J., Tracey, I., 2004. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *NeuroImage*. 21, 1652-64.
- Wolff, H., 1993. Headache and other head pain. New York: Oxford University Press 1993.
- Woodhouse, A., Drummond, P.D., 1993. Mechanisms of increased sensitivity to noise and light in migraine headache. *CEPHALALGIA*. 13, 417-21.
- Woods, R.P., Iacoboni, M., Mazziotta, J.C., 1994. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*. 331, 1689-92.
- Woods, R.P., 1996. Modeling for intergroup comparisons of imaging data. *NeuroImage*. 4, S84-94.
- Wu, M.T., Hsieh, J.C., Xiong, J., Yang, C.F., Pan, H.B., Chen, Y.C., Tsai, G., Rosen, B.R., Kwong, K.K., 1999. Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain--preliminary experience. *Radiology*. 212, 133-41.
- Xiong, J., Parsons, L.M., Gao, J.H., Fox, P.T., 1999. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp*. 8, 151-6.
- Yetkin, F.Z., Hammeke, T.A., Swanson, S.J., Morris, G.L., Mueller, W.M., McAuliffe, T.L., Houghton, V.M., 1995. A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language tasks. *AJNR Am J Neuroradiol*. 16, 1087-92.
- Yu, D., Yuan, K., Zhao, L., Dong, M., Liu, P., Wang, G., Liu, J., Sun, J., Zhou, G., Deneen, K.M., Liang, F., Qin, W., Tian, J., 2011. Regional homogeneity abnormalities in patients with interictal migraine without aura: a resting-state study. *NMR Biomed*.
- Zhang, D., Raichle, M.E., 2010. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol*. 6, 15-28.
- Zhao, F., Williams, M., Meng, X., Welsh, D.C., Coimbra, A., Crown, E.D., Cook, J.J., Urban, M.O., Hargreaves, R., Williams, D.S., 2008a. BOLD and blood volume-weighted fMRI of rat lumbar spinal cord during non-noxious and noxious electrical hindpaw stimulation. *NeuroImage*. 40, 133-47.
- Zhao, F., Zhao, T., Zhou, L., Wu, Q., Hu, X., 2008b. BOLD study of stimulation-induced neural activity and resting-state connectivity in medetomidine-sedated rat. *NeuroImage*. 39, 248-60.

Zubieta, J.K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., Meyer, C.R., Koeppe, R.A., Stohler, C.S., 2001. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 293, 311-5.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Kathrin Staehle

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen ganz herzlich danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Till Sprenger bedanken, der mir dieses Thema bereitgestellt hat. Ich danke ihm sehr dafür, dass er mich sowohl während der Datenauswertung als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse mit seiner großen Fachkompetenz kontinuierlich begleitet hat und für Fragen aller Art jederzeit zur Verfügung stand.

Ebenfalls herzlich danken möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Christian Seifert für seine außerordentlich hilfreiche Unterstützung. Er ist mir bei der Rekrutierung der Probanden sowie bei sämtlichen Messungen mit Rat und Tat zur Seite gestanden und war immer für mich erreichbar.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Probanden, dass sie an dieser Studie teilgenommen haben.

Bedanken möchte ich mich außerdem sehr bei meinen Geschwistern und meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr hatten.

Meinen Eltern möchte ich diese Arbeit widmen und ihnen danken, dass sie mich in allen Lebenslagen unterstützt haben und jederzeit für mich da waren.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Kathrin Saadet Staehle
Anschrift: Belfortstr. 9, 69115 Heidelberg
Geburtsdatum: Geb. am 06.08.1983 in Kiel
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Ledig

Schulausbildung

2003: Allgemeine Hochschulreife und französisches Abitur (Baccalauréat) am Bunsen-Gymnasium Heidelberg (Bilingualer Zweig: Deutsch-Französisch)

Studium

2003 – 2005: Vorklinischer Abschnitt des Medizinischen Curriculums an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
09/2005: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
2005 – 2009: Klinischer Abschnitt des Medizinischen Curriculums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
10/2009: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
11/2009-10/2010: Promotionsstudium an der Technischen Universität München

Berufspraxis

10/2010-09/2011 Assistenzärztin in der Klinik für Hämatologie/Onkologie, Nieren- u. Hochdruckkrankheiten im Zentralklinikum Augsburg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München)
02/2012-04/2012: Gastärztin in der Abteilung für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie/Angiologie im Josefskrankenhaus Heidelberg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg)
Seit 08/2012: Assistenzärztin im Zentralinstitut für Transfusionsmedizin und Blutspendedienst (Klinikum Stuttgart, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

