

Die Migräneattacke - Die Spitze des Eisbergs?

**Untersuchung zur Periodizität
der Contingenten Negativen Variation
bei Patienten mit Migräne ohne Aura**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Philosophischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
Jürgen Lorenzen

Kiel
2006

Erstgutachter: Prof. Dr. Roman Ferstl

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. Peter Kropp

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2006

Durch den zweiten Prodekan, Prof. Dr. Ludwig Steindorff
zum Druck genehmigt am 06.12.2006

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Roman Ferstl für die Bereitschaft, mich als Doktoranden anzunehmen, für seine wertvollen Ratschläge und die sehr gute Betreuung.

Ich danke ebenso meinem Mentor Herrn PD Dr. Peter Kropp für die vielen Stunden, die er in meine Ausbildung investiert hat, sein offenes Ohr, seinen Rat und die Geduld, die er sicherlich für mich aufgebracht hat.

Ferner gilt mein Dank dem Direktor des Instituts für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. Gerber dafür, dass ich in seinem Institut die Untersuchungen der Kontrollgruppe für die vorliegende Arbeit durchführen konnte und mir alle dafür notwendigen Hilfsmittel bereitgestellt wurden.

Ich danke dem Direktor der neurologisch-verhaltensmedizinischen Schmerzlinik Kiel, Herrn Prof. Dr. Hartmut Göbel für die Möglichkeit, in seiner Klinik die Migränepatienten zu rekrutieren und dort die Untersuchungen durchzuführen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Anja für ihre langjährige Unterstützung und Hilfe sowie meinen Eltern für alles, wobei sie mir in den letzten Jahren geholfen haben.

Inhalt

1	Einleitung.....	1
2	Migräne.....	3
2.1	Klassifikation	3
2.2	Pathophysiologie.....	4
2.3	Exkurs: Die „cortical spreading depression“ (CSD).....	5
2.4	Elektroencephalographische Untersuchungen	7
2.5	Psychosoziale Faktoren.....	8
3	Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)	10
3.1	Begriffsbestimmung	10
3.2	Einteilung ereigniskorrelierter Potentiale	11
3.2.1	Exogene und endogene Potentiale	11
3.2.2	Langsame Potentialverschiebungen (LP)	11
3.3	Neuronale Grundlagen und Elektrogenese.....	12
3.3.1	Das Dipol-Modell.....	12
3.3.2	Lokalisation	13
3.4	Psychophysiologische Bedeutung langsamer Hirnpotentiale	14
4	Die Contingente Negative Variation (CNV)	14
4.1	Komponenten der CNV.....	15
4.1.1	Die frühe Komponente (iCNV)	15
4.1.1.1	Orientierungsreaktion.....	16
4.1.1.2	Habituation und Sensitivierung	18
4.1.2	Die späte Komponente (ICNV).....	20
5	Befunde zur Contingenten Negativen Variation	21
6	CNV und Migräne	23
6.1	Periodizität der CNV	25
6.2	Medikamentöse Einflüsse auf die CNV.....	26
7	Übersicht über Studien zur CNV bei Migräne.....	26
7.1	Pathogenese der Migräne: Versuch einer Integration	30
8	Fragestellung und Hypothesen.....	32
9	Methodik.....	37
9.1	Design.....	37
9.2	Versuchsplan	37
9.3	Stichprobe.....	38
9.4	Durchführung der CNV-Ableitungen	39
9.5	Statistische Auswertung.....	41
9.5.1	Auswertung der Amplitudenvergleiche.....	41
9.5.2	Auswertung der Habituationsverlaufs	43
9.5.3	Kontrollvariablen	44
10	Ergebnisse	45
10.1	Amplitudenverlauf im Anfall und im Intervall	45
10.2	Habituation im Anfall und im Migräneintervall.....	51
10.3	Ergebnisse der Kontrollgruppe	60
10.3.1	Amplitudenverlauf in der Kontrollgruppe	60
10.3.2	Habituation in der Kontrollgruppe.....	67
10.4	Deskriptive Statistiken zu CNV, Alter und Erkrankungsdauer.....	68
10.5	Analysen zweiter Ordnung.....	73
11	Diskussion.....	76

11.1	Bestätigung der Hypothesen.....	76
11.2	Die CNV zu Beginn des Migräneanfalls.....	79
11.3	Die CNV am Tag nach dem Beginn des Migräneanfalls.....	81
11.4	Die CNV im Intervall.....	81
11.5	Unterschiede zwischen den Ableitorten.....	82
11.6	Unterschiede von Experimental- und Kontrollgruppe	83
12	Zusammenfassung	86
13	Literatur:.....	88

1 Einleitung

Die Migräne gehört zu den häufigsten und am Besten untersuchten Kopfschmerzerkrankungen. Trotzdem steht ein umfassendes Konzept zur Ätiologie und Pathogenese nach wie vor aus.

Migräne ist nach dem Kopfschmerz vom Spannungstyp die zweithäufigste Kopfschmerzerkrankung in Deutschland. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein beliebiger Mensch im Verlauf seines Lebens an Migräne erkrankt (Lebenszeitprävalenz), beträgt nach Göbel et al. (1993) 27,5 %. Bezogen auf Personen, die gelegentlich unter Kopfschmerzen leiden, beträgt die Prävalenz 38,3 %. Frauen erkranken häufiger als Männer, mit zunehmendem Alter sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung (Göbel et al., 1993).

Nach neueren Schätzungen (Göbel, 2004) leiden ca. 2-6 % der Gesamtbevölkerung unter Migräne. Die Erstmanifestation ist meistens im frühen Kindes- und Jugendalter. Bei Mädchen beginnt die Migräne häufig während der Pubertät zu Beginn der Menses. Auch in zunehmendem Alter sind überwiegend Frauen betroffen, in einem Verhältnis von 70:30 (Gerber, 1986). Selten beginnt die Migräne nach dem 40. Lebensjahr. Die Migräne tritt familiär gehäuft auf, wobei der Nachweis einer Erblichkeit bisher nur für die familiäre hemiplegische Migräne gelungen ist.

Bei Patienten mit Migräne ohne Aura ist die Contingente Negative Variation (CNV), ein langsames ereigniskorreliertes Potential, im Migräneintervall erhöht im Sinne einer ausgeprägteren negativen Amplitude. In der Migräneattacke konnten bisher keine erhöhten Amplituden nachgewiesen werden. Dieses Phänomen der systematischen Veränderung der Amplitude wird Periodizität der CNV genannt (Kropp und Gerber, 1998). Aus den bisherigen Studien zur Pathophysiologie der Migräne ergibt sich die Frage nach einer tatsächlich vorliegenden Periodizität auch im Längsschnitt. Viele Migränepatienten klagen vor Beginn eines Anfalls über zunehmende Reizempfindlichkeit. Licht- und Lärmempfindlichkeit gehören sogar zu den diagnostischen Kriterien für eine Migräne (IHS, 1988).

Die schmerzhafte Migräneattacke ist demnach nur die „Spitze des Eisbergs“ einer zugrunde liegenden Störung in der zentralnervösen Informationsverarbeitung. Sie dient dabei dem Abbau einer erhöhten neuronalen Erregung, welche mit einer mit erhöhten Reizempfindlichkeit einhergeht.

Ziel dieser Studie ist, die Periodizität der CNV bei Migränepatienten durch eine tägliche Messung der CNV-Amplitude und der Habituation im Anfall und im Intervall bei Patienten mit Migräne ohne Aura zu untersuchen. Zusätzlich werden auch subjektive Befindlichkeitsdaten herangezogen, um eine Änderung der CNV mit psychologischen Kriterien zu korrelieren und somit auch an diesem Kriterium zu validieren. Zusätzlich soll eine Kontrollgruppe von gesunden Personen mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung untersucht werden.

2 Migräne

2.1 Klassifikation

Die Migräne gehört zu den *primären* Kopfschmerzerkrankungen, d. h. sie stellt die eigentliche Erkrankung dar und ist nicht das Symptom einer anderen Erkrankung (*sekundärer* oder *symptomatischer* Kopfschmerz). Die International Headache Society (IHS, 2004) und die World Health Organisation (WHO, ICD-10 NA von 1999) empfehlen zur Diagnostik der Migräne deshalb das klinische Bild (s. Tab. 1).

Hauptkriterium	Teilkriterien
2.1.1.1.1 <i>Kopfschmerzdauer</i>	4 bis 72 Stunden (unbehandelt)
<i>Kopfschmerzcharakteristika</i> (<i>mindestens zwei</i>)	einseitig pochend - pulsierend Einschränkung der Tagesaktivität Verstärkung durch körperliche Aktivität
<i>Begleiterscheinungen</i> (<i>mindestens eine</i>)	Übelkeit Erbrechen Lichtempfindlichkeit Lärmempfindlichkeit
<i>Attackenanzahl</i>	mindestens fünf vorangegangene Attacken

Tab. 1: IHS-Kriterien nach ICHD-II zur Klassifikation der Migräne.

Die Migräne ist charakterisiert durch Kopfschmerzattacken von 4 bis 72 Stunden Dauer. Die Schmerzen sind von starker Intensität, vorwiegend einseitig, pochend oder pulsierend und sie verstärken sich bei körperlicher Aktivität. Als Begleitsymptome können Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit auftreten. Für die Diagnose einer Migräne müssen mindestens fünf solcher Kopfschmerzattacken in der Vorgeschichte des Patienten erlebt worden sein. Verschiedene Formen der Migräne sind die Migräne ohne Aura (ca. 70 % der Migräneerkrankungen), die Migräne mit Aura und die Migräne mit neurologischen Ausfallerscheinungen.

Die *Migräne mit Aura* kündigt sich vor Beginn der Kopfschmerzen durch fokale zerebrale Symptome an. Am häufigsten kommt es zu einer visuellen Aura die durch visuelle Phänomene wie Blitze, Sterne, Flimmerskotome oder Gesichtsfeldausfälle gekennzeichnet ist. Zusätzlich können weitere Herdsymptome wie Sprachstörungen (Dysphasien), Hypästhesien oder Hemiparesen auftreten. Die Aura beginnt in der Regel unmittelbar vor den Kopfschmerzen und dauert ca. 20 bis 40 Minuten an.

Die *Migräne mit neurologischen Ausfallerscheinungen* wird wiederum in Unterformen unterteilt. Bei der *ophthalmoplegischen Migräne* wird der Kopfschmerz von einer häufig kompletten Augenmuskellähmung begleitet. Die *retinale Migräne* ist durch einen vorübergehenden Gesichtsfeldausfall auf einem Auge gekennzeichnet. Bei der *Basilarismigräne* kommt es zu Doppelbildern, Schwindel, Sprachstörungen, Tinnitus, Hypakusis (Gehörüberempfindlichkeit), zu Missempfindungen um Mund, Finger und Zehen sowie weiteren neurologischen Herdsymptomen. Auch können Störungen der Bewusstseinslage bis hin zur Synkope (kurzer Bewusstseinsverlust) sowie Erinnerungslücken auftreten. Bei der sehr seltenen *hemiplegischen Migräne* kann die überwiegend rein sensible, seltener sensibelmotorische Halbseitenlähmung bis zu einer Stunde andauern, wobei die betroffene Seite von Anfall zu Anfall wechselt (Göbel, 2004).

2.2 Pathophysiologie

Dem Neurotransmitter Serotonin kommt bei der Entstehung der Migräne eine besondere Rolle zu. Freigesetzt wird das Serotonin aus Thrombozyten in den Nuclei raphé des Hirnstamms. Angenommen wird eine Hyperaktivität des Hirnstamms, insbesondere der Nuclei raphé und des Locus coeruleus, die durch eine starke Reizänderung zu einer übermäßigen Stressreaktion unter Beteiligung des limbischen Systems und des Hypothalamus führt. Die plötzliche Aktivierung des serotonergen Systems sorgt für eine Sensibilisierung der Schmerzafferenzen der zerebralen und extrakraniellen Gefäßwände sowie reflektorisch über Freisetzung von Substanz P für eine Vasodilatation. Substanz P

wirkt schmerzsensibilisierend und steuert die Weiterleitung nozizeptiver Reize (Tewes & Schedlowski, 1996). Vor allem der Nervus ophthalmicus und der Nervus facialis des Nervus trigeminus sind für die Schmerzweiterleitung verantwortlich, was das häufige Auftreten der Schmerzen hinter den Augen und um diese herum erklärt (Gerber, 1996; Göbel, 2004).

Im Rahmen der übermäßigen Stressreaktion auf Reizänderungen werden vor dem Anfall vermehrt opioide Peptide, Katecholamine und Glucocorticoide, vor allem β -Endorphin, Noradrenalin, Adrenalin und Cortisol freigesetzt (Gerber, 1996; Tewes & Schedlowski, 1996). Es kommt zu einer Analgesie und Erhöhung des Arousals, die sich physiologisch auch in einer langsamen Potentialverschiebung in Richtung einer ausgeprägten negativen Amplitude im Elektroencephalogramm (EEG) ausdrückt (Gerber & Fuchs, 1989).

Hinweise auf eine Periodizität im Transmitterhaushalt fanden hier bereits Ende der sechziger Jahre Lance et al. (1967), die vor Beginn einer Migräneattacke eine erhöhte Konzentration von Serotonin im Serum nachgewiesen hatten. Im Anfall selbst konnten sie dann einen deutlichen Abfall des Serotoninspiegels nachweisen. Sie gingen davon aus, dass Serotonin als vasoaktive Substanz für die Vasokonstriktion und anschließende schmerzhafte Dilatation der perikranialen Gefäße verantwortlich ist.

2.3 Exkurs: Die „cortical spreading depression“ (CSD)

Die Ausbreitung der Migräneaura weist Ähnlichkeiten mit der so genannten „cortical spreading depression“ (Leao, 1944; Lauritzen & Hansen, 1988; Göbel, 1996) auf. Leao fand als erster im Laborversuch mit Ratten fokale neurologische Symptome, die im visuellen Cortex an der okzipitalen Spitze begannen und sich von dort mit einer Geschwindigkeit von 3-5 mm/min in Richtung frontal ausbreiteten. Die visuelle Migräneaura breitet sich ebenso vom Rand des Sehfeldes bis zur Mitte mit ungefähr der gleichen Geschwindigkeit aus. Auch die Verringerung des regionalen cerebralen Blutflusses (regional cerebral blood flow, rCBF) breitet sich während der Migräneattacke mit einer

ähnlichen Geschwindigkeit von 2-3 mm/min aus. Der verminderte rCBF beginnt dabei ebenfalls in der posterioren Hirnregion und breitet sich von dort nach vorne aus.

Die spreading depression folgt dabei weniger den Versorgungsgebieten der großen Hirnarterien, sondern eher der Oberflächenstruktur des Cortex und funktionalen Einheiten des Gehirns. Sie geht mit einer starken Negativierung des EEG-Potentials in der betroffenen Hirnregion einher (Lauritzen & Hansen, 1988).

Erst mit neueren bildgebenden Untersuchungsmethoden, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (functional magnet resonance imaging, fMRI) konnten diese neurophysiologischen Vorgänge sichtbar gemacht werden. Durch eine unilaterale intrakranielle KCl-Injektion wurde im Tierexperiment eine CSD induziert, die sich im fMRI durch eine Signalanhebung im okzipitalen Kortex darstellte (Abb. 1) (Henning et al., 2005; Lascola et al., 2003).

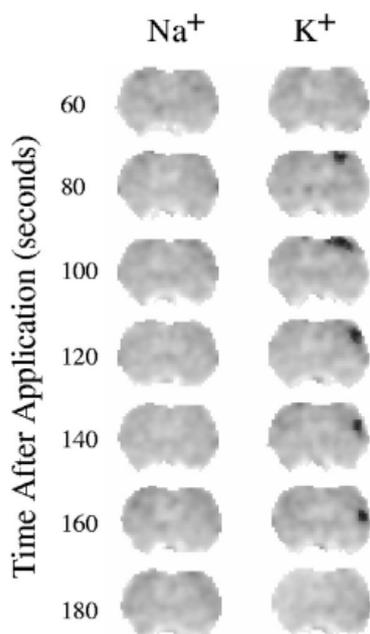


Abb. 1: fMRI-Aufnahme eines Rattenhirns während KCl-induzierter CSD (rechts). Deutlich ist die Ausbreitung der CSD von der rechts-okzipitalen Spitze in Richtung frontal zu erkennen. Unter Kontrollbedingung durch NaCl-Injektion ist keine CSD zu erkennen. (Quelle: Henning et al., 2005)

Bei Personen mit einer Migräne mit Aura war während der visuellen Aura eine Anhebung und anschließende Verminderung des BOLD- (blood oxygenation level-dependent) Signals im okzipitalen Kortex nachweisbar (Bramati et al., 2005; Hadjikhani et al., 2001). Die Signalanhebung breitete sich analog zu den Aurasymptomen von der

okzipitalen Spitze entlang des Kortex mit einer Geschwindigkeit von 2-4 mm/min aus (Abb. 2). Eine Anhebung des BOLD-Signals gibt Hinweise auf eine Vasodilatation im betroffenen Gebiet. Der Signalanhebung folgt eine längere Signalverminderung, die auf eine anschließende Vasokonstriktion hindeutet.

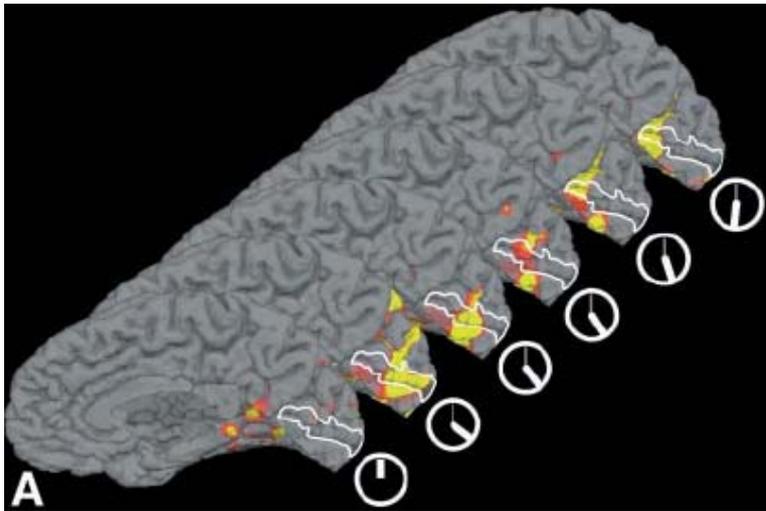


Abb. 2: fMRI-Aufnahme des menschlichen Gehirns während einer visuellen Aura. Die Aura beginnt ca. 20 Minuten nach Beginn der Messung (vgl. die Uhrensymbole). Deutlich ist die Ausbreitung der CSD von der okzipitalen Spitze in Richtung frontal zu erkennen. Sie folgt dabei den vom Probanden berichteten Verlauf der der Aurasymptome. (Quelle: Hadjikhani et al., 2001)

Durch diese bildgebenden Untersuchungen, die einen direkten Vergleich der experimentellen CSD mit den Vorgängen bei einer Migräneaura ermöglichen, gilt es heute als sicher, dass der Migräneaura die CSD als primärer neurologischer Prozess zugrunde liegt (Bramati et al., 2005; Tepper et al., 2001).

2.4 Elektroencephalographische Untersuchungen

Es gibt eine Vielzahl von Untersuchungen zu EEG-Auffälligkeiten bei Migränepatienten (Hockaday & Debney, 1988). Hierbei wurden im Roh-EEG Dysrhythmien und erhöhte Aktivität der langsamen Wellen (slow waves) – vor allem veränderte alpha- und theta-Aktivitäten, fokale Anomalien und Krampfpotentiale in Form von Spike-Wave-Komplexen beschrieben. Andere Autoren beschreiben verlängerte Latenzen bei visuell oder auditorisch evozierten Potentialen. Insgesamt sind diese Ergebnisse jedoch inkonsistent und – bezogen auf die Migräne – unspezifisch.

Bei EEG-Aufzeichnungen während rhythmischer Photostimulation können vor allem über dem okzipitalen Cortex korrespondierende Wellen mit gleicher oder harmonischer Frequenz abgeleitet werden (photic-driving-effect). Mit zunehmender Stimulationsfrequenz ab 14 Hz verschwindet dieser Effekt bei gesunden Probanden. Migränepatienten zeigen jedoch rhythmische Antworten auch oberhalb von 20 Hz (Hockaday & Debney, 1988). Diese Ergebnisse werden als veränderte Reizverarbeitung im Sinne einer verzögerten Habituation gewertet (Göbel, 2004).

Erst mit der Einführung des Paradigmas der Contingenten Negativen Variation (s. Kapitel 4, S. 14 ff) konnte die Hypothese einer gestörten Reizverarbeitung im Sinne einer zerebralen Hyperaktivität gestützt werden.

2.5 Psychosoziale Faktoren

Einzelne Migräneattacken können durch interne wie externe Reizänderungen getriggert werden. Auslöser können hormonelle Schwankungen während der Menstruation, spezifische Nahrungsmittel, Reizüberflutung, Stress, Entspannung, unregelmäßiger Schlaf, unregelmäßige Ernährung oder Angst vor Misserfolg sein (Gerber, 1986). Die Reizänderung führt individualspezifisch zu einer typischen Stressreaktion (Diathese-Stress-Modell; Gerber, 1989). Hierzu gehört die Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit einer Ausschüttung von Katecholaminen, vor allem Adrenalin und Noradrenalin. Für die Steuerung dieser Reaktion wird der Locus coeruleus des Hirnstamms verantwortlich gemacht (Schoenen & Maertens de Noordhout, 1988; Gerber & Schoenen, 1998).

Das individualspezifische Reaktionsmuster kann über klassische und operante Verstärkermechanismen gelernt und aufrechterhalten werden. So können zum Beispiel ein hoher Leistungsanspruch mit dem Wunsch nach Anerkennung und damit verbundene Überforderungssituationen zu einem erhöhten Arousal mit Ausschüttung von Katecholaminen und Serotonin führen. Auf diese Weise kann eine Migräneattacke durch psychosozialen Stress getriggert werden. Wird nun die Leistungsfähigkeit durch Medika-

menteneinnahme oder positive Konsequenzen durch das soziale Umfeld aufrechterhalten, so wird ebenfalls der Migräneanfall als kontingente Reaktion auf den Stressor verstärkt und konditioniert (Gerber, 1986).

Die Möglichkeit der Konditionierung und zeitlich stabiler Aufrechterhaltung kognitiver, motorischer und physiologischer Prozesse konnte Birbaumer (1977) in Biofeedbackexperimenten nachweisen. Schlottke (1982) hat nachgewiesen, dass in Migränefamilien eben solche Erziehungsmuster gehäuft auftreten, die leistungsorientiertes und sozial erwünschtes Verhalten unterstützen, was kürzlich von Gerber et al. (2003) bestätigt werden konnte. Die Zunahme der Migränehäufigkeit lässt sich über die gültigen Lerngesetze mit einer zunehmenden Reizgeneralisierung erklären, so dass die Attacken immer häufiger und bei zunehmend verschiedenen Reizbedingungen auftreten können.

3 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

3.1 Begriffsbestimmung

Die elektrische Aktivität des Gehirns wird mit Hilfe des Elektroencephalogramms (EEG) gemessen. Das Spontan-EEG setzt sich aus zufällig variierenden summierten neuronalen Aktionspotentialen zusammen. Darüber hinaus gibt es spezifische Veränderungen der Hirnstromkurve in Zusammenhang mit einem Ereignis, z.B. einem Lichtblitz oder einem Ton. Die Ereignisse können sensorischer, motorischer oder kognitiv-emotionaler Art sein. Da die Amplituden der reizabhängigen Veränderungen sehr klein sind – in der Regel kleiner als $30\mu\text{V}$ – und von der Spontanaktivität überlagert werden, müssen sie über viele Versuchsdurchgänge gemittelt werden. Die elektronische Mittelung, das so genannte „averaging“ ist ein in der Nachrichtentechnik weit verbreitetes Verfahren, mit dem das Nutzsignal vom Rauschen getrennt wird. Auf diese Weise wird die zufällige, vom Reiz unabhängige Hintergrundaktivität des Gehirns eliminiert, da sich die positiven und negativen Amplituden bei der Summierung und Mittelung gegenseitig aufheben. Die Aktivität, die in festem zeitlichen Zusammenhang mit dem Reiz auftritt, wird dadurch hervorgehoben. Diese spezifische Aktivität wird daher evoziertes (engl.: evoked potential, EP) oder ereigniskorreliertes Potential (EKP; engl.: event-related potential, ERP) genannt (Birbaumer und Schmidt, 1990; Springer und Deutsch, 1993; Traue, 1994).

Durch das Averaging werden die elektrisch positiven oder negativen Potentiale hervorgehoben. Ein elektrisch negatives Potential kommt durch den Einstrom positiver Natrium-Ionen (Na^+) in die Nervenzelle zustande, und ein entsprechend negativ geladenes Feldpotential an den apikalen Dendriten unter der Schädeloberfläche entsteht (Dipol-Modell, siehe unten).

3.2 Einteilung ereigniskorrelierter Potentiale

3.2.1 Exogene und endogene Potentiale

Bei den ereigniskorrelierten Potentialen wird unterschieden zwischen sensorisch evozierten Potentialen (SEP), den Motorpotentialen (MP) und den langsamen Potentialen (LP). Die evozierten Potentiale sind gekennzeichnet durch einen schnellen und vergleichsweise starken Amplitudenanstieg mit ebenso rascher Normalisierung. Sie treten unmittelbar im Zusammenhang mit einem sensorischen Reiz auf. Diese schnellen Potentialschwankungen variieren stark mit den Eigenschaften des Reizes wie Modalität und Intensität, jedoch nicht mit der kognitiven Verarbeitung. Sie werden deshalb auch als exogene Potentiale bezeichnet und entstehen innerhalb von 100 ms nach einem Ereignis. Die frühesten Potentiale treten bereits innerhalb von 10 ms nach einem Ereignis auf. Diese ersten exogenen Potentiale haben ihren Ursprung im Hirnstamm und werden daher auch Hirnstammpotentiale genannt (Birbaumer und Schmidt, 1990).

Die langsamen Potentialverschiebungen entstehen bei komplexen psychophysiologischen Vorgängen und werden somit als physiologisches Extrakt kognitiv-emotionaler Vorgänge gesehen. Sie gehören zu den endogenen oder kortikalen Potentialen, da sie weniger den Reiz an sich, sondern vielmehr den inneren Zustand der Person widerspiegeln (Trimmel, 1990; Springer und Deutsch, 1993).

3.2.2 Langsame Potentialverschiebungen (LP)

Langsame Potentialverschiebungen treten vor allem als Vorbereitung auf motorische Aktionen oder bei kognitiver Informationsverarbeitung auf. Nach Haider et. al. (1981) werden „späte Potentiale“, „kontingente Potentiale“ und „bewegungskorrelierte Potentiale“ unterschieden. Sie repräsentieren mithin die innere Welt, das Denken und Fühlen des Individuums. In der Literatur finden sich für das LP synonym verwendet Begriffe wie „slow-wave“, „slow-potential“ (SP) und „DC-shift“ (engl.: direct current, Gleich-

strom). Bei den LP handelt es sich also um anhaltende Gleichspannungsverschiebungen (Schandry, 1988; Trimmel, 1990). Sie treten mit einer Latenz von 100-500 ms nach einem Reiz auf und können mehrere Sekunden andauern. Zu den langsamen Potentialen zählen z.B. das motorische Bereitschaftspotential als Vorbereitung einer Bewegung und die in der vorliegenden Untersuchung verwendete Contingente Negative Variation (CNV).

3.3 Neuronale Grundlagen und Elektrogenese

3.3.1 Das Dipol-Modell

Die apikalen Dendriten der Pyramidenneuronen liegen senkrecht zur Cortexoberfläche in den oberen Schichten I und II. In den darunter gelegenen Schichten III, IV und V befinden sich die Zellkörper der Pyramidenneuronen. Unspezifische Afferenzen des Thalamus sind mit den apikalen Dendriten verbunden und können auf diese Weise die Pyramidenzellen erregen. Bei einer Aktivierung kommt es zu einer intrazellulären Ladungsverschiebung (Depolarisation) durch einen Na^+ -Ionen-Einstrom in das Zellinnere. Aufgrund der Depolarisation wird die Erregungsschwelle des Neurons gesenkt und die Entstehung eines Aktionspotentials am Axonhügel begünstigt.

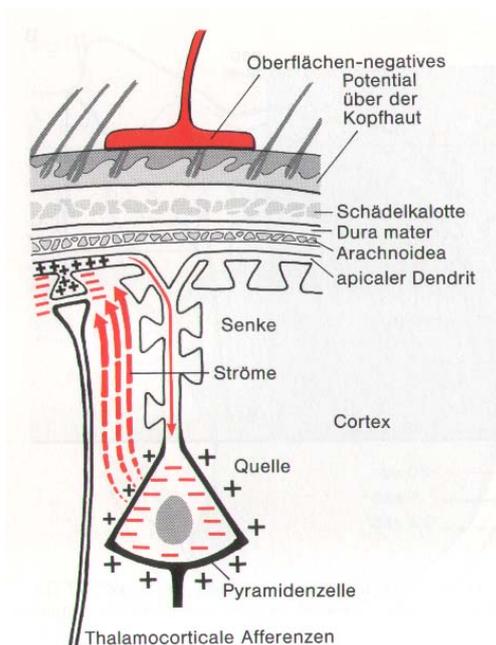


Abb. 3: Das Dipol-Modell der Elektrogenese von Oberflächenpotentialen. Durch eine Depolarisation der senkrecht zur Cortexoberfläche stehenden Pyramidenzellen entsteht im extrazellulären Raum ebenfalls eine Ladungsverschiebung, die dann über die Hirnhäute und die Schädeloberfläche abfließen und somit ausgeglichen werden. (Quelle: Birbaumer & Schmidt, 2003)

Die intrazelluläre Ladungsverschiebung führt zu einer Positivierung der apikalen Dendriten und einer Negativierung des Somas (Dipol). Entsprechend entstehen im extrazellulären Raum umgekehrte Ladungsverhältnisse, die u.a. über die Hirnhäute und die Schädelkalotte ausgeglichen werden. An der Schädeloberfläche werden bei einer Aktivierung der Pyramidenzellen also negative Gleichspannungsänderungen ableitbar.

3.3.2 Lokalisation

Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale entstehen durch synchrone exzitatorische (EPSP) oder inhibitorische (IPSP) postsynaptische Potentiale an der Zellmembran der Pyramidenneuronen. Da sie von der Schädeloberfläche abgeleitet werden, ist eine genaue Lokalisation nicht möglich. Eine Entstehung der Potentiale ist sowohl im Cortex selbst oder in tiefer gelegenen Schichten des Gehirns, etwa des Thalamus oder des Hirnstamms, denkbar. Die EP sind also Summenpotentiale der unter der Elektrode gelegenen Hirnschichten und geben lediglich das Übergewicht der positiven und negativen Ladungsverschiebungen wieder. In der Modellvorstellung entstehen die langsamen Potentiale in den oberen Cortexschichten, welche durch Afferenzen aus dem Thalamus beeinflusst werden (Birbaumer & Schmidt, 2003; Trimmel, 1990). Unterschieden werden positive und negative Potentiale.

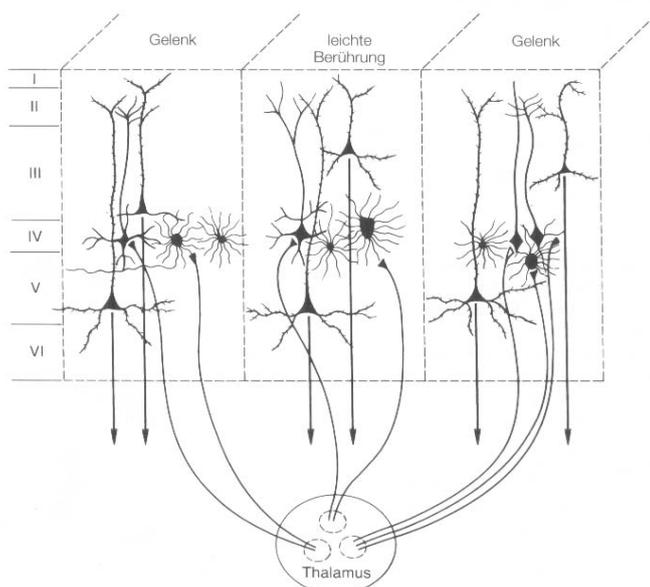


Abb. 4: Schematische Darstellung der Cortexschichten. In den Schichten I und II liegen die apikalen Dendriten der Pyramidenneuronen der Schichten IV und V. Die ableitbaren Potentiale können ihren Ursprung im Cortex haben, aber auch, wie hier, aus dem Thalamus weitergeleitet werden. (Quelle: Kolb & Wishaw, 1996)

3.4 Psychophysiologische Bedeutung langsamer Hirnpotentiale

Eine Negativierung, wie sie bei der u.a. bei der CNV beobachtet wird, ist zurückzuführen auf eine erhöhte Aktivität der Cortexschichten I und II oder auf eine Hemmung der tiefer gelegenen somanahen Schichten III, IV und V. Sie entsteht durch eine Depolarisation der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen aufgrund synchroner erregender postsynaptischer Potentiale thalamischer Afferenzen. Die Depolarisation bewirkt eine Mobilisierung mentaler Ressourcen, indem sie die Entstehung von Aktionspotentialen am Axonhügel begünstigt.

Positive Amplitudenverschiebungen entstehen dagegen durch eine nachlassende synchrone thalamische Erregung an den apikalen Dendriten oder eine Aktivierung der Schichten III, IV und V. Eine Aktivierung der Somata geschieht durch EPSP an den basalen Dendriten durch spezifische Afferenzen des Thalamus und führt zur Auslösung von Aktionspotentialen, d.h. die Zelle feuert. Die Pyramidenneuronen der oberen Cortexschichten werden in beiden Fällen hyperpolarisiert. Positivierungen sind also ein Hinweis auf eine Hemmung oder den Verbrauch mentaler Ressourcen (Birbaumer und Schmidt, 1990; Trimmel, 1990).

4 Die Contingente Negative Variation (CNV)

Die Contingente Negative Variation (CNV) ist ein langsames ereigniskorreliertes Hirnpotential, welches von der Kopfoberfläche abgeleitet werden kann. Die CNV entsteht zwischen zwei zeitlich kontingenten akustischen Reizen, von denen der erste als Warnreiz (S1) dient, der einen zweiten, imperativen, Reiz (S2) ankündigt, auf den die Versuchsperson unmittelbar mit einem Knopfdruck reagieren soll. Die CNV ist im Spontan-EEG nicht sichtbar, da sie durch die Hintergrundaktivität überlagert wird. Erst durch die Mittelung mehrerer Messungen wird sie deutlich (s. Abschnitt Ereigniskorrelierte Potentiale). Ab einem Interstimulusintervall von zwei Sekunden können zwei Komponenten in der CNV unterschieden werden (Lutzenberger et. al., 1981; Schoenen und Timsit-Berthier, 1993). Die frühe Komponente (initial-CNV, iCNV) mit einem Ampli-

tudenmaximum zwischen 550 ms und 750 ms nach S1 und eine späte Komponente (late-CNV, ICNV), die ihr Maximum innerhalb der letzten 200 ms vor S2 erreicht. Unmittelbar nach der Darbietung von S2 kann ein weiteres langsames Potential, die Postimperative Negative Variation (PINV), auftreten.

Die CNV spiegelt eine unspezifische allgemeine Aktivierung des Neocortex im Sinne einer Bereitstellung mentaler Ressourcen wider. Die Amplitudenhöhe der CNV korreliert mit der Plasmakonzentration von Noradrenalin in dem Sinne, dass ein höherer Noradrenalin Spiegel mit einer höher negativen CNV-Amplitude einher geht (Schoenen & Maertens de Noordhout, 1988).

4.1 Komponenten der CNV

Mit Hilfe der Principal Components Analysis (PCA), die auch in der Faktorenanalyse Verwendung findet, konnten aus der langsamen Potentialverschiebung in einem Reiz-Reaktions-Experiment fünf Komponenten extrahiert werden (Lutzenberger et. al., 1981). Die erste eigenständige Komponente nach den evozierten Potentialen ist eine Positivierung und hat ihr Maximum im Bereich von ca. 250-350 ms nach S1. Die so genannte P300 wird ebenso wie die iCNV im Zusammenhang mit der Orientierungsreaktion gesehen (Loveless und Sanford, 1974). Weiterhin werden eine frühe, mittlere und eine späte Komponente der CNV sowie die PINV unterschieden. Die P300 und die PINV zählen nicht zur CNV im engeren Sinne, werden aber im CNV-Paradigma mit erfasst.

4.1.1 Die frühe Komponente (iCNV)

Die iCNV ist Teil einer allgemeinen Orientierungsreaktion, welche dazu dient, die Aufmerksamkeit auf neue, unerwartete Reize zu richten. Aus diesem Grund wird die iCNV auch „Orientierungswelle“ („orienting-wave“, „o-wave“) genannt (Brunia et al., 1985; Trimmel, 1990). Sie folgt unmittelbar der P300. Die frühe Komponente wird mit

der Aktivierung noradrenerger Strukturen in Zusammenhang gebracht und wird durch Afferenzen des Nucleus coeruleus des Hirnstamms über den Thalamus ausgelöst.

Die iCNV variiert mit den physikalischen Eigenschaften des Warnreizes wie Darbietungsmodalität, Dauer, Intensität und Neuheit (Loveless & Sanford, 1974). Je intensiver und neuer das Reizerlebnis ist, desto höher fällt die Amplitude der iCNV aus. Ebenso ist ein Zusammenhang mit den psychischen Eigenschaften der Versuchsperson wie Aufmerksamkeit, Konzentration, Motivation oder Wachheit zu erkennen. (Birbaumer & Schmidt, 2003). Hoch motivierte und aufmerksame Probanden entwickeln höhere iCNV-Amplituden als schläfrige, wenig motivierte Personen. Dabei korreliert die iCNV zu $r = .70$ mit dem Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Kropp et al., 2000).

4.1.1.1 Orientierungsreaktion

Als Orientierungsreaktion wird die unspezifische Reaktion eines Individuums auf neue, unerwartete Reize bezeichnet (Sokolov, 1963). Bei einfachen Reizen, wie sie im CNV-Paradigma dargeboten werden, findet sie ungefähr 200 bis 250 ms nach der Reizdarbietung statt. Sie ist das Ergebnis von einem Vergleich der Reizmuster im Langzeitgedächtnis, der übrigen ankommenden Reize und dem neuen Reiz. Kann dieser Reiz nicht eingeordnet werden oder weicht er von den anderen Reizmustern stark ab, wird die Orientierungsreaktion ausgelöst. Das Ausmaß der Orientierungsreaktion ist dabei proportional zum Ausmaß der Abweichung des neuen Reizes von den gespeicherten Mustern (Birbaumer & Schmidt, 2003). Je neuartiger der Reiz ist, desto stärker erfolgt die Orientierungsreaktion. Die Beurteilung der Diskrepanz erfolgt durch Vergleich mit neuronalen Modellen im Hippocampus. Bei einer Abweichung kommt es zu einer Aktivierung der Formatio Reticularis, die über den Thalamus eine Desynchronisation des Neocortex bewirkt (Traue, 1994).

Die Orientierungsreaktion unterscheidet sich von der Defensivreaktion und von einfachen Reflexantworten vor allem dadurch, dass sie sensitiv für neue Reize ist, ihr Ausmaß proportional zur Reizänderung ansteigt und habituiert, sich also bei wiederholter

Darbietung des Reizes abschwächt (siehe unten). Sie findet beim Auftreten eines Reizes ebenso statt, wie bei dessen Ausbleiben. Die Defensivreaktion wird vor allem von Reizen hoher Intensität ausgelöst und zeigt sich in einer phasischen Herzraten-Zunahme, während die Orientierungsreaktion vor allem von Reizen am Rande der Wahrnehmungsschwelle ausgelöst wird und zu einer kurzfristigen Herzraten-Abnahme führt (Birbaumer & Schmidt, 2003, Schandry, 1981).

Auslöser der Orientierungsreaktion ist also eine Änderung im Reizfeld des Individuums. Leicht zu erkennen sind die motorischen Reaktionen: Innehalten der derzeitigen Aktivität und gleichzeitige Ausrichtung der Sinnesorgane in Richtung des neuen Reizes (z.B. Kopfdrehen). Auch die Aufmerksamkeit wird dabei auf den neuen Reiz gelenkt. Auf vegetativer Ebene kommt es unter anderem zu einer Verminderung der Pulsrate und der Atemfrequenz, einer Erhöhung der Hautleitfähigkeit, der Muskelspannung und Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität (s.o.). Gleichzeitig kommt es zu einer Senkung der Wahrnehmungsschwelle, die bei akustischen Reizen 4 bis 10 dB beträgt. Die Orientierungsreaktion ist notwendig als Vorbereitung auf eine schnelle zielgerichtete Reaktion wie Kampf oder Flucht. Sie ist definiert durch eine niedrige Auslöseschwelle und eine hohe Generalisierung der Erregung. Sie ist somit wenig spezifisch und zielt auf eine allgemeine Steigerung des kortikalen Aktivierungsniveaus ab (Zimbardo, 1993; Traue, 1994).

Die Steigerung des kortikalen Aktivierungsniveaus äußert sich in einer Desynchronisation des gesamten Cortex und kann als Potentialverschiebung an der Cortexoberfläche gemessen werden. Es wird angenommen, dass die iCNV durch die Aktivierung noradrenerger Strukturen beeinflusst wird (Maertens de Noordhout et al., 1995). Hierbei handelt es sich vor allem um so genannte unspezifische Afferenzen aus dem Hirnstamm und des Thalamus, welche in große Teile des Neocortex projizieren und somit die Funktion einer allgemeinen Steigerung der kortikalen Aktivität innehaben (Kolb & Wishaw, 1996). Die vermehrte Freisetzung von Noradrenalin führt zu einer Steigerung der sympathikotonen Erregung und psychologisch zu einer Zunahme der selektiven Aufmerksamkeit.

Im Gegensatz zur Orientierungsreaktion geht die Defensivreaktion mit einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks einher. Sie entsteht bei besonders intensiven oder aversiven Reizen, zum Beispiel starken Schmerzen. Auch hier kommt es zu einer allgemeinen erhöhten Aktivierung des Cortex. Anders als bei der Orientierungsreaktion gibt es bei der Defensivreaktion keine Habituation. Während die Orientierungsreaktion als „Hab-acht!“ – Reaktion gesehen werden kann, die sich durch innehalten und beobachten des Reizes auszeichnet, dient die Defensivreaktion dem schnellen Rückzug von der potentiellen Gefahrenquelle (Traue, 1994).

4.1.1.2 Habituation und Sensitivierung

Wird eine Person wiederholt dem gleichen Reiz ausgesetzt, so schwächt sich das Ausmaß der Orientierungsreaktion mit der Wiederholung ab. Dieser Vorgang der Gewöhnung wird Habituation genannt. Unter Habituation wird die Abnahme der Reaktionsrate bei wiederholt dargebotenen identischen oder stark ähnlichen Reizen verstanden. Sie soll exzessive zentralnervöse Erregungszustände verhindern und es ermöglichen, dass sich das Individuum vom irrelevanten Stimulus abwendet und sich wieder der übrigen Umgebung zuwendet. Auf diese Weise wird die Aufmerksamkeit und Bereitschaft erhöht, auf neue relevante Reize zu reagieren. Im Gegensatz dazu zeichnet sich die Sensitivierung (Dishabituation) durch eine Zunahme der Reaktionsstärke bei wiederholt dargebotenen identischen Reizen aus.

Das Ausmaß der Habituation wird beeinflusst vom allgemeinen Erregungszustand des Organismus (Arousal) und von der Intensität und Dauer des Stimulus sowie der Häufigkeit seiner Darbietung (Groves & Thompson, 1970). Habituation setzt dann ein, wenn ein wiederholter Reiz seine Bedeutung für das Individuum verliert und sich die Orientierungsreaktion nur störend auswirken würde. Auf diese Weise lernt der Organismus, überflüssige und jetzt bedeutungslos gewordene Reize zu ignorieren. Mit zunehmender Bekanntheit eines Reizes wird die Erregung durch Einflüsse des Hippocampus gehemmt (Sokolov, 1963). Somit ist die Habituation eine einfache Form der Gedächtnisbildung und des Lernens (Traue, 1994).

Die Habituation ist verzögert, wenn der bekannte Reiz wieder Neuheitswert erlangt und somit potentiell bedeutsam wird. Sie ist ebenso verzögert, wenn der Reiz eine Diskrimination, eine Entscheidung oder Reaktion verlangt oder wenn er eine positive oder negative Konsequenz zur Folge hat. Bei hoher zentralnervöser Aktivierung, wie zum Beispiel Angst, oder stark gesenkter tonischer Aktivität (Schlaf) ist die Habituation ebenfalls verzögert. Das Ausmaß der Habituation ist demnach reizabhängig. Reize mit hoher Intensität, Aversivität oder Unvorhersagbarkeit verzögern die Habituation, sie erfordern eine hohe Aufmerksamkeit und haben eine hohe zentralnervöse Aktivierung zur Folge (Horvath, 1980).

Anders als bei einem Reflex sind die Orientierungsreaktion und das Ausmaß der Habituation als Teil der Orientierungsreaktion also nicht von der objektiven Reizqualität und –intensität abhängig, sondern von der persönlichen subjektiven Bedeutung sowie dem Aktivierungszustand des Individuums.

In der CNV wird der Vorgang der Habituation durch eine fortschreitend geringere Negativierung bei wiederholter Reizdarbietung deutlich (Kropp, 1999b; Kropp & Gerber, 1993). Grundsätzlich wird zwischen der Kurzzeithabituation (short term, ST) und der Langzeithabituation (long term, LT) unterschieden. Die ST-Habituation tritt vor allem bei schnell aufeinander folgenden Reizen innerhalb von Sekunden oder Minuten auf und ist bereits nach wenigen wiederholten Reizdarbietungen zu beobachten. Je kürzer die Stimulusintervalle, desto schneller erfolgt die Habituation. Sie entsteht durch eine aktive Hemmung (Inhibition) des zentralen Nervensystems, welche die Reizverarbeitung im Gehirn an den ankommenden Informationsfluss anpasst (Adler et al., 1998). Dieser „sensory gating“ (sensorische Reizschwellenanpassung) genannte Prozess hilft, exzessive Erregungszustände des ZNS zu verhindern und somit Ressourcen für relevante neue Reize frei zu halten.

Die Langzeithabituation tritt dagegen innerhalb von Minuten und Stunden auf. Sie ist ebenso wie die ST-Habituation abhängig von der Reizdichte, der Anzahl der Reize, ihrer Dauer und Intensität. Zusätzlich spielen hier psychologische Faktoren eine wichtige Rolle, z. B. die Fähigkeit, zwischen den Reizen zu differenzieren oder die subjektive

Bewertung des Reizes. Eine häufige Stimuluswiederholung führt zu einer automatisierten Reaktion im Sinne einer Konditionierung auf den Kontext der Reizdarbietung (Thompson & Spencer, 1966).

4.1.2 Die späte Komponente (ICNV)

Während die iCNV häufig mit einer unspezifischen kortikalen Aktivierung im Sinne einer Orientierungsreaktion in Verbindung gebracht wird, kann die ICNV bereits als Korrelat einer kognitiv-emotionalen Verarbeitung des Stimulus gesehen werden (Kropp et al., 1996). Die Ausprägung der späten Komponente ist somit abhängig von der Bedeutung des Stimulus und der Motivation der Versuchsperson. Die ICNV wird daher auch oft als „Erwartungswelle“ („expectancy-wave“, „e-wave“) bezeichnet (Trimmel, 1990). Es wird in der Literatur diskutiert, inwieweit die ICNV mit dem motorischen Bereitschaftspotential ähnlich oder sogar identisch ist (Rohrbaugh & Gaillard, 1983; Brunia et al., 1985; Birbaumer et al., 1990). Zusammenfassend handelt es sich bei der ICNV um zwei unterschiedliche Prozesse auf kognitiver und motorischer Ebene. Im Rahmen des oft verwendeten CNV-Paradigmas mit einer motorischen Antwort sind die beiden Potentiale jedoch miteinander konfundiert (Bouman, 1997).

Zusammenfassend ist die iCNV dem Warnreiz S1 zuzuordnen, während die ICNV mit der Erwartung des imperativen Reizes S2 und der Vorbereitung auf die Reaktion zusammenhängt. Die PINV ist erhöht bei Verletzungen der Erwartungen, etwa wenn S2 ausbleibt. Es wird davon ausgegangen, dass sie eine Remobilisierung kognitiver Ressourcen darstellt, um das Individuum der neuen Umwelt anzupassen (Trimmel, 1990).

Die späte Komponente korreliert mit der Aktivierung dopaminerger Systeme, die PINV mit dopaminergen und auch serotonergen Bereichen des Hirnstamms (Maertens de Noordhout et al., 1995). Insgesamt wird angenommen, dass die CNV durch zentrale katecholaminerge und dopaminerge Systeme beeinflusst wird.

5 Befunde zur Contingenten Negativen Variation

Eine Erhöhung der CNV-Amplitude ist wenig spezifisch für eine bestimmte Erkrankung, wie z.B. Migräne. Sie ist ebenfalls erhöht bei Angstpatienten und bei depressiven Patienten mit psychomotorischer Agitiertheit (Rizzo et al., 1985; Ashton, 1988). Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen, Parkinsonkranken oder antriebsgeminderten depressiven Patienten ist die CNV-Amplitude dagegen erniedrigt, d.h. weniger negativ (Rizzo et al., 1978; Ashton, 1988; Amabile et al., 1986). Die genannten Befunde stützen die Hypothese, dass die CNV eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Aufmerksamkeitsprozessen, Planung, Mobilisierung und Motivation spielt (Birbaumer, 1991; Traue, 1994). Die Tabelle 2 (s. nächste Seite) gibt einen Überblick über die verschiedenen Befunde zur CNV.

Bei depressiven Patienten korreliert die Höhe der CNV-Amplituden mit dem Vorhandensein und der Ausprägung depressiver Symptome. Je höher der Score in der Hamilton-Depression-Rating-Scale (HDRS), desto geringer ist die CNV-Amplitude ausgeprägt (Ashton, 1988). Insgesamt haben depressive Patienten ohne erhöhte Agitiertheit niedrigere negative CNV-Amplituden als gesunde Kontrollpersonen (Giedke & Heimann, 1987).

Albus (1990) fand bei Angstpatienten ein länger anhaltendes und schnelleres Sistieren der CNV-Amplitude als bei gesunden Kontrollpersonen, wenn der Imperative Stimulus S2 ausblieb. Ähnliche Ergebnisse brachte die Einführung von Störreizen (Distraktoren) zwischen S1 und S2 (McCallum & Walter, 1968; Tecce, 1972) Diese Befunde werden interpretiert als Ablenkung der Patienten vom angstbesetzten Reiz. Angstpatienten reagierten stärker auf die Darbietung angstbesetzte Bilder mit einer höheren negativen CNV-Amplitude und einer stärker ausgeprägten Post-Imperativen Negativierung (PINV) (Rizzo et al., 1983).

Untersuchungen bei schizophrenen Patienten ergaben im Vergleich zu Kontrollpersonen niedrigere Amplituden der CNV sowie der P300 (Rockstroh et al., 1989; Cohen, 1990). Tecce et al. (1978) interpretierten dies als Hinweis auf eine insgesamt verminderte

Aufmerksamkeitsleistung auf externe Reize. Ferner wurde bei Schizophrenen eine erhöhte PINV und eine andauernde Erhöhung der ICNV nach einem nicht-eindeutigen Imperativen Stimulus vermehrt nachgewiesen. Diese Prolongierung der CNV wird als Vorbereitung auf weitere Stimuli, Reaktionsbewertung oder auch Unfähigkeit zur Auflösung der Mehrdeutigkeit gesehen (Rockstroh et al. 1989; Delaunoy et al., 1978).

Costa et al. (1998) untersuchten Patienten mit einer Hypotonie (systolischer Blutdruck kleiner als 100 mm Hg und diastolischer Blutdruck kleiner als 60 mm Hg). Im Vergleich zu normotonen Kontrollpersonen fanden sie eine geringer ausgeprägte CNV sowie schlechtere Leistungen in Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests, wofür sie Defizite der Aufmerksamkeitsprozesse sowie intraindividuelle Störungsquellen verantwortlich machten.

Auch bei Patienten mit einem Tinnitus konnten Veränderungen der CNV-Amplituden nachgewiesen werden. Bei Tinnituspatienten waren die Amplituden der frühen und späten Komponenten der CNV im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht. Ebenso waren die N100 und P300 der direkten kurzfristigen EKPs erhöht (Shiraischi et al, 1991; Hartmann, M., 2004). Dies wird unter anderem auf eine erhöhte benötigte Aufmerksamkeit der Patienten zurückgeführt, um den akustischen Warnreiz vom intraauralen Ton zu diskriminieren.

	tCNV	iCNV	ICNV	PINV
Depression	↓	-	-	↑
Angst	↑	-	-	↑
Schizophrenie	↓	-	↑	↑
Hypotonie	↓	-	-	-
Tinnitus	↑	↑	↑	-
Migräne	↑	↑	↔	-

Tab. 2: Übersicht über Befunde zur CNV. ↑ = Amplitudenerhöhung, ↓ = Amplitudenverminderung, ↔ = keine Amplitudenänderung, - = nicht untersucht.

6 CNV und Migräne

Seit Beginn der achtziger Jahre werden bei Patienten mit Migräne und anderen chronischen Kopfschmerzen CNV-Untersuchungen durchgeführt. Ziel ist hierbei, Hinweise auf physiologische Prozesse, Pathogenese und Zusammenhänge mit Störungen der Informationsverarbeitung und der Aufmerksamkeit zu bekommen. In vielen Studien zeigte sich schon früh eine erhöhte Amplitude der totalen CNV vor allem im schmerzfreien Intervall bei Patienten mit einer Migräne ohne Aura (z.B. Maertens de Noordhout et al., 1986; Böcker et al., 1990). Im Migräneanfall sowie bei Patienten mit einer Migräne mit Aura konnten keine erhöhten Amplituden im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden werden. Zwischen der Erkrankungsdauer und der Höhe der negativen Amplitude der iCNV konnten Kropp et al. (1999) einen Zusammenhang derart feststellen, dass Patienten mit längerer Erkrankungsdauer eine ausgeprägtere CNV-Amplitude vorwiesen. Diese Ergebnisse werden auch im Hinblick auf eine zunehmende Chronifizierung der Migräne gewertet (Kropp et al., 2005).

Bezogen auf die späte Komponente der CNV (iCNV) liegen keine einheitlichen Befunde vor. In einigen Studien ist die Amplitude bei Patienten mit Migräne ohne Aura im Intervall gegenüber gesunden Personen erhöht (Böcker et al., 1990; Gerber & Kropp, 1993) in anderen Studien ist die Amplitude signifikant reduziert (Kropp & Gerber, 1995). Siniatchkin et al. (1998) konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede der iCNV zu gesunden Probanden nachweisen. Die PINV war jedoch bei den Migränepatienten ausgeprägter.

Bei Patienten mit Migräne ohne Aura ist die frühe Komponente der CNV im Migräneintervall – vor allem kurz vor der Attacke – erhöht im Sinne einer ausgeprägteren negativen Amplitude. In der Migräneattacke normalisiert sich die CNV. Dieses Phänomen wird Periodizität der CNV genannt (Kropp und Gerber, 1998). Die Höhe der Amplituden unterscheidet sich zu Beginn der Untersuchungen nicht zwischen Gesunden und Kopfschmerzpatienten. Erst im Verlauf der 32 GO-Durchgänge nimmt die Aktivierung bei gesunden Probanden ab, während sie bei Migräne- und Kopfschmerzpatienten erhöht bleibt und teilweise sogar zunimmt. Im letzteren Fall spricht man von einer Sensi-

tivierung, die sich psychologisch in einer zunehmenden Empfindlichkeit und stärkeren Reaktion auf den Reiz auswirkt. Der Unterschied zwischen Migränepatienten und Gesunden wird somit zurückgeführt auf eine stärkere kortikale Aktivierung (Hyperaktivität), die sich in einer erhöhten mittleren iCNV-Amplitude und einer verzögerten Habituation ausdrückt (Kropp und Gerber, 1993).

Siniatchkin et al. (2003) konnten nachweisen, dass bei Migränepatienten sowohl die ST-Habituation als auch die LT-Habituation verzögert ist. Hierzu wurden bei akustisch evozierten Potentialen die P50 (ST-Habituation) und die P300 (für die LT-Habituation) gemessen. In beiden Wellen konnte eine verringerte Habituation gegenüber Gesunden nachgewiesen werden.

Giffin und Kaube (2002) beschreiben die Migräne als neurovaskuläre Störung des trigeminalen sensorischen Systems, die sich im Migräneintervall in einer zunehmenden Verringerung der Habitationsfähigkeit der zentralnervösen Informationsverarbeitung äußert und durch eine kurzzeitige Normalisierung während der Migräneattacke unterbrochen wird.

6.1 Periodizität der CNV

Die Amplituden der iCNV variieren in den Tagen um einen Migräneanfall herum besonders stark, während sie mit zunehmender zeitlicher Entfernung relativ stabil auf einem mittleren Niveau bleiben. Ein Migräneanfall tritt immer dann auf, wenn die iCNV deutlich negativer ist als die Bezugsamplitude, der mittleren iCNV. Die Habituation ist dann verzögert, d.h. der Habituationsgradient ist ähnlich Null. Bei einer niedrigen iCNV-Amplitude ist das Auftreten einer Attacke dagegen unwahrscheinlich. Einen Tag vor der Migräneattacke ist die Amplitude der iCNV signifikant negativer als am Tag nach der Attacke und tendenziell höher als die mittlere iCNV. Am Tag nach einem Migräneanfall ist die iCNV signifikant geringer ausgeprägt als die mittlere iCNV. Aus diesen Befunden wird deutlich, dass sich die CNV während eines Migräneanfalls normalisiert. Eine „normal“ ausgeprägte CNV drückt sich in einer niedrigen Amplitude und einem negativen Habituationsgradienten aus (Kropp et al., 2002).

Kropp und Gerber (1998) konnten nachweisen, dass die oben beschriebene Periode eine Frequenz von drei Tagen aufweist. Alle drei Tage kommt es somit zu einem deutlichen Anstieg der iCNV-Amplitude. Aus dieser Periodizität ergibt sich eine maximale Anfallshäufigkeit von 10 Attacken pro Monat. Aus der klinischen Praxis wird dieses theoretische Maximum bestätigt (Göbel, 1996), während die tatsächliche Attackenfrequenz meistens jedoch wesentlich niedriger ist. Nicht jede erhöhte Negativierung der iCNV muss also zwangsläufig zu einem Migräneanfall führen. Als Auslöser werden zusätzliche Triggerfaktoren angenommen (Kropp et al., 2002). Als Triggerfaktoren gelten emotionale Stimuli wie Ärger, Leistungsdruck oder Stresssituationen und physiologische Veränderungen durch unregelmäßigen Schlaf- und Wachrhythmus, histaminhaltige Nahrungsmittel oder bei Frauen auch die Regelblutung (Gerber, 1999).

Die genannten Befunde geben Hinweise auf eine hohe Kontrolle der intrinsischen Hirnaktivität. Diese Hyperaktivität des Gehirns entsteht anscheinend durch eine paroxysmale Funktionsstörung. Letztere löst wiederum die Migräneattacke aus, in welcher die Hyperaktivität abgebaut wird.

6.2 Medikamentöse Einflüsse auf die CNV

Beta-Rezeptoren-Blocker, vor allem Metoprolol (Beloc[®]), sowie Acetylsalicylsäure (Aspirin[®]) haben eine Normalisierung der CNV zur Folge (Schoenen et al., 1986; Maertens de Noordhout et al., 1987; Vein et al., 1995). β -Blocker haben einen selektiven dämpfenden Einfluss auf noradrenerge Strukturen im Hirnstamm, die – wie oben beschrieben – eng mit Aufmerksamkeits- und Orientierungsprozessen sowie der Entstehung der frühen Komponente der CNV zusammenhängen. Dieser Effekt konnte für Amitriptylin (Saroten[®]), einen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, und für Sumatriptan (Imigran[®]) nicht nachgewiesen werden (Göbel et al., 1994; Göbel et al., 1993). Die Studie ist aufgrund eines anderen Designs aber nur bedingt mit anderen Untersuchungen zur CNV vergleichbar.

Berücksichtigt man neuere Befunde zur Periodizität der Migräne, so ist eine medikamentös induzierte Normalisierung der CNV bei Akutmedikation in der Attacke nicht zu erwarten, da sich die CNV-Amplitude zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant von gesunden Probanden unterscheidet und mithin normal ist.

7 Übersicht über Studien zur CNV bei Migräne

Die nachfolgende Tabelle soll einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zur Contingenten Negativen Variation bei Patienten mit Migräne geben. Berücksichtigt wurden Studien, welche die Schlüsselwörter „Contingente Negative Variation“ und „Migräne“ enthielten. Die Tabelle 3 gibt einen umfassenden Überblick über Studien zur CNV bei Migräne sowie ausgewählter Studien zur CNV bei anderen Erkrankungen.

Autor / Erscheinungsjahr	Fragestellung	Methodik / Patienten	Befunde
Kropp et al. (2005)	Zusammenhang von Erkrankungsdauer und CNV	28 Migränepatienten 16 Kontrollpersonen	Mit zunehmender Erkrankungsdauer steigt die CNV-Amplitude und die Habituation vermindert sich zunehmend.
Bender et al. (2002)	Altersabhängige Veränderung der CNV bei Kindern mit Migräne	61 Kinder mit Migräne 76 gesunde Kinder	Erhöhte CNV-Amplitude bei Kindern mit Migräne, keine altersabhängige Zunahme.
Gerber et al. (2002)	Abhängigkeit der CNV von psychosozialen Faktoren bei Migränefamilien	30 Kinder mit Migräne 20 gesunde Kinder und Familien	Bei Migränekindern signifikante Korrelation zwischen CNV-Amplitude und ausgeübter Kontrolle durch die Eltern.
Kropp et al. (1999a)	Migräne und kortikale Reifung (Maturation)	162 Migränepatienten 320 Kontrollpersonen aller Altersstufen	Erst mit Beginn der Pubertät (15.-19. Lebensjahr) entstehen unterschiedliche CNV-Amplituden und Habitationskoeffizienten.
Kropp et al. (1999b)	Vergleich der CNV von Kindern und Erwachsenen	40 Migränepatienten, davon 14 Kinder 24 gesunde Kontrollen, davon 11 Kinder	Migränekranke Kinder haben wie Erwachsene bereits eine stärker negative CNV-Amplitude und verzögerte Habituation.
Ahmed (1999)	Wirkung von Betablockern auf die CNV	Patienten mit Migräne mit und ohne Aura	Betablocker führen zu einer Reduktion der CNV-Amplitude bei Patienten mit Migräne ohne Aura.
Kropp und Gerber (1998)	Vorhersagbarkeit von Migräneattacken mit Hilfe der CNV	16 Migränepatienten Verlaufsmessung	Zunahme der CNV-Amplitude einen Tag vor der Attacke, 2tägige Refraktärzeit.
Siniatchkin et al. (1998a)	CNV bei chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp und bei Migräne	15 Migränepatienten 15 Spannungskopfschmerzpatienten 15 Kontrollpersonen	Die frühe Komponente der CNV ist bei Migräne erhöht, die späte Komponente und PINV sind bei KST erhöht.
Siniatchkin et al. (1998b)	Effekte von Cyclandelat bei Migräne	25 Migränepatienten (15 Verum +10 Kontrollen), doppelblind, placebokontrolliert	Die CNV ist bei der Verumgruppe in allen Komponenten normalisierter als die der Kontrollgruppe.

Autor / Erscheinungsjahr	Fragestellung	Methodik / Patienten	Befunde
Kropp et al. (1996)	CNV bei Kopfschmerzpatienten	Übersichtsartikel	Die CNV ist wenig spezifisch für Migräne, verläuft aber periodisch zu den Attacken.
Tandon und Kumar (1996)	CNV bei chronischen Schmerzen	Patienten mit Cervikobrachialgien und Lumboischialgien	Die P300 ist verzögert, die Reaktion verlangsamt.
Kropp und Gerber (1995)	Normalisierung von langsamen Potentialen	16 Migränepatienten 22 Kontrollpersonen	Die CNV ist im Migräneintervall erhöht, in der Attacke normalisiert.
Maertens de Noordhout et al. (1995)	Klinische Neurophysiologie und Neurotransmitter	Überblick	Die frühe Komponente der CNV ist durch noradrenerge, die späte Komponente durch dopaminerge und die PINV durch serotonerge Aktivität beeinflusst
Vein et al. (1995)	Effekte von Aspirin auf die CNV	16 gesunde Probanden, doppelblind, placebokontrolliert	Die frühe Komponente der CNV ist in Verumgruppe normalisiert, die späte Komponente erhöht.
Göbel et al. (1994)	Effekte von Amitriptylin bei Kopfschmerz vom Spannungstyp	doppelblind, placebokontrolliert	Die Kopfschmerzdauer verringert sich, die Intensität nicht, CNV und ES2 bleiben unverändert.
Besken et al. (1993)	CNV bei kindlicher Migräne	42 Migränekinder 34 Kinder mit Spannungskopfschmerz 21 gesunde Kinder	Die CNV und PINV sind bei Kindern mit Migräne erhöht.
Gerber und Kropp (1993)	Migräne als Reizverarbeitungsstörung	23 Migränepatienten 22 Kontrollpersonen	Bei Migränepatienten findet sich eine verzögerte Habituation.
Göbel et al. (1993)	Effekte von Sumatriptan bei Migräne	14 Migränepatienten, doppelblind, placebokontrolliert	Subjektive Besserung, keine Änderung der CNV im Intervall oder in der Attacke.
Kropp und Gerber (1993)	CNV und Hyperaktivität / Habituation	12 Migränepatienten 12 Kontrollen	Die CNV ist zu Beginn der Messung immer erhöht, auch bei Kontrollpersonen; Migränepatienten habituierten nicht.
Schoenen und Timsit-Berthier (1993)	Methoden der CNV-Messung	Übersicht	Eine Differenzierung zweier Komponenten der CNV ist bei min. 3 Sekunden Interstimulusintervall möglich.

Autor / Erscheinungsjahr	Fragestellung	Methodik / Patienten	Befunde
Böcker et al. (1990)	Optimierung der CNV-Messung bei Migräne	17 Migränepatienten 8 Kontrollpersonen	Optimale Ergebnisse der CNV-Messung über C3 und C4 bei 3 Sekunden Interstimulusintervall.
Ashton et al. (1988)	Evozierte Potentiale und Rating-Skalen zur Depressionsmessung	32 Patienten mit Major Depression	Negative Korrelation von CNV und BDI. V.a. die PINV ist bei Depression stärker negativ.
Amabile et al. (1986)	CNV bei Parkinson-krankheit	Parkinsonkranke Gesunde	CNV-Amplitude bei Parkinsonkranken niedriger als bei Gesunden. Normalisierung durch L-Dopa.
Schoenen et al. (1986)	Effekte von Betablockern auf die CNV	33 Migränepatienten	Subjektive Besserung und verringerte CNV-Amplitude.
Maertens de Noordhout et al. (1986)	CNV bei Kopfschmerz-krankungen	79 Kopfschmerzpatienten 33 Kontrollpersonen	Die CNV-Amplitude ist erhöht bei Migräne und Kombinations-Kopfschmerz, nicht bei Gesunden oder Spannungskopfschmerz.
Rizzo et al. (1983)	CNV bei Angststörungen	16 Patienten mit spezifischer Phobie	In Anwesenheit phobischer Stimuli reduzierte CNV.
Rizzo et al. (1978)	CNV bei Kopfverletzungen	Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma Gesunde	Niedrigere CNV-Amplitude im Vergleich zu Gesunden.
Heimberg et. al. (1999)	CNV und Aufmerksamkeit bei schizophrenen und depressiven Patienten.	34 Patienten mit Major Depression 43 Schizophrene 49 Gesunde Personen	Bei Depressiven und Schizophrenen ist die CNV-Amplitude in der GO-Bedingung weniger negativ.
Giedke und Heilmann (1987)	Psychophysiologische Aspekte der Depression	59 depressive Patienten 30 Gesunde Personen	Niedrigere CNV-Amplitude bei depressiven Patienten.

Tab. 3: Übersicht bisheriger Studien zur Contingenten Negativen Variation bei Patienten mit Migräne.

Bei insgesamt 550 Patienten mit Migräne konnte eine signifikant höhere CNV-Amplitude nachgewiesen werden als bei gesunden Kontrollpersonen. Bei Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp wurden dagegen insgesamt keine erhöhten CNV-Amplituden gefunden (s. Tab. 3). Gegenüber gesunden Probanden verminderte negative CNV-Amplituden fanden sich bei Patienten mit Angststörungen (N=16), Depressionen (N=125), Schizophrenie (N=43), Morbus Parkinson sowie Schädel-Hirn-Trauma.

7.1 Pathogenese der Migräne: Versuch einer Integration

Trotz intensiver Forschung steht ein einheitliches Konzept zur Pathogenese der Migräne bis heute aus. Aufgrund der Komplexität dieser Erkrankung gehen integrative Ansätze von einer Beteiligung genetischer, biochemischer, vaskulärer, neurologischer und psychosozialer Faktoren aus (Gerber, 1986, 1996; Gerber et al., 2003).

Im nachfolgenden Regelkreismodell (Abb. 3) der Migräne wird versucht, die Ergebnisse bisheriger Studien in ein einfaches einheitliches Modell zu integrieren. Aufgrund von genetischer Disposition und individualspezifischen Triggerfaktoren wird ein Kreislauf in Gang gesetzt, der zu einem kontinuierlichen Anstieg neuronaler Aktivität führt und sich schließlich in einer Migräneattacke entlädt.

Eine genetische Disposition führt zu einer erhöhten Reaktionsbereitschaft des Individuums auf Reizänderungen wie Stress, Lärm, Licht oder hormonelle Schwankungen. Diese Triggerfaktoren sorgen für eine zunehmende zentralnervöse Aktivität vor allem des serotonergen und noradrenergen Systems. Durch die Hyperaktivität und die überschießende Reaktion werden die Neurotransmitter zu schnell verbraucht, so dass ein akuter Mangel entsteht und die zentralnervöse Informationsverarbeitung zusammenbricht. Die Folge ist die Migräneattacke mit starken Kopfschmerzen, Licht- und Lärmempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen. Das Individuum zieht sich intuitiv zurück, um keinen weiteren Reizen mehr ausgesetzt zu sein. Während der Rückzugsphase des Individuums regeneriert sich das System, die Hyperaktivität wird abgebaut und die Neurotransmitter werden neu gebildet.

Die vermutlich angeborene Hypersensitivität führt in Verbindung mit den Triggerfaktoren dazu, dass dieser Kreislauf fortgesetzt wird. Diese Kombination stellt den „Migränemotor“ dar, der die Periodik der Anfälle am Laufen hält. Therapeutische Ansätze versuchen, den Patienten auf seine Triggerfaktoren zu aufmerksam zu machen und diese zu vermeiden bzw. die Reaktion z. B. durch ein so genanntes Reizverarbeitungstraining (Kropp et al., 2002; Siniatchkin et al., 2000) abzuschwächen.

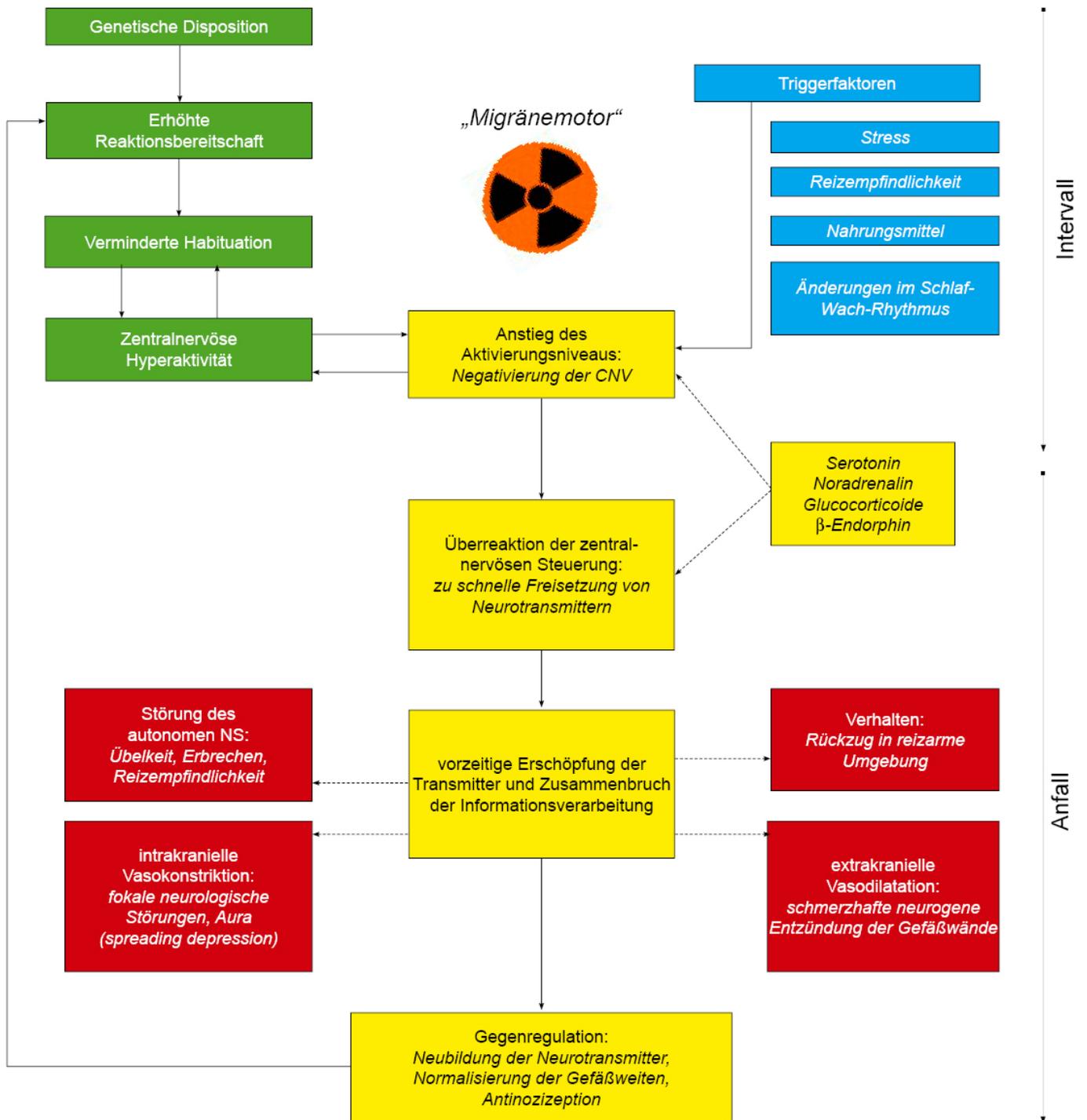


Abb. 5: Regelkreismodell der Migräne. Durch das Zusammentreffen einer genetischen Disposition mit individuellen Triggerfaktoren wird im Körper ein pathologischer Verarbeitungsprozess in Gang gesetzt, der in einem Migräneanfall und anschließender Gegenregulation mündet.

8 Fragestellung und Hypothesen

Aus den bisher dargestellten Befunden zur Pathophysiologie der Migräne ergibt sich die Frage nach einer tatsächlich vorliegenden Periodizität, die zwischen zwei Migräneanfällen beobachtet werden kann. Die Voruntersuchungen legen nahe, dass nicht nur im Querschnitt der Migränepatienten, sondern auch im Längsschnitt eine Periodizität nachzuweisen ist. Hierzu ist es notwendig, Migränepatienten mehrfach an aufeinander folgenden Tagen zu beobachten und die CNV abzuleiten. Die Hauptzielkriterien werden wie folgt definiert:

Periodizität: eine signifikante Änderung der negativen Amplitude der CNV zwischen zwei Migräneanfällen.

Habituation: eine signifikante Abnahme der negativen Amplitude der CNV während einer wiederholten Stimulusdarbietung.

Untersucht werden sollen die CNV-Amplitude und der Habituationsverlauf während eines deswegen stationären neurologisch-verhaltensmedizinisch orientierten Aufenthalts bei Patienten mit Migräne ohne Aura. Zusätzlich werden auch subjektive Befindlichkeitsdaten herangezogen, um eine Änderung der CNV mit psychologischen Kriterien zu korrelieren und somit auch an diesem Kriterium zu validieren. Zusätzlich soll eine Kontrollgruppe von Personen mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung untersucht werden. Diese Personen dürfen keine diagnostizierte Migräne oder andere chronische Kopfschmerzerkrankung aufweisen. Es soll geprüft werden, ob sich auch bei Personen ohne Migräneerkrankung eine Periodizität der CNV nachweisen lässt.

Die Hypothesen sind im Folgenden kurz aufgeführt:

1. Unmittelbar vor dem Anfallsbeginn
 - a. erreicht die iCNV die maximale negative Amplitude und
 - b. die Habituation ist verzögert.
2. In der Migräneattacke normalisieren sich
 - a. die iCNV-Amplitude und
 - b. die Habituation.

3. Die Kontrollgruppe unterscheidet sich von der Experimentalgruppe
 - a. durch eine niedrigere mittlere iCNV-Amplitude
 - b. durch eine unverminderte Habituation und
 - c. durch eine fehlende Periodizität.

Aus den genannten Überlegungen ergeben sich die folgenden statistischen Hypothesen.

Ad 1a:

Die iCNV-Amplitude ist am Tag des Anfallsbeginns höher als an den anderen Tagen. Der Unterschied wird mit einer Varianzanalyse getestet (F-Test).

$$H0_{1a}: \Delta AMP_{\text{Intervall, Anfall}} = 0$$

$$H1_{1a}: \Delta AMP_{\text{Intervall, Anfall}} > 0$$

Ad 1b:

Die Habituation am Tag des Anfallsbeginns ist verzögert. Es gibt zu diesem Zeitpunkt keine signifikante Abnahme der iCNV über die Versuchsdurchgänge. Die Abnahme wird mit einer linearen Regression beschrieben.

$$H0_{1b}: r \text{ HABIT}_{\text{Anfall}} = 0$$

$$H1_{1b}: r \text{ HABIT}_{\text{Anfall}} < 0$$

Ad 2a:

Die iCNV-Amplitude normalisiert sich im Verlauf des Migräneanfalls. Die Abnahme der Amplitude wird mit einer Varianzanalyse (F-Test) gemessen.

$$H0_{2a}: AMP_{\text{Intervall}} = AMP_{\text{Anfall}}$$

$$H1_{2a}: AMP_{\text{Intervall}} > AMP_{\text{Anfall}}$$

Ad 2b:

Die Habituation normalisiert sich im Verlauf des Anfalls. Dies bedeutet eine signifikante Abnahme der iCNV-Amplitude über die Versuchsdurchgänge und wird mit einer linearen Regression beschrieben.

$$H0_{2b}: r \text{ HABIT}_{\text{Intervall}} = 0$$

$$H1_{2b}: r \text{ HABIT}_{\text{Intervall}} < 0$$

Ad 3a:

Die mittlere iCNV-Amplitude der Migränepatienten ist gegenüber der mittleren iCNV-Amplitude der Kontrollgruppe erhöht. Die Differenz wird mit einem T-Test geprüft.

$$H0_{3a}: AMP_{\text{Experimental}} = AMP_{\text{Kontroll}}$$

$$H1_{3a}: AMP_{\text{Experimental}} > AMP_{\text{Kontroll}}$$

Ad 3b:

Die Habituation ist in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt als in der Experimentalgruppe. Das Ausmaß der Habituation wird über die Abnahme der Amplituden über die Versuchsdurchgänge mit Hilfe einer linearen Regression geprüft.

$$H0_{3b}: HABIT_{\text{Kontroll}} = HABIT_{\text{Experimental}}$$

$$H1_{3b}: HABIT_{\text{Kontroll}} > HABIT_{\text{Experimental}}$$

Ad 3c:

In der Kontrollgruppe gibt es keine Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Die Unterschiede werden mit Hilfe einer Varianzanalyse (F-Test) geprüft.

$$H0_{3c}: \Delta AMP_{\text{Kontroll}} = 0$$

$$H1_{3c}: \Delta AMP_{\text{Kontroll}} \neq 0$$

Zusätzlich zu der Hauptfragestellung werden die Zusammenhänge der CNV mit dem Alter der Patienten, der Erkrankungsdauer, Erkrankungsschwere (Anzahl der Anfälle pro Monat und Dauer der Anfälle), der Reaktionsgeschwindigkeit, der Reizempfindlichkeit und der Tagesstimmung überprüft. Die Nebenhypothesen werden hier kurz dargestellt:

1. Die CNV-Amplitude steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an.
2. Die CNV-Amplitude steigt mit der Erkrankungsdauer an.
3. Die CNV-Amplitude steigt mit der Anzahl der Anfälle pro Monat an.
4. Die CNV-Amplitude steigt mit der Dauer der Anfälle an.
5. Die CNV-Amplitude steigt mit zunehmender Reaktionsgeschwindigkeit an.
6. Die CNV-Amplitude steigt mit der Reizempfindlichkeit der Patienten an.

7. Die CNV-Amplitude steigt mit abnehmender Tagesstimmung der Patienten an.

Hieraus ergeben sich wiederum folgende statistische Hypothesen:

Ad 1:

Es gibt eine positive Korrelation von der CNV-Amplitude mit dem Alter der Patienten.

$$N0_1: r_{AMP,Alter} = 0$$

$$N1_1: r_{AMP,Alter} > 0$$

Ad 2:

Es gibt eine positive Korrelation von der CNV-Amplitude mit der Erkrankungsdauer.

$$N0_2: r_{AMP,E-Dauer} = 0$$

$$N1_2: r_{AMP,E-Dauer} > 0$$

Ad 3:

Es gibt eine positive Korrelation von der CNV-Amplitude mit der Anzahl der Anfälle pro Monat.

$$N0_3: r_{AMP,Anzahl} = 0$$

$$N1_3: r_{AMP,Anzahl} > 0$$

Ad 4:

Es gibt eine positive Korrelation von der CNV-Amplitude mit der mittleren Dauer der Anfälle.

$$N0_4: r_{AMP,A-Dauer} = 0$$

$$N1_4: r_{AMP,A-Dauer} > 0$$

Ad 5:

Es gibt eine negative Korrelation von der CNV-Amplitude mit der Reaktionsgeschwindigkeit.

$$N0_5: r_{AMP,Reaktion} = 0$$

$$N1_5: r_{AMP,Reaktion} < 0$$

Ad 6:

Es gibt eine positive Korrelation von der CNV-Amplitude mit der Reizempfindlichkeit.

$$N0_6: r_{AMP,Reize} = 0$$

$$N1_6: r_{AMP,Reize} > 0$$

Ad 7:

Es gibt eine positive Korrelation von der CNV-Amplitude mit der Tagesstimmung.

$$N0_7: r_{AMP,Stimmung} = 0$$

$$N1_7: r_{AMP,Stimmung} > 0$$

Die vorliegende Untersuchung soll im Rahmen einer klinischen Studie die Hypothesen überprüfen. Hierzu wurden Migränepatienten, die sich zur stationären Behandlung in einer Spezialklinik befanden, herangezogen. Die Kontrollgruppe wurde aus Personen der gleichen Alters- und Geschlechtsgruppe rekrutiert.

9 Methodik

Die Messungen der CNV der Experimentalgruppe wurden in der Zeit von März bis Dezember 2002 im Neuropsychophysiologischen Labor der Schmerzlinik Kiel (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. H. Göbel) durchgeführt. Die Kontrollgruppe wurde von Februar bis April 2003 im Psychophysiologischen Labor des Instituts für Medizinische Psychologie der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. W.-D. Gerber) untersucht.

9.1 Design

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine Hypothesen prüfende experimentelle Verlaufsstudie mit Messwiederholung (Längsschnittuntersuchung). Es handelt sich ferner um ein Kontrollgruppendesign mit einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe gesunder Probanden.

9.2 Versuchsplan

Im folgenden ist der Versuchsablauf für die Experimental- und Kontrollgruppe schematisch dargestellt. In der Migränegruppe (Tab. 4) wird innerhalb von sieben Tagen möglichst täglich die CNV gemessen, um die Periodizität der CNV zu erfassen. Einige Tage davor, während und nach der Untersuchung sollen die Patienten ein Schmerz- und ein Reiztagebuch führen, um diese dann mit der CNV abgleichen zu können.

Untersuchung N=16 Patienten	Untersuchungstag												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CNV				X	X	X	X	X	X	X			
CNV-Fragebogen				X	X	X	X	X	X	X			
Schmerztagebuch	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reiztagebuch	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BDI	X												

Tab. 4: Ablauf der Untersuchung der Experimentalgruppe.

In der Kontrollgruppe (Tab. 5) wird innerhalb von fünf Tagen möglichst täglich die CNV gemessen, um die Periodizität der CNV zu erfassen.

Untersuchung N=16 Patienten	Untersuchungstag				
	1	2	3	4	5
CNV	X	X	X	X	X

Tab. 5: Ablauf der Untersuchung der Kontrollgruppe.

9.3 Stichprobe

Untersucht wurden insgesamt 20 Patienten mit einer Migräne ohne Aura im Alter zwischen 25 und 61 Jahren mit einem mittleren Alter von 45;0 Jahren. Sie verteilten sich auf vierzehn weibliche und sechs männliche Personen. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 26;4 Jahren mit einer Spanne von 5 bis 41 Jahren. Die Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat lag im Mittel bei 11,9 Tagen mit einer Spanne von 3 bis 20 Tagen.

Die Migränepatienten durften im Untersuchungszeitraum und eine Woche davor keinerlei Migräneprophylaxe einnehmen (Medikamentenpause). Die üblichen Prophylaktika wie β -Rezeptoren-Blocker und Serotonin-Reuptake-Hemmer wirken dämpfend auf das zentrale Nervensystem und senken die CNV-Amplitude. Die Akutmedikation sollte – wenn nötig – von den Patienten erst nach der CNV-Ableitung eingenommen werden. Die schmerzlindernde Medikation, wie Triptane oder Acetylsalicylsäure kann die Messung beeinflussen. Ebenso sollten als auch Mittel gegen Übelkeit oder Erbrechen (z. B. Metoclopramid) erst nach der Untersuchung eingenommen werden.

Die Kontrollgruppe bestand aus 10 weiblichen und 6 männlichen Personen im Alter zwischen 22 und 65 Jahren mit einem mittleren Alter von 47;0 Jahren. Alle Personen gaben an, in den letzten vier Wochen keine Kopfschmerzen gehabt zu haben. Auch darüber hinaus waren weder eine chronische Kopfschmerzerkrankung noch Angststörungen oder Tinnitus bekannt.

		Alter (Jahre)	Erkrankungs- Dauer (Jahre)	Kopfschmerztage pro Monat	Reaktionszeit (ms)
Experimental- gruppe N=20	Mittelwert (Standardabweichung)	45;0 (10,2)	26;4 (8,7)	11,9 (5,8)	297,8 (68,2)
	Minimum	25	5	3	233,0
	Maximum	61	41	20	474,2
Kontrollgruppe N=16	Mittelwert (Standardabweichung)	47;0 (12,8)			255,6 (69,9)
	Minimum	22			130,23
	Maximum	65			414,7

Tab. 6: Beschreibung der Stichprobe.

9.4 Durchführung der CNV-Ableitungen

Für die Untersuchung wurde die Ableitung des EEGs an der Schädeloberfläche durch selbstklebende Ag/AgCl-Elektroden an der Kopfoberfläche über Cz, Fz und Pz gegen verbundene Mastoiden ($A_1 + A_2$) gewählt, bei einem Interstimulusintervall von drei Sekunden. Eine Sekunde vor S1 beginnt die Aufzeichnung, sie endet zwei Sekunden nach S2. Insgesamt dauert ein Durchgang somit sechs Sekunden. Das Intervall zwischen den einzelnen Durchgängen variiert zufällig zwischen sechs und zehn Sekunden. Dieser Versuchsaufbau liefert bei Untersuchungen zur Migräne maximale Varianz (Böcker et al., 1990; Schoenen und Timsit-Berthier, 1993). Durchgeführt wurden 40 artefaktfreie Messungen, davon 32 GO- und acht zufällig verteilte NOGO-Durchgänge. Die mittlere CNV-Amplitude entspricht dem arithmetischen Mittel der 32 GO-Messwerte.

Der Warnreiz S1 im GO-Durchgang hat eine Frequenz von 1000 Hz und eine Dauer von 100 ms. Im NOGO-Modus beträgt die Frequenz 200 Hz bei einer Dauer von 100 ms. S2 wird mit einer Frequenz von 2500 Hz mit einer maximalen Länge von 1500 ms dargeboten. Er wird durch einen Knopfdruck des Probanden unterbrochen. Die Reaktionszeit wurde hierbei ebenfalls erfasst. Die Reize wurden mit einer Lautstärke von 75 dB (A) dargeboten.

Das EEG und das EOG wurden mit Hilfe eines Signalverstärkers der Firma Nihon Kohden erfasst. Zugrunde gelegt wurde für das EEG eine Zeitkonstante von 5 s und ein Bandpass von 0,03 Hz bis 35 Hz. Die Abtastrate betrug 100 Hz pro Kanal. Zur Unterdrückung von Störungen durch den Netzstrom wurde ein 50 Hz – Filter zugeschaltet.

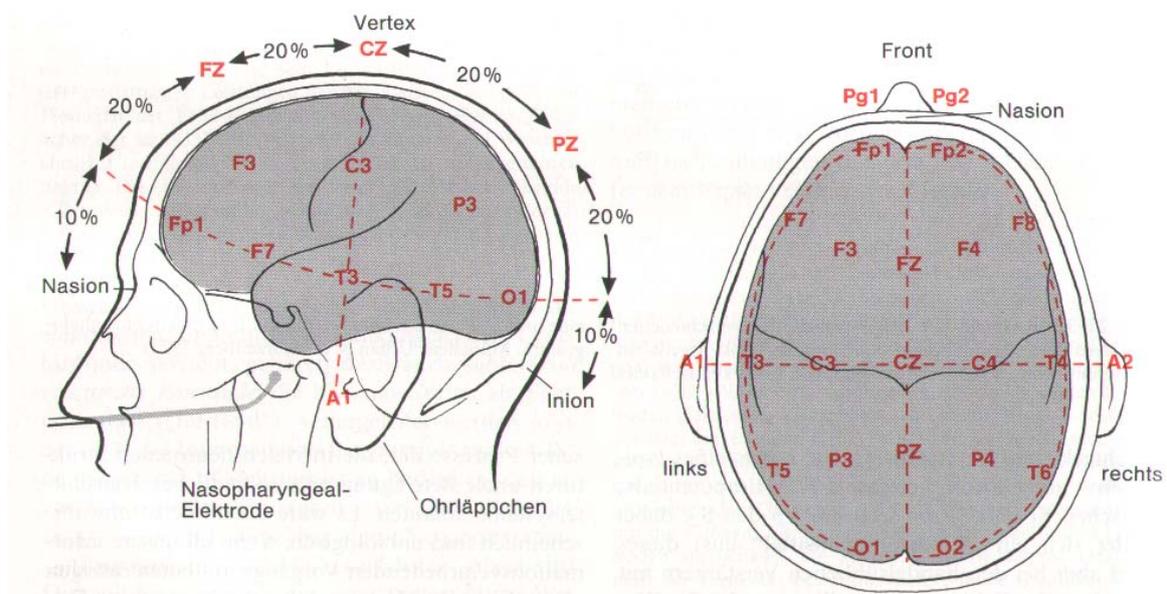


Abb. 6: Elektrodenpositionen nach Jasper. Cz liegt auf dem Schnittpunkt der Hemisphärenkommissur und dem Sulcus centralis (Vertex). Fz liegt frontal davon über der Kommissur, Pz entsprechend parietal. Die Größenverhältnisse werden zwischen Nasion und Inion bzw. linkem und rechtem Mastoid berechnet. (Quelle: Birbaumer & Schmidt, 2003)

PC erfasst und ausgewertet. Als Software diente das CNV-Erfassungssystem von Dr. Weber, Magdeburg, welches speziell für diese Untersuchung entwickelt wurde. Fünf Kanäle wurden belegt; einer für das EOG, drei EEG-Kanäle für Fz, Cz und Pz sowie ein Kanal für die Reaktionstaste.

Durch eine Gipswand war der Versuchsleiter mit der Messapparatur jeweils vom Probanden optisch und akustisch getrennt. Es bestand jedoch eine Sprachverbindung.

9.5 Statistische Auswertung

Die Gesamt-CNV (tCNV) wird bestimmt durch die gemittelte Amplitude zwischen S1 und S2 (0 – 3000 ms). Die frühe Komponente wird in Anlehnung an Böcker et al. (1990) definiert durch die maximale Amplitude zwischen 550 ms und 750 ms nach S1. Das Amplitudenmaximum in diesem Intervall dient als Mittelpunkt eines Fensters von 200 ms Breite, von welchem die individuelle iCNV als mittlere Amplitude berechnet wird. Die ICNV entspricht der mittleren Amplitude zwischen 2800 ms und 3000 ms, die Postimperative Variation (PINV) wird als arithmetisches Mittel zwischen 3300 ms und 5000 ms berechnet (entsprechend 200 ms bis 2000 ms nach S2).

Die oben genannten Haupthypothesen sollen mit Hilfe eines varianzanalytischen Designs überprüft werden. Insbesondere soll untersucht werden, ob und inwieweit sich Amplitude und Habituationsverlauf der CNV in einer Migräneattacke normalisieren.

9.5.1 Auswertung der Amplitudenvergleiche

Die Veränderungen der Amplitude im Verlauf eines Migräneintervalls und der Attacke unter Berücksichtigung von Ableitort und CNV-Komponente werden durch eine dreifaktorielle Varianzanalyse auf Signifikanz überprüft. Hierzu werden die Messungen für jeden Patienten auf den jeweiligen Anfallsbeginn bezogen und daran ausgerichtet. Durch Einzelvergleiche a posteriori wird dann gegebenenfalls die für die Varianz verantwortliche Gruppe extrahiert. Als statistischer Test wird hierfür der Scheffé-Test verwendet (Bortz, 1993). Entsprechend der Hypothesen ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Amplituden vor allem am Tag des Anfallsbeginns zu erwarten.

Durch die dreifaktorielle Varianzanalyse werden multiple T-Tests vermieden, bei denen es im Rahmen der Wahrscheinlichkeit zu „zufällig signifikanten“ Ergebnissen kommen kann. Bei einem α -Fehler von 5 % ($p=.05$) wird von 20 Tests bereits einer wahrscheinlich signifikant ohne dabei echte Differenzen aufzuzeigen.

Zum Vergleich von Migräne- und Kontrollgruppe werden die mittleren Amplituden verglichen und mit Hilfe von T-Tests auf Unterschiedlichkeit geprüft. Durch eine Anpassung des Signifikanzniveaus mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur wird das Auftreten zufällig signifikanter Ergebnisse bei mehrfachen Tests vermieden. Bei der Bonferroni-Korrektur wird der akzeptierte α -Fehler durch die Anzahl der Tests geteilt und dieser Wert dann als neues Signifikanzniveau angenommen. In diesem Fall wurden insgesamt acht T-Tests gerechnet. Es wurden einzelne Tests für drei Komponenten der CNV, die tCNV, iCNV und lCNV sowie der PINV durchgeführt. Verglichen wurden die Kontrollpersonen mit den Migränepatienten im Anfall und im Intervall. Bei einem akzeptierten $\alpha=5\%$ ergibt sich hieraus:

$$\alpha_{\text{kor}} = \frac{\alpha}{8} = \frac{5\%}{8} = 0,63\%$$

Um einen signifikanten Unterschied auf dem 5 %-Niveau nachweisen zu können, muss die Signifikanz $p < 0,0063$ sein. Der Wert wird in der weiteren Darstellung der Übersichtlichkeit halber konservativ auf $p < .001$ gerundet. Durch diese Form der Abrundung wird noch eine zusätzliche Sicherheit gegeben. Bei einem berechneten Signifikanzniveau von $p < .001$ kann bei den t-Tests demnach von einem signifikanten Unterschied auf dem 5 %-Niveau ausgegangen werden.

Es soll ebenso geprüft werden, ob es in der Kontrollgruppe Amplitudenunterschiede zwischen den Versuchstagen im Sinne einer Periodizität gibt. Um die Messreihen der beiden Untersuchungsgruppen besser vergleichen zu können, wird sowohl für die Migräne- als auch für die Kontrollgruppe eine einfaktorielle Varianzanalyse über die Versuchstage gerechnet. Für die Migränegruppe entsteht also eine weitere Auswertung ohne Berücksichtigung der Migräneattacken.

In der Experimentalgruppe gab es häufiger Ausfälle durch Krankheit, akute Migräneattacken oder Verlegung auf andere Stationen, die dazu führten, dass die Untersuchungen am folgenden Tag nicht fortgeführt werden konnten. Daher wurde in allen Fällen auf

eine Varianzanalyse mit Messwiederholung verzichtet, um möglichst viele Daten in der Analyse verwenden zu können Ausfälle durch fehlende Daten auszuschließen.

9.5.2 Auswertung der Habituationsverlaufs

Die Habituation wird für jeden Probanden aus der Migränegruppe am Tag vor dem Anfallsbeginn, zu Anfallsbeginn und am Tag danach berechnet. In der Kontrollgruppe wird die Habituation am zweiten und dritten Tag der Untersuchung berechnet. So soll untersucht werden, ob sich die Fähigkeit zur Habituation im Verlauf der Untersuchung verändert.

Als Maß für die Habituation wird eine lineare Regression über alle GO-Durchgänge einer Messung berechnet. Der Betrag der negativen Steigung der Regressionsgeraden gilt als Ausmaß des Habituationsverhaltens. Eine positive Steigung wird als Dishabituation angesehen (Kropp et al., 1999a). Die Messungen können auch zu acht Blöcken mit jeweils vier Durchgängen zusammengefasst werden, um dann die Unterschiede im Verlauf der Total-CNV (tCNV), der i- und ICNV sowie der PINV zu berechnen.

Die Habituation wird als lineare Regression mit der Gleichung $y = ax + b$ dargestellt, wobei a den Steigungskoeffizienten und b den y -Achsenabschnitt (Höhe des Nulldurchgangs) darstellt. Die Regressionsgleichungen werden dann in Standardregressionen mit der Gleichung $z = \beta x$ transformiert. Der Nulldurchgang erfolgt dann durch den Ursprung, die Steigung β liegt zwischen $+1$ und -1 und ist identisch mit der Korrelation der Messwerte r (Korrelation nach Pearson, Bortz, 1993). Von einer vorhandenen Habituation wird dann ausgegangen, wenn eine signifikante Korrelation, also eine von Null abweichende negative Steigung vorliegt.

9.5.3 Kontrollvariablen

Weiterhin werden Veränderungen der Schmerzintensität, -häufigkeit und -dauer erhoben. Die Reizempfindlichkeit und die Schmerzqualitäten werden durch Tagebücher protokolliert. Ein möglicher Zusammenhang der subjektiven Daten mit der CNV soll korrelationsstatistisch untersucht werden. In die Studie werden nur Patienten aufgenommen, die keine psychiatrische Komorbidität aufweisen und keine depressive oder Angststörung aufweisen. Da auch die Medikation einen erheblichen Einfluss auf die CNV hat, werden nur Patienten untersucht, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen medikamentenfrei sind.

10 Ergebnisse

10.1 Amplitudenverlauf im Anfall und im Intervall

Die CNV-Amplitude wurde an mehreren Tagen im Migräneintervall und während der Attacke gemessen. Dabei wurden zusätzlich die drei Ableitorte frontal, zentral und parietal jeweils über der Mittellinie getrennt erhoben und die Komponenten der CNV – die totale, frühe und späte Komponente – sowie die postimperative Negativierung unterschieden. Um der komplexen Datenstruktur gerecht zu werden, wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Migränetag, Ableitort und Komponente gerechnet.

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	Anzahl der Freiheitsgrade (df)	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
MIGRAENE	9717,120	6	1619,520	25,305	,000
ORT	8824,002	2	4412,001	68,937	,000
KOMPO	52184,059	3	17394,686	271,791	,000
MIGRAENE x ORT	2640,917	12	220,076	3,439	,000
MIGRAENE x KOMPO	6962,081	18	386,782	6,043	,000
ORT x KOMPO	3443,708	6	573,951	8,968	,000
MIGRAENE x ORT x KOMPO	1978,267	36	54,952	,859	,709

MIGRAENE: Migränetag; ORT: Ableitort; KOMPO: Komponente der CNV; AxB: Interaktion zwischen Faktor A und Faktor B.

Tab. 7: Ergebnisse der dreifaktoriellen Varianzanalyse. Dargestellt sind die Zwischensubjektunterschiede auf den Faktoren und die Interaktionen zwischen den Faktoren für die abhängige Variable „CNV-Amplitude“.

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse im Einzelnen. Auf jedem Faktor gibt es signifikante Differenzen der CNV-Amplituden. Das bedeutet, dass sich die Amplituden an den verschiedenen Untersuchungstagen voneinander hochsignifikant unterscheiden ($F=25,31$; $p<.001$). Gleiches gilt für die einzelnen Ableitorte ($F=68,94$; $p<.001$). Die CNV-Amplituden sind demnach nicht über allen drei untersuchten Hirnregionen gleich ausgeprägt. Auch die CNV-Komponenten unterscheiden sich voneinander ($F=271,79$; $p<.001$). Das spricht dafür, dass es sich tatsächlich um unterschiedlich ausgeprägte Teilstücke der CNV handelt. Paarweise Einzelvergleiche wurden mit dem Scheffé-Test durchgeführt und werden in den nächsten Abschnitten beschrieben.

Eine Interaktion besagt, dass sich zwei oder mehr Faktoren auf unterschiedlichen Faktorstufen nicht gleich verhalten. Es existieren also Wechselwirkungen zwischen den gemessenen Faktoren. Bei der Interaktion MIGRAENE x ORT bedeutet dies, dass die Veränderung der CNV-Amplitude während der Untersuchungstage nicht über allen Ableitorten gleich ist ($F=3,44$; $p<.001$). Auch die Komponenten der CNV verändern sich in Abhängigkeit vom Migränetag unterschiedlich (MIGRAENE x KOMPO; $F=6,04$; $p<.001$). Die dritte – ebenfalls signifikante – Interaktion (ORT x KOMPO; $F=8,97$; $p<.001$) besagt, dass die Komponenten der CNV über den verschiedenen Ableitorten unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Dies kann als Hinweis darauf gesehen werden, dass die einzelnen CNV-Komponenten in verschiedenen Hirnbereichen generiert werden und unterschiedliche Funktionen widerspiegeln.

Die Interaktion zweiter Ordnung (MIGRAENE x ORT x KOMPO; $F=0,86$; $p>.05$) wird nicht signifikant, was darauf deutet, dass höher geordnete Wechselwirkungen zwischen den gemessenen Faktoren nicht existieren.

Auf den folgenden Seiten werden die Ergebnisse zum Amplitudenverlauf im Migräneintervall und während der Attacke detailliert tabellarisch und grafisch dargestellt. Die Darstellung und Auswertung erfolgt getrennt für die drei Ableitorte Fz, Cz und Pz, sowie der frühen und späten Komponente, der totalen CNV und der PINV.

Mittlere Amplituden der frühen Komponente der CNV über den drei Ableitorten differenziert nach Migränetag.

Migränetag	Fz		Cz		Pz	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
-3	-4,82	5,72	-3,90	5,10	-1,14	5,91
-2	-6,96	7,65	-6,19	6,60	-2,89	5,72
-1	-8,72	7,95	-5,47	7,21	-2,83	7,77
0 ***	-14,39	7,47	-12,91	7,82	-5,50	8,29
1	-10,62	5,92	-9,01	5,63	-4,03	5,86
2	-8,60	8,79	-7,81	7,22	-3,48	6,90
3	-7,57	8,82	-3,82	8,05	-,41	7,27
Gesamt	-9,40	8,06	-7,58	7,56	-3,29	7,19

***) $p < .001$

Tab. 8: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der iCNV zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Der Anfallsbeginn unterscheidet sich in der Amplitude von Fz und Cz signifikant von den anderen Messzeitpunkten.

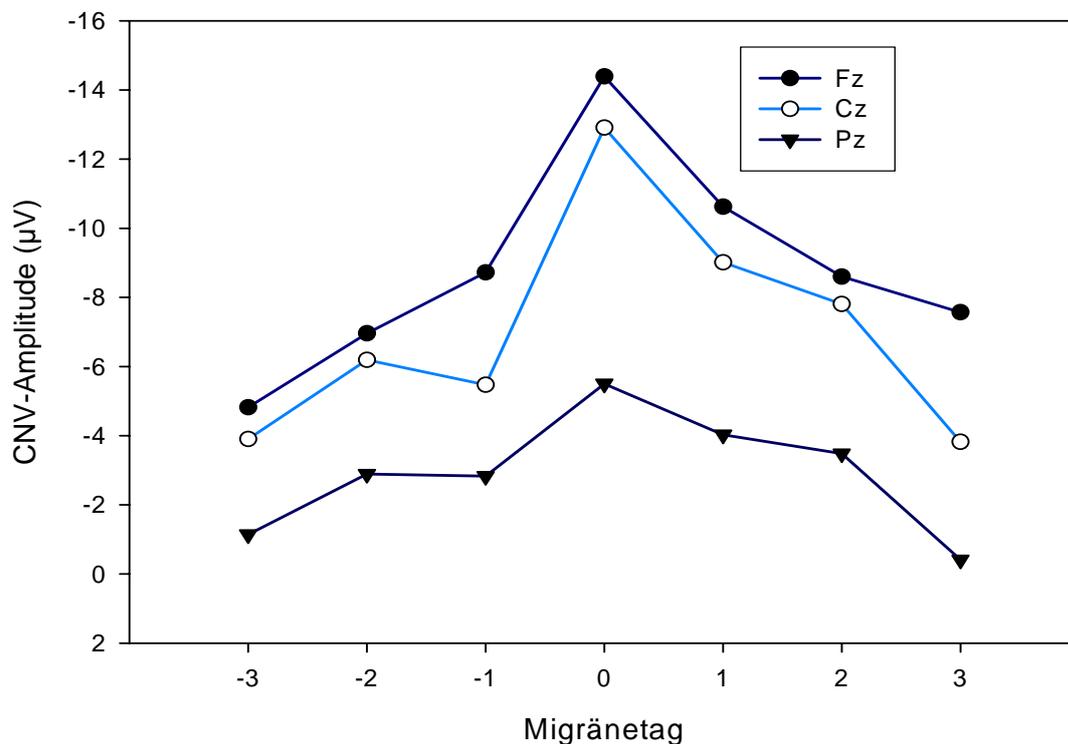


Abb. 7: Amplitudenverlauf der iCNV. „Die Spitze des Eisbergs“: der Tag des Anfallsbeginns unterscheidet sich signifikant von allen anderen Tagen ($p < .001$). Im Intervall existieren keine bedeutsamen Differenzen.

Mittlere Amplituden der späten Komponente der CNV über den drei Ableitorten differenziert nach Migränetag.

Migränetag	Fz		Cz		Pz	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
-3	-3,54	8,50	-5,92	7,79	-4,21	6,58
-2	-4,33	9,04	-5,96	10,33	-4,66	9,33
-1	-5,29	9,41	-5,83	8,83	-5,06	9,52
0 ***	-7,49	9,66	-10,83	9,99	-7,85	8,87
1	-3,75	8,59	-5,62	9,36	-5,02	10,87
2	-5,99	9,83	-8,07	8,05	-7,46	8,85
3	-8,38	10,12	-8,36	9,91	-1,01	10,54
Gesamt	-5,52	9,39	-7,30	9,39	-5,54	9,41

***) $p < .001$

Tab. 9: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der ICNV zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Der Anfallsbeginn unterscheidet sich in der Amplitude signifikant von den anderen Messzeitpunkten

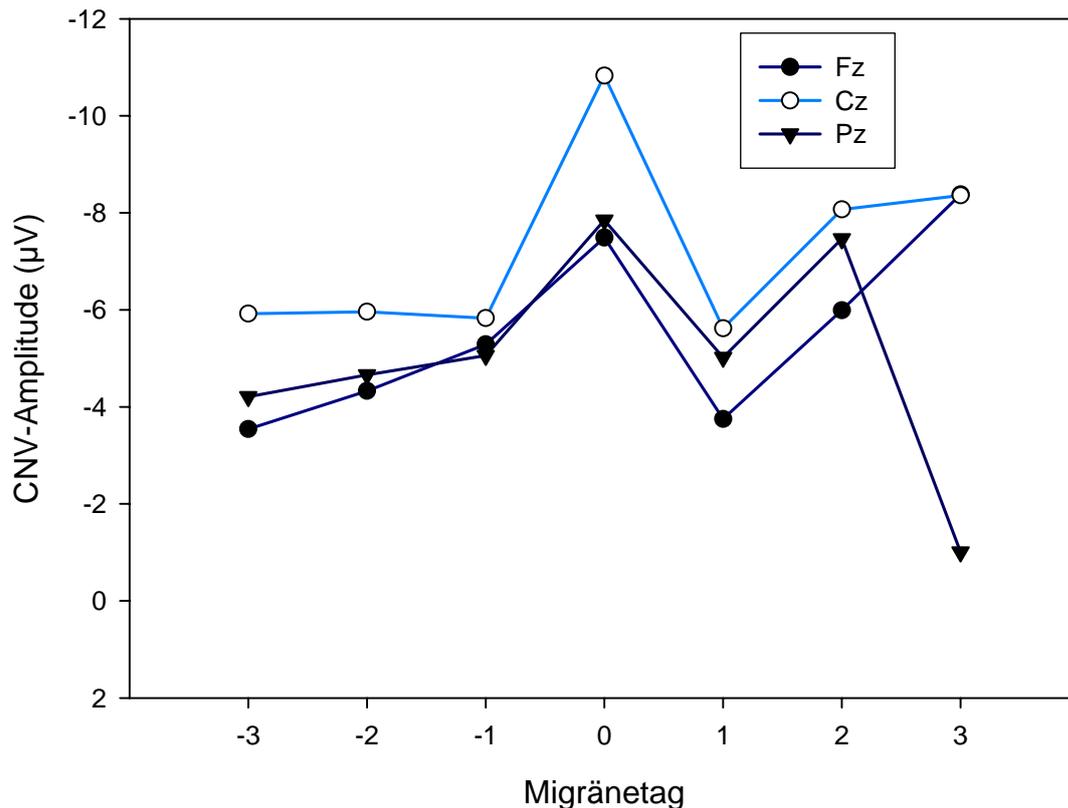


Abb. 8: Amplitudenverlauf der ICNV. Der Tag des Anfallsbeginns unterscheidet sich auch hier signifikant von allen anderen Tagen ($p < .05$). Im Intervall existieren keine bedeutsamen Differenzen.

Mittlere Amplituden der totalen CNV über den drei Ableitorten differenziert nach Migränetag.

Migränetag	Fz		Cz		Pz	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
-3	-3,68	5,04	-4,12	4,24	-2,41	4,38
-2	-4,37	5,40	-4,81	5,29	-3,34	5,29
-1	-5,15	5,99	-4,26	5,35	-3,39	5,55
0 ***	-8,15	5,93	-9,28	6,57	-5,31	6,63
1	-4,91	5,90	-5,66	5,89	-3,80	7,20
2	-5,83	5,50	-6,32	4,55	-4,66	4,74
3	-6,45	6,24	-5,16	5,78	-1,59	6,46
Gesamt	-5,64	5,89	-5,85	5,79	-3,78	5,92

***) $p < .001$

Tab. 10: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der tCNV zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Der Anfallsbeginn unterscheidet sich hinsichtlich der Amplitude signifikant von den anderen Messzeitpunkten.

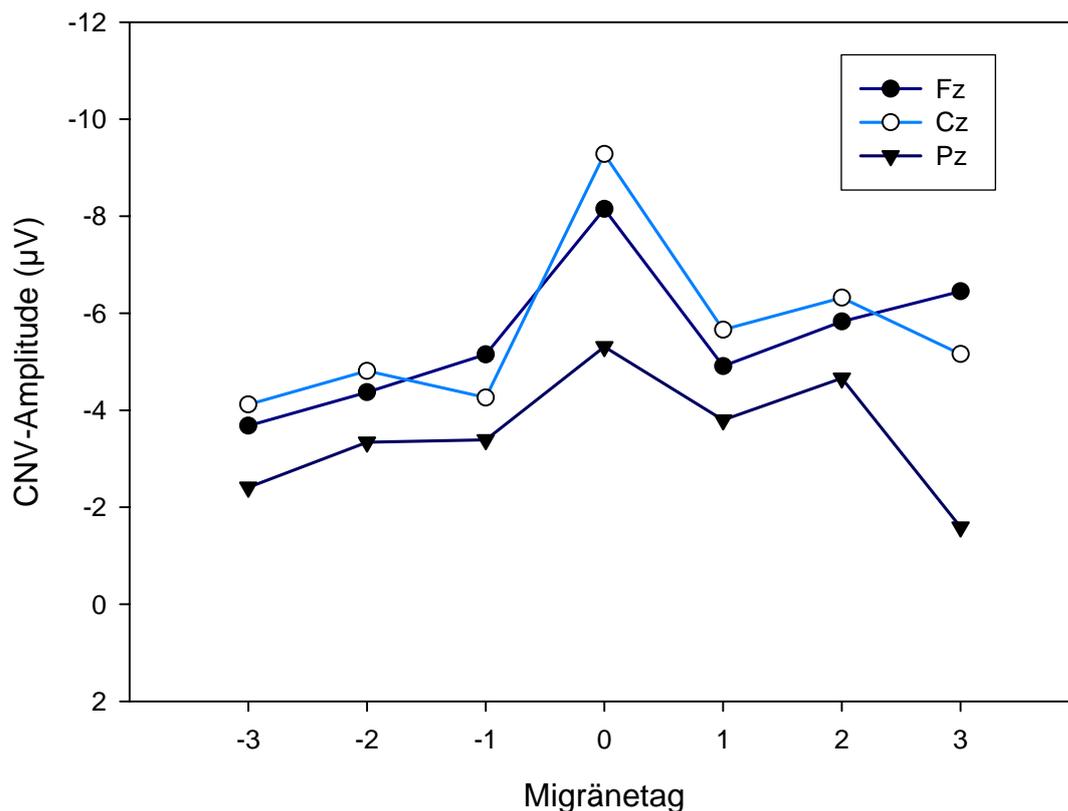


Abb. 9: Amplitudenverlauf der tCNV. Der Tag des Anfallsbeginns unterscheidet sich signifikant von allen anderen Tagen. Im Intervall existieren keine bedeutsamen Differenzen.

Mittlere Amplituden der späten Komponente der CNV über den drei Ableitorten differenziert nach Migränetag.

Migränetag	Fz		Cz		Pz	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
-3	3,92	8,14	2,67	7,62	3,14	7,41
-2	-0,78	7,34	-0,12	7,15	1,67	7,60
-1	1,18	8,86	2,68	8,76	3,86	8,64
0	0,26	9,11	2,44	16,76	3,16	8,11
1	1,61	8,68	2,40	8,74	5,31	9,46
2	0,65	7,56	3,00	6,77	3,36	8,19
3	-4,46	10,08	-4,63	8,99	5,14	12,11
Gesamt	0,63	8,69	1,80	10,54	3,57	8,63

***) $p < .001$

Tab. 11: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der ICNV zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Der Anfallsbeginn unterscheidet sich in der Amplitude signifikant von den anderen Messzeitpunkten

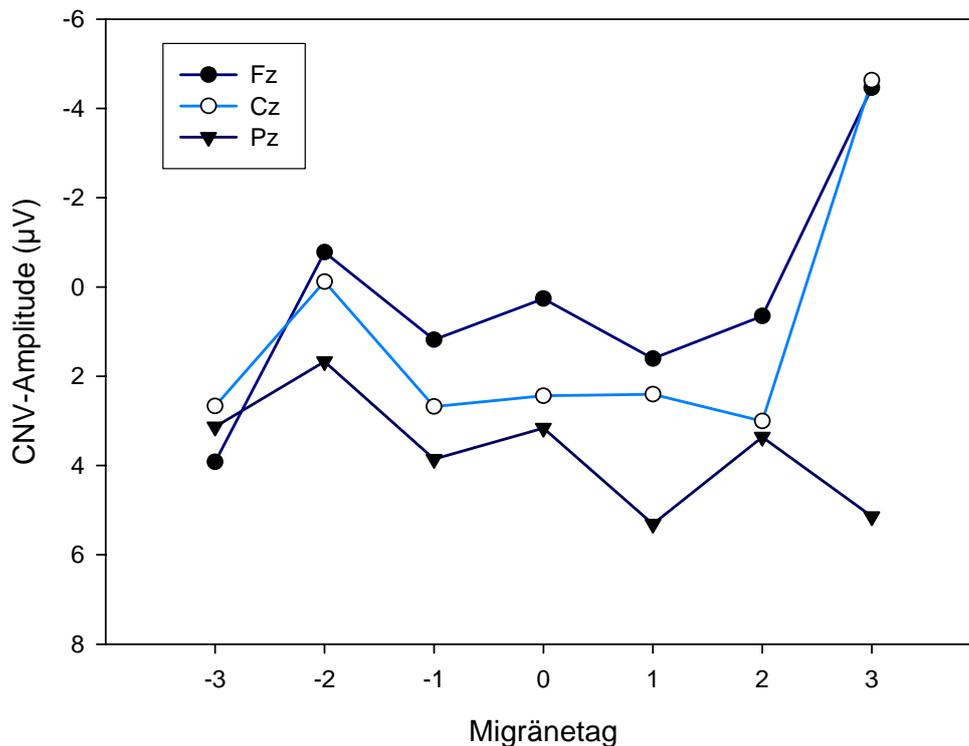


Abb. 10: Amplitudenverlauf der PINV. Der Tag des Anfallsbeginns unterscheidet sich nicht von den anderen Tagen ($p < .05$). Im Intervall existieren keine bedeutsamen Differenzen. Die Veränderungen am Tag 3 können als Artefakte bewertet werden.

Es ist zu erkennen, dass am Tag des Migräneanfalls kurz bevor die Kopfschmerzen beginnen, die CNV-Amplitude deutlich zunimmt. Dieser Effekt ist grafisch überall zu beobachten und zeigt deutlich die Migräneattacke als „Spitze des Eisbergs“. Bezogen auf die Komponenten der CNV wird er signifikant in der totalen CNV und der frühen Komponente. Auch für die späte Komponente ist dieser Effekt sichtbar, aber weniger stark ausgeprägt. Der signifikante Unterschied in der totalen CNV ist daher vor allem auf die Veränderungen in der frühen Komponente zurückzuführen.

Bei Betrachtung der Ableitorte ist der Effekt über dem zentralen Cortex am größten, ebenfalls stark ausgeprägt über dem frontalen Cortex und weniger stark okzipital. Die absoluten Amplituden sind dagegen über dem frontalen Cortex am höchsten und nehmen über zentral nach parietal hin ab.

10.2 Habituation im Anfall und im Migräneintervall

Auf den folgenden Seiten werden die Ergebnisse zur Habituation während der Migräneattacke und im Intervall dargestellt. Zur Ermittlung des Habituationsverlaufs wurden jede CNV-Untersuchung mit 32 GO-Ableitungen in acht Blöcke mit jeweils vier Messungen gruppiert. Die Tabellen und Abbildungen zeigen die mittleren CNV-Amplituden für jeden Block der Untersuchung. Es werden getrennte Tabellen und Abbildungen für die iCNV, tCNV und zusätzlich der PINV jeweils über Fz und Cz dargestellt. Da die Veränderungen der Amplituden über Pz weniger stark ausgeprägt sind, wird aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet.

In den Abbildungen ist zusätzlich zu den gemittelten Amplituden eine Regressionsgerade eingezeichnet, welche die Abschwächung der Orientierungsreaktion – also die Habituation – verdeutlicht. Eine signifikante Abnahme wird als Habituation gewertet. Eine signifikante Zunahme der Amplituden wird dagegen als Dishabituation im Sinne einer Sensitivierung gewertet. Hierbei nimmt die Reizempfindlichkeit im Untersuchungsverlauf noch zu. Ergibt sich keine signifikante Änderung, d.h. verläuft die Regressionsgerade parallel zur Ordinate, liegt weder eine Habituation noch eine Sensitivierung vor.

Habituation der frühen Komponente der CNV über Cz am Anfallstag und am Tag danach.

Block	ein Tag vor Anfallsbeginn		Anfallsbeginn		ein Tag nach Anfallsbeginn	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-9,05	6,27	-15,72	10,24	-11,74	4,70
2	-8,16	7,61	-12,08	8,91	-12,79	4,81
3	-3,54	8,44	-15,03	7,87	-7,83	3,87
4	-5,61	6,03	-10,82	8,55	-8,05	6,60
5	-3,09	8,07	-12,50	5,60	-9,13	5,65
6	-6,28	6,28	-12,22	5,03	-9,36	4,18
7	-2,69	7,94	-13,31	9,44	-6,38	7,35
8	-5,33	5,49	-11,61	6,46	-6,84	6,08
Regressionskoeffizient (β)	0,18	n.s.	0,10	n.s.	0,30	p<.01

Tab. 12: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der iCNV im Verlauf der Untersuchung. Die 32 GO-Durchgänge wurden zu acht Blöcken mit je vier Einzelmessungen zusammengefasst. Zu Anfallsbeginn gibt es keine signifikante Änderung, einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p<.01$).

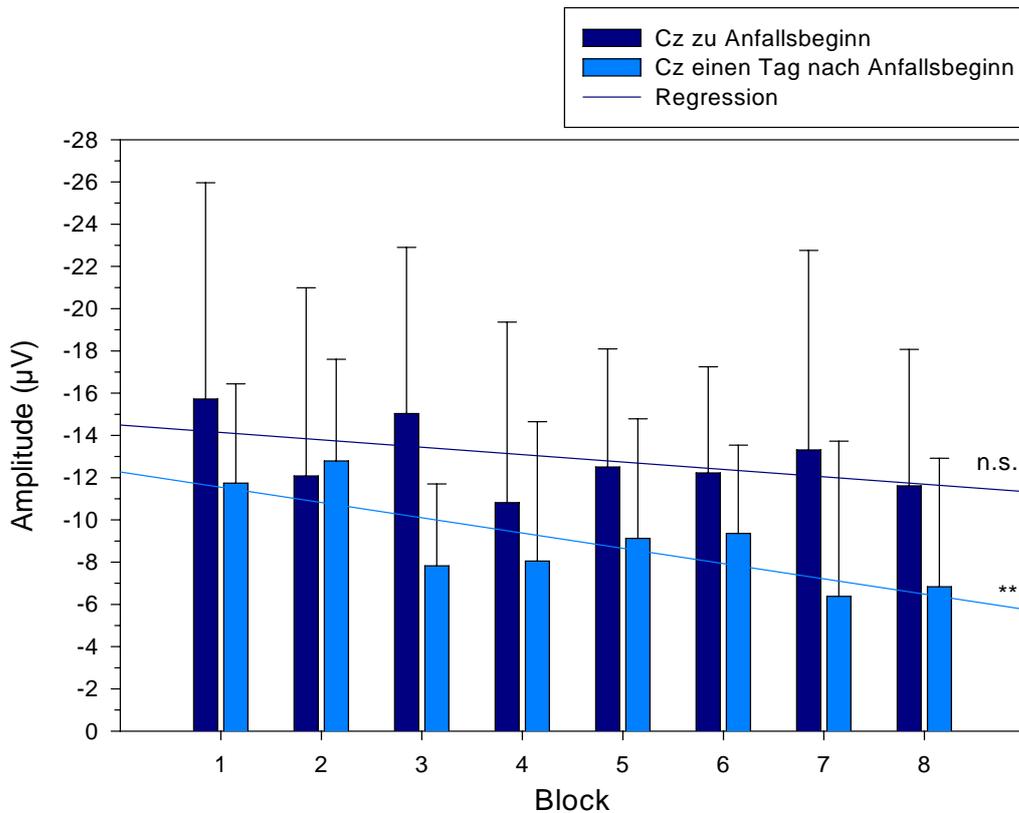


Abb. 11: Habituation der iCNV über Cz. Trotz eines tendenziellen Abfalls entsteht hier kein bedeutsames Gefälle am Tag des Anfallsbeginns. Einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p<.01$).

Habituation der späten Komponente der CNV über Cz am Anfallstag und am Tag danach.

Block	ein Tag vor Anfallsbeginn		Anfallsbeginn		ein Tag nach Anfallsbeginn	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-7,03	9,30	-10,87	10,01	-3,79	7,98
2	-7,49	9,00	-10,65	7,76	-10,85	9,51
3	-5,22	9,44	-11,45	9,92	-4,61	7,41
4	-6,07	7,18	-7,38	8,34	-6,06	10,53
5	-3,49	10,98	-9,67	8,42	-5,95	11,36
6	-7,32	7,077	-13,08	10,0	-5,17	12,16
7	-4,90	7,63	-12,22	8,94	-3,95	8,41
8	-5,10	10,66	-11,34	16,05	-4,59	8,92
Regressions- koeffizient (β)	0,07	n.s.	-0,05	n.s.	0,08	n.s.

Tab. 13: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der ICNV im Verlauf der Untersuchung. Die 32 GO-Durchgänge wurden zu acht Blöcken mit je vier Einzelmessungen zusammengefasst. Zu Anfallsbeginn gibt es keine signifikante Änderung, einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p < .01$).

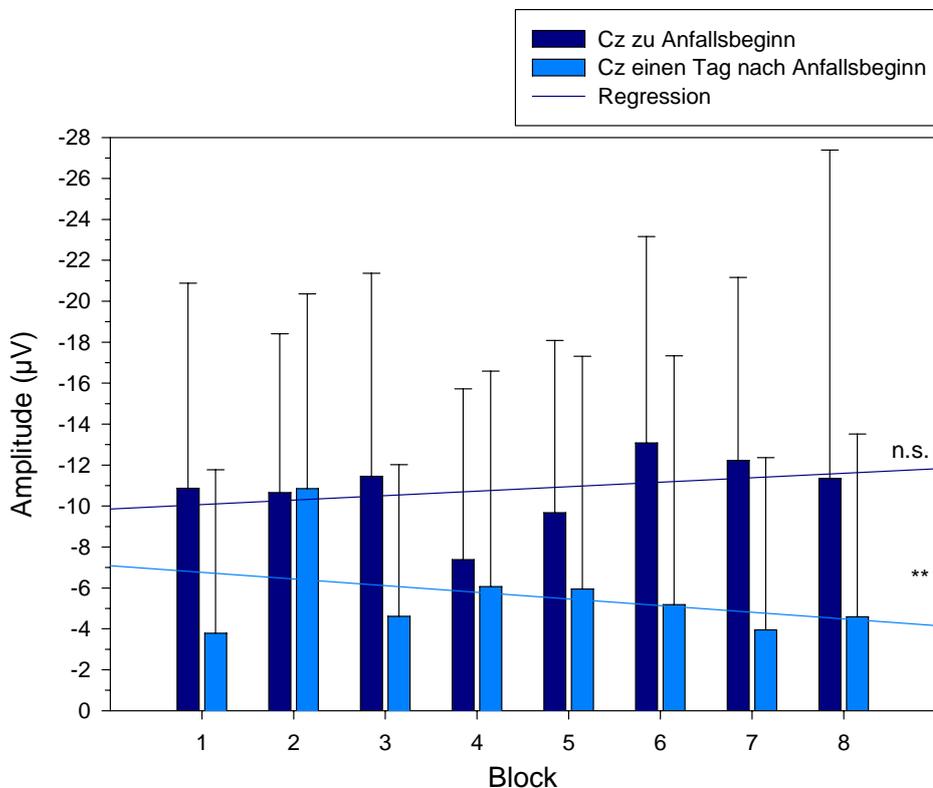


Abb. 12: Habituation der ICNV über Cz. Trotz eines tendenziellen Abfalls entsteht hier kein bedeutsames Gefälle am Tag des Anfallsbeginns. Einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p < .01$).

Habituation der totalen CNV über Cz am Anfallstag und am Tag danach.

Block	ein Tag vor Anfallsbeginn		Anfallsbeginn		ein Tag nach Anfallsbeginn	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-6,59	4,83	-11,03	7,67	-7,53	4,68
2	-5,25	5,71	-10,36	4,51	-10,65	6,78
3	-2,78	3,98	-10,33	6,09	-4,90	4,16
4	-4,86	5,12	-7,43	6,81	-6,71	5,87
5	-2,07	6,18	-7,93	5,92	-5,50	6,50
6	-5,21	4,20	-10,38	5,58	-4,53	7,58
7	-2,03	6,07	-9,26	7,33	-1,96	4,64
8	-5,30	5,63	-7,49	8,60	-3,54	3,80
Regressionskoeffizient (β)	,011	n.s.	0,12	n.s.	0,34	p<.01

Tab. 14: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der tCNV im Verlauf der Untersuchung. Die 32 GO-Durchgänge wurden zu acht Blöcken mit je vier Einzelmessungen zusammengefasst. Zu Anfallsbeginn gibt es keine signifikante Änderung, einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p<.01$).

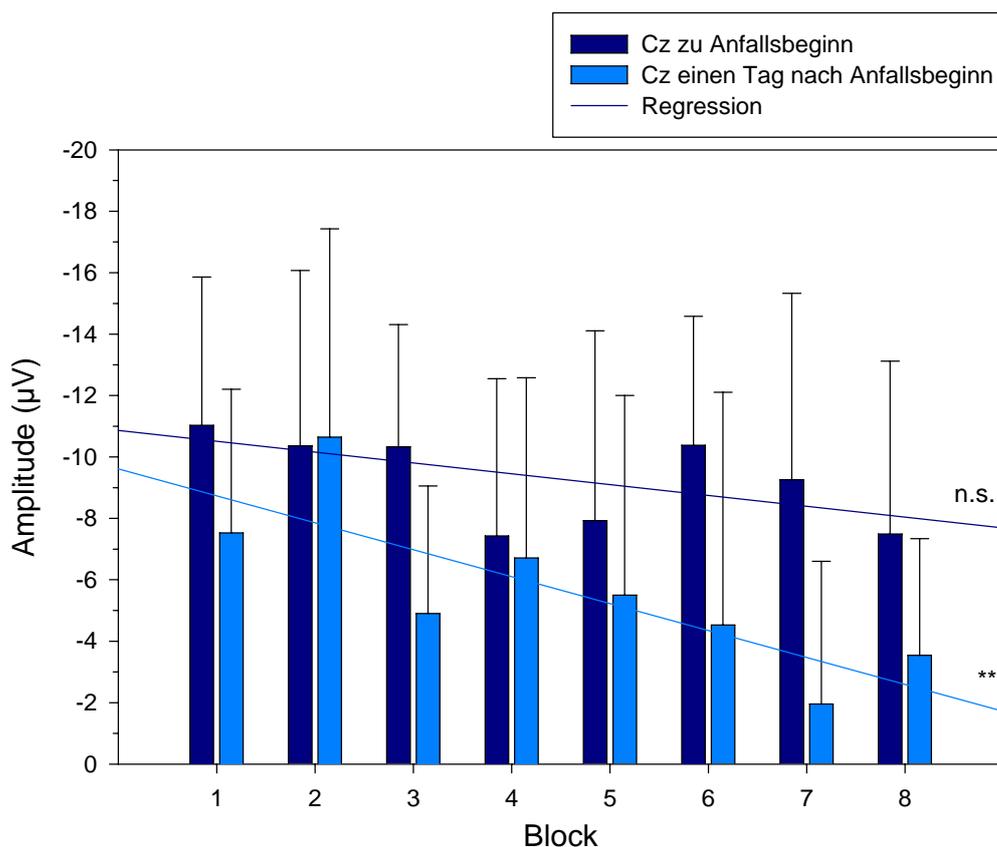


Abb. 13: Habituation der tCNV über Cz. Trotz eines tendenziellen Abfalls entsteht hier kein bedeutsames Gefälle am Tag des Anfallsbeginns. Einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p<.01$).

Habituation der PINV über Cz am Anfallstag und am Tag danach.

Block	ein Tag vor Anfallsbeginn		Anfallsbeginn		ein Tag nach Anfallsbeginn	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	0,32	7,86	-1,20	8,39	-1,78	8,57
2	-1,55	9,53	3,98	6,78	-1,38	9,16
3	5,31	5,92	0,89	8,33	2,86	9,32
4	1,32	5,95	16,84	37,27	4,25	7,78
5	6,60	8,74	2,53	12,01	4,50	9,38
6	2,74	10,03	-3,15	11,80	4,70	8,92
7	3,17	12,09	-0,83	8,40	2,19	9,61
8	3,54	7,53	0,46	14,23	3,89	8,32
Regressionskoeffizient (β)	0,14	n.s.	0,06	n.s.	0,20	n.s.

Tab. 15: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der PINV im Verlauf der Untersuchung. Die 32 GO-Durchgänge wurden zu acht Blöcken mit je vier Einzelmessungen zusammengefasst. Zu Anfallsbeginn und am Tag danach gibt es keine signifikante Änderung der Amplituden über die acht Blöcke.

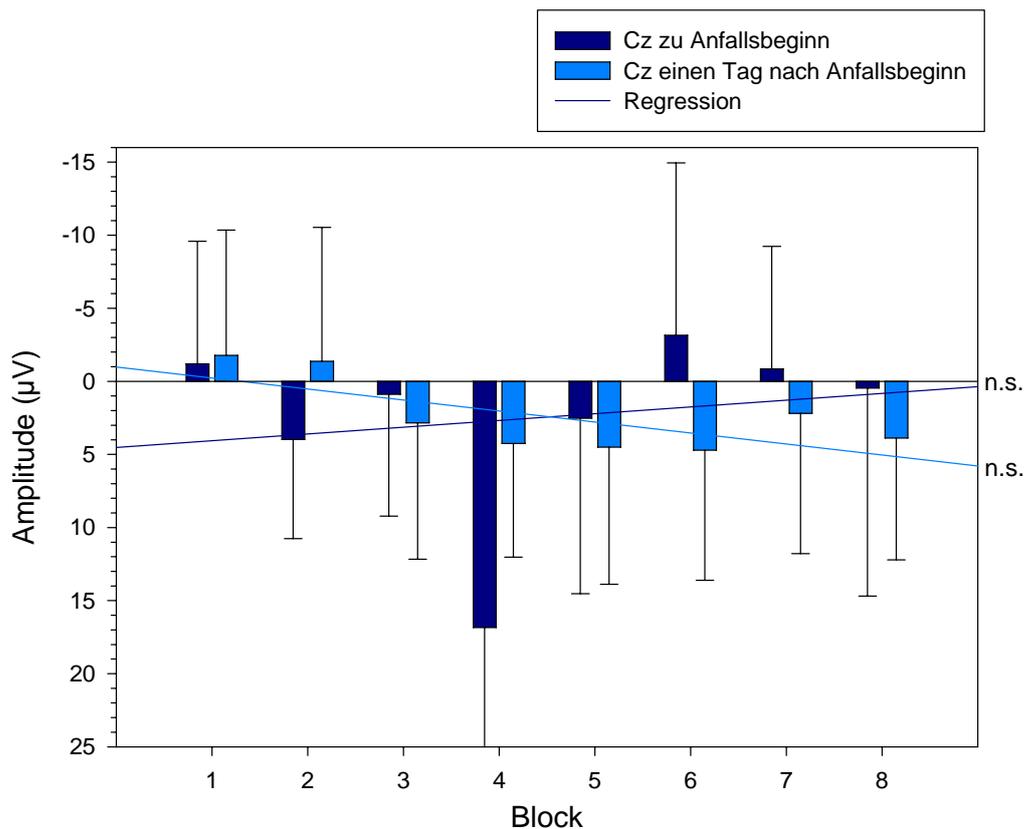


Abb. 14: Habituation der PINV über Cz. Die PINV hat kein Gefälle am Tag des Anfallsbeginns, sonder n sogar eine leicht steigende Tendenz. Auch am Tag nach dem Anfallsbeginn gibt es trotz eines tendenziellen Abfalls keine signifikante Habituation.

Habituation der frühen Komponente der CNV über Fz am Anfallstag und am Tag danach.

Block	ein Tag vor Anfallsbeginn		Anfallsbeginn		ein Tag nach Anfallsbeginn	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-10,06	5,90	-16,47	10,68	-12,14	4,71
2	-12,57	8,26	-13,15	6,53	-14,16	6,72
3	-7,11	9,10	-14,62	6,94	-9,19	4,11
4	-9,47	9,25	-13,03	9,04	-11,43	4,59
5	-6,15	8,55	-13,92	3,97	-9,79	7,84
6	-9,46	8,35	-14,40	5,40	-10,27	5,83
7	-8,24	7,12	-14,73	9,87	-8,29	6,75
8	-6,67	6,43	-14,83	6,64	-9,73	6,42
Regressionskoeffizient (β)	0,14	n.s.	0,01	n.s.	0,21	$p < .1$

Tab. 16: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der iCNV im Verlauf der Untersuchung. Die 32 GO-Durchgänge wurden zu acht Blöcken mit je vier Einzelmessungen zusammengefasst. Zu Anfallsbeginn gibt es keine Änderung, einen Tag später findet man jedoch eine tendenzielle Habituation ($p < .01$).

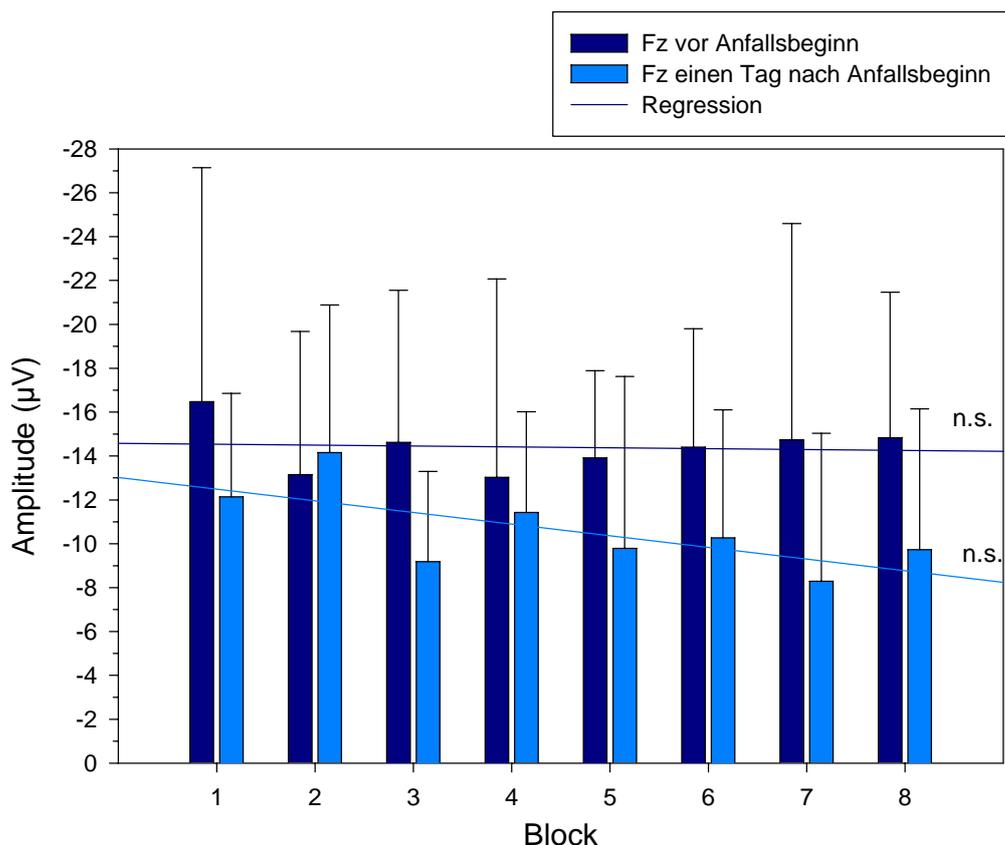


Abb. 15: Habituation der iCNV über Fz. Trotz eines tendenziellen Abfalls entsteht hier kein Gefälle am Tag des Anfallsbeginns. Einen Tag später findet man jedoch eine tendenzielle Habituation ($p < .1$).

Habituation der späten Komponente der CNV über Fz am Anfallstag und am Tag danach.

Block	ein Tag vor Anfallsbeginn		Anfallsbeginn		ein Tag nach Anfallsbeginn	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-5,32	6,70	-8,65	9,78	-3,46	6,77
2	-7,25	8,17	-5,82	6,56	-9,01	5,35
3	-6,45	10,13	-6,58	9,55	-3,49	4,52
4	-5,68	7,18	-6,45	7,87	-5,45	12,35
5	-1,71	14,74	-6,40	9,65	-3,25	10,47
6	-8,13	8,88	-8,34	9,26	-0,79	11,99
7	-4,19	6,50	-10,43	10,38	-2,84	6,82
8	-3,63	10,91	-7,24	14,48	-1,69	8,04
Regressionskoeffizient (β)	0,08	n.s.	-0,05	n.s.	0,17	n.s.

Tab. 17: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der ICNV im Verlauf der Untersuchung. Die 32 GO-Durchgänge wurden zu acht Blöcken mit je vier Einzelmessungen zusammengefasst. Zu Anfallsbeginn gibt es keine signifikante Änderung, einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p < .01$).

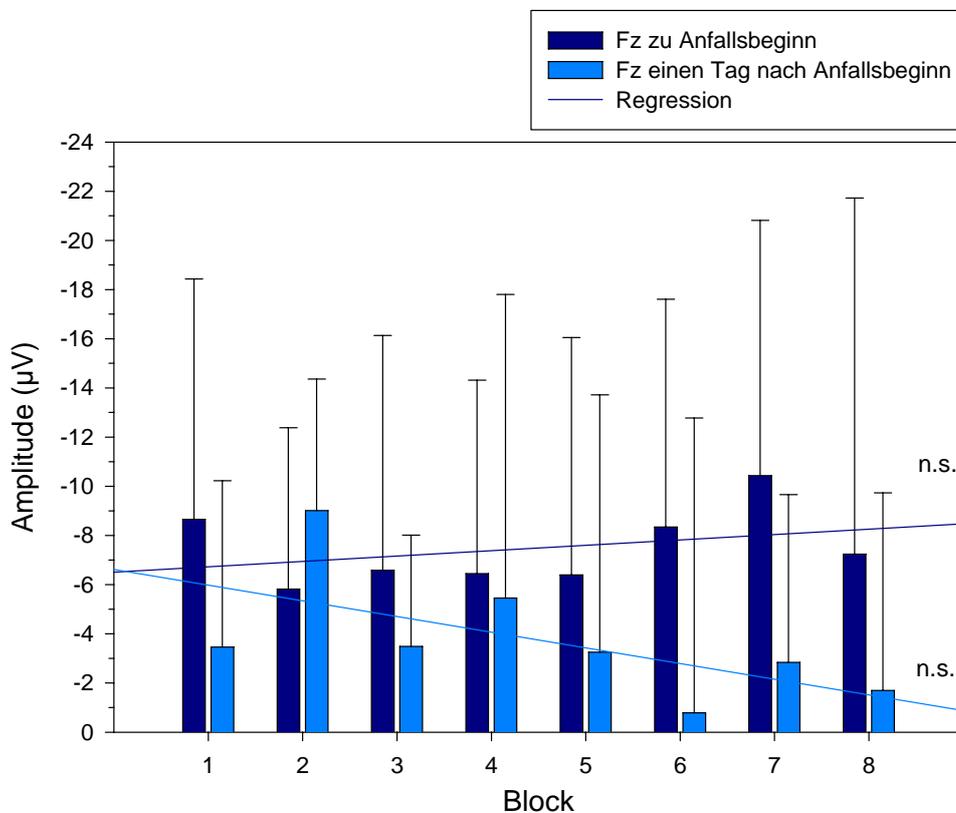


Abb. 16: Habituation der ICNV über Fz. Trotz eines tendenziellen Abfalls entsteht hier kein bedeutsames Gefälle am Tag des Anfallsbeginns. Einen Tag später findet man einen tendenziellen Abfall, der aber nicht signifikant wird.

Habituation der totalen CNV über Fz am Anfallstag und am Tag danach.

Block	ein Tag vor Anfallsbeginn		Anfallsbeginn		ein Tag nach Anfallsbeginn	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-6,00	4,06	-10,13	7,76	-7,14	3,40
2	-7,08	6,85	-7,82	3,00	-10,23	5,26
3	-4,09	5,34	-8,42	5,06	-4,95	2,70
4	-6,34	5,63	-7,37	5,63	-6,64	5,62
5	-2,94	7,84	-6,54	6,17	-4,45	5,75
6	-6,18	6,18	-8,73	5,50	-1,77	9,13
7	-3,85	5,96	-8,81	7,16	-1,20	4,42
8	-4,69	5,59	-7,40	6,89	-2,94	5,15
Regressionskoeffizient (β)	0,10	n.s.	0,07	n.s.	0,40	p<.01

Tab. 18: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der tCNV im Verlauf der Untersuchung. Die 32 GO-Durchgänge wurden zu acht Blöcken mit je vier Einzelmessungen zusammengefasst. Zu Anfallsbeginn gibt es keine signifikante Änderung, einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p<.01$).

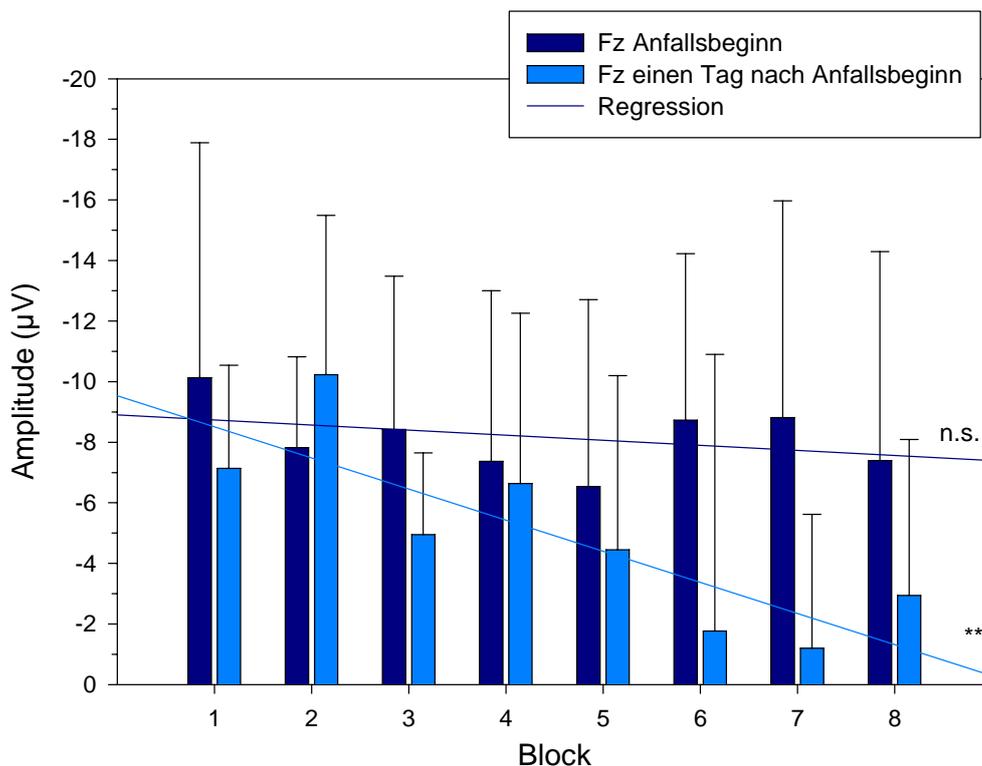


Abb. 17: Habituation der tCNV über Fz. Trotz eines tendenziellen Abfalls entsteht hier kein bedeutsames Gefälle am Tag des Anfallsbeginns. Einen Tag später findet man jedoch eine deutliche Habituation ($p<.01$).

Habituation der PINV über Fz am Anfallstag und am Tag danach.

Block	ein Tag vor Anfallsbeginn		Anfallsbeginn		ein Tag nach Anfallsbeginn	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	0,32	7,85	-1,82	9,66	-2,9	6,16
2	-1,56	9,53	1,68	6,63	-1,51	5,85
3	5,31	5,92	1,38	8,44	1,34	7,70
4	1,32	5,95	3,33	6,81	2,78	9,61
5	6,60	8,74	3,13	9,68	3,545	8,54
6	2,74	10,03	-2,59	8,41	5,31	10,93
7	3,17	12,07	-2,95	10,75	2,23	10,06
8	3,54	7,53	-0,083	11,56	2,09	10,18
Regressionskoeffizient (β)	0,20	$p < .05$	0,07	n.s.	0,21	$p < .1$

Tab. 19: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der PINV im Verlauf der Untersuchung. Die 32 GO-Durchgänge wurden zu acht Blöcken mit je vier Einzelmessungen zusammengefasst. Zu Anfallsbeginn und am Tag danach gibt es keine signifikante Änderung der Amplituden über die acht Blöcke. Vor dem Anfall ist jedoch eine signifikante Habituation der PINV zu sehen ($p < .05$), nach dem Anfall ein tendenzieller Abfall.

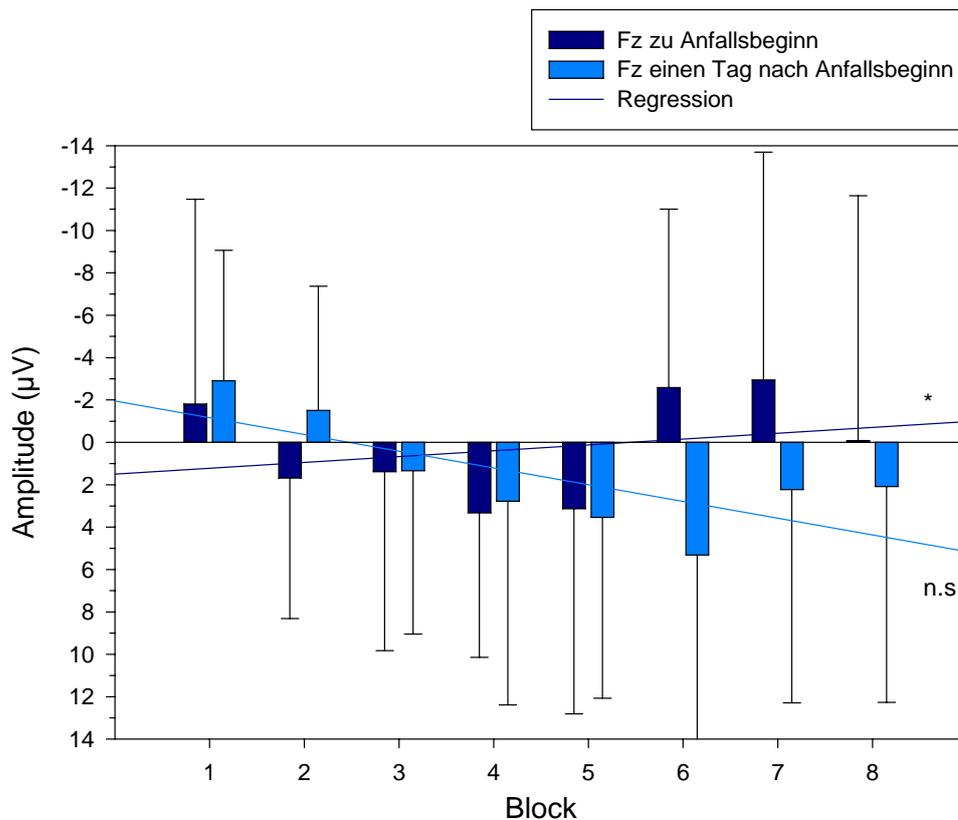


Abb. 18: Habituation der PINV über Fz. Die PINV hat kein Gefälle am Tag des Anfallsbeginns, sondern sogar eine leicht steigende Tendenz. Auch am Tag nach dem Anfallsbeginn gibt es trotz eines tendenziellen Abfalls keine signifikante Habituation.

Die Ergebnisse zur Habituation zeigen eine signifikante Regression der iCNV ($\beta = 0,3$; $p < .01$) und der tCNV ($\beta = 0,34$; $p < .01$) am Tag nach dem Anfallsbeginn. Zu Anfallsbeginn, dem Tag mit den höchsten mittleren Amplituden, wird die Regression nicht signifikant. Zu Beginn der Migräneattacke liegt demnach eine verminderte Fähigkeit zur Habituation auf einen mehrfach präsentierten Reiz vor. Die verminderte Habituation wird ebenfalls durch die im Mittel höheren Amplituden der CNV sichtbar. Während die maximale Amplitude zu Anfallsbeginn nicht höher ist als im Intervall, so ergibt sich dennoch ein höherer Mittelwert aufgrund der fehlenden Amplitudenabnahme während des Versuchsdurchgangs.

Auch vor dem Anfall ist die Habituation der iCNV und tCNV verzögert, wie aus den Tabellen ersichtlich wird. Zum Anfall verschlechtern sich diese Werte noch weiter. Am Tag darauf hat sich die Habituation wieder normalisiert.

Sowohl für die ICNV als auch für die PINV konnte zu keinem Zeitpunkt eine Habituation, d.h. eine signifikante Regression beobachtet werden. Die Tatsache, dass die PINV bei der Ableitung über Fz am Tag vor dem Anfall signifikant habituiert, kann als zufällig auftretende Signifikanz gewertet werden.

10.3 Ergebnisse der Kontrollgruppe

Im folgenden werden die Ergebnisse der Kontrollgruppe im Vergleich zur Experimentalgruppe dargestellt. Hierbei werden vor allem die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Gruppen hervorgehoben.

10.3.1 Amplitudenverlauf in der Kontrollgruppe

Um einen direkten Vergleich zwischen Experimental- und Kontrollgruppe zu ermöglichen, wurde für die Migränegruppe nochmals die mittleren Amplituden pro Untersu-

chungstag unabhängig vom Beginn des Migräneanfalls berechnet und hier dargestellt. Die Tabellen und Abbildungen die Ergebnisse getrennt für die frühe und späte Komponente sowie die totale CNV. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird hier exemplarisch nur die Ableitung über Cz dargestellt. Die Ergebnisse gelten genauso für Fz und in geringerem Maße auch für Pz.

Mittlere Amplituden der totalen CNV über dem Vertex (Cz)
differenziert nach Versuchstag.

Versuchstag	Experimentalgruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-3,84	5,50	-2,18	17,60
2	-6,60 ***	5,80	-4,57 n.s	12,63
3	-6,73	6,24	-6,00	7,29
4	-5,35	4,60	-5,05	11,35
Gesamt *	-5,27	5,72	-4,53	12,59

Tab. 20: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der tCNV zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Zwischen den Untersuchungszeitpunkten gibt es signifikante Unterschiede in der Gruppe der Migränepatienten (ANOVA; $F=6,484$; $p<.001$). In der Kontrollgruppe gibt es dagegen keine signifikanten Unterschiede (ANOVA; $F=1,83$; n.s.). Die mittlere Amplitude über alle Messzeitpunkte unterscheidet sich signifikant zwischen Experimental- und Kontrollgruppe ($F=4,33$; $p<.05$).

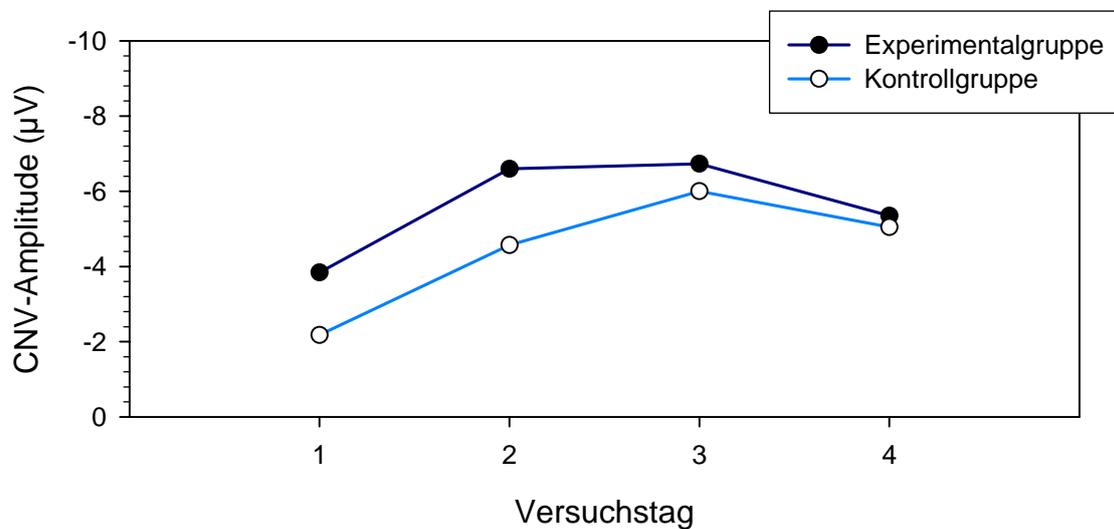


Abb. 19: Amplitudenverlauf der tCNV für Experimental- und Kontrollgruppe über vier Versuchsdurchgänge. Die Amplituden der Experimentalgruppe ist durchgehend geringfügig höher als die der Experimentalgruppe.

Mittlere Amplituden der frühen Komponente der CNV über dem Vertex (Cz) differenziert nach Versuchstag.

Versuchstag	Experimentalgruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-5,04	7,11	-5,09	14,19
2	-8,94	6,79	-7,28	12,01
3	-9,15	7,03	-8,58	7,48
4	-6,08	5,98	-7,74	13,48
Gesamt	-6,88	7,07	-7,24	12,02

Tab. 21: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der iCNV zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Zwischen den Untersuchungszeitpunkten gibt es signifikante Unterschiede in der Gruppe der Migränepatienten (ANOVA; $F=9,07$; $p<.001$). In der Kontrollgruppe gibt es dagegen keine signifikanten Unterschiede (ANOVA; $F=1,68$; n.s.). Die mittlere Amplitude über alle Messzeitpunkte unterscheidet sich für die iCNV nicht zwischen Experimental- und Kontrollgruppe ($F=0,27$; n.s.).

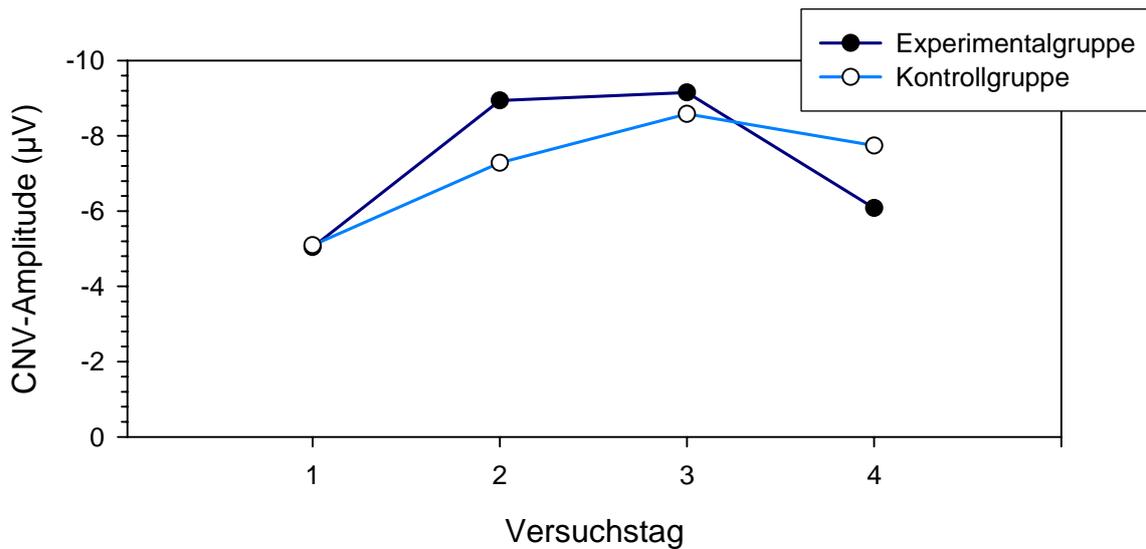


Abb. 20: Amplitudenverlauf der iCNV für Experimental- und Kontrollgruppe über vier Versuchsdurchgänge. Hier sind keine signifikanten Differenzen zwischen Experimental- und Kontrollgruppe erkennbar.

Mittlere Amplituden der späten Komponente der CNV über dem Vertex (Cz) differenziert nach Versuchstag.

Versuchstag	Experimentalgruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	-3,68	8,64	-3,00	26,48
2	-7,43 ***	9,59	-2,55 n.s	21,17
3	-8,14	9,63	-7,52	11,78
4	-6,83	7,10	-4,66	17,28
Gesamt **	-5,94	8,99	-4,51	19,65

Tab. 22: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der I-CNV zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Zwischen den Untersuchungszeitpunkten gibt es signifikante Unterschiede in der Gruppe der Migränepatienten (ANOVA; $F=6,484$; $p<.001$). In der Kontrollgruppe gibt es dagegen keine signifikanten Unterschiede (ANOVA; $F=1,52$; n.s.) Die mittlere Amplitude über alle Messzeitpunkte unterscheidet sich signifikant zwischen Experimental- und Kontrollgruppe ($F=7,76$; $p<.01$).

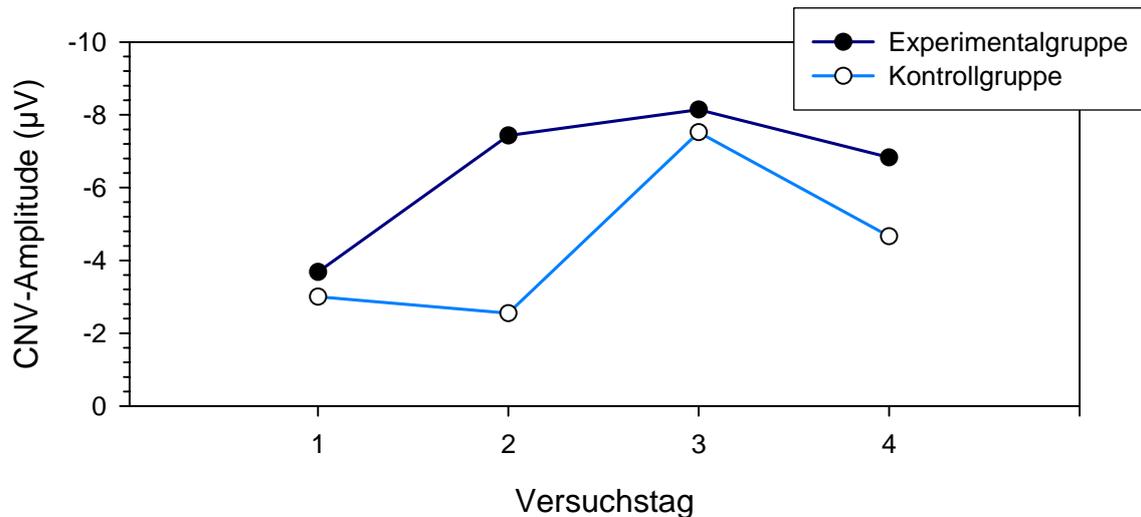


Abb. 21: Amplitudenverlauf der ICNV für Experimental- und Kontrollgruppe über vier Versuchsdurchgänge. Die Amplitude der Experimentalgruppe ist durchgehend höher als die der Experimentalgruppe.

Mittlere Amplituden der PINV über dem Vertex (Cz) differenziert nach Versuchstag.

Versuchstag	Experimentalgruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
1	0,73	9,11	2,03	29,19
2	4,10	9,43	5,76	22,21
3	1,72	9,63	0,55	13,49
4	2,38	5,46	2,42	17,90
Gesamt	1,84	8,83	2,66	21,17

Tab. 23: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der PINV zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Zwischen den Untersuchungszeitpunkten gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Gruppe der Migränepatienten (ANOVA; $F=2,31$; n.s.) und in der Kontrollgruppe (ANOVA; $F=1,24$; n.s.) Die mittlere Amplitude über alle Messzeitpunkte unterscheidet sich nicht zwischen Experimental- und Kontrollgruppe ($F=0,65$; n.s.).

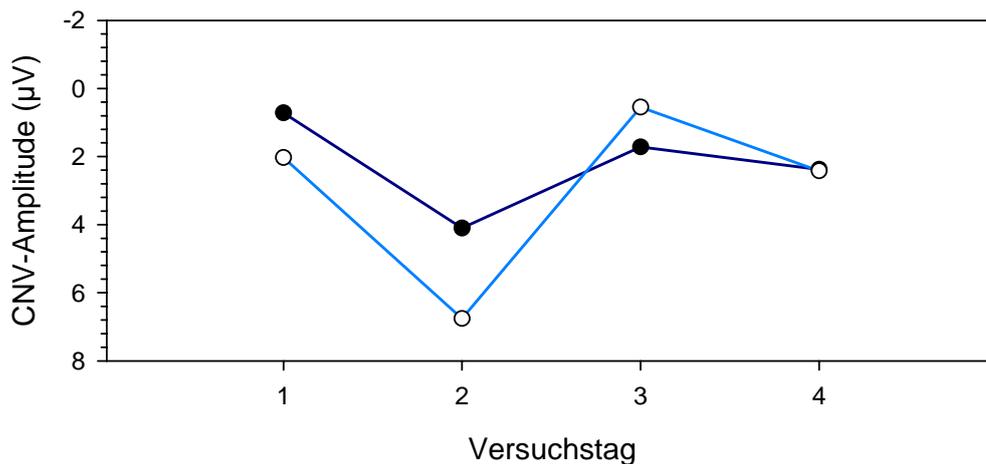


Abb. 22: Amplitudenverlauf der PINV für Experimental- und Kontrollgruppe über vier Versuchsdurchgänge. Die Amplituden der Experimentalgruppe ist durchgehend höher als die der Experimentalgruppe.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Amplituden der späten CNV-Komponente in der Experimentalgruppe höher sind, als die der Kontrollgruppe, was sich auch auf die tCNV auswirkt. Für Migränepatienten gibt es ebenso signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsdurchgängen, die in der Kontrollgruppe nicht auftreten. Betrachtet man jedoch die weitgehend parallelen Kurvenverläufe zwischen Experimental- und Kontrollgruppe sowie die Standardabweichungen, kann dies auch an der höheren Streuung der Messwerte in der Kontrollgruppe liegen.

Mittlere Amplituden der CNV über Cz nach Untersuchungsgruppe und Migränetag.

Komponente	Kontrollgruppe		Experimentalgruppe			
	Mittelwert	Standardabweichung	Anfallsbeginn		Intervall	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
tCNV	-4,53	12,59	-9,28 **	6,57	-4,26 n.s.	5,35
iCNV	-7,24	12,02	-12,91 **	7,82	-5,47 n.s.	7,21
ICNV	-4,51	19,65	-10,83 **	9,99	-5,83 n.s.	8,83
PINV	2,66	21,17	2,44 n.s.	16,76	2,68 n.s.	8,76

Tab. 24: Gemittelte Amplituden und Standardabweichungen der verschiedenen Komponenten der CNV bezogen auf Untersuchungsgruppe und Migränetag. Die Migränepatienten weisen zu Anfallsbeginn eine deutlich erhöhte CNV-Amplitude in allen Komponenten ausser der PINV auf (tCNV $t=-3,59$; $p<.01$, iCNV $t=-5,80$; $p<.01$, ICNV $t=-4,60$; $p<.01$, PINV $t=-0,11$; n.s.). Einen Tag gibt es keine signifikanten Unterschiede mehr (tCNV $t=0,34$; iCNV $t=2,01$; ICNV $t=-1,06$; PINV $t=0,17$; jeweils nicht signifikant). Alle Signifikanztest wurden mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

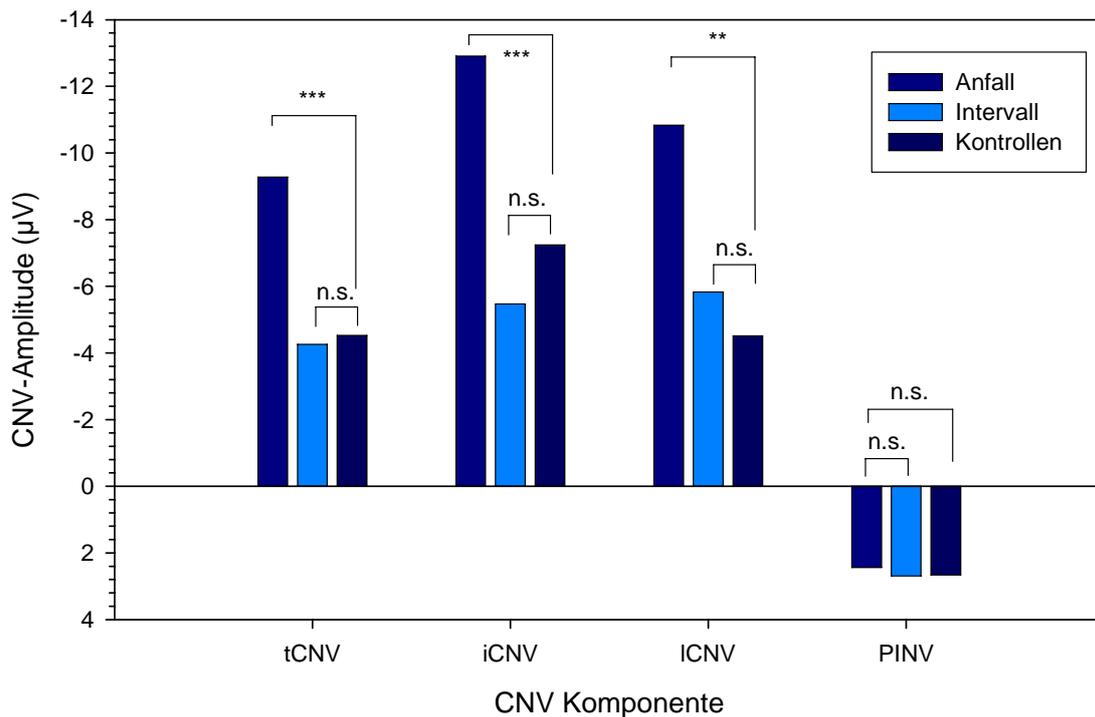


Abb. 23: Mittlere Amplituden der CNV für die Experimentalgruppe zu Anfallsbeginn und einen Tag danach sowie der Kontrollgruppe. Die Amplituden der Experimentalgruppe sind durchgehend höher als die der Experimentalgruppe. Hier wird deutlich die Normalisierung der zu Anfallsbeginn erhöhten CNV sichtbar.

10.3.2 Habituation in der Kontrollgruppe

Block	tCNV		iCNV		ICNV	
	Mittelwert	Standardabw	Mittelwert	Standardabw	Mittelwert	Standardabw
1	-6,01	18,14	-8,54	15,89	-6,46	26,50
2	-2,67	17,71	-9,29	10,37	-0,46	28,44
3	-5,01	8,71	-7,85	10,32	-3,44	19,09
4	-2,40	22,89	-4,31	15,57	-1,82	14,19
5	-4,10	13,64	-5,66	14,77	-4,57	16,13
6	-4,13	7,31	-6,40	7,55	-4,47	16,69
7	-5,41	9,39	-7,95	8,58	-6,25	14,12
8	-6,38	9,21	-7,94	9,89	-8,63	16,55
Regressions- koeffizient (β)	-0,03	n.s.	0,03	n.s.	-0,07	n.s.

Tab. 25: Habituationsverlauf in der Kontrollgruppe über die 8 Blöcke. Für keine der einzelnen Komponenten der CNV ist eine signifikante Habituation messbar.

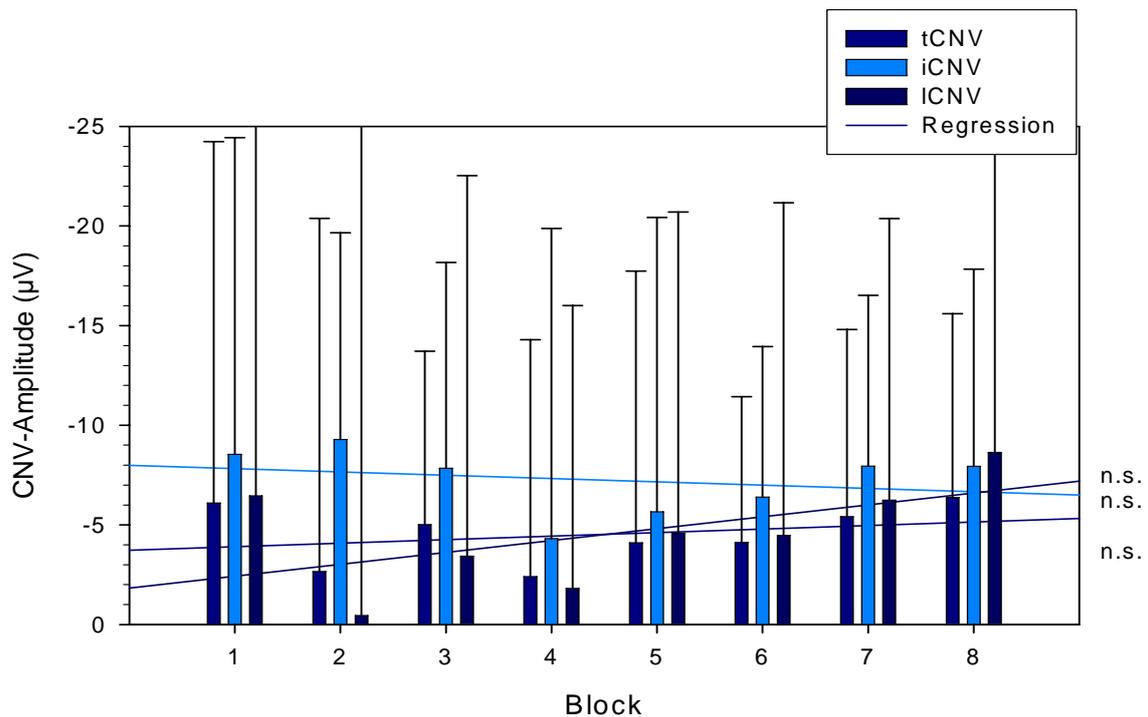


Abb. 24: Amplituden und Regressionsgeraden der CNV-Komponenten in der Kontrollgruppe. Der Regression hat in keiner der Komponenten ein signifikantes Gefälle oder eine signifikante Steigung.

10.4 Deskriptive Statistiken zu CNV, Alter und Erkrankungsdauer

Die mittlere CNV-Amplitude über dem Vertex (Cz) wurde mit dem Alter der Patienten, der Erkrankungsdauer, der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat, der subjektiven Reizempfindlichkeit und der Tagesstimmung korreliert. Aus Tabelle 26 wird ersichtlich, dass es keine signifikanten Zusammenhänge der CNV-Amplituden mit Alter und Krankheitsdauer gibt. Die Annahme, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer auch die CNV-Amplitude zunimmt und so als Maß für eine Chronifizierung gelten könnte, konnte somit nicht bestätigt werden. Es besteht ebenfalls keine Korrelation zum Alter der Patienten.

Andere Studien (Bender et al., 2002; Kropp et al., 1999a) konnten solche Zusammenhänge bei Kindern nachweisen und sahen dies als Hinweis auf eine fortschreitende Maturation des Gehirns und einer Chronifizierung der Migräneerkrankung. Möglicherweise sind die Patienten dieser Studie schon zu lange erkrankt, so dass diese Prozesse abgeschlossen sind und keine Varianz mehr erzeugen.

	t-CNV	i-CNV	l-CNV	Alter	Erkrankungs- dauer	KS-Tage pro Monat	Reakti- onszeit	Reizemp- findlich- keit
Alter	-0,10	0,08	-0,15					
Erkrankungs- dauer	-0,08	-0,01	-0,10	0,80 **				
KS-Tage pro Monat	-0,19	-0,06	-0,26 *	-0,07	-0,20			
Reaktionszeit	0,26 *	0,03	0,51 ***	-0,05	0,02	-0,07		
Reizempfind- lichkeit	-0,55 ***	-0,44 **	-0,48 ***	0,17	0,29 *	0,25	-0,27 *	
Stimmung	0,55 ***	0,45 ***	0,41 **	-0,16	-0,37 **	0,24	0,11	-0,78 ***

*) p<.05; **) p<.01; ***) p<.001. Korrelationen nach Pearson, zweiseitige Signifikanzprüfung.

Tab. 26: Korrelationen der CNV und der zusätzlich erhobenen Fragebogendaten (N=60).

Erwartungsgemäß gibt es eine positive Korrelation zwischen der lCNV-Amplitude und der Reaktionszeit (s. Tab. 26; Abb. 25). Das bedeutet, je ausgeprägter die späte (negative) Komponente der CNV ist, desto kürzer ist die Reaktionszeit. Die lCNV wird in der Literatur als Erwartungswelle gesehen, die zur Vorbereitung auf ein zu erwartendes

Ereignis entsteht, auf welches man reagieren muss. Personen mit einer ausgeprägten ICNV reagieren schneller als Personen mit einer gering ausgeprägten ICNV. Somit können die bisherigen Erkenntnisse bestätigt werden.

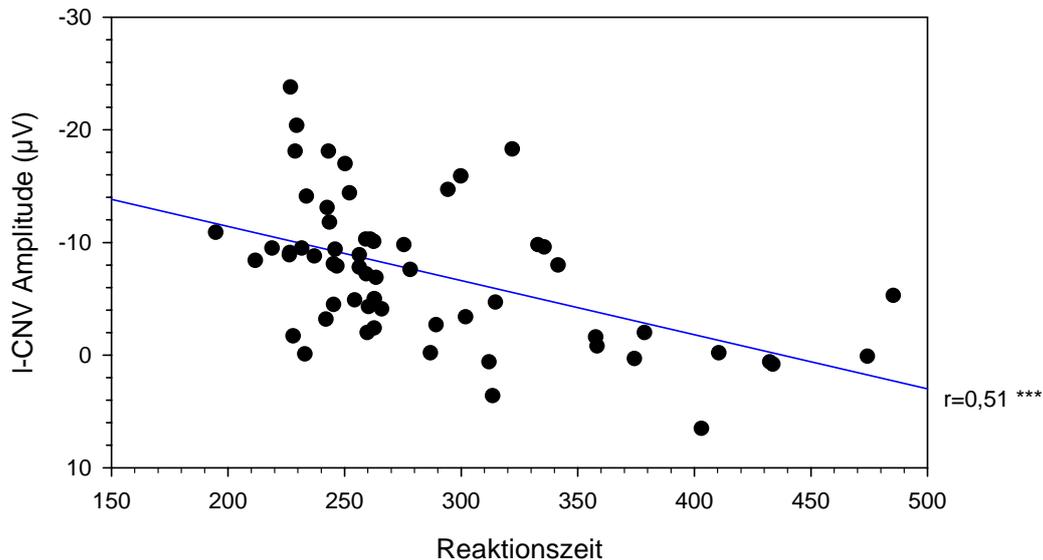


Abb. 25: Korrelation der Reaktionszeit mit der ICNV-Amplitude. Die Regressionsgerade weist eine signifikante negative Steigung auf. Somit nimmt mit abnehmender negativer CNV-Amplitude die Reaktionszeit ab. (***) $p < .001$.

Hohe signifikante Korrelationen bestehen auch zwischen der Reizempfindlichkeit und der Tagesstimmung der Patienten mit den Komponenten der CNV (s. Tab. 26; Abb. 26-27). Eine hohe subjektive Reizempfindlichkeit geht ebenso einher mit einer erhöhten negativen Amplitude der CNV. Die subjektive Stimmungslage der Patienten sinkt zum gleichen Zeitpunkt ab. Sie korreliert ebenfalls mit der CNV. Da die Skala anders gepolt ist, bekommt man in diesem Fall eine positive Korrelation mit der CNV und eine negative signifikante Korrelation mit der Reizempfindlichkeit. Bei erhöhter Reizempfindlichkeit sinkt demnach die Stimmungslage der Patienten. Beides kann als deutlicher Hinweis darauf gesehen werden, dass die zentralnervösen Erregungszustände sich in der subjektiven Befindlichkeit und der Reizempfindlichkeit der Patienten widerspiegeln.

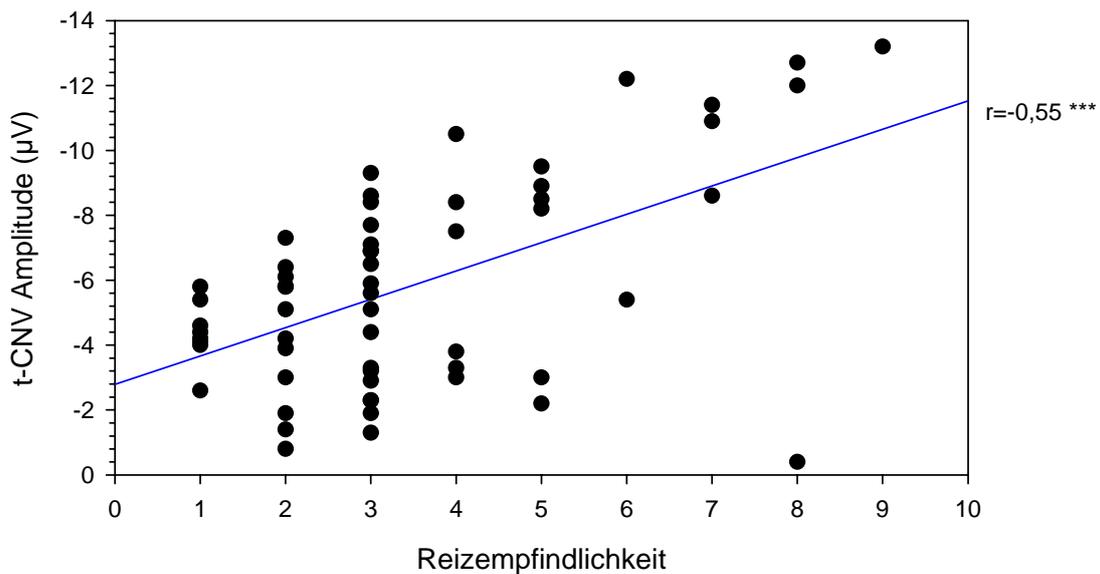


Abb. 26: Korrelation der Reizempfindlichkeit mit der tCNV-Amplitude. Die Regressionsgerade hat eine signifikante Steigung und zeigt an, dass die mit der CNV-Amplitude auch die Reaktionszeit ansteigt. ***) $p < .001$.

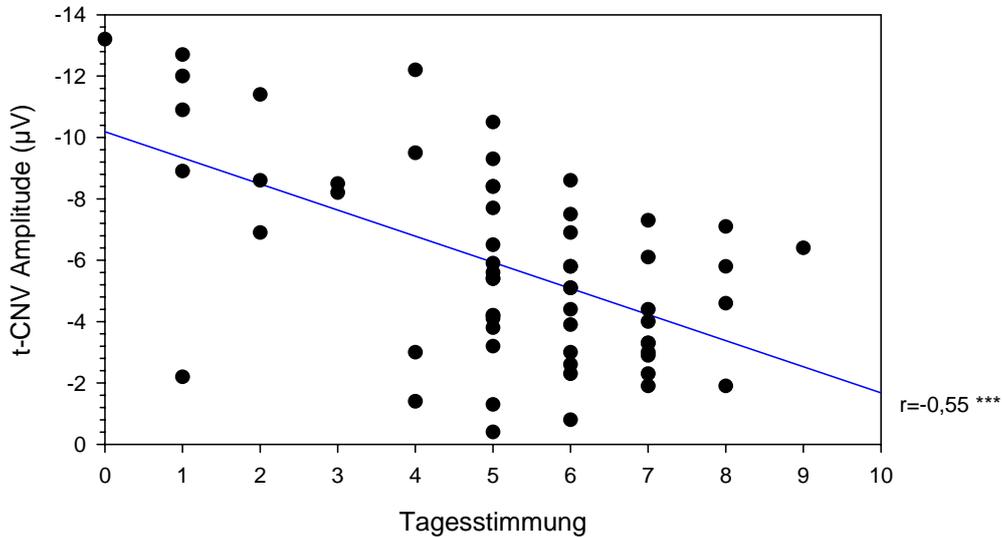


Abb. 27: Korrelation der Tagesstimmung mit der tCNV-Amplitude. Die Regressionsgerade hat eine signifikante negative Steigung und zeigt an, dass die mit abnehmender CNV-Amplitude die Stimmungslage ansteigt. ***) $p < .001$.

Die Reizempfindlichkeit korreliert positiv mit der Erkrankungsdauer und dem Alter der Patienten. Mit zunehmender Dauer der Migräneerkrankung über Jahre hinweg steigt

also auch das Reizempfinden. Dies kann im Sinne der Maturation und Chronifizierung gewertet werden. Anders als bei der CNV-Amplitude können hier Zusammenhänge aufgezeigt werden.

Migränetag	Reizempfindlichkeit		Tagesstimmung	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
-3	2,50	1,05	6,00	1,41
-2	3,00	2,20	5,50	2,00
-1	2,71	1,14	5,50	1,56
0	5,25	2,18	3,50	2,32
1	4,13	2,36	5,00	2,56
2	3,38	1,69	5,38	1,77
3	2,25	1,50	6,25	1,50
Gesamt	3,48	2,00	5,12	2,05

Tab. 27: Veränderung der Reizempfindlichkeit und der Tagesstimmung in Abhängigkeit vom Migränetag.

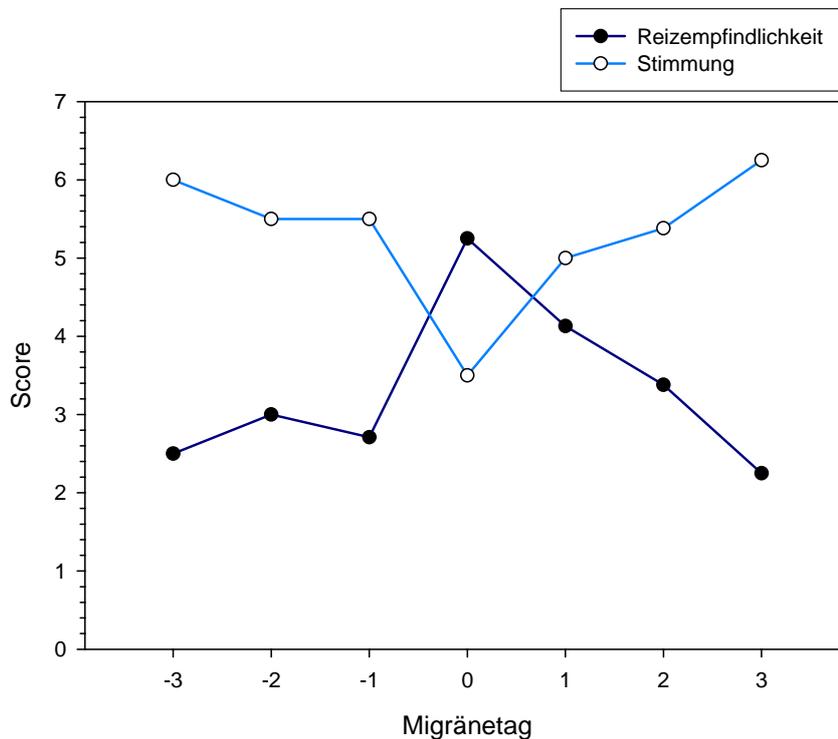


Abb. 28: Veränderung der Reizempfindlichkeit und der Tagesstimmung um den Tag des Anfallsbeginns. Reizempfindlichkeit: Anzahl der störenden Reize; Stimmung: Skala von 0 (sehr schlecht) bis 9 (sehr gut).

Reizempfindlichkeit und Tagesstimmung wurden im Migräneintervall und Anfall mittels einer bivariaten Varianzanalyse mit auf Unterschiedlichkeit getestet. Post-hoc Tests wurden mit der Scheffé-Prozedur berechnet. Das Modell wird insgesamt signifikant für die Reizempfindlichkeit ($F=3,19$; $p<.01$), jedoch nicht für die Tagesstimmung ($F=1,96$; $p<.1$). Die Einzelvergleiche zeigen, dass die Reizempfindlichkeit am Tag des Anfalls (Migränetag=0) vor Beginn der Kopfschmerzen deutlich ansteigt und sich signifikant vom vorherigen Tag unterscheidet (s. Tab. 27; Abb. 28). Am ersten Tag nach dem Anfall ist die Reizempfindlichkeit zwar wieder etwas gesunken, die Differenz wird aber nicht signifikant. Der Verlauf der Stimmung ist dementsprechend. Die Stimmung sinkt zum Anfallsbeginn ab und normalisiert sich wieder. Die Unterschiede werden aber nicht signifikant. Sie lassen sich dennoch als Tendenz in die gewünschte Richtung interpretieren.

10.5 Analysen zweiter Ordnung

Durch die dreifaktorielle Varianzanalyse ergibt sich die Möglichkeit der Untersuchung von Interaktionen zwischen den einzelnen Faktoren. In der Varianzanalyse wurde eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Faktor „Migränetag“ und dem Faktor „Komponente“ festgestellt.

Dies bedeutet, dass der Verlauf der Migräne sich in den einzelnen Komponenten der CNV unterschiedlich auswirkt. Während es für die iCNV und die ICNV deutliche Veränderungen am Anfallstag gibt, sind in der PINV keine Änderungen nachweisbar. Für die Entstehung einer Migräneattacke scheint die PINV daher keine besondere Rolle zu spielen (Abb. 29).

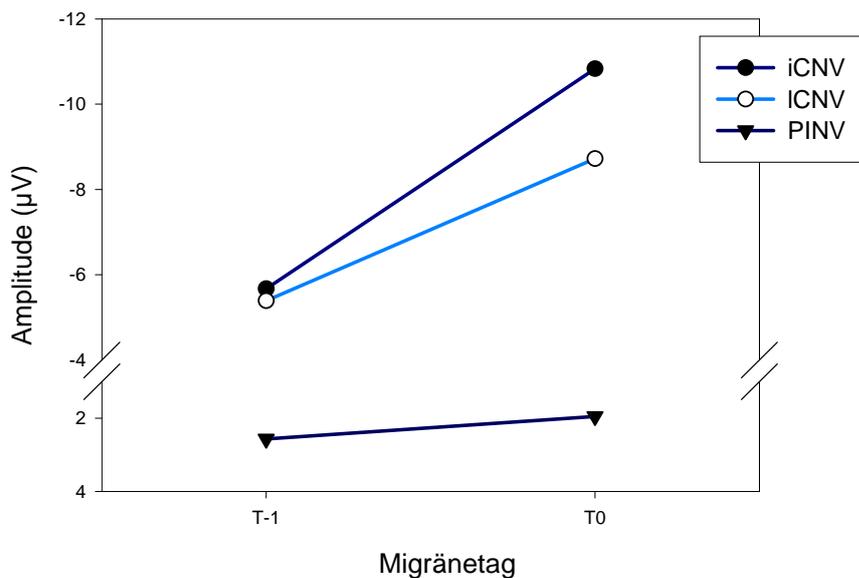


Abb. 29: Interaktion zwischen CNV-Komponente und Migränetag. Während sich die iCNV und die ICNV im Anfall signifikant verändern, bleibt die PINV weitgehend unverändert. Die iCNV verändert sich außerdem etwas stärker als die ICNV.

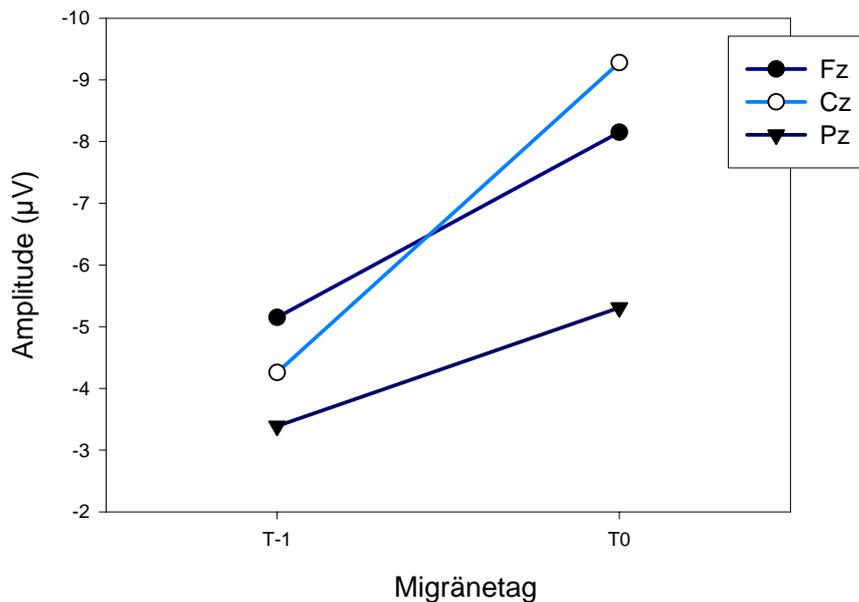


Abb. 30: Interaktion zwischen Ableitort und Migränetag. Die Veränderungen sind über Cz am stärksten ausgeprägt. Im Intervall ist die Amplitude über Cz niedriger als über Fz. Im Anfall ist es umgekehrt.

Eine weitere Interaktion betrifft den Zusammenhang von Ableitort und Migränetag (Abb. 30). Hier ist zu erkennen, dass die Veränderungen der CNV-Amplituden am stärksten über dem Vertex ausgeprägt sind. Während im Intervall die Amplituden über dem frontalen Cortex am stärksten ausgeprägt sind, steigt die Amplitude über Cz zum Anfall hin stärker an, so dass im Anfall dort die höchsten Amplituden erreicht werden. Über dem parietalen Cortex sind die Veränderungen weniger stark ausgeprägt, so dass am Anfallstag dort niedrigere Amplituden als über Fz und Cz zu messen sind. Zusammen mit dem Befund der Interaktion von Ableitort und CNV-Komponente kann dies als Hinweis einer stärkeren Beteiligung des frontalen und zentralen serotonergen und noradrenergen Aktivierungssystems gesehen werden, welches über Pz weniger stark ausgeprägt ist.

Die Interaktion von Ableitort und CNV-Komponente besagt, dass sich die einzelnen CNV-Komponenten über den verschiedenen Ableitorten unterschiedlich verhalten (Abb. 31). Die Amplitude der iCNV nimmt von frontal nach parietal signifikant und kontinuierlich ab. Die ICNV ist dagegen über allen drei Ableitungen gleich stark ausge-

prägt. Es wird davon ausgegangen, dass die iCNV als Orientierungswelle dem Verlauf des noradrenergen und serotonergen Aktivierungssystems folgt, welches vom Thalamus über das Frontalhirn nach parietal verläuft. Das kann eine mögliche Erklärung dafür sein, dass sich die Amplitude mit größerer zurückgelegter Strecke abschwächt. Es kann ebenfalls als Hinweis auf die psychologische Komponente der iCNV gewertet werden. Die kognitive Bewertung eines Ereignisses erfolgt ebenfalls größtenteils (prä-)frontal, was zu einer Negativierung des EEGs vor allem in diesen Hirnarealen führt.

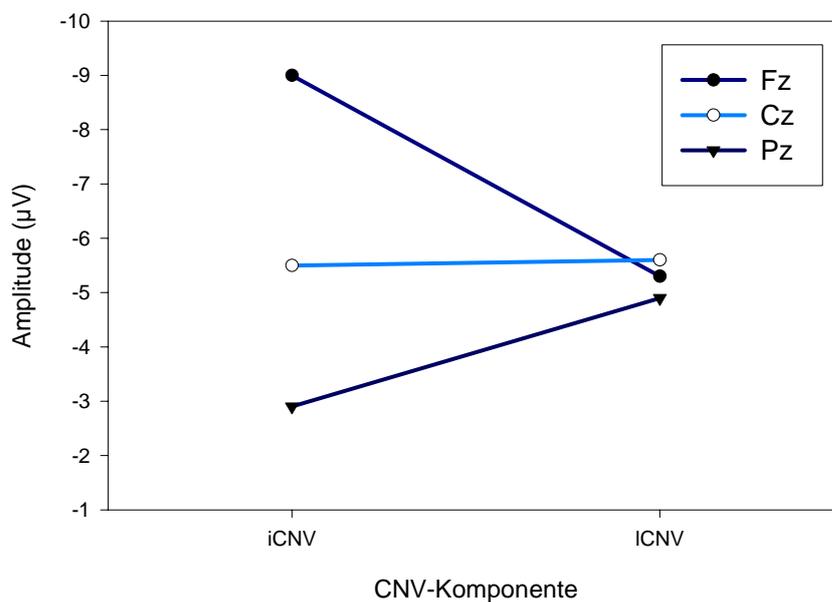


Abb. 31: Interaktion zwischen CNV-Komponente und Ableitort. Für iCNV finden sich deutliche Unterschiede der Amplituden, für ICNV dagegen nicht. Dies wird als Hinweis auf eine unterschiedliche Genese der Potentiale gewertet.

11 Diskussion

11.1 Bestätigung der Hypothesen

Durch die vorliegenden Untersuchungen wird bestätigt, dass die CNV unmittelbar vor dem Migräneanfall ihre maximale negative Amplitude erreicht und die Habituation zu diesem Zeitpunkt verzögert ist (Hypothese 1).

Es konnte weiterhin die Hypothese 2 bestätigt werden, dass sich die CNV-Amplituden und die Habituation in der Migräneattacke normalisieren. Dies zeigt sich in einer signifikanten Amplitudenabnahme und einer signifikant abfallenden Habituationsgeraden.

Der Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe zeigt, dass gesunde Probanden eine im Mittel niedrigere negative CNV-Amplituden als Migränepatienten haben. Gesunde haben eine ausgeprägte Habituation und zeigen keine Periodizität in den CNV-Amplituden. Somit konnte die Hypothese 3 ebenfalls bestätigt werden.

Das Zusammentreffen einer vermutlich genetisch bedingten erhöhten Reaktionsbereitschaft mit individuellen Triggerfaktoren führt zu einem Anstieg der neuronalen Aktivität. Triggerfaktoren können Stress, Reizänderungen wie Licht oder Lärm, Nahrungsmittel oder hormonelle Schwankungen sein. Auf diese Triggerfaktoren überreagiert der Körper des Migränepatienten. Die zunehmende neuronale Aktivität kann nicht vollständig abgebaut werden, was eine weitere Hyperaktivierung mit jedem neuen Trigger zur Folge hat (Migränemotor).

Der Migräneanfall ist demnach die „Spitze eines Eisbergs“ und führt zu einer Normalisierung der zentralnervösen Erregungszustände. Die Attacke hat somit eine wichtige Ventilfunktion, um exzessive Erregungszustände zu verhindern oder abzubauen. Das unten stehende Regelkreismodell (Abb. 37) zeigt mit fett gedruckten Linien, welche Teile des Modells durch die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigt wurden.

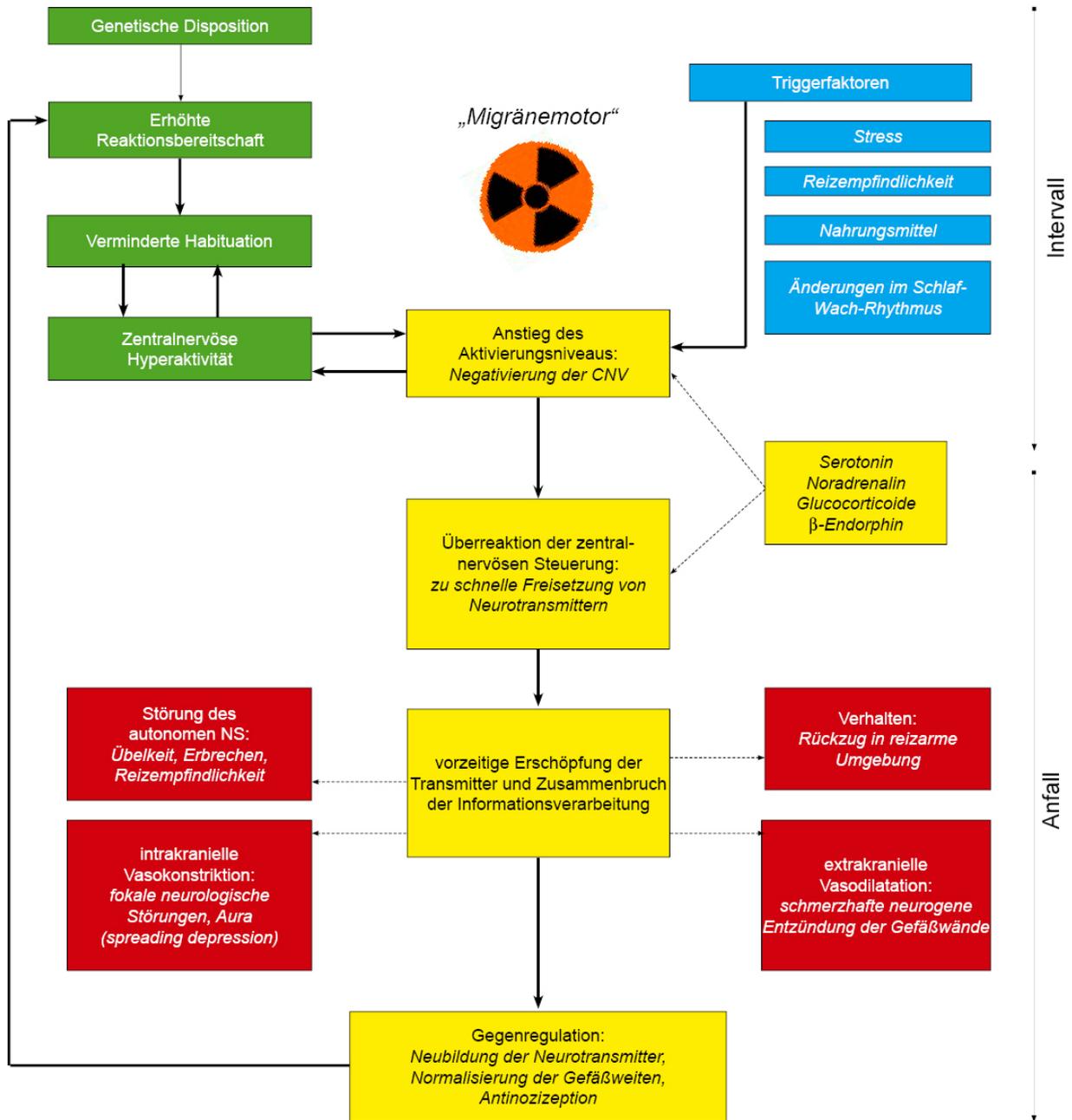


Abb. 32: Regelkreismodell der Migräne. Die nun fett gezeichneten Pfeile zeigen die Bereiche des Modells, deren Richtigkeit durch diese Studie gestützt werden.

Durch die im Migräneintervall erhöhte negative CNV-Amplitude und die verzögerte Habituation wird eine zentralnervöse Hyperaktivität und –sensitivität deutlich. Das allgemeine Aktivierungsniveau und die Reizsensitivität sind erhöht. Die subjektive Reizempfindlichkeit und die Stimmung der Probanden korrelieren signifikant mit der CNV-Amplitude ($p < .001$; vgl. Tab. 26 und Abb. 25-27). Eine ausgeprägtere Negativierung der CNV-Amplitude geht einher mit einer erhöhten Reizempfindlichkeit und gedrückter Stimmung. Die gedrückte Stimmungslage sowie die erhöhte negative iCNV-Amplitude sind Hinweise auf einen Mangel von Serotonin und Noradrenalin (Maertens de Noordhout et al., 1995). Innere und äußere Reizänderungen werden verstärkt wahrgenommen und führen zu einem weiteren Anstieg des Aktivierungsniveaus.

Ist das negative Amplitudenmaximum erreicht, bricht die Informationsverarbeitung im Gehirn durch den akuten Mangel an Neurotransmittern zusammen und entlädt sich in der Migräneattacke. Innerhalb von höchstens 24 Stunden normalisiert sich die CNV, der Anfall dauert maximal 72 Stunden. So kann die Migräneattacke als nötige Gegenregulation gesehen werden, in welcher sich die Neurotransmitter neu bilden können und die neuronale Hyperaktivität abgebaut wird. Eine – vermutlich angeborene – erhöhte Reaktionsbereitschaft führt im Migräneintervall wiederum zu verminderter Habituation und erhöhter zentralnervöser Aktivierung.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Migräne mit einer Störung der zentralnervösen Reizverarbeitung einhergeht. Der Einfluss von externen wie internen Reizveränderungen wird von den Patienten vor allem vor der Attacke wahrgenommen (Hyper sensitivierung). Die Reizempfindlichkeit steigt an, die Stimmungslage ändert sich ebenso. Zu Beginn der Migräneattacke steigt bereits vor dem Ausbruch der Kopfschmerzen die Reizempfindlichkeit parallel zur CNV-Amplitude an. Es kommt zu einer neuronalen Hyperaktivität und einer verminderten Fähigkeit zur Habituation, die sich im Migräneanfall normalisieren.

Die Teilaspekte der vorliegenden Arbeit werden im Folgenden diskutiert.

11.2 Die CNV zu Beginn des Migräneanfalls

Die maximale negative Amplitude wird an dem Tag erreicht, an dem die Migräneattacke beginnt. Für die iCNV und die tCNV unterscheidet sich die Amplitude hier signifikant von den Amplituden an allen anderen Tagen. Die Amplituden folgen dieser Tendenz, ändern sich aber nicht signifikant. Die PINV zeigt keine Veränderungen im Messzeitraum. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (z. B. Kropp & Gerber, 1998) tritt also das negative Amplitudenmaximum einen Tag später auf als erwartet. Da die Probanden sich in einer stationären Behandlung befanden und dort vor Ort untersucht wurden, fand die Messung frühzeitiger statt als bei ambulanten Untersuchungen. Dieser Zeitgewinn von einigen Stunden bis zu einem Tag ist wahrscheinlich dafür verantwortlich. Die Amplitudendifferenzen sind über Cz am stärksten ausgeprägt ($p < .001$; Abb. 32), jedoch auch über Fz nachweisbar ($p < .001$; Abb. 33). Über Pz werden die Differenzen nicht signifikant (Abb. 34).

Die Habituation ist zu diesem Zeitpunkt verzögert, was sich in einer fehlenden Abnahme der negativen Amplituden ausdrückt. Es besteht keine signifikante Regression über die Versuchsdurchgänge. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen aus anderen Studien (z. B. Kropp et al., 2005; Gerber & Kropp, 1993).

Die Ergebnisse legen nahe, dass es während der Migräneattacke zu einer Störung in der zentralen Reizverarbeitung kommt. Aufgrund einer zentralnervösen Überreaktion auf eine Reizänderung werden die Neurotransmitter – vor allem Serotonin und Noradrenalin – zu schnell ausgeschüttet, was wiederum einen Transmittermangel zur Folge hat. Die frühe Komponente der CNV, die als Ausdruck der Orientierungsreaktion gesehen werden kann, ist davon am meisten betroffen. Dies kann als Hinweis darauf verstanden werden, dass die iCNV durch Serotonin und Noradrenalin generiert wird. Die erhöhte Reizempfindlichkeit und die verminderte Stimmung können auf einen Mangel an Serotonin zu Anfallsbeginn zurückzuführen sein. Die Bedeutung des serotonergen und noradrenergen Systems für die Stimmungslage wurde in vielen Studien zur Depression nachgewiesen (z. B. Schechter et al., 2005).

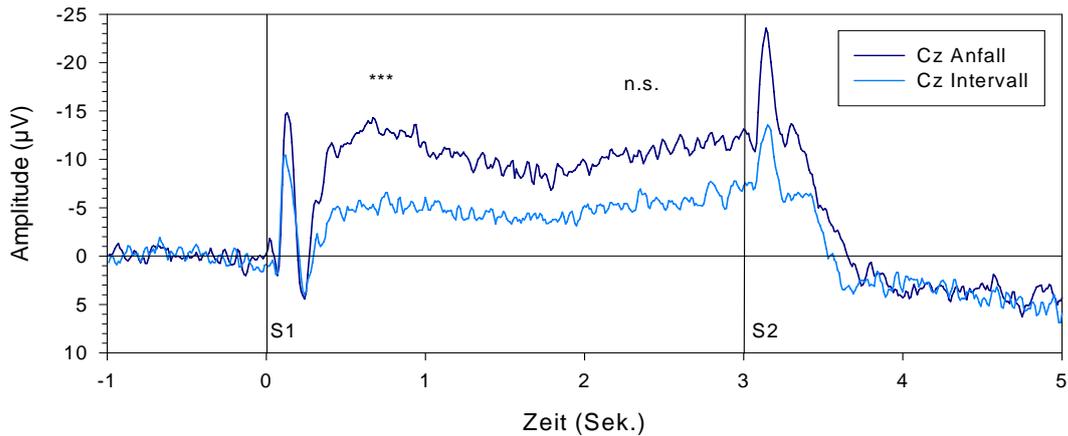


Abb. 33: Gemittelte CNV-Amplituden (Grand Average) über dem Vertex (Cz) zum Anfallsbeginn und am Tag danach. Die Amplituden der frühen Komponente unterscheiden sich signifikant ($p < .001$).

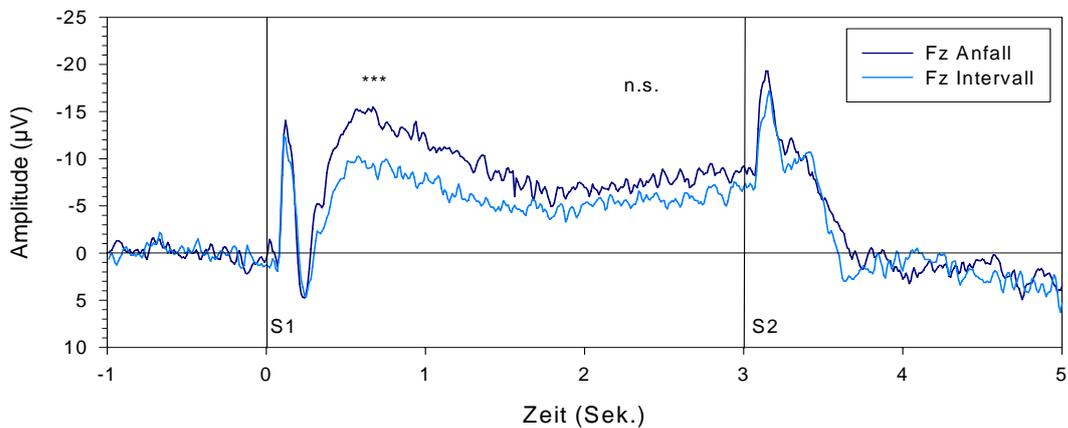


Abb. 34: Gemittelte CNV-Amplituden (Grand Average) über dem frontalen Cortex (Fz) zum Anfallsbeginn und am Tag danach. Die Amplituden der frühen Komponente unterscheiden sich auch hier signifikant ($p < .001$).

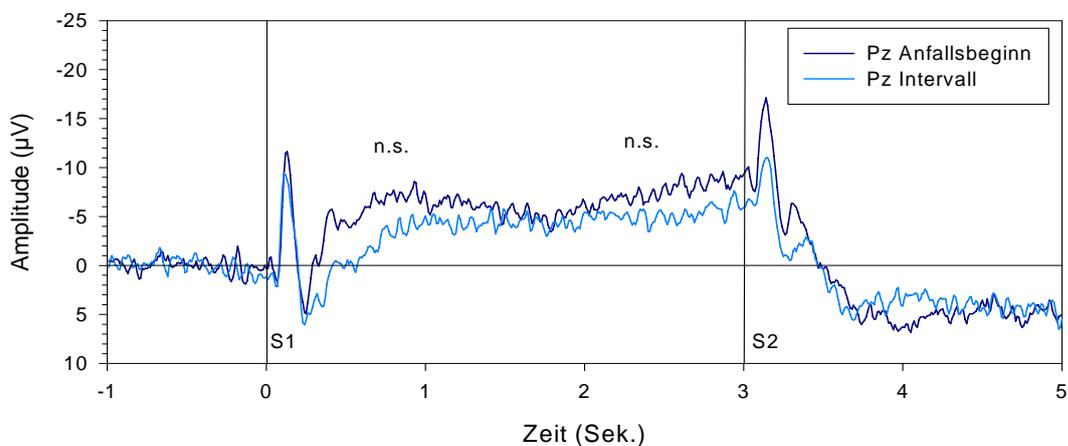


Abb. 35: Gemittelte CNV-Amplituden (Grand Average) über Pz zum Anfallsbeginn und am Tag danach. In der Parietalregion gibt es keine signifikanten Amplitudendifferenzen.

11.3 Die CNV am Tag nach dem Beginn des Migräneanfalls

Am Tag nach dem Migräneattacke begonnen hat, haben sich die Amplituden der iCNV und tCNV wieder normalisiert. Sie unterscheiden sich nicht signifikant von den Amplituden an den anderen Tagen, mit Ausnahme vom Tag des Anfallsbeginns (Abb. 32 bis 34). Dieser Tag ist der einzige, an dem eine bedeutsame Habituation nachgewiesen werden kann. Die CNV-Amplituden nehmen über die Versuchsdurchgänge ab, was durch eine abfallende Habituationsgerade angezeigt wird. Bezogen auf die Höhe der Amplituden gibt es zu diesem Zeitpunkt keinen Unterschied mehr mit den Probanden aus der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass sich die zentralnervöse Hyperaktivität in der Migräneattacke entlädt und sich so die Erregungszustände wieder normalisieren. Auch die verzögerte Habituation normalisiert sich im Migräneanfall. Somit ist der Anfall ein notwendiger Mechanismus, um die sich im Intervall aufschaukelnde Aktivität periodisch wieder abzubauen.

11.4 Die CNV im Intervall

Im migränefreien Intervall unterscheidet sich die CNV hinsichtlich Amplitude und Habituation nicht signifikant vom Tag nach dem Attackenbeginn. Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren in der Literatur ist die CNV im Intervall nicht durchgängig erhöht, sondern steigt erst kurz vor dem Anfall an. Dies wird auch durch die Untersuchungen der Kontrollgruppe bestätigt, deren mittlere CNV-Amplituden sich nicht von den Amplituden der Migränepatienten im Intervall unterscheiden.

Die Habituation ist jedoch verzögert, was sich auch im Intervall durch eine nicht signifikante Regression und somit einem statistisch unbedeutenden Gefälle der Habituationsgeraden ausdrückt.

11.5 Unterschiede zwischen den Ableitorten

Insgesamt fällt auf, dass die Amplituden frontal stärker ausgeprägt sind und nach parietal deutlich abnehmen. In der frühen Komponente unterscheiden sich die Amplituden von Fz, Cz und Pz jeweils paarweise signifikant voneinander ($p < .001$). In der ICNV können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ableitorten gemessen werden (Abb. 35 und 36). Die Abbildung 35 zeigt außerdem, dass über Pz keine erhöhten Amplituden zum Beginn des Migräneanfalls auftreten, während über Fz und Cz eine deutliche Erhöhung der negativen iCNV-Amplituden sichtbar ist.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die Veränderungen in der Frontalregion des Cortex im Rahmen der Migräneperiodizität eine bedeutendere Rolle spielen als das Geschehen im parietalen Cortex. Ebenso scheint die frühe Komponente der CNV eine größere Beteiligung am Migränegeschehen zu haben, als die späte Komponente oder gar die PINV. Der Zusammenhang der iCNV mit der Entstehung der Migräne wurde bereits von anderen Autoren vermutet (z.B. Kropp et al., 1999).

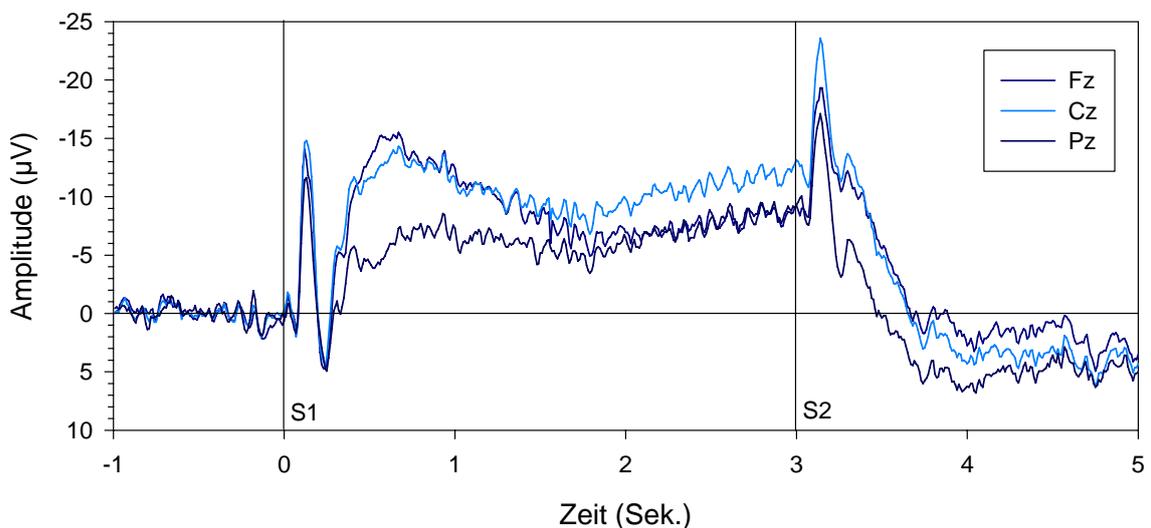


Abb. 36: Gemittelte CNV-Amplituden (Grand Average) über Fz, Cz und Pz zum Anfallsbeginn. Bedeutsame Amplitudendifferenzen gibt es nur in der iCNV für Fz und Cz.

Ein direkter Vergleich der Amplituden über den Ableitorten stand bisher aus, ist aber aus theoretischen Überlegungen sinnvoll. Die Erregungsausbreitung des serotonergen Systems läuft vom Hirnstamm über den Thalamus zum Frontalhirn und von dort weiter nach zentral und parietal. Genau anders verhält es sich mit der spreading depression von Leao, die in der Sehrinde des parietalen Cortex beginnt und sich von dort nach vorne ausbreitet. Sie verläuft von Ausbreitungsgeschwindigkeit –richtung ähnlich wie die visuelle Aura bei Migränepatienten.

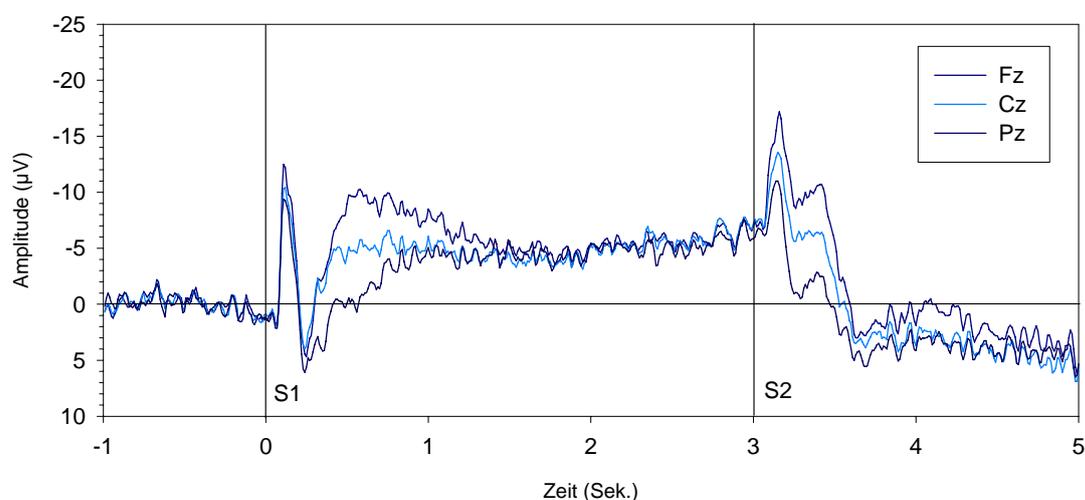


Abb. 37: Gemittelte CNV-Amplituden (Grand Average) über Fz, Cz und Pz einen Tag nach Anfallsbeginn. Es existieren keine erhöhten Amplituden mehr, dennoch nehmen die Amplituden der iCNV von frontal nach parietal ab.

11.6 Unterschiede von Experimental- und Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe unterscheidet sich von der Experimentalgruppe vor allem hinsichtlich der maximalen Amplitudenhöhe und der fehlenden Periodizität. Während sich bei Migränepatienten zwischen den Versuchsdurchgängen signifikante Unterschiede ergeben, die vor allem mit dem periodisch auftretenden Kopfschmerzanfall zusammenhängen, gibt es bei den gesunden Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungstagen.

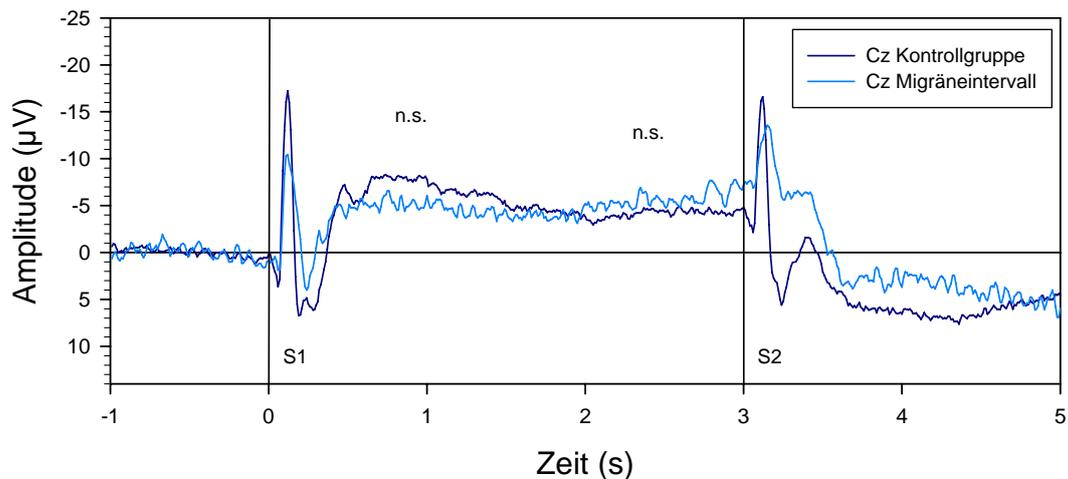


Abb. 38: Gemittelte CNV-Amplituden (Grand Average) über Cz für Experimentalgruppe im Intervall und Kontrollgruppe. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in den Amplituden der iCNV, ICNV und tCNV.

Die mittlere negative CNV-Amplitude der Migränepatienten ist nur zu Beginn des Migräneanfalls erhöht. Sie steigt kurz vor der Attacke an und ist nun signifikant höher als in der Kontrollgruppe und ebenfalls signifikant höher als die Amplituden im Intervall. Während der Attacke normalisiert sich die CNV-Amplitude wieder und es gibt keine Unterschiede mehr zwischen den CNV-Amplituden von Experimental- und Kontrollgruppe.

Diese Veränderungen sind über den ganzen Verlauf der jeweils drei Sekunden langen Messung sichtbar und signifikant für iCNV und ICNV und somit auch für die tCNV. Vor dem Anfall steigt die Amplitude bei den Migränepatienten bis auf das Doppelte des Durchschnittswerts im Intervall an. Möglicherweise dient der Migräneanfall wiederum dazu, diese exzessiven Erregungszustände des Gehirns wieder abzubauen.

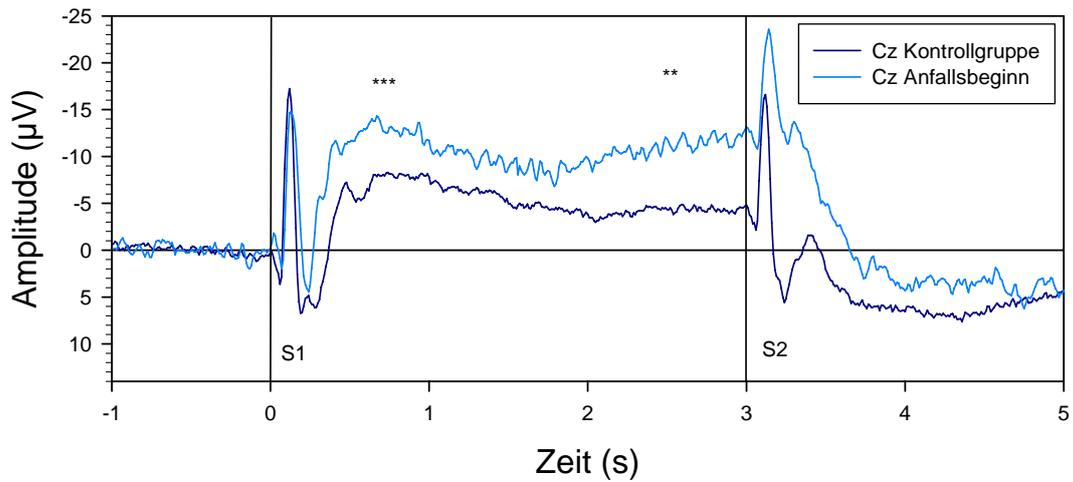


Abb. 39: Gemittelte CNV-Amplituden (Grand Average) über Cz für Experimentalgruppe zu Anfallsbeginn und Kontrollgruppe. Hier gibt es signifikante Amplitudendifferenzen für iCNV ($p < .01$), ICNV ($p < .001$) und tCNV ($p < .001$).

Die Amplituden der frühen und späten CNV-Komponenten sind in der Experimentalgruppe höher als die der Kontrollgruppe, was sich auch auf die totale CNV auswirkt. Für die Migränepatienten gibt es ebenso signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsdurchgängen, die in der Kontrollgruppe nicht auftreten. Betrachtet man jedoch die weitgehend parallelen Kurvenverläufe, kann dies auch an der höheren Streuung (Standardabweichung) der Messwerte in der Kontrollgruppe liegen.

12 Zusammenfassung

Die Studie zeigt die Veränderungen der kortikalen Verarbeitungsprozesse im Verlauf der Migräneattacke auf. Zu Beginn des Anfalls steigt die CNV innerhalb eines Tages stark an. Der Tag mit der höchsten negativen CNV-Amplitude ist der Tag, an dem die anfallsartigen Kopfschmerzen beginnen. In aller Regel ist die Amplitude einige Stunden vor Beginn der Migräne-Kopfschmerzen am stärksten ausgeprägt. Im Verlauf der Attacke, d. h. in den folgenden zwei bis drei Tagen nimmt die Amplitude wieder ab und normalisiert sich. Am stärksten ist diese Periodizität ausgeprägt bei der frühen Komponente der CNV bei zentraler Ableitung (Cz). Die höchsten Amplituden werden jedoch frontal (Fz) erreicht, jedoch sind die Unterschiede zwischen Migränetag und Intervall nicht so stark ausgeprägt. Auch die negativen Amplituden der späten Komponente der CNV sind erhöht.

Die Habituation ist auch im Intervall nur mäßig ausgeprägt. Die Fähigkeit zur Habituation nimmt zum Anfall hin weiter ab. Im Anfall kann dann kein Gefälle der Habituationsgeraden erkannt werden, die Habituation der Patienten ist somit verzögert. Im Verlauf des Anfalls normalisiert sich die Habituation und ist bereits am ersten Tag nach dem Anfallsbeginn deutlich vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt existiert ein signifikantes Gefälle der Regressionsgeraden, was auf eine gute Habituation hinweist.

Die Erhöhung der CNV-Negativierung und die verzögerte Habituation lassen auf eine Störung sowohl bei der Reizaufnahme (sensory-gating) als auch bei der kognitiven Verarbeitung der Informationen schließen. Dabei repräsentiert die iCNV die sensorische und die ICNV die kognitive Komponente der Reizverarbeitung.

Der Migräneanfall ist zudem assoziiert mit einer Zunahme der Reizempfindlichkeit, die mit der Höhe der CNV-Amplitude korreliert. Der Einfluss von Triggerfaktoren auf die Entstehung einer Attacke ist somit ein wichtiger Bestandteil beim Verständnis der Migräne. Triggerfaktoren können physikalische Reize, aber auch psychosoziale Faktoren sein.

In der Kontrollgruppe konnten keine erhöhten CNV-Amplituden festgestellt werden. Sie unterscheiden sich nicht von den Amplituden der Migränepatienten im Intervall. Zu Anfallsbeginn haben die Migränepatienten jedoch deutlich erhöhte Amplituden, die sich signifikant von denen der Kontrollpersonen unterscheiden. In der Kontrollgruppe konnte auch keine Periodik über die Messzeitpunkte nachgewiesen werden, während die Tagesschwankungen bei den Migränepatienten deutlich signifikant ausgeprägt sind.

Die vorliegenden Befunde stützen die These, dass es sich bei der Migräne um eine Störung in der zentralen Reizverarbeitung handelt, die durch äußere und innere Triggerfaktoren zu periodischen Anfällen führt. Diese Anfälle sind als Gegenregulation des Körpers zu verstehen, um exzessive Reizzustände zu verhindern bzw. abzubauen. In der Migräneattacke kommt es demnach zu einer Normalisierung eines gestörten neuronalen Regelprozesses, aufgrund dessen sich das zentralnervöse Aktivierungsniveau langsam immer weiter erhöht hat, ohne sich vollständig regenerieren zu können. Durch das Zusammenwirken von Hypersensitivität und individualspezifischen Triggerfaktoren wird der Migränemotor genährt und der Teufelskreis erhalten.

Somit ist die Migräneattacke die sichtbare „Spitze des Eisbergs“, während die Prozesse der gestörten Reizverarbeitung auch im Intervall aktiv sind und im Migräneanfall münden.

Hieraus ergeben sich ebenso Implikationen für die Therapie der Migräne. Wenn es gelingt, die Patienten z.B. durch Tagebücher so zu sensibilisieren, dass sie die Veränderung ihrer Reizempfindung wahrnehmen und ihre persönlichen Triggerfaktoren erkennen, können sie einen möglichen Anfall vorhersehen. Sie können dann rechtzeitig reagieren und etwa durch Entspannungsverfahren oder entsprechende Medikation die Attacke zu kupieren. Sie können lernen, auf die Triggerfaktoren anders als bisher zu reagieren und so den Teufelskreis zu unterbrechen. Wenn die Patienten es schaffen, aus eigenem Antrieb den Migränemotor zu stoppen und den Automatismus zu unterbrechen, gelingt es vielleicht, die Häufigkeit der Anfälle zu vermindern und einzelne Attacken ganz ausfallen zu lassen.

13 Literatur

- Adler L. E., Olincy A., Waldo M., Harris J. G., Griffith J., Stevens K., Flach K., Nagamoto H., Bickford P., Leonard S., Freedman R. (1998): Schizophrenia, sensory gating, and Nicotinic Receptors. *Schizophrenian Bulletin*, 24, 189-202.
- Ahmed, I. (1999): Contingent negative variation in migraine: effect of beta blocker therapy. *Clinical Electroencephalography*, 30, 21-3.
- Albus, M. (1990): Psychophysiologie von Angsterkrankungen. *Nervenarzt*, 61, S. 639-646.
- Amabile, G., Fattapposta, F., Pozzessere, G., Albani, G., Sanarelli, L., Rizzo, P. A. und Morocutti, C. A. (1986): Parkinson Disease: Electrophysiological (CNV) Analysis Related to Pharmacological Treatment. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 64, 251.
- Ashton H., Golding, J. F., Marsh, V. R., Thompson, J. W., Hassanyeh, F. und Tyrer, S. P. (1988): Cortical Evoked Potentials And Clinical Rating Scales As Measures of Depressive Illness. *Psychological Medicine*, 18, 305-307.
- Bender, S., Weisbrod, M., Just, U., Pfuller, U., Parzer, P., Resch, F. und Oelkers, A.R. (2002): Lack of Age-Dependent Development of the Contingent Negative Variation (CNV) in Migraine Children? *Cephalalgia*, 22, 132-136.
- Besken, E., Pothmann, R. und Sartory, G. (1993): Contingent Negative Variation in Childhood Migraine. *Cephalalgia*, 13, 42-43.
- Birbaumer, N. (1977): Biofeedback und operantes Konditionieren physiologischer Prozesse – ein Beispiel für die Gültigkeit der Lerngesetze. In: Birbaumer, N. (Hrsg.): *Psychophysiologie der Angst*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Birbaumer, N. und Schmidt, R. F. (2003): *Biologische Psychologie*. 5. Auflage. Berlin: Springer.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A. und Rockstroh, B. (1990): Slow Potentials of the Cerebral Cortex and Behavior. *Physiological Reviews*, 70, S. 1-42.
- Böcker, K. B. E., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J. und Brunia, C. H. M. (1990): Contingent Negative Variation in Migraine. *Headache*, 30, 604-609.
- Bortz, J. (1993): *Statistik für Sozialwissenschaftler*. 4. Auflage. Berlin: Springer.
- Bouman, D. (1997): Vergleich ereigniskorrelierter Hirnpotentiale – contingente negative Variation (CNV) und motorisches Bereitschaftspotential (BP) – bei Gesunden und Migränepatienten. Unveröffentlichte Diplomarbeit am Psychologischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- Bramati, P., Grugno, R., Vitetta, A., Di Bella, P., Muscara, N. und Nappi, G. (2005): Migraine With and Without Aura: Electrophysiological and Functional Neuroimaging Evidence. *Funcional Neurology*, 20, 29-32.
- Brunia, C. H. M., Haagh, S. V. A. M. und Scheirs, J. G. M. (1985): Waiting To Respond: Electrophysical Measurements in Man During Preparation For A Voluntary

- Movement. In: Heuer, H., Kleinbeck, U. und Schmidt, K. H. (Hrsg.): Motor Behavior. Programming, Control, and Acquisition. Berlin: Springer.
- Cohen, R. (1990): Event-related Potentials and Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. In: Häfner, H. und Gattaz, W. F. (Hrsg.): Search for the Causes of Schizophrenia. Berlin: Springer.
- Costa, M., Stegano, L., Schandry, R. und Bitti, P. E. R. (1998): CNV and Cognitive Performance in Hypotension. *Psychophysiology*, 35, S. 737-744.
- Gerber, W.-D. (1986): Verhaltensmedizin der Migräne. Weinheim: Edition Medizin, VCH.
- Gerber, W.-D. (1996): Migräne. In: Basler, H.-D., Franz, C., Kröner-Herwig, B., Rehfisch, H. P. und Seemann, H. (Hrsg.): Psychologische Schmerztherapie. 3. Auflage. Berlin: Springer, S. 339-361.
- Gerber, W.-D. und Fuchs, D. (1989): Stress und Migräne. *Der Schmerz*, 3: S. 189-194.
- Gerber, W.-D. und Kropp, P. (1993): Migräne als Reizverarbeitungsstörung? Empirische Untersuchungen zur Contingenten Negativen Variation bei Migränepatienten. *Der Schmerz*, 7. S 280-286.
- Gerber, W.-D. und Schoenen, J. (1998): Biobehavioral Correlates in Migraine: The Role of Hypersensitivity And Information-processing Dysfunction. *Cephalalgia*, 18, Suppl. 21, 5-11.
- Gerber, W.-D., Stephani, U., Kirsch, E., Kropp, P. und Siniatchkin, M. (2002): Slow Cortical Potentials in Migraine Families Are Associated with Psychosocial Factors. *Journal of Psychosomatic Research*, 52, 215-222.
- Giedke, H. und Heimann, H. (1987): Psychophysiological Aspects of Depressive Syndromes. *Pharmacopsychiatry*, 20, 177-180.
- Giffin, N.J. und Kaube, H (2002): The Electrophysiology of Migraine. *Current Opinions in Neurology*, 15, 303-309.
- Göbel, H. (2004): Die Kopfschmerzen. 2. Auflage. Berlin: Springer.
- Göbel, H. (Hrsg.) (1999): ICD-10 – Richtlinien für die Klassifikation und Diagnostik von Kopfschmerzen. Berlin: Springer.
- Göbel, H., Hamouz, V., Hansen, C., Heininger, K., Hirsch, S., Lindner, V., Heuss, D. und Soyka, D. (1994): Amitriptilin in der Therapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp. *Nervenarzt*, 65, 670-679.
- Göbel, H., Krapat, S., Ensink, F.-B. M. und Soyka, D. (1993): Comparison of Contingent Negative Variation Between Migraine Interval and Migraine Attack Before and After Treatment With Sumatriptan. *Headache*, 33, 570-572.
- Göbel, H., Petersen-Braun, M. und Soyka, D. (1993): Die Prävalenz von Kopfschmerzen in Deutschland. *Der Schmerz*, 7: S. 287-297.
- Göbel, H., Petersen-Braun, M., Soyka, D. (1993): Die Prävalenz von Kopfschmerzen in Deutschland. *Der Schmerz*, 7, 287-297.
- Groves P. M. und Thompson R. F. (1970): Habituation: a Dual-Process Theory. *Psychological Review*, 77, 419-450.

- Haag, G., Weinzierl, R., Thoden, U. und Niederberger, U. (1993): Die „Freiburger Migränestudie“ – Ergebnisse der psychologischen Therapie. *Der Schmerz*, 7, S 298-303.
- Hadjikhani, N., del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K. K., Cutrer, F. M., Rosen, B. R., Tootell, R. B. H., Sorensen, A., G., Moskowitz, M. A. (2001): Mechanisms of Migraine Aura Revealed by Functional MRI in Human Visual Cortex. *Neurobiology*, 98, 4687-4692.
- Haider, M., Groll-Knapp, E. und Ganglberger, J.A. (1981): Event-Related Slow (DC) Potentials in the Human Brain. *Review Physiology Biochemical Pharmacology*, 88, 125-197.
- Hartmann, M. (2004): Zur Psychophysiologie des Tinnitus. Dissertation an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- Heimberg, D. R., Naber, G., Hemmeter, U. Zechner, S., Witzke, W., Gerhard, U., Dittmann, V. Holsboer-Trachsler, E. und Hobi, V. (1999): Contingent Negative Variation And Attention in Schizophrenic And Depressed Patients. *Neuropsychobiology*, 39, 131-140.
- Henning, E. C., Meng, X., Fisher, M., Sotak, C. H. (2005): Visualization of Cortical Spreading Depression Using Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53, 851-857
- Hockaday, J.M. und Debney, L.M. (1988): The EEG in Migraine. In: Olesen, J. und Edvinsson, L. (Hrsg.): *Basic Mechanisms of Headache*. Amsterdam: Elsevier, S. 365-376.
- Horvath, T. (1980) Arousal and Anxiety. In: Burrows, G. D. und Davies, B. (Hrsg.): *Handbook of Studies on Anxiety*. Amsterdam: Elsevier.
- International Headache Society (IHS) (2004): The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II). *Cephalalgia*, 24 (suppl. 1), 1-160.
- Kolb, B. und Wishaw, I. Q. (1996): *Neuropsychologie*. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Kropp, P. und Gerber, W.-D. (1993): Contingent Negative Variation – Findings and Perspectives in Migraine. *Cephalalgia*, 13, 33-36.
- Kropp, P. und Gerber, W.-D. (1993): Is Increased Amplitude of Contingent Negative Variation in Migraine Due to Cortical Hyperactivity or to Reduced Habituation? *Cephalalgia*, 13, 37-41.
- Kropp, P. und Gerber, W.-D. (1995): Contingent Negative Variation During Migraine Attack and Interval: Evidence for Normalization of Slow Cortical Potentials During the Attack. *Cephalalgia*, 15: S. 123-128.
- Kropp, P. und Gerber, W.-D. (1998): Prediction of Migraine Attacks Using a Slow Cortical Potential, the Contingent Negative Variation. *Neuroscience Letters*, 257, 73-76.
- Kropp, P., Göbel, H., Dworschak, M. und Heinze, A. (1996): Elektrophysiologische Untersuchungen bei Kopfschmerzen: Die „Contingent Negative Variation“ (CNV). *Der Schmerz*, 10, 130-134.

- Kropp, P., Kirbach, U., Detlefsen, J.-O., Siniatchkin, M., Gerber, W.-D. und Stephani, U. (1999): Slow Cortical Potentials in Migraine: A Comparison of Adults And Children. *Cephalalgia*, 19, Suppl. 25, 61-65.
- Kropp, P., Siniatchkin, M., Gerber, W.-D. und Stephani, U. (1999): Migraine – Evidence for a Disturbance of Cerebral Maturation in Man? *Neuroscience Letters*, 276, 181-184.
- Kropp, P., Siniatchkin, M. und Gerber, W.-D. (2002): On the Pathophysiology of Migraine – Links For „Empirically Bases Treatment“ With Neurofeedback“. *Applied Psychophysiology And Biofeedback*, 27, 203-213.
- Kropp, P., Linstedt, U. und Gerber, W.-D. (2005): Die Dauer der Erkrankung beeinflusst Amplitude und Habituation ereigniskorrelierter Potenziale. *Der Schmerz*, 19, 489-492, 494-496.
- Lance, J.W., Anthony, M. und Hinterberger, H. (1967): The control of cranial arteries by humoral mechanism and its relation to the migraine syndrome. *Headache*, 7: S. 93-102.
- Lascola, C. D., Song, A. W., Haystead, T. A., Warner, D. S., Verleysen, K., Freed, T. A., Provenzale, J. M. (2004): Changes in Magnetization Transfer MRI Correlate with Spreading Depression-Induced Astroglial Reactivity and Increased Protein Expression in Mice. *American Journal of Radiology*, 183, 1791-1797
- Lauritzen, M. und Hansen, A. J. (1988): Spreading Depression of Leao – Possible relation to migraine pathophysiology. In: Olesen, J. und Edvinsson, L. (Hrsg.): *Basic Mechanisms of Headache*. Amsterdam: Elsevier, 439-446.
- Leao, A. A. P. (1944): Spreading Depression of Activity in Cerebral Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 7, 359-390.
- Loveless, N.E. und Sanford, A.J. (1974): Slow Potential Correlates of Preparatory Set. *Biological Psychology*, 1, 303-314
- Lutzenberger, W., Elbert, T., Rockstroh, B. und Birbaumer, N. (1981): Principal Component Analysis of Slow Brain Potentials During Six Second Anticipation Intervals. *Biological Psychology*, 13, 271-279.
- Maertens de Noordhout, A., Timsit-Berthier, M. Timsit, M. und Schoenen, J. (1986): Contingent Negative Variation in Headache. *Annals of Neurology*, 19, 78-80.
- Maertens de Noordhout, A; Timsit-Berthier, M. und Schoenen, J. (1987): Effects of beta-Blockade on Contingent Negative Variation in Migraine. *Annual of Neurology*, 21, S. 111.
- Maertens de Noordhout, A., Wang, W. und Schoenen, J. (1995): Clinical Neurophysiology and Neurotransmitters. *Cephalalgia*, 15, 301-309.
- McCallum, W. C. und Walter, W. G. (1968): The Effects Of Attention and Distraction on the CNV in Normal and Neurotic Subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 25, S. 319-329.
- Rizzo, P. A., Amabile, G., Caporali, M., Spadaro, M., Zanasi, M. und Morocutti, C. A. (1978): CNV Study in a Group of Patients with Traumatic Head Injuries. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 45, 281-285.

- Rizzo, P. A., Pierelli, F., Pozzessere, G., Fattapposta, F., Sanarelli, L. und Morocutti, C. (1985): Pain, Anxiety, And Contingent Negative Variation: A Clinical Pharmacological Study. *Biological Psychiatry*, 20, 1297-302.
- Rizzo, P. A., Spadaro, M., Albani, G. und Morocutti, C. (1983): Contingent Negative Variation and Phobic Disorders. *Neuropsychobiology*, 9, 73-77.
- Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A., Lutzenberger, W. und Birbaumer, N. (1989): *Slow Cortical Potentials and behaviour*, 2nd Edition. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Schandry, R. (1988): *Lehrbuch der Psychophysiologie*. 2. Auflage. Weinheim: PVU.
- Schechter, L.E., Ring, R.H., Beyer, C.E., Hughes, Z.A., Khawaja, X., Malberg, J.E. und Rosenzweig-Lipson, S. (2005): Innovative Approaches for the Development of Antidepressant Drugs: Current and Future Strategies. *NeuroRx: Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 2, 590-611.
- Schlottke, P.F. (1982): Verhaltenstheoretische Problemanalyse bei der Migräne. In: Gerber, W.D. und Haag, G. (Hrsg.): *Migräne*. Berlin: Springer.
- Schoenen, J. (1986): Beta Blockers And the Central Nervous System. *Cephalalgia*, 6, Suppl. 5, 47-54.
- Schoenen, J. (1998): Cortical Electrophysiology in Migraine and Possible Pathogenetic Implications. *Clinical Neurosciences*, 5, 10-17.
- Schoenen, J. und Maertens de Noordhout, A. (1988): The Role of the Sympathetic Nervous System in Migraine and Cluster Headache. In: Olesen, J. und Edvinsson, L. (Hrsg.): *Basic Mechanisms of Headache*. Amsterdam: Elsevier, S. 393-410.
- Schoenen, J. und Timsit-Berthier, M. (1993): Contingent Negative Variation: Methods and Potential Interest in Headache. *Cephalalgia*, 13, 28-32.
- Schoenen, J., Maertens de Noordhout, A., Timsit-Berthier, M. und Timsit, M. (1986): Contingent Negative Variation and Efficacy of Beta-Blocking Agents in Migraine. *Cephalalgia*, 6, 229-233.
- Shiraishi, T., Sugimoto, K., Kubo, T., Matsunaga, T., Nagishi, Y. und Simokochi, M. (1991): Contingent Negative Variation Enhancement in Tinnitus Patients. *American Journal of Otolaryngology*, 12, S. 267-271.
- Siniatchkin, M., Gerber, W.-D. und Vein, A. (1998): Clinical Efficacy And Central Mechanisms of Cyclandelate in Migraine: A Double-blind, Placebo-controlled Study. *Functional Neurology*, 13, 47-56.
- Siniatchkin, M., Gerber, W.-D., Kropp, P. und Vein, A. (1999): Contingent Negative Variation in Patients With Chronic Daily Headache. *Cephalalgia*, 18, 565-569.
- Siniatchkin, M., Gerber, W.-D., Kropp, P. und Vein, A. (1999): How the Brain Anticipates an Attack: A Study of Neurophysiological Periodicity in Migraine. *Functional Neurology*, 14, 69-77.
- Siniatchkin, M., Hierundar, A., Kropp, P., Kuhnert, R., Gerber, W.-D. und Stephani, U. (2000): Self-regulation of Slow Cortical Potentials in Children With Migraine: An Exploratory Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 25, 13-32.

- Siniatchkin, M., Kropp, P. und Gerber, W.-D. (2003): What Kind of Habituation is Impaired in Migraine Patients? *Cephalalgia*, 23, 511-518.
- Sokolov, E. N. (1963): *Perception and the Condition Reflex*. Oxford: Pergamon Press.
- Soyka, D. (1984): *Kopfschmerz*. Weinheim: Edition Medizin, VCH.
- Springer, S. P. und Deutsch, G. (1993): *Linkes – rechtes Gehirn, funktionelle Asymmetrien*. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Tandon, O. P. und Kumar, S. (1996): Contingent Negative Variation Response in Chronic Pain Patients. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 40, 257-261.
- Tecce, J. J. (1972): CNV and Psychological Processes in Man. *Psychological Bulletin*, 77, S. 73-108.
- Tepper, S. J., Rapoport, A., Sheftell, F. (2001): The Pathophysiology of Migraine. *The Neurologist*, 7, 279-286.
- Tewes, U. und Schedlowski, M. (1996): Neuroendokrinologische und neuroimmunologische Aspekte des Schmerzes. In: Basler, H.-D., Franz, C., Kröner-Herwig, B., Reh-fisch, H. P. und Seemann, H. (Hrsg.): *Psychologische Schmerztherapie*. 3. Auflage. Berlin: Springer, S. 105-122.
- Thompson R. F., Spencer W. A. (1966): Habituation: A Model Phenomenon for the Study of Neuronal Substrates of Behavior. *Psychological Review*, 73, 16-43.
- Timsit-Berthier, M. (1993): Contingent Negative Variation and its Relationship to Arousal and Stress in Psychopathology. In: McCallum, W. C. und Curry, S. H. (Hrsg.): *Slow Potential Changes in the Human Brain*, S. 219-227.
- Traue, H. C. (1994): Aktivierung: Biologische Rhythmen, neuronale Regulation und vegetative Responsespezifitäten. In: Gerber, W.-D., Basler, H.-D. und Tewes, U.: *Medizinische Psychologie*. München: Urban & Schwarzenberg, S. 93-118.
- Trimmel, M. (1990): *Angewandte und experimentelle Neuropsychophysiologie*. Berlin: Springer.

Vein, A., Voznesenskaya, T. und Danilov, A. (1995): The Effects of Aspirin on the CNV in Healthy Individuals. *Cephalalgia*, 15, 129-131.

Wang, B. M., Timsit-Berthier, M. und Schoenen, J. (1996): Intensity Dependence of Auditory Evoked Potentials is Pronounced in Migraine: An Indication of Cortical Potentiation and Low Serotonergic Neurotransmission?. *Neurology*, 46, 1404-1409

Lebenslauf

Name: Lorenzen

Vorname: Jürgen

Geburtsdatum: 10.02.1969

Geburtsort: Preetz

- 07.06.1988** Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife am Heilwig-Gymnasium in Hamburg.
- 01.08.1985 - 31.01.1989** Doppelqualifikation: Ausbildung zum Chemisch-Technischen-Assistenten (CTA) am Gymnasium Altona und an der Staatlichen Gewerbeschule für Chemie in Hamburg.
- 01.02.1989 - 30.09.1990** Zivildienst im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf.
- 01.10.1990 - 20.01.1998** Studium der Psychologie an der Universität Hamburg mit den Schwerpunkten Forschungsmethoden und Neuropsychologie (dazwischen 2 Semester Medizin).
- 01.04.1996 - 31.05.1997** Cotherapeut bei der Konkordanztherapie für Migränepatienten im Institut für Medizinische Psychologie der CAU in Kiel.
- 01.04.1996 - 31.12.1997** Diverse Forschungsaufträge wie Datenauswertung, Statistik und Literaturübersichten für Prof. Gerber, Arbeitsgemeinschaft Akupunktur, DienstMed GmbH, Firma Astra Chemical.
- 1997** Lehrauftrag im Fach Psychologie für Diätassistenten an der Universitätsklinik Kiel
- 30.06.1997** Diplomarbeit zum Thema „Gedächtnis-Simulationstests bei alkoholauffälligen Kraftfahrern“.
- 20.01.1998** Erwerb des Diploms in Psychologie an der Universität Hamburg.
- 21.01.1998 - 31.05.2001** Anstellung als Dipl.-Psychologe in der Neurologisch-verhaltensmedizinischen Schmerzklinik Kiel.
- 10.03.1998 - 30.09.2000** Promotionsstudium im Fach Psychologie an der Universität Kiel.
- 02.07.1999** Zulassung als Heilpraktischer Psychotherapeut durch das Gesundheitsamt Plön.
- 01.06.2001 – 30.06.2006** Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Zentrum für interdisziplinäre Suchtforschung (ZIS) der Universität Hamburg.
- Seit 01.07.2006** Freie Mitarbeit am Institut für Medizinische Psychologie der Universität Rostock.

Kiel, 06.12.2006

Jürgen Lorenzen