

Aus der Klinik für Neuropädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. Stephani)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Entwicklung der Migräne und der „Contingent Negative Variation“
(CNV) bei Kindern mit Migräne – ein Follow-up über 8 Jahre**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von:
Anne Jonas
aus Greifswald

Kiel 2012

In Gedenken an meinen Vater Dr. Achim Jonas

1. Berichtstatter: Prof. Dr. Siniatchkin

2. Berichtstatter: Prof. Dr. Gerber

Tag der mündlichen
Prüfung: 11.06.2013

Zum Druck genehmigt,
Kiel, den 11.06.2013

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis	1
2.	Glossarium	3
3.	Einführung	4
3.1.	Migräne bei Kindern und Jugendlichen	4
3.1.1.	Besonderheiten der Migräne im Kindes- und Jugendalter	5
3.1.2.	Prävalenz der Migräne bei Kindern und Jugendlichen	6
3.1.3.	Anstieg der Prävalenz von Migräne in den letzten Jahrzehnten	7
3.1.4.	Psychosoziale Konsequenzen der Migräne bei Kindern	7
3.2.	Veränderung der Migräne über die Zeit	8
3.3.	CNV	9
3.3.1.	Definition der CNV	9
3.3.2.	CNV bei Migräne	11
3.3.3.	CNV und Migräne als Reifungsstörung	14
3.4.	Was hat die Studie 1998 untersucht und welche Ergebnisse hat sie erbracht?	15
4.	Hypothesen	16
5.	Stichprobe und Methoden	17
5.1.	Probanden	17
5.2.	Rekrutierung und Durchführung	17
5.3.	Beschreibung der Stichprobe	18
5.4.	Neurophysiologische Untersuchung – CNV	19
5.5.	Veränderungsfragebogen	21
5.6.	Ethische Bestimmungen	21
5.7.	Statistische Auswertung	22
6.	Ergebnisse	23
6.1.	Klinische Entwicklung der Migräne	23
6.2.	Neurophysiologische Ergebnisse – CNV	25
6.2.1.	CNV-Amplituden	25
6.2.2.	Habituation	28
6.3.3.	Reaktionszeit	29
7.	Diskussion	30
7.1.	Prognose der Migräne in Kindheit und Erwachsenenalter	30

7.2. Veränderung von CNV und Habituation über die Zeit	32
7.3. Veränderungen der CNV-Amplitude über die Zeit bei Kindern mit Migräne und Gesunden.....	34
7.4. Veränderung der Habituation über die Zeit bei Kindern mit Migräne und Gesunden..	35
8. Zusammenfassung	37
9. Literaturangaben	39
10. Anhang	44
11. Danksagung	58
12. Lebenslauf.....	59

2. Glossarium

IHS = International Headache Society

ms = Millisekunde

EEG = Elektroenzephalogramm

CNV = „Contingent Negative Variation“

iCNV = frühe CNV-Komponente

ICNV = späte CNV-Komponente

tCNV = Gesamt-CNV

PINV = postimperative negative Variation

CAU = Christian-Albrechts-Universität

Hz = Hertz

k Ω = Kiloohm

μ V = Mikrovolt

IDAP = „Intensity Dependence“ akustisch evozierter Potentiale

ANOVA = Varianzanalyse

3. Einführung

Die vorgelegte Arbeit ist eine Längsschnittuntersuchung über eine Katamnese von acht Jahren. Sie vergleicht die Ergebnisse der wissenschaftlichen Studie von 1997 / 1998 „Kindliche Migräne als zentrale Reizverarbeitungsstörung – psychobiologische und psychosoziale Untersuchungen zur Pathogenese der Migräne im Kindesalter“ unter der Leitung von Prof. Gerber und Prof. Stephani und unter Mitarbeit von E. Kirsch, P. Kropp und M. Siniatchkin und die Ergebnisse der vorliegenden Studie von 2006 / 2007.

Ziel dieser Untersuchung ist die Einschätzung der intraindividuellen, altersabhängigen Entwicklung von Kindern mit Migräne und gesunden Vergleichspersonen innerhalb von acht Jahren bezüglich der Entwicklung des klinischen Bildes der Migräne und neurophysiologischer Parameter, nämlich der „Contingent Negative Variation“ (CNV).

Seinerzeit ergaben die Resultate Anlass für die Generierung neuer Hypothesen, so dass der Entschluss nahe lag, die Entwicklung der Kinder nach acht Jahren erneut zu erfassen.

Diese Arbeit untersucht folgende Aspekte der Studien von 1998 und 2006:

- Veränderung der klinischen Symptome der Migräneerkrankung
- Veränderung der CNV Parameter
- Mögliche Faktoren, die den Veränderungen zu Grunde liegen

3.1. Migräne bei Kindern und Jugendlichen

Kopfschmerzen werden unterteilt in primäre (z.B. Migräne, Spannungskopfschmerz, Cluster-Kopfschmerz) und sekundäre (z.B. Meningitis, Tumoren, Hydrocephalus) Kopfschmerzformen.

Die Migräne tritt anfallsartig mit mittleren bis starken, meist einseitig lokalisierten, pulsierenden oder pochenden Kopfschmerzen auf. Die Schmerzen werden durch körperliche Aktivität verstärkt. Begleitet werden diese häufig von Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit.

Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura stellen die häufigsten Formen von Migräne dar. Eine Aura ist die Zeitspanne, in der fokale neurologische Ausfälle mit visuellen, sensorischen oder sprachlichen Störungen auftreten, die den Kopfschmerzen vorausgehen oder sie begleiten, sich allmählich entwickeln und maximal 60 Minuten andauern. In circa 90% der Fälle handelt es sich um visuelle Auren (Göbel 2004).

Einteilung der Migräne:

1. Migräne ohne Aura
2. Migräne mit Aura
3. Kindliche periodisch wiederkehrende Syndrome als Vorläufer einer Migräne
4. Retinale Migräne
5. Migränekomplikationen
6. Wahrscheinliche Migräne

(The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, 2004, IHS)

3.1.1. Besonderheiten der Migräne im Kindes- und Jugendalter

Migräne ohne Aura stellt die häufigste Ursache für Kopfschmerzen im Kindesalter dar (*Abu-Arefeh, Russell 1994; Sillanpää, Anttila 1996; Mazzotta et al. 1999; Karwautz et al. 1999*).

Die kindliche Migräne manifestiert sich zumeist vor dem 10. Lebensjahr (*Bille 1962; Mortimer et al. 1992; Sillanpää, Anttila 1996; Guidetti, Galli 1998; Hernandez-Latorre & Roig 2000; Körner-Herwig et al. 2007*). Häufig können zu Beginn der Erkrankung nicht alle Kriterien der IHS für eine eindeutige Diagnose erfüllt werden. Im Laufe der Erkrankung kristallisieren sich die Symptome deutlicher heraus und eine zweifelsfreie Diagnose wird möglich.

Das wichtigste Kriterium, bei dem eine Migräne in Erwägung gezogen werden sollte, ist das regelmäßig wiederkehrende Auftreten von Symptomen, wie zum Beispiel Kopf- oder Bauchschmerzen, mit dazwischen liegenden beschwerdefreien Intervallen.

Viele klinische Charakteristika der Migräne unterscheiden sich bei Kindern von denen Erwachsener. Vor allem bei Kleinkindern finden sich häufig nicht die typischen Kopfschmerzen. Sie können unter Vorläufern der Migräne leiden, so genannten Migräneäquivalenten, wie Bauchschmerzen (1.3.2 Abdominale Migräne; *The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, 2004, IHS*), periodischem Erbrechen (1.3.1 Periodisches Erbrechen; *The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, 2004, IHS*) und Schwindelattacken (1.3.3 Benigner paroxysmaler Schwindel der Kindheit; *The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, 2004, IHS*). Häufig kommen mit dem Heranwachsen die Symptome einer klassischen Migräne hinzu oder ein Wechsel zu einer Migräne mit oder ohne Aura findet statt.

Die Dauer einer einzelnen Migräneattacke ist bei Kindern in der Regel kürzer als bei Erwachsenen. Sie beträgt in bis zu 47% der Fälle weniger als zwei Stunden und selten länger als 24 Stunden (*Bille 1962, Mortimer et al. 1992; Abu-Arefeh, Russell 1994; Wöber-Bingöl et al. 1995; Hernandez-Latorre & Roig 2000; Abu-Arefeh & Callaghan 2004*). Die

Attackenfrequenz ist mit 6-12 Attacken pro Jahr hingegen deutlich höher als bei Erwachsenen (Congdon, Forsythe 1979; Mortimer et al. 1992).

Die Kopfschmerzen sind vor allem bei jüngeren Kindern in 10-40% der Fälle beidseitig (Bille 1962; Mortimer et al. 1992; Wöber-Bingöl et al. 1995; Akyol et al. 2007), meist bifrontal (Congdon, Forsythe 1979; Mortimer et al. 1992) und bitemporal (*The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, 2004, IHS*), lokalisiert. Die sonst migräne-typische Einseitigkeit der Kopfschmerzen findet sich nur bei circa einem Drittel der Patienten (Congdon, Forsythe 1979).

Begleitend finden sich bei über 70% gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen (Vahlquist 1955; Bille 1962; Sillanpää 1976; Congdon, Forsythe 1979; Mortimer et al. 1992; Akyol et al. 2007). Auch leiden die Kinder häufiger, nämlich in 20-44% (Mortimer et al. 1992), unter Schwindel als Erwachsene.

Hinsichtlich der angegebenen Symptome lassen sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachweisen (Akyol et al. 2007).

3.1.2. Prävalenz der Migräne bei Kindern und Jugendlichen

Epidemiologische Studien zeigten, dass circa 2,7-11% der Kinder unter Migräne leiden (Sillanpää 1976; Sillanpää 1983a, 1983b; Abu-Arefeh, Russell 1994; Bille 1997; Hernandez-Latorre & Roig 2000; Laurell et al. 2004; Zwart et al. 2004; Akyol et al. 2007; Körner-Herwig et al. 2007).

Die Prävalenz im Kindes- und Jugendalter ist abhängig von Geschlecht und Alter. Jungen erkranken im Durchschnitt früher (Bille 1962; Rasmussen 1993; Körner-Herwig et al. 2007) und vor der Pubertät auch häufiger an Migräne als Mädchen (Sillanpää 1983a; Breslau et al. 1991; Abu-Arefeh, Russell 1994; Metsähonkala et al. 1998; Guidetti, Galli 1998). Die Prävalenz bei Mädchen übersteigt jedoch mit der Pubertät (circa ab dem 10. Lebensjahr) die der Jungen gleichen Alters (Bille 1962; Bille 1981; Sillanpää 1983a; Abu-Arefeh, Russell 1994; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998; Hernandez-Latorre & Roig 2000, Zwart et al. 2004; Akyol et al. 2007). Das Risiko an Migräne zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern kontinuierlich an (Mortimer et al. 1992; Abu-Arefeh, Russell 1994; Bille 1997; Akyol et al. 2007; Körner-Herwig et al. 2007) und erreicht den Gipfel im mittleren Erwachsenenalter (20-40 Jahre) mit ungefähr 17% (Lyngberg et al. 2005). Bei Erwachsenen beträgt das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Migränepatienten zwischen 2:1 und 3:1 (Rasmussen 1992).

3.1.3. Anstieg der Prävalenz von Migräne in den letzten Jahrzehnten

Mehrere Studien belegen, dass die Prävalenz der Migräne im Kindesalter in den letzten Jahrzehnten im Vergleich mit der ersten großen epidemiologischen Studie von Bille im Jahr 1955 (*Bille 1962*) gestiegen ist.

Bille untersuchte 1955 fast 9000 Kinder zwischen 7-15 Jahren und errechnete nach Diagnosestellung mittels der Vahlquist Kriterien (*Vahlquist 1955*) anhand von Fragebögen und Interviews eine geschätzte Prävalenz der Migräne von 3,9%. Eine Studie aus dem Jahre 1997 von Laurell et al. (2004) untersuchte 1371 Kinder in der gleichen Stadt wie Bille ebenfalls zwischen 7-15 Jahren unter den gleichen Bedingungen und stellte eine annähernd doppelt so hohe Prävalenz von 6,6% fest. Ein weiteres Beispiel für die Zunahme der Migränehäufigkeit ist die Längsschnittstudie von Sillanpää aus Finnland (*Sillanpää, Anttila 1996*). Er untersuchte Kinder im Alter von 7 Jahren 1974 und 1992 in der gleichen Stadt und mit denselben Methoden. Auch hier wurde die Diagnose einer Migräne anhand der Vahlquist Kriterien gestellt. Die Studie belegte einen deutlichen Anstieg der Prävalenz für Migräne von 1,9% 1974 auf 5,7% 1992.

3.1.4. Psychosoziale Konsequenzen der Migräne bei Kindern

Eine starke Kopfschmerzaktivität ist begleitet von einer eingeschränkten Lebensqualität, im Sinne einer herabgesetzten Zufriedenheit mit der Lebenssituation und der eigenen Gesundheit und einem höheren Erschöpfungsgefühl (*Langeveld et al. 1997*).

Kinder mit Migräne suchen signifikant häufiger einen Arzt oder eine Schulkrankenschwester aufgrund von Cephalgien oder anderen Schmerzen auf als Kinder ohne Migräne (*Laurell et al. 2005*). Sie erleiden außerdem häufiger Schulausfälle als gesunde Kinder oder Kinder mit Spannungskopfschmerzen (*Bille 1962; Abu-Arefeh, Russell 1994; Karwautz et al. 1999; Laurell et al. 2005*) und können auch seltener ihren Freizeitaktivitäten nachgehen (*Akyol et al. 2007*).

Hinzu kommt, dass Kinder mit Migräne neben den Kopfschmerzen häufiger somatische Beschwerden angeben als gesunde Kinder (*Guidetti et al. 1987; Andrasik et al. 1988; Carlsson et al. 1996; Aromaa et al. 2000*). Dazu zählen vor allem Schmerzen in Rücken, Nacken, Bauch und Extremitäten. Des Weiteren kommen Schlafstörungen und Müdigkeit hinzu (*Carlsson et al. 1996; Laurell et al. 2005; Körner-Herwig et al. 2007*). Das Ausmaß der verminderten Lebensqualität bei Kindern mit Migräne ist mit dem bei Kindern, die an bösartigen oder rheumatischen Erkrankungen leiden, vergleichbar (*Powers et al. 2003*).

3.2. Veränderung der Migräne über die Zeit

Migräne ist eine Erkrankung, die sich im Laufe der Zeit individuell verändert. Beginnt die Erkrankung im Vorschulalter, so wird das klinische Bild häufig nicht von den gleichen Symptomen der Migräne wie bei Erwachsenen geprägt. Es können wie zuvor dargestellt gastrointestinale Symptome oder Schwindel im Vordergrund stehen (*Sillanpää 1983a*).

Verschiedene Längsschnittuntersuchungen zeigen zusätzlich, dass 22-45% der Kinder mit dem erwachsen werden eine deutliche Verbesserung der Migräne erfahren (*Vahlquist 1955; Sillanpää 1983a; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998*). Die Frequenz der Attacken verminderte sich bei diesen Patienten deutlich, und es wurden sogar mehrere Jahre ohne Migräne beobachtet. Die Intensität und die Ausprägung der Symptome veränderte sich hingegen kaum (*Bille 1997*), 18-39% der Kinder werden sogar kopfschmerzfrei (*Congdon, Forsythe 1979; Sillanpää 1983a; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998; Mazzotta et al. 1999; Camarda et al. 2002; Monastero et al. 2006; Laurell et al. 2006*) (Abbildung 1). Bei nur 21-41% der Patienten zeigt sich keine Besserung oder eine Verschlechterung der Migräne (*Sillanpää 1983a; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998*).

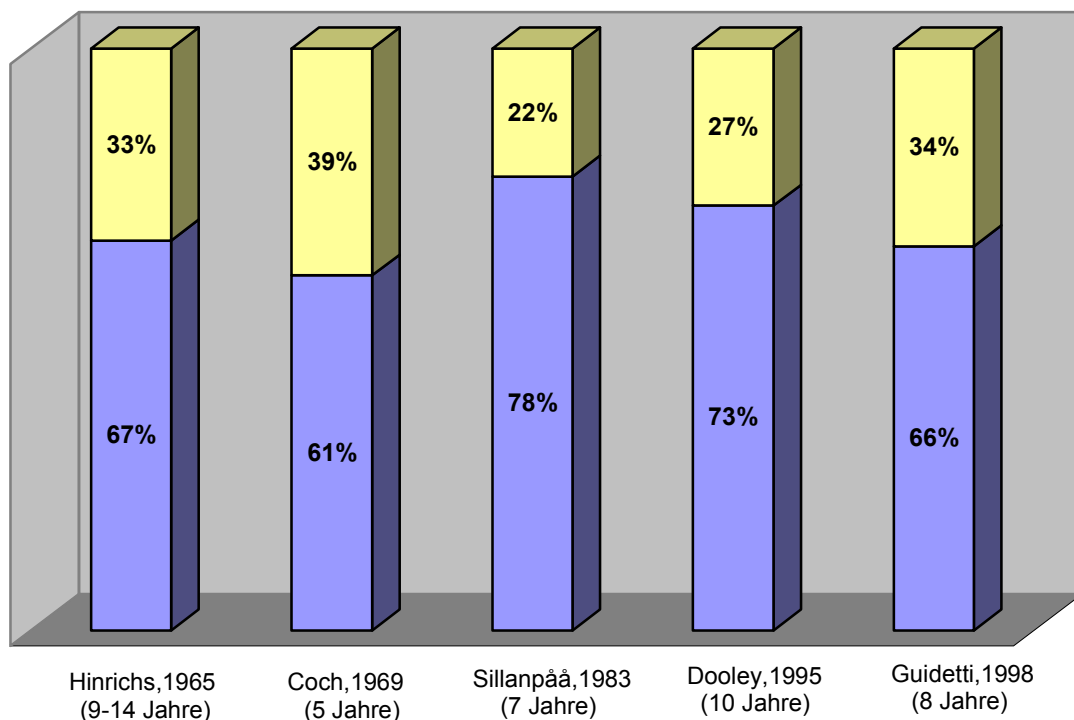


Abbildung 1: Übersicht ausgewählter Längsschnittstudien zum klinischen Verlauf von Migräne bei Kindern und Jugendlichen

Gezeigt sind die Autoren, das Erscheinungsjahr der Studie und in Klammern das Follow-up-Intervall in Jahren. Der dunkle Balkenanteil stellt die Prozentzahl der Kinder mit persistierender Migräne und der helle Balkenanteil die Prozentzahl der Kinder mit einer Remission dar.

Eine Remission ist vor allem zwischen dem 9. und 18. Lebensjahr zu erwarten, mit dem Hauptanteil in der Pubertät (*Hernandez-Latorre & Roig 2000*). Sind die Kinder volljährig, tritt nur noch in seltenen Fällen eine komplette Beschwerdefreiheit ein (*Congdon, Forsythe 1979*).

Die Wahrscheinlichkeit einer Remission liegt nach Meinung mehrerer Autoren bei Jungen mehr als doppelt so hoch (26-53%) im Vergleich zu Mädchen (15-22%) (*Congdon, Forsythe 1979; Sillanpää 1983a; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998*). Bei Mädchen tritt aber andererseits eine Symptomverbesserung in 50% der Patientinnen auf, bei Jungen hingegen nur in 37,5% (*Guidetti, Galli 1998*).

Vielfach wurde auch ein Wechsel des Krankheitsbildes beschrieben. Bei 9-20% der Patienten mit Migräne verändern sich die Kopfschmerzen zu Spannungskopfschmerzen (*Metsähonkala et al. 1997a; Monastero et al. 2006; Laurell et al. 2006*). Patienten mit Spannungskopfschmerzen entwickeln hingegen nur in 8-15% und Kinder ohne vorherige Cephalgien in 5% eine Migräne (*Mazzotta et al. 1999*).

Man kann annehmen, dass die Änderung der klinischen Symptome im Entwicklungsverlauf mit der Reifung des Gehirns zusammenhängt. Eine geeignete Methode, Reifungsvorgänge des Gehirns zu untersuchen, ist die „Contingent Negative Variation“ (CNV).

3.3. CNV

3.3.1. Definition der CNV

Die CNV ist eine Methode zur Ableitung langsamer, kortikaler ereigniskorrelierter Potentiale (EKP), die zwischen zwei zueinander kontingenten Reizen (Warnstimulus [S1] und Folgestimulus [S2], auf den unmittelbar reagiert werden muss) von der Kopfhaut abgeleitet werden können (*Kropp et al. 1996*).

Die Methode der CNV eignet sich, um Unterschiede von kortikalen Aktivierungsprozessen während der sensorischen Aufmerksamkeit und Vorbereitung auf eine motorische Antwort zu analysieren (*Schoenen et al. 2003*).

Die Amplitude der CNV reflektiert das Ausmaß der Erregbarkeit apikaler Dendritenbäume von kortikalen Pyramidenzellen nach Aktivierung durch Afferenzen aus der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleife. Je ausgeprägter die Erregung der Pyramidenzellen, desto höher ist die messbare Amplitude der CNV (*Elbert 1993*). Das katecholaminerge und dopaminerge System stehen in engem Zusammenhang mit dem Ausmaß der Negativierung der CNV (*Kropp et al. 1996*). Eine hohe CNV-Amplitude korreliert mit einem Überwiegen noradrenerger und dopaminerges Transmitter. So konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der

Höhe der CNV-Amplitude und dem Plasmaspiegel von Noradrenalin nachgewiesen werden (Timsit et al. 1987).

Die Amplitude der CNV wird beeinflusst von Motivation, Konzentration und Wachheit (Segalowitz und Davies 2004). Verschiedene neurophysiologische Studien zeigten eine Assoziation der CNV mit dem Ausmaß der Aktivierung im präfrontalen Kortex (für einen Überblick siehe: Segalowitz und Davies 2004). Der präfrontale Kortex erhält Afferenzen aus der Formatio reticularis und dient der Regulation der Aufmerksamkeit und der Selektion sensorischer Reize (Mayes 2000). Die Formatio reticularis stellt ein diffuses neuronales Netzwerk im Hirnstamm dar, von dem angenommen wird, dass es über eine neuronale Schleife zwischen Kortex und Thalamus sowohl Informationen empfängt als auch sendet und einen bedeutenden Einfluss auf die Regulation der kortikalen Erregung hat. Es wird zudem vermutet, dass diese Verbindung als Selektionsmechanismus für äußere Reize dient, um den Kortex vor Überstimulation zu schützen und die Koordination zwischen den Systemen von Aufmerksamkeit, Exekutive und Sensorik zu erleichtern (Mayes 2000).

Bei einem Interstimulusintervall von mehr als 3 Sekunden kann die CNV-Kurve in verschiedene Subkomponenten unterteilt werden. Die frühe CNV-Komponente (iCNV) ist mit einem Amplitudenmaximum zwischen 550 und 750 ms nach S1 und die späte CNV-Komponente (ICNV) mit einem Maximum 200 ms vor S2 ableitbar (Böcker et al. 1990; Kropp et al. 1996). Durch Mittelung mehrerer Durchgänge können die Potentiale aus dem Roh-EEG differenziert werden (Abbildung 2).

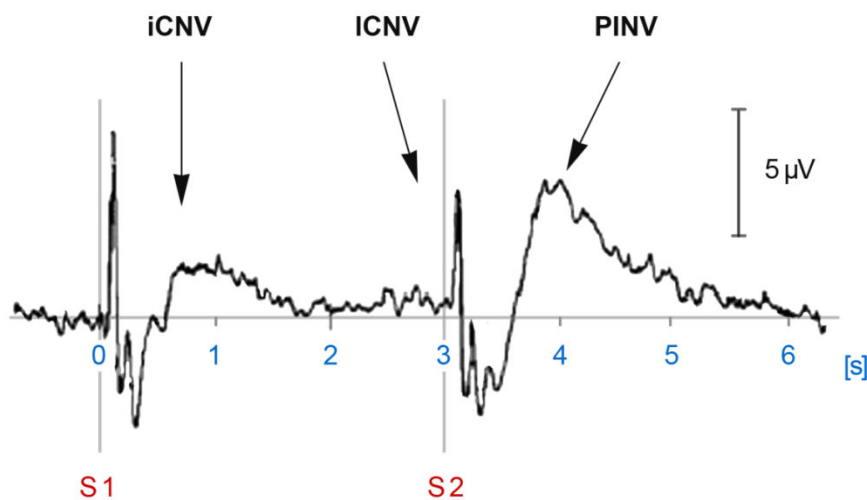


Abbildung 2: Darstellung einer typischen CNV-Kurve zwischen dem Warnstimulus (S1) und dem imperativen Stimulus (S2) mit deren einzelnen Komponenten. Gezeigt ist die frühe (iCNV), die späte (ICNV) Komponente und die postimperative negative Variation (PINV). (entnommen und modifiziert aus: Bender et al. 2005)

Es wird ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der frühen Komponente als Ausdruck der Reizerwartung im Sinne einer unspezifischen Orientierungsreaktion mit der Aktivität noradrenerger Strukturen postuliert. Die späte Komponente soll den Umfang der Antizipation auf den bevorstehenden Stimulus [S2] und die motorische Antwortvorbereitung reflektieren und mit dem dopaminergen System assoziiert sein (*Birbaumer et al. 1990; Kropp et al. 1996*).

Bei mehreren Versuchsdurchgängen kann im Verlauf der CNV-Amplitude bei Gesunden gezeigt werden, dass kaum noch eine Reaktion auf S1 stattfindet. Dies zeigt sich anhand deutlich verminderter iCNV-Amplituden, im Vergleich zu den ersten Versuchsläufen. Dieses Phänomen der Reizgewöhnung wird als Habituation bezeichnet (*Kropp et al. 1996*). Sie ist Ausdruck einer normalen Reizverarbeitung, bei der ein gesundes Gehirn unwichtig gewordene Reize ausblendet.

3.3.2. CNV bei Migräne

Patienten mit Migräne zeichnen sich durch eine erhöhte Amplitude (Abbildung 3) und eine verminderte Habituation der CNV (Abbildung 4) im Vergleich zu Gesunden aus (*Maertens de Noordhout et al. 1986; Kropp et al. 1996*).

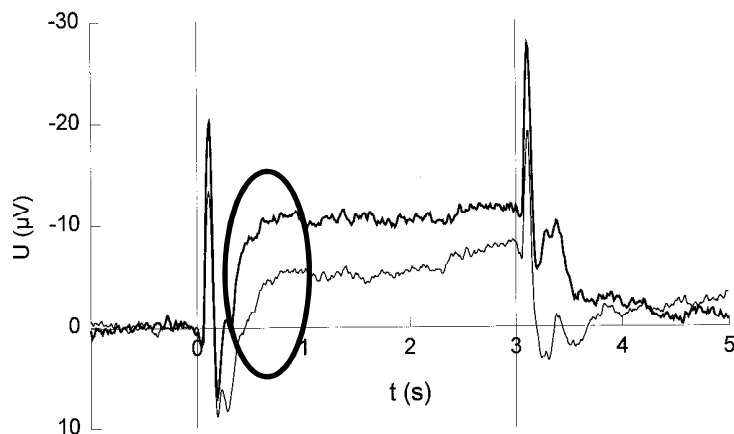


Abbildung 3: Verlauf einer typischen Kurve der CNV

Gezeigt ist die CNV-Kurve bei einem Migränepatienten (fett gedruckt) und einem gesunden Probanden. Umrandet ist die frühe Komponente der CNV (iCNV). (entnommen aus: *Kropp und Gerber 1993, Cephalalgia 13: 37-41*)

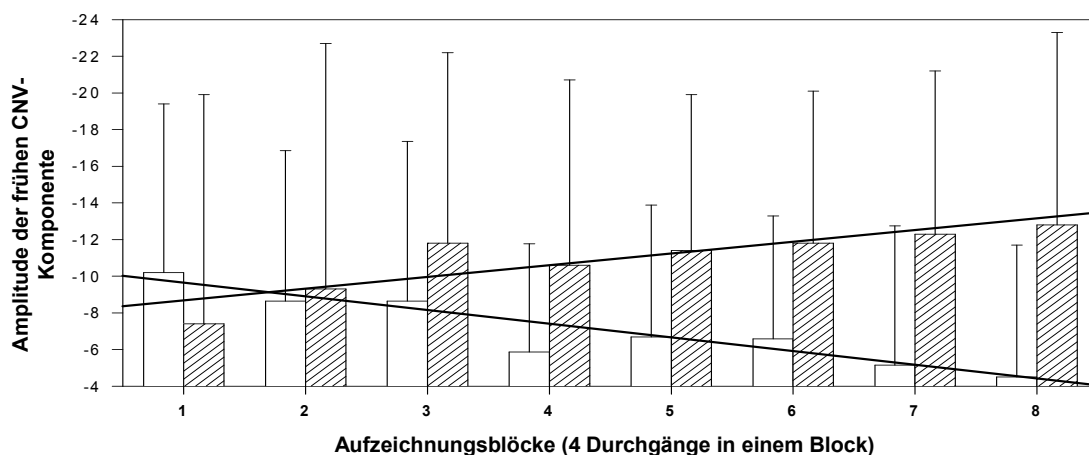


Abbildung 4: Darstellung des Habituationsverlaufs der iCNV-Komponente bei gesunden Probanden und Migränepatienten

Gezeigt werden die Mittelwerte der iCNV-Amplitude in Mikrovolt (μV) von vier aufeinanderfolgenden CNV-Aufzeichnungen mit deren Standardabweichung in einem Block. Der leere Balken stellt die Gruppe der Gesunden und der schraffierte Balken die Gruppe der Migränepatienten dar. Außerdem ist der Verlauf der dazu gehörigen Regressionsgeraden dargestellt. Ein Anstieg der Geraden bedeutet Dishabituatation (Migränepatienten) und ein Abfall der Geraden Habituation (gesunde Probanden) der iCNV-Komponente.

Diese Veränderungen sind spezifisch für die Migräneerkrankung, denn z.B. bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen sind diese nicht nachweisbar (*Maertens de Noordhout et al. 1986*). Die Auffälligkeiten zeigen sich insbesondere bei der frühen CNV-Komponente (*Kropp, Gerber 1993; Siniatchkin et al. 1999; Siniatchkin et al. 2000a*).

Bei Kindern sind diese migränetypischen Veränderungen nachweisbar unabhängig davon ob eine Migräneerkrankung vorliegt oder nicht. Jedoch normalisieren sich bei gesunden Kindern mit dem Heranwachsen zwischen dem 15. bis 19. Lebensjahr die CNV-Parameter, im Sinne einer Abnahme der CNV-Amplitude und einer Zunahme der Habituation, wohingegen bei Migränepatienten die Auffälligkeiten persistieren (*Kropp et al. 1999*).

Eine erhöhte CNV-Amplitude und verminderte Habituation sind Ausdruck einer verstärkten kortikalen Negativität. Diese wird als erhöhte kortikale Erregbarkeit interpretiert, welche nötig ist, um die sensorische Informationsverarbeitung in der Kindheit zu erleichtern (*Segalowitz und Davies 2004*). Ein Überwiegen inhibitorischer neuronaler Prozesse bei gesunden Kindern mit dem Heranwachsen im Rahmen der zerebralen sensorischen Reifung bedingt eine Abnahme negativer Potentiale wie der CNV (*Siniatchkin et al. 2000a*).

Interessant ist, dass bei gesunden Erwachsenen mit einer positiven Familienanamnese für Migräne, d.h. wenn Geschwister oder Eltern an Migräne erkrankt sind, auch erhöhte CNV-

Amplituden und insbesondere eine gestörte Habituation der CNV nachweisbar sind (*Siniatchkin et al. 2000a; Siniatchkin et al. 2001*). Man kann vermuten, dass die für Migräne typische kortikale Informationsverarbeitungsstörung genetisch mitbestimmt wird. Ob eine entsprechende Person im Verlauf an Migräne erkrankt oder nicht, scheint jedoch von weiteren Faktoren abhängig zu sein.

Die zuvor aufgeführten migränetypischen CNV-Auffälligkeiten sind nicht konstant nachweisbar, sondern sie unterliegen Veränderungen in zeitlicher Abhängigkeit zur Migräneattacke. Sie sind vor allem im kopfschmerzfreen Intervall und kurz vor einem Migräneanfall signifikant (*Kropp et al. 1996*). Es konnte durch verschiedene Studien gezeigt werden, dass insbesondere die Amplitude der iCNV-Komponente bis einen Tag vor der Migräneattacke ansteigt. Mit und kurz nach (1-3d) der Migräneattacke können jedoch normale Amplituden abgeleitet werden, entsprechend denen gesunder Vergleichspersonen (*Kropp et al. 1998; Siniatchkin et al. 2000c*). Im weiteren Verlauf steigt die Amplitude der iCNV wieder bis zum nächsten Migräneanfall an. Ebenso verhält es sich mit der Habituation, d.h. der größte Habituationsverlust zeigt sich direkt vor der Migräneattacke, um sich mit ihr zu normalisieren und nach einiger Zeit wieder abzufallen (*Kropp et al. 1998; Siniatchkin et al. 2000c*).

Bei Kindern mit Migräne war diese Periodizität der CNV ebenso nachweisbar (*Siniatchkin et al. 2000b*). Sie scheint ein Ausdruck für die Variabilität kortikaler Erregbarkeit und zentraler Überaktivität im kopfschmerzfreen Intervall bei Migränepatienten zu sein. Die Zunahme kortikaler Negativität zwischen den Migräneanfällen (erhöhte Amplitude der iCNV) zusätzlich zum Habituationsverlust erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine erneute Migräneattacke, als Ausdruck zentraler Dysregulation und gestörter Informationsverarbeitung (*Kropp, Gerber 1998*). Der Migräneanfall scheint eine Methode des kindlichen Gehirns zu sein, dieser Dysregulation entgegenzusteuern, da mit dem Einsetzen der Kopfschmerzen normale CNV-Parameter abgeleitet werden können und eine normale Habituation nachweisbar ist (*Siniatchkin et al. 2000b*).

Die CNV-Auffälligkeiten bei Migränepatienten können medikamentös beeinflusst werden, was in der Migränetherapie genutzt wird. Ein weit verbreiteter Ansatz ist hier die Anfallsprophylaxe mit einem Betablocker. Das am häufigsten verwendete Mittel ist Metoprolol. Es vermindert die Anzahl der Migräneattacken und zusätzlich senkt es die Dauer und Intensität der Kopfschmerzen. Eine Hypothese zum Wirkmechanismus ist eine Reduktion der kortikalen Erregbarkeit und so die Verbesserung der Informationsverarbeitung durch Metoprolol. Damit soll die Schwelle zur Auslösung einer Migräneattacke angehoben und so die Frequenz der Anfälle vermindert werden. Einige Studien konnten diese Hypothese unterstützen. Es konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Metoprolol zu einer

Verminderung der Amplitude und einem Anstieg der Habituation der iCNV führt (Schoenen et al. 1986; Siniatchkin et al. 2007).

3.3.3. CNV und Migräne als Reifungsstörung

Die typischen zuvor genannten elektrophysiologischen Veränderungen bei Kindern mit Migräne zeigen sich, wenn auch nicht so ausgeprägt, bei Kindern generell (Bender et al. 2002). Unterschiede von Amplitude und Habituation der CNV zwischen Gesunden und Kindern mit Migräne sind vor allem einige Tage vor einer Migräneattacke nachweisbar, denn hier sind bei den Migränekindern deutlich höhere Amplituden und eine verminderte Habituation als bei gesunden Kindern ableitbar (Kropp, Gerber 1998; Siniatchkin et al. 2000b; Gerber et al. 2002).

Jedoch ist mit dem erwachsen werden (zwischen dem 15.-19. Lebensjahr) bei den gesunden Kindern eine signifikante Verminderung der Amplitude der frühen CNV-Komponente und ein Anstieg ihrer Habituation nachweisbar (Kropp et al. 1999). Diese Veränderungen sprechen für eine zentrale Reifung der sensorischen Informationsverarbeitung im Gehirn. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass sowohl das motorische als auch das präfrontale ausführende Kontroll- und Aufmerksamkeitssystem einer verzögerten Reifung vom Schul- bis zum Erwachsenenalter unterliegen, welche einen wesentlichen Einfluss auf die CNV haben (Bender et al. 2002; Bender et al. 2005). Bei Kindern mit Migräne scheinen diese Reifungsvorgänge gestört zu sein, da eine Normalisierung der CNV-Parameter ausbleibt (Kropp et al. 1999; Siniatchkin et al. 2000a).

Das Konzept der gestörten Reifung der Informationsverarbeitung bei Migränekindern wurde durch andere neurophysiologische Untersuchungen untermauert. So konnte auch bei Messungen der Intensitätsabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (IDAP) (Siniatchkin et al. 2000d, 2000e) und der Habituation visuell evozierter Potentiale eine gestörte Maturation bei Migränekindern gezeigt werden (Oelkers-Ax et al. 2004; Oelkers-Ax et al. 2005). Auch andere CNV-Studien konnten diese Hypothese stützen, jedoch waren die Veränderungen vor allem für die späte CNV-Komponente deutlich (Bender et al. 2002; Bender et al. 2007). Dies ist vermutlich durch einen wesentlichen Unterschied zwischen den Arbeiten zu begründen, da der Großteil bis jetzt durchgeführter Studien als Querschnittstudien angelegt wurde. Die vorgelegte Arbeit ist eine Längsschnittuntersuchung und eignet sich besser zur Untersuchung der Hypothese einer gestörten Reifung kortikaler Informationsverarbeitung durch Analyse der intraindividuellen Entwicklung.

3.4. Was hat die Studie 1998 untersucht und welche Ergebnisse hat sie erbracht?

Ziel des ersten Abschnittes der Studie (T1) war die Untersuchung neurophysiologischer Unterschiede der Reizverarbeitung bei Migränekindern und altersentsprechenden Gesunden.

Im Jahr 1998 wurden 93 Probanden untersucht, wobei 45 Kinder und Jugendliche an Migräne ohne Aura litten, die mit 48 gesunden Kindern und Jugendlichen ohne eine positive Familienanamnese für Migräne verglichen wurden. Das mittlere Alter der Kinder lag zwischen 8 und 16 Jahren. Es wurden Kopfschmerztagebücher erhoben und strukturierte Interviews durchgeführt, um die Migränediagnose zu sichern und das klinische Bild der Kopfschmerzen zu erfassen. Zusätzlich wurde bei den Probanden die CNV aufgezeichnet (*Siniatchkin et al. 2000a, 2001; Gerber et al. 2002*).

Es zeigte sich, dass sich die Kopfschmerzsymptomatik von denen Erwachsener unterschied. So gaben die Kinder seltener pulsierende, einseitige Schmerzen, sondern häufiger frontal betonte oder diffuse, drückende Kopfschmerzen an während der Migräneattacke.

Die Auswertung der neurophysiologischen Untersuchung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesunden und Migränekindern bezüglich der Amplituden der verschiedenen CNV-Komponenten und der Habituation der iCNV. Alle Kinder waren durch einen gestörten Habituationsverlauf charakterisiert.

Es zeigte sich also, dass sich Kinder in ihrer Informationsverarbeitung von den Erwachsenen deutlich unterschieden haben, was als ein Indiz für Reifung neurophysiologischer Funktionen bei Kindern angesehen werden kann. Die Schlüsse über Reifungsprozesse sind jedoch auf der Basis einer Querschnittstudie getroffen worden, obwohl Reifungsprozesse am besten im Rahmen von Längsschnittstudien untersucht werden können.

4. Hypothesen

Migräne ist die häufigste Form von Kopfschmerzen bei Kindern mit steigender Prävalenz in den letzten Jahrzehnten. Sie kann sich bereits im Kleinkindalter manifestieren und hier auch mit anderen Symptomen als bei Erwachsenen, wie z.B. Bauchschmerzen, in Erscheinung treten. Die Kinder haben einen hohen Leidensdruck und sind bei alltäglichen Aktivitäten stark eingeschränkt.

Kinder mit Migräne werden in bis zu 39% der Fälle mit dem erwachsen werden kopfschmerzfrei und bei einem Großteil der Kinder mit persistierender Migräne verbessert sich das klinische Bild (Abbildung 1). Diese Entwicklung wird von verschiedenen Mechanismen und Faktoren beeinflusst, die insbesondere bei Kindern noch nicht ausreichend erforscht worden sind. Die Kenntnis dieser Parameter könnte neue Behandlungsmethoden ermöglichen.

Die Messung der CNV ist gut geeignet, um Erkrankungen mit einer gestörten Informationsverarbeitung zu untersuchen. Die CNV-Amplituden und deren Habituation sind bei Migrärepatienten und Kindern auffällig und unterliegen zudem der Reifung. Um diese Hypothese weiter zu untersuchen, eignet sich die Analyse der intraindividuellen Entwicklung von Kindern im Rahmen einer Längsschnittstudie.

Aufgrund der dargestellten Veränderungen der Migräne über die Zeit und der Veränderungen der CNV-Parameter bei Migräne von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter, werden folgende Hypothesen formuliert.

1. Es ist zu erwarten, dass circa ein Drittel der Kinder mit Migräne im Verlauf remittieren und sich bei einem Großteil der Kinder die Kopfschmerzen verbessern.
2. Es ist zu erwarten, dass sich eine Abnahme der CNV-Amplituden und ein Anstieg der Habituation über die Zeit zeigen.
3. Es ist zu erwarten, dass die Kinder mit Migräne eine verminderte, bzw. keine Reifung der CNV zeigen, d.h. eine Verminderung der CNV-Amplitude und eine persistierende Dishabituation.
4. Es ist zu erwarten, dass eine verminderte CNV-Amplitude und Dishabituation den Verlauf einer Migräne über die Zeit vorhersagen können.

5. Stichprobe und Methoden

5.1. Probanden

Diese Dissertation ist der zweite Teil einer Längsschnittuntersuchung zur „Kindlichen Migräne als zentrale Reizverarbeitungsstörung“. Die erste Untersuchung erfolgte im Jahr 1997-1998 (Zeitpunkt T1), welche durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wurde. Die Verlaufsuntersuchung fand von 2006-2007 (Zeitpunkt T2) mit den hier dargestellten Daten statt. In beiden Fällen bestand eine Kooperation zwischen der Klinik für Neuropädiatrie und dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Zum Zeitpunkt T1 nahmen 93 Probanden an der Studie teil, wobei 45 Kinder und Jugendliche (mittleres Alter $10,37 \pm 2,45$ Jahre, 28 Jungen) an Migräne ohne Aura litten und mit 48 gesunden Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter $11,33 \pm 2,66$ Jahre, 21 Jungen) ohne eine positive Familienanamnese für Migräne verglichen wurden.

Zur Verlaufsstudie nach acht Jahren konnten 27 (60%) Migränekinder (mittleres Alter $18,6 \pm 2,7$ Jahre, 17 Jungen) und 23 (48%) gesunde Kinder (mittleres Alter $18,1 \pm 1,9$ Jahre, 10 Jungen) erneut untersucht werden.

Gründe für die verminderte Probandenanzahl lagen an mangelndem Interesse, erneut an einer Studie teilzunehmen oder daran dass neue Adressen nicht zu erheben waren und so keine telefonische Kontaktaufnahme stattfinden konnte.

5.2. Rekrutierung und Durchführung

Der Hauptteil der Kinder mit Migräne wurde aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Neuropädiatrie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und ein kleinerer Teil über Zeitungsanzeigen rekrutiert. Es wurde zum Zeitpunkt T1 darauf geachtet, dass alle Diagnosekriterien der IHS für eine Migräneerkrankung (*The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, 2004, IHS*) erfüllt waren und keine weiteren neurologischen oder anderen Erkrankungen vorlagen. Die Auswahl gesunder Kinder erfolgte 1997 über zwei Schulen (eine Gesamt- und eine Grundschule) der Stadt Kiel. Es wurde darauf geachtet, dass sich die gesunden Probanden in Alter und Geschlecht nicht von der Migränegruppe unterschieden.

Zum Zeitpunkt T2 erfolgte zunächst die Überprüfung aller vorhandenen Adressen und Telefonnummern und falls notwendig deren Aktualisierung mit Unterstützung des jeweils zuständigen Einwohnermeldeamtes. Im Anschluss wurden die Probanden in Form eines Informati-

onsschreibens und per Telefon über Ablauf und Planung der Verlaufsstudie informiert (Anhang 2). Bei mündlicher Zustimmung zur erneuten Teilnahme wurden Informationsblätter (Anhang 4-6) und Einverständniserklärungen (Anhang 3) zur Untersuchung für Probanden und Eltern zugesandt. Wurde die Teilnahme bei einem darauffolgenden Telefonat bestätigt, erfolgte die Vereinbarung eines Untersuchungstermins. Diese fand in der Klinik für Neuropädiatrie der CAU zu Kiel statt.

Zum Zeitpunkt T2 erfolgte die erneute Diagnosesicherung im Rahmen eines strukturierten Interviews (Anhang 7) und durch die Auswertung von Kopfschmerztagebüchern anhand der Diagnosekriterien der IHS (*The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, 2004, IHS*). Lag die letzte Migräneattacke anamnestisch mehr als sechs Monate zurück, und war im Kopfschmerztagebuch kein Eintrag im Sinne einer Migräne vorhanden, wurde dies als eine Remission definiert.

Am Untersuchungstermin erfolgte zunächst ein Anamnesegegespräch in Form eines strukturierten Interviews, in dem Fragen zur Person, zum aktuellen psychischen und körperlichen Zustand, Begleiterkrankungen und bei den Migränepatienten zur erneuten Diagnosesicherung gestellt wurden (Anhang 7).

Anschließend fand die neurophysiologische Untersuchung statt. Hierfür wurde mittels EEG-Aufzeichnung im Rahmen eines Zwei-Ton-Paradigmas die CNV mit ihren einzelnen Komponenten ermittelt.

Die Veränderung der Kopfschmerzen im Laufe der letzten acht Jahre wurde mittels eines an Kinder angepassten Kopfschmerztagebuches (Anhang 8), das über vier Wochen geführt wurde und einem durch uns entwickelten Veränderungsfragebogen (Anhang 1) erfasst. Beides wurde per Post zur Bearbeitung vor der neurophysiologischen Untersuchung an die Migränepatienten gesandt.

Alle Studienteilnehmer erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung in Höhe von 30 Euro.

5.3. Beschreibung der Stichprobe

Zum Zeitpunkt T2 erfolgte eine Unterteilung der Stichprobe in verschiedene Gruppen, nämlich gesunde Probanden („Gesund“), Kinder mit persistierender Migräne („Persistierend“) und Kinder mit einer Remission („Migrärefrei“), d.h. anamnestisch sollte keine Attacke in den letzten sechs Monaten und keine Migräne im Kopfschmerztagebuch angegeben worden sein. Die Gruppe „Persistierend“ wurde zusätzlich in die Untergruppen „Verbessert“ (weniger Attacken als zu T1) und „Verslechtert“ (mehr Attacken als zu T1) unterteilt (Tabelle 1).

Alle Kinder mit Migräne litten weiterhin unter Migräne ohne Aura. Dies wurde anhand der gültigen Kriterien der IHS im Rahmen des Interviews und durch Auswertung des Kopfschmerztagebuches validiert. Kinder, die sowohl Spannungskopfschmerzen als auch Migräne angaben, wurden in die Migränegruppe eingeschlossen. Kein Kind zeigte eine Umwandlung von Migräne zu Spannungskopfschmerzen. Im Rahmen des strukturierten Interviews wies keiner der Probanden außer primären Kopfschmerzen eine relevante akute oder chronische neurologische, psychiatrische oder internistische Erkrankung auf. Es lag auch bei niemandem ein vermindertes Hör- oder Sehvermögen vor. Keiner der Probanden nahm in den sechs Monaten vor der Untersuchung regelmäßig Medikamente ein oder beteiligte sich an einer nicht-medikamentösen Therapie aufgrund der Kopfschmerzen. Es wurde lediglich von einigen Migränepatienten eine Bedarfsmedikation bei Kopfschmerzen angegeben, die jedoch nicht häufiger als zweimal pro Monat in Anspruch genommen wurde.

Es wurde darauf geachtet, dass alle Migräneprobanden in den letzten fünf Tagen vor der Untersuchung keine Migräneattacke angegeben hatten, da die CNV bei Migränepatienten periodischen Schwankungen in Bezug auf den Migräneanfall unterliegt und kurz (1-3 Tage) nach einer Migräneattacke normale CNV-Parameter messbar sind (*Kropp et al. 1998; Siniatchkin et al. 2000c*). Bei den weiblichen Migränepatientinnen wurde der Zeitpunkt der letzten Menstruation erfragt, da aufgrund vorausgegangener Studien bekannt ist, dass während der prämenstruellen Phase des ovariellen Zyklus höhere CNV-Amplituden nachweisbar sind (*Siniatchkin et al. 2006a*).

Der aktuelle psychische und körperliche Zustand der Teilnehmer wurde in Form eines Fragebogens (Anhang 7) erfasst. Es wurden die momentane Stimmung, die subjektive Aufmerksamkeit, die Schlafqualität in der Nacht vor der Untersuchung (jeweils subjektive Einschätzung durch die Probanden auf einer Skala von 1-7), außerdem Medikamenteneinnahme, Koffein-, Alkohol- und Nikotinaufnahme berücksichtigt. Es zeigten sich in Bezug auf diese Faktoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Probanden (einfaktorielle ANOVA und Chi-Quadrat: nicht signifikant).

5.4. Neurophysiologische Untersuchung – CNV

Die Erfassung der CNV erfolgte in derselben Weise wie zum Zeitpunkt T1 (*Siniatchkin et al. 2000c*).

Alle Probanden saßen für die Messung aufrecht in einem bequemen Stuhl. Die Augen sollten offen gehalten werden. Um unnötige Augenbewegungen zu vermeiden, die im EEG zu Artefakten geführt hätten, wurden die Teilnehmer angehalten, einen beliebigen Punkt an der gegenüberliegenden Wand zu fixieren.

Es erfolgten zwei Versuchsläufe mit jeweils 40 Durchgängen. Diese waren unterteilt in so genannte „GO-Trials“ (insgesamt $n=32$), bei denen auf einen Warnton (S1) ein zweiter Ton (S2 = imperativer Stimulus) folgte, woraufhin der Proband möglichst schnell einen Knopf mit der rechten Hand drücken musste, der den zweiten Ton beendete. Die übrigen Durchgänge waren „NO-GO-Trials“ (insgesamt $n=8$). Hier wurde ein tiefer Warnton dargeboten, auf den keine Reaktion erfolgen sollte.

Die Darbietung der verschiedenen Durchgänge erfolgte randomisiert in Zeitintervallen von 10-15 Sekunden. Die Töne wurden über einen Lautsprecher mit einem Schalldruckpegel von 75 dB präsentiert, welcher hinter dem Probanden positioniert wurde. Das Interstimulusintervall zwischen S1 und S2 betrug 3 Sekunden. Der S1-Stimulus für einen „GO-Trial“ war ein hoher Sinuston mit einer Frequenz von 1000 Hz und dauerte 100 ms. Der dazugehörige imperative Ton S2 wies eine Frequenz von 2500 Hz und eine Dauer von bis zu 2500 ms auf, wenn die Versuchsperson den Ton nicht per Knopfdruck beendete. Bei einem „NO-GO-Trial“ war der Warnton S1 tief mit einer Frequenz von 200 Hz. Die Reaktionszeit wurde definiert in Millisekunden zwischen dem Beginn von S2 und dem Drücken des Knopfes. Die EEG-Aufzeichnung betrug sechs Sekunden und begann eine Sekunde vor S1 und endete zwei Sekunden nach S2. Die Zeit vom Beginn der Aufzeichnung bis zu S1 wurde als Baseline-Vergleichswert für alle Messungen verwendet.

Das EEG wurde mittels Ag/AgCl Elektroden über Cz gemäß dem standardisierten 10-20 System mit den miteinander verbundenen Mastoidknochen als Referenz abgeleitet. Die Elektrodenseite auf der Kopfhaut wurde mit Alkohol und durch Reiben mit einem Watteträger vorbereitet, um eine Elektrodenimpedanz unter $10\text{k}\Omega$ zu erlangen. Das EEG-Signal wurde mit Hilfe eines Nihon Kohden EEG Polygraphen verstärkt und mit einer Abtastrate von 100 Hz pro Kanal digitalisiert. Auf die Daten wurde ein Bandpassfilter angewendet (0,03 – 35 Hz, 5 Sekunden Zeitkonstante). Es erfolgte die gleichzeitige Aufzeichnung von Augenbewegungen durch Anbringen einer Elektrode (Ag/AgCl) fünf Zentimeter über und unterhalb des rechten Auges. So konnten parallel zur EEG-Aufzeichnung Artefakt behaftete Durchgänge (Kriterium: EOG-Amplitude $>20\mu\text{V}$) identifiziert und der Durchgang wiederholt werden. Zu wiederholende Durchgänge wurden protokolliert, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Probanden bezüglich der Anzahl verworfener Versuche nachweisbar waren.

Die „GO-Trials“ wurden für jeden Probanden gemittelt und die Amplituden der einzelnen CNV-Komponenten berechnet. Die Gesamt-CNV (tCNV) wurde bemessen als mittlere Amplitude im Fenster von 500 und 3000 ms nach S1. Die frühe CNV-Komponente (iCNV) wurde definiert als mittlere Amplitude in einem Bereich von 200 ms um die maximale Amplitude der Erwartungswelle zwischen 550-750 ms nach Darbietung des Warnstimulus S1 (Böcker *et al.* 1990). Die späte CNV-Komponente (ICNV) ergab sich als mittlere Amplitude eines Intervalls von 200 ms vor der Darbietung des imperativen Stimulus S2. Die postimpe-

rative negative Variation (PINV) wurde als mittlere Amplitude der CNV in einem Zeitfenster von 500 bis 2000 ms nach S2 definiert.

Jede Aufzeichnung, das heißt die 32 „GO-Trials“, wurde in acht Blöcke mit je vier aufeinanderfolgenden Durchgängen aufgeteilt, um den Habitationsverlauf zu bestimmen. Dies erfolgte in Form einer Regressionsanalyse ($y = ax + b$, wobei a die Steigung und b der Abschnitt der linearen Regression ist) der iCNV über die zuvor ermittelten Blöcke hinweg. Habituation wurde definiert als Abfall und ein Habitationsverlust als Anstieg der Regressionsgeraden (Abbildung 4). Zur Berechnung der Habituation wurde in dieser Arbeit nur die iCNV berücksichtigt. Dies begründet sich auf den Ergebnissen des ersten Studienabschnittes (T1) und auf Angaben in der Literatur, bei denen nur die frühe Komponente signifikante Unterschiede in der Habituation zwischen den einzelnen Gruppen zeigte (*Siniatchkin et al. 2000a*).

5.5. Veränderungsfragebogen

Der Fragebogen „Veränderungsprotokoll der Kopfschmerzen“ (Anhang 1) wurde für die Verlaufsstudie 2006 / 2007 entwickelt, um bei den Migränepatienten zu erfassen, in welcher Beziehung sich die Kopfschmerzen in den letzten acht Jahren verändert haben. Es wurde nach der subjektiven Einschätzung bezüglich der Veränderung von Häufigkeit, Dauer, Stärke und Begleitsymptomen der Kopfschmerzen gefragt. Dazu sollten die Probanden auf einer Ordinalskala zwischen den Bereichen „weniger“, „unverändert“ und „mehr“ ein Kreuz setzen. Zur Auswertung wurden die Aussagen einem Punktwert zwischen eins (= „weniger“) und sieben („mehr“) zugeordnet.

5.6. Ethische Bestimmungen

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel zugelassen.

Alle Teilnehmer und deren Eltern wurden im Vorfeld durch Informationsbroschüren (Anhang 2, 4-6) und ein persönliches telefonisches Gespräch über den Ablauf und Zweck der Studie informiert. Von allen Probanden und bei nicht vorhandener Volljährigkeit von deren Erziehungsberechtigten wurden schriftliche Einverständniserklärungen eingeholt (Anhang 3). Die Studie entspricht den Kriterien der Deklaration von Helsinki (aktuelle Version, 1996).

5.7. Statistische Auswertung

Es erfolgte zunächst eine Überprüfung ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt mit dem Kolmogorov-Smirnov Test ($p > 0,8$). Dies konnte insbesondere für die CNV-Daten bestätigt werden. Anschließend wurde der Levene-Test durchgeführt, um auf Varianzhomogenität zu prüfen, so dass die Daten mittels parametrischer Tests ausgewertet werden konnten.

Die statistische Analyse der klinischen Daten erfolgte mittels zwei-seitiger t -Tests für die unterschiedlichen Probandengruppen.

Die CNV-Charakteristika des Innerhalb-Subjekt-Effekts „Follow-up“ (T1 versus T2), des Zwischen-Subjekt-Effekts „Gruppe“ (Migränepatienten: „Migränefrei“ vs. „Verschlechtert“ vs. „Verbessert“) und der Interaktion „Follow-up x Gruppe“ wurden durch eine einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ausgewertet.

Für die Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen zwischen T1 und T2 wurde eine einfaktorielle ANOVA angewendet.

Die beobachteten Effekte des Innerhalb-Subjekt-Effekts wurden durch gebundene paarweise t -Tests und anschließende Bonferroni-Korrektur (Vergleiche zwischen den CNV-Parametern zwischen T1 und T2) differenziert.

Jegliche Effekte, die bei der Analyse des Zwischen-Subjekt-Effekts beobachtet werden konnten, wurden aufgrund multipler Vergleiche (korrigierter p -Wert $< 0,05$) mittels post hoc Bonferroni-Tests differenziert und korrigiert.

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS für Windows 11.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

6. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Resultate dieser Arbeit im Vergleich mit denen aus dem Jahr 1997 / 1998 aufgeführt.

Zunächst wird die klinische Entwicklung der Probandengruppen gezeigt. Im Anschluss sollen die Ergebnisse der neurophysiologischen Untersuchung insgesamt und bezogen auf die einzelnen Gruppen dargestellt werden.

6.1. Klinische Entwicklung der Migräne

Von den 27 erneut untersuchten Migränekindern zeigten 9 Patienten (33%) nach acht Jahren keine Migräne mehr („Migränefrei“). Bei 18 (67%) Patienten („Persistierend“) waren weiterhin Kopfschmerzen im Sinne einer Migräne ohne Aura sowohl anamnestisch als auch anhand des Kopfschmerztagebuches nachweisbar (Abbildung 5).

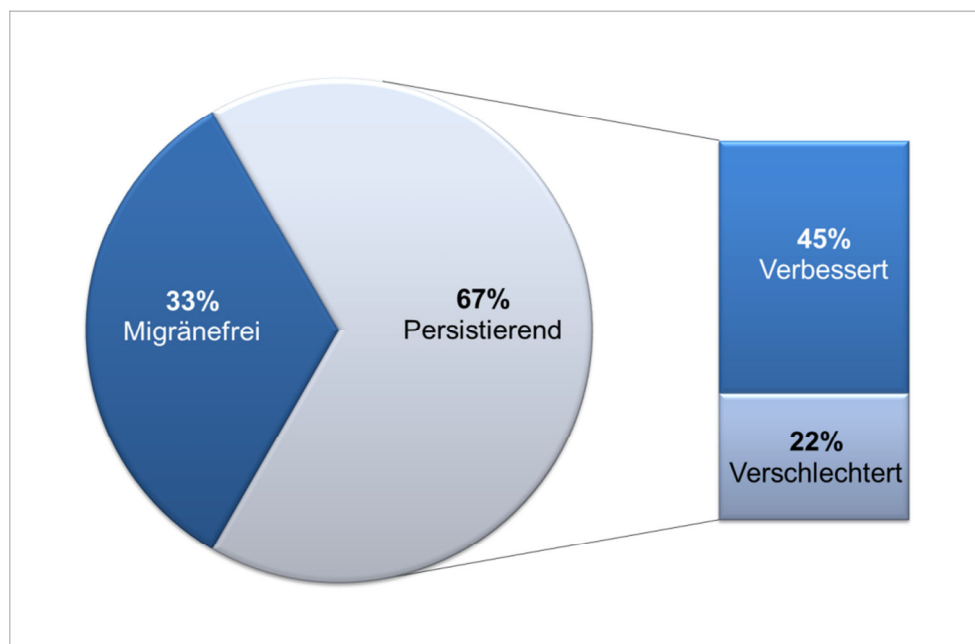


Abbildung 5: Darstellung der klinischen Entwicklung in den Gruppen der Migränepatienten. Gezeigt sind die zu T2 untersuchten Migränepatienten mit einer Remission („Migränefrei“), mit persistierender Migräne („Persistierend“) und deren Untergruppen in Prozent, d.h. Kinder mit persistierender Migräne, bei denen sich die Kopfschmerzen „Verbessert“ oder „Verschlechtert“ haben.

Es wurde in der Gruppe „Persistierend“ die Attackenfrequenz anhand der Kopfschmerztagebücher zum Zeitpunkt T1 als Kriterium herangezogen, um objektiv zu beurteilen, ob sich die Migräne im Beobachtungszeitraum verbessert oder verschlechtert hatte. Bei einem

Großteil der Patienten mit „persistierender“ Migräne, nämlich 12 (45%), verbesserten sich die Kopfschmerzen, im Sinne einer verringerten Häufigkeit, verglichen mit 1997 / 1998. Bei den anderen 6 (22%) Patienten traten mittlerweile häufiger Kopfschmerzen und daher eine Verschlechterung der Migräne auf (Abbildung 5 und Tabelle 1). Bezüglich der Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen zeigte sich nur in der Gruppe mit „verbesserten“ Kopfschmerzen ein Unterschied, denn von den 12 Kindern waren 9 männlich (Tabelle 1). Beim Vergleich der verschiedenen Charakteristika der Kopfschmerzen zwischen den Gruppen „Verbessert“ und „Verschlechtert“ zu den beiden Untersuchungszeitpunkten (T1 und T2) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1).

	gesunde Probanden	Migränepatienten		
		„Migränefrei“	„Verbessert“	„Verschlechtert“
Anzahl	23	9	12	6
männlich : weiblich	10:13	4:5	9:3	4:2
Alter (Jahre)	18,1 ± 1,9	18,8 ± 2,7	19,1 ± 2,8	18,0 ± 2,7
Erkrankungsdauer (Jahre)		13,4 ± 1,9	13,3 ± 2,8	13,2 ± 1,3
Migränetage pro Monat				
T1		2,4 ± 2,8	3,6 ± 2,3	2,2 ± 1,3
T2		-	2,2 ± 2,2	7,2 ± 6,2
Dauer der Attacke (h)				
T1		7,1 ± 3,1	7,1 ± 3,6	4,2 ± 0,6
T2		-	4,8 ± 5,2	5,6 ± 2,5
Schwere der Attacke von 1-5				
T1		4,7 ± 0,7	4,1 ± 0,7	4,2 ± 0,8
T2		-	2,7 ± 2,4	5,1 ± 0,6

Tabelle 1: Demographische und klinische Merkmale der Studienteilnehmer

T1 entspricht der Untersuchung 1997 / 1998, T2 der Untersuchung 2006 / 2007. Das mittlere Alter und die Erkrankungsdauer sind für T2 angegeben. Die Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung.

In der Gruppe der gesunden Kinder entwickelten 2 Probanden eine Migräne, so dass diese von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden.

Die Auswertung der Daten des Veränderungsfragebogens als subjektive Selbsteinschätzung der Migränepatienten spiegelte die Ergebnisse der Kopfschmerztagebücher wider. Es zeigte sich insgesamt eine deutliche Verbesserung aller erhobenen Parameter, also eine Verbesserung des klinischen Bildes der Migräne (Abbildung 6).

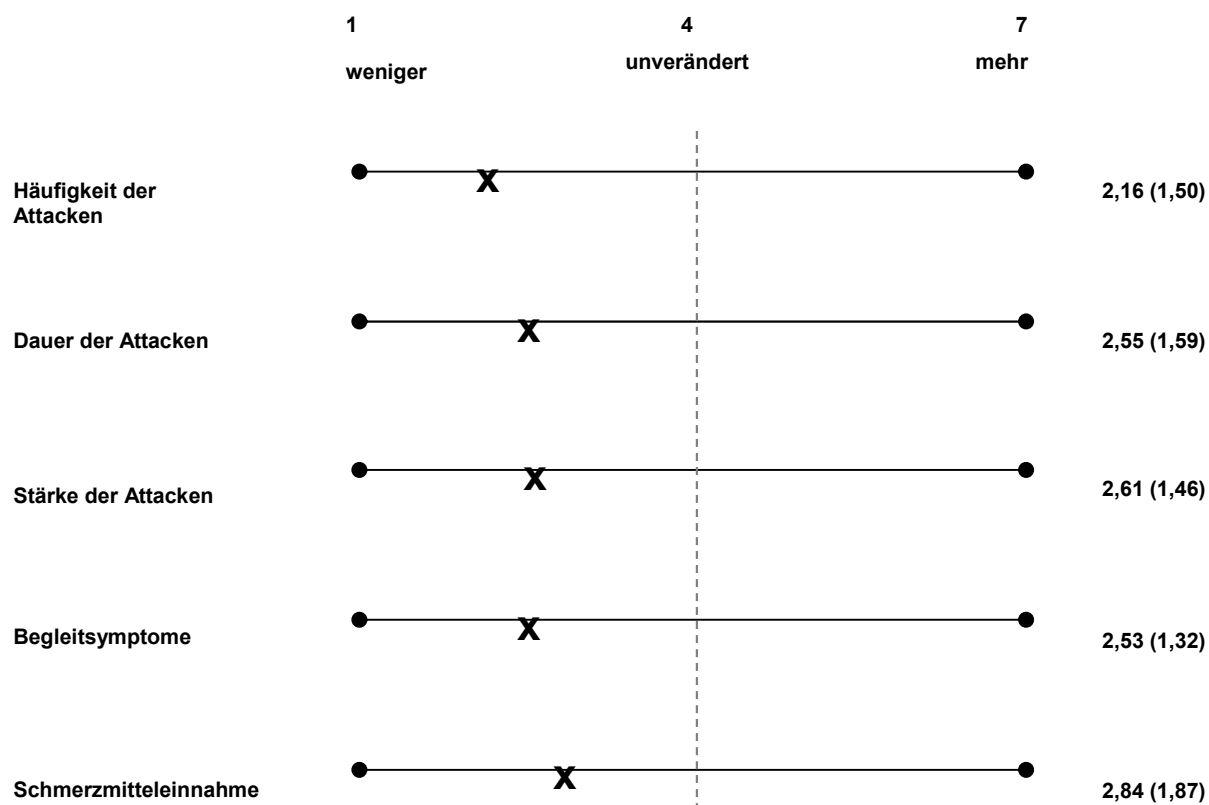


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Veränderungsfragebogens

Auf der linken Seite der Abbildung sind die verschiedenen Fragestellungen gezeigt. Auf der rechten Seite sieht man die Ergebnisse der Migränepatienten zu T2 als Mittelwerte und in Klammern die jeweiligen Standardabweichungen.

6.2. Neurophysiologische Ergebnisse – CNV

6.2.1. CNV-Amplituden

Es zeigte sich bei der statistischen Analyse des Haupteffekts „Follow-up“ (ANOVA mit Messwiederholung) eine signifikante Verminderung der Amplituden aller CNV-Komponenten (iCNV, ICNV, tCNV, PINV) zwischen T1 und T2 (Tabelle 2).

	tCNV	iCNV	ICNV	PINV	Habituation a	Reaktionszeit
Follow-up	24,8/ <0,001	57,2/ <0,001	13,2/ <0,001	5,3/ 0,026	19,9/ <0,001	31,4/ <0,001
Gruppe	2,12/ 0,102	5,36/ 0,003	2,37/ 0,083	0,64/ 0,610	3,51/ 0,023	1,32/ 0,280
Follow-up x Gruppe	0,99/ 0,402	3,47/ 0,024	0,31/ 0,825	0,09/ 0,965	3,04/ 0,039	1,27/ 0,296

Tabelle 2: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Innerhalb-Subjekt-Effekt „Follow-up“, den Zwischen-Subjekt-Effekt „Gruppe“ und der Interaktion „Follow-up x Gruppe“ für die Amplituden aller CNV-Komponenten, den Regressionskoeffizienten für die Habituation der iCNV (Habituation a) und die Reaktionszeit

Die Ergebnisse sind als *F*-Wert/ *P*-Wert angegeben. Freiheitsgrade für Follow-up: 1,44; für Gruppe und Follow-up x Gruppe: 3,44. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt dargestellt.

Die nachfolgende Auswertung der verbundenen paarweisen *t*-Tests zeigte eine Verringerung der CNV-Komponenten in allen Gruppen („Gesund“, „Migränefrei“, „Verbessert“, „Verschlechtert“) über die Zeit (Abbildung 7). Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur war dieser Effekt jedoch nur für die frühe CNV-Komponente signifikant. In den Gruppen „Migränefrei“ und „Gesund“ zeigte sich die deutlichste Reduktion der iCNV-Amplitude nach acht Jahren. Weniger deutlich war diese Abnahme in der Gruppe „Verschlechtert“. In der Gruppe „Verbessert“ war diese nicht signifikant.

Bei der Auswertung des Haupteffektes „Gruppe“ (ANOVA mit Messwiederholung) ergab sich für die CNV-Komponenten nur bei der iCNV ein signifikantes Ergebnis (Tabelle 2). Demnach gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei der tCNV, ICNV und PINV. Anschließend wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt, um Vergleiche zwischen den Gruppen getrennt für die Zeitpunkte T1 und T2 anzustellen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die iCNV zu T1 ($F_{(3,44)} = 4,32$; p -Wert = 0,009) und T2 ($F_{(3,44)} = 4,02$; p -Wert = 0,01). Bei der anschließenden Differenzierung der Gruppen mittels post hoc Bonferroni-Tests zeigte sich zum Zeitpunkt T1 eine signifikant höhere Amplitude der iCNV-Komponente in den Gruppen „Migränefrei“ und „Verschlechtert“ verglichen mit der Gruppe „Verbessert“ (jeweils korrigiert: p -Wert = 0,034 und p -Wert = 0,046). Zum Zeitpunkt T2 waren nur in der Gruppe „Verschlechtert“ signifikant höhere iCNV-Amplituden nachweisbar verglichen mit der Gruppe „Migränefrei“ (korrigierter p -Wert = 0,01) und „Gesund“ (korrigierter p -Wert = 0,04).

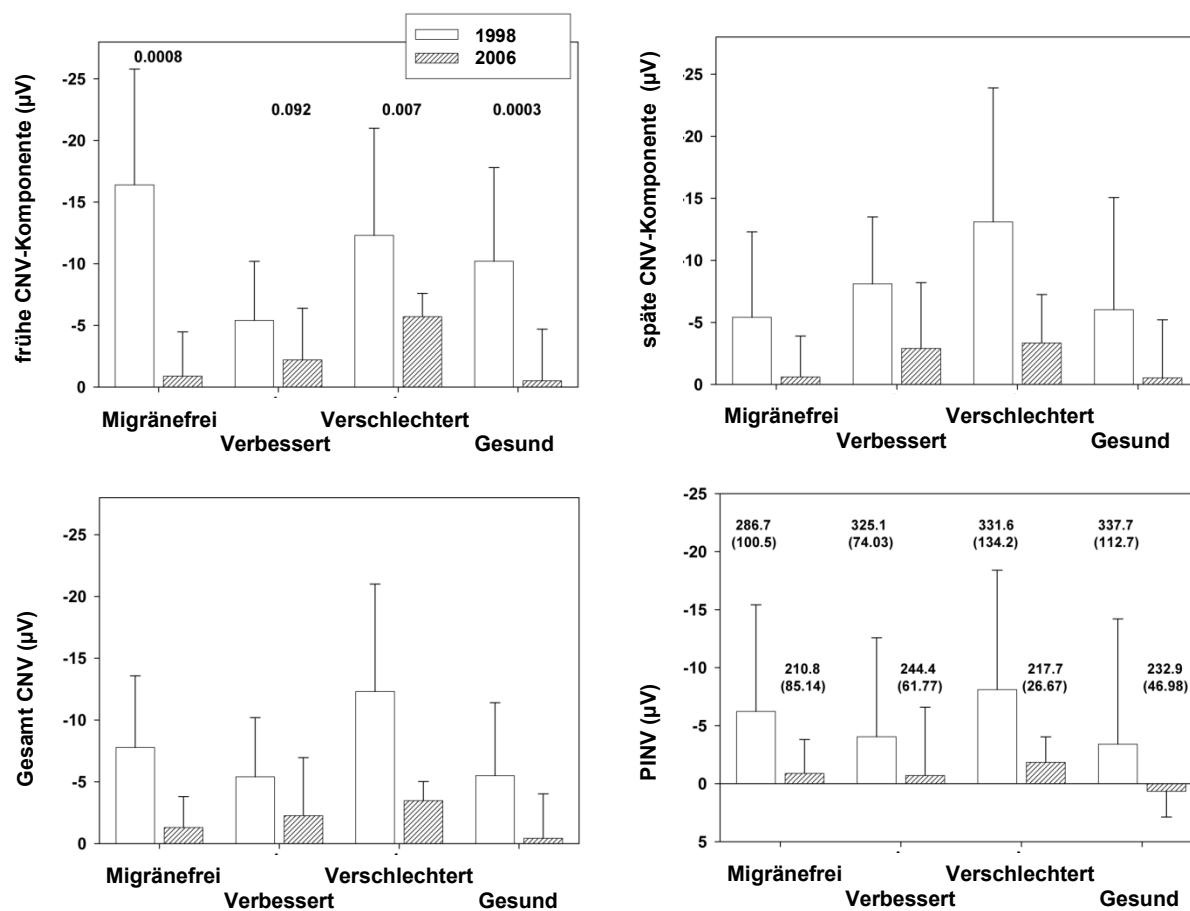


Abbildung 7: Darstellung der verschiedenen Amplituden der CNV Komponenten in Mikrovolt (μV) mit Mittelwert und Standardabweichung zu T1 und T2 in den verschiedenen Gruppen „Migränrefrei“, „Verbessert“, „Verschlechtert“ und „Gesund“

Die mittlere Reaktionszeit in Millisekunden mit der Standardabweichung in Klammern darunter wird in der Abbildung der PINV gezeigt. In der Abbildung der iCNV gezeigt. In der Abbildung der iCNV werden außerdem die p-Werte aus der Analyse der verbundenen paarweisen t -Tests dargestellt, die den Unterschied zwischen den Amplituden der iCNV gemessen zu T1 und T2 zeigen. Die p-Werte der iCNV, tCNV und PINV hielten der Bonferroni-Korrektur nicht stand und werden deshalb nicht dargestellt.

Bei der Analyse der Interaktion „Follow-up x Gruppe“ (Tabelle 2) zeigte sich hinsichtlich der CNV-Komponenten lediglich für die iCNV-Amplitude ein signifikantes Ergebnis, das heißt Veränderungen in den untersuchten Gruppen über die Zeit zeigen sich nur für die iCNV.

6.2.2. Habituation

Bei der Analyse des Haupteffektes „Follow-up“ (ANOVA mit Messwiederholung) zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für den Habituationskoeffizienten a . Hier sah man einen Anstieg der Habituation zwischen T1 und T2 (Abbildung 8).

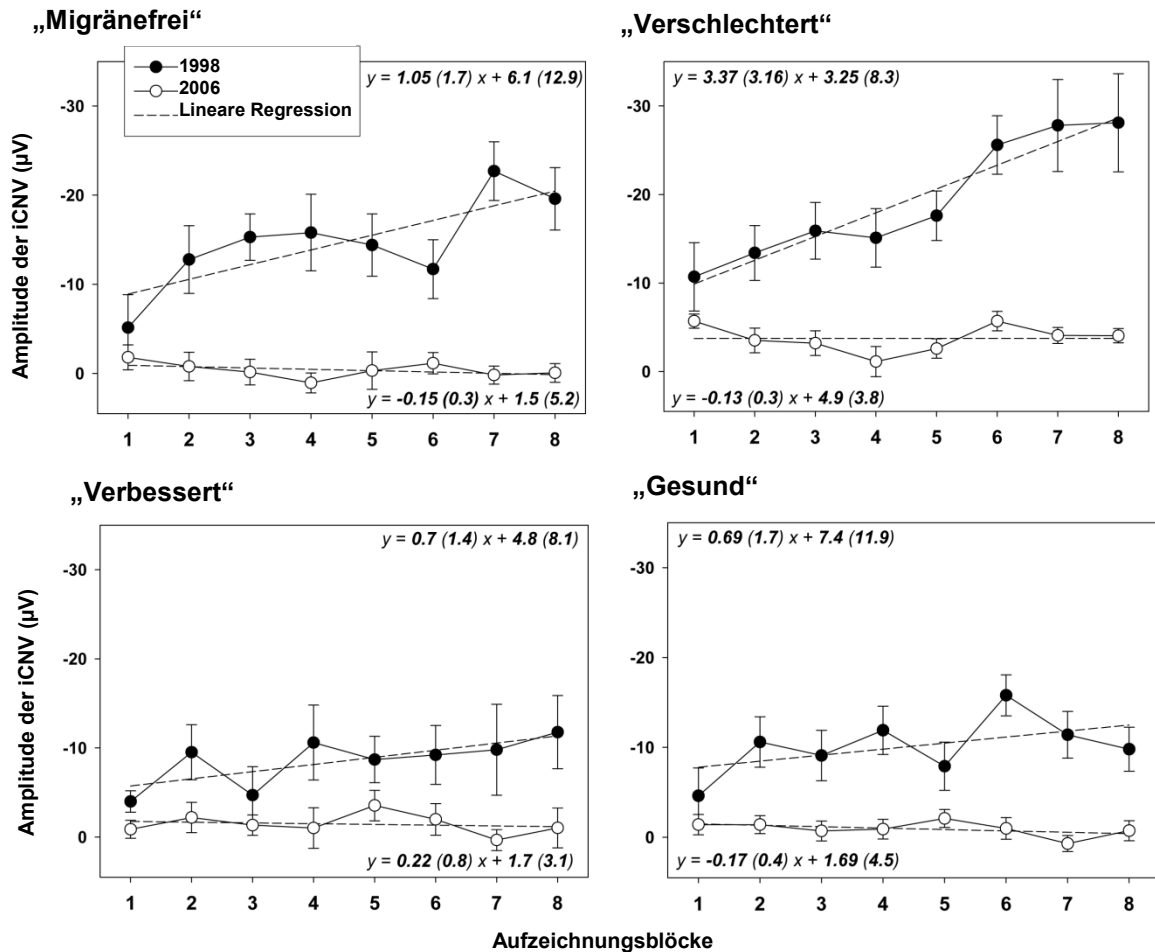


Abbildung 8: Darstellung des Habitationsverlaufs der iCNV gemessen zu T1 und T2 bei den verschiedenen Gruppen „Migrärefrei“, „Verschlechtert“, „Verbessert“ und „Gesund“

Die Amplituden in Mikrovolt (μV) werden in acht Blöcken jeweils mit dem Mittelwert und der Standardabweichung dargestellt. Die dazugehörigen Regressionsgeraden ergeben sich aus der Gleichung $y = A(z)x + B(\text{up})$, wobei A dem Mittelwert des Regressionskoeffizienten und z dessen Standardabweichung entspricht. B ist ein Abschnitt auf der Regressionsgeraden und up dessen Standardabweichung.

Die nachfolgende Unterscheidung zwischen den Gruppen durch verbundene paarweise t -Tests ergab für die Gruppe „Verschlechtert“ die deutlichste Reduktion für den Habitations-

koeffizienten über die Zeit. Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur zeigten jedoch nicht alle Vergleiche des Habitationskoeffizienten zwischen T1 und T2 ein signifikantes Ergebnis. Die Auswertung des Haupteffektes „Gruppe“ war signifikant für den Habitationskoeffizienten a (Tabelle 2). Bei der Durchführung der einfaktoriellen ANOVA zum Vergleich zwischen den Gruppen getrennt für die Untersuchungszeitpunkte T1 und T2 zeigte sich dieser Effekt für den Habitationskoeffizienten nur für T1 ($F_{(3,44)} = 3,37$; p -Wert = 0,03).

Bei der anschließenden Durchführung der post hoc Bonferroni-Tests zeigten sich signifikant höhere Habitationskoeffizienten in der Gruppe „Verschlechtert“ verglichen mit der Gruppe „Verbessert“ (korrigierter p -Wert = 0,04) oder mit der Gruppe „Gesund“ (korrigierter p -Wert = 0,02).

Die Auswertung der Interaktion „Follow-up x Gruppe“ ergab für den Habitationskoeffizienten ein signifikantes Ergebnis, das heißt die Habituation verändert sich über die Zeit in den einzelnen Gruppen.

6.3.3. Reaktionszeit

Bezüglich der Reaktionszeit zeigte sich in allen Gruppen eine deutliche Abnahme zwischen T1 und T2, das heißt je älter die Probanden desto kürzer war die Reaktionszeit (Abbildung 7).

Dies wird bestätigt durch die Auswertung des Haupteffektes „Follow-up“, welche ein signifikantes Ergebnis für die Reaktionszeit ($F_{(1,44)} = 31,4$; p -Wert = $<0,001$) ergab (Tabelle 2).

Bei der Differenzierung zwischen den Gruppen mittels t -Tests zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Analyse des Haupteffektes „Gruppe“ und der Interaktion „Follow-up x Gruppe“ ergab kein signifikantes Ergebnis.

7. Diskussion

Zusammenfassend ergeben sich aus der Studie die nachstehenden Hauptresultate.

- 1) Es zeigte sich bei 33% der Migränekinder eine Vollremission nach acht Jahren und bei 45% der Kinder mit „persistierender“ Migräne eine Verbesserung des klinischen Bildes, im Sinne einer verminderten Häufigkeit der Attacken.
- 2) In allen Gruppen sind nach acht Jahren eine Abnahme der CNV-Amplituden und ein Anstieg der Habituation nachgewiesen worden.
- 3) Die deutlichsten Veränderungen von CNV-Amplitude und Habituation zeigten sich in der Gruppe mit „Gesunden“ und „Migrärefrei“ gewordenen Kindern. Bei Kindern mit „persistierender“ Migräne waren Amplitudenabnahme und Habituationsanstieg weniger eindeutig.
- 4) Bei Kindern mit „persistierender“ Migräne war zum Zeitpunkt T1, verglichen mit den anderen Gruppen, eine verstärkte Dishabituation zu finden.
- 5) Die iCNV-Komponente ermöglicht eine Differenzierung der Gruppen zu T2 in Patienten mit „verschlechterter“ Migräne (höhere iCNV-Amplitude) von „migrärefrei“ gewordenen Patienten und gesunden Probanden.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse im Zusammenhang mit der aktuellen Literatur diskutiert.

7.1. Prognose der Migräne in Kindheit und Erwachsenenalter

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei den Kindern mit Migräne nach acht Jahren in 33% eine Remission vorlag und 45% der Kinder mit „persistierender“ Migräne eine Verbesserung aufwiesen. Nur bei 22% der Kinder war eine Verschlechterung der Kopfschmerzen aufgetreten. Diese Ergebnisse bestätigen vorausgegangene Studien.

In verschiedenen in der Vergangenheit durchgeführten prospektiven Längsschnittuntersuchungen zum klinischen Verlauf der Migräne bei Kindern und Jugendlichen konnte eine Remission in 18-38% gezeigt werden (*Congdon, Forsythe 1979; Sillanpää 1983a; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998; Mazzotta et al. 1999; Camarda et al. 2002; Monastero et al. 2006; Laurell et al. 2006*). Bei 20-81% der Kinder persistierte die Migräne, wobei sich bei fast der Hälfte (22-45%) die Symptomatik verbesserte (*Vahlquist 1955; Sillanpää 1983a; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998*), und nur bei 21-41% war keine Verbesserung oder sogar eine Verschlechterung der Kopfschmerzen zu beobachten (*Sillanpää 1983a; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998*).

Bei 11-37% der Patienten erfolgt laut Literatur eine Transformation der Kopfschmerzen hin zu einer anderen primären Kopfschmerzform (*Congdon, Forsythe 1979; Monastero et al. 2006, Laurell et al. 2006*). Dies war jedoch bei keinem in dieser Studie untersuchten Probanden zu beobachten.

In der Gruppe „Migränefrei“ waren 5 (18%) weibliche und 4 (15%) männliche Probanden. In der Gruppe mit „verbessertes“ Migräne waren hingegen 3 (11%) weiblich und 9 (33%) männlich.

Diese Ergebnisse gehen nicht konform mit vorausgegangen Studien, bei denen festgestellt wurde, dass die Wahrscheinlichkeit einer Remission bei Jungen doppelt so hoch ist im Vergleich zu Mädchen (*Congdon, Forsythe 1979; Sillanpää 1983a; Bille 1997; Guidetti, Galli 1998*). Bei Mädchen hingegen tritt laut Literatur häufiger eine Symptomverbesserung ein, wenn die Kopfschmerzen persistieren (*Guidetti, Galli 1998*). Zudem sei die Chance, nach Abschluss der Pubertät noch migränefrei zu werden, gering (*Hernandez-Latorre & Roig 2000*)

Die Diskrepanz zu den vorliegenden Ergebnissen kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein. Ursprünglich (T1) wurde diese Studie als eine neurophysiologische Untersuchung konzipiert und nicht als eine epidemiologische Verlaufsstudie. Bezüglich des Patientenkollektivs ist zu erwähnen, dass es sich nicht wie bei den meisten zitierten Verlaufsstudien um Probanden handelt, die aus der Normalbevölkerung rekrutiert wurden, sondern hauptsächlich um Migränepatienten aus dem Klinikkollektiv der Neuropädiatrie der CAU zu Kiel. Bei diesen wurden die Kriterien für die Diagnosestellung der Migräne besonders streng gestellt, das heißt es mussten mehrere Attacken pro Monat mit einer hohen Schmerzintensität und Begleitsymptomen vorliegen. Zudem hat sich im Laufe der acht Jahre nur ein geringer Anteil der Migränepatienten, nämlich 18% zwischen 1998 und 2000, einer Therapie unterzogen, die verhaltens-therapeutisch orientiert war.

Eine weitere Erklärung, vor allem für die im Vergleich zur Literatur unterschiedliche Geschlechtsverteilung, könnte im zu kurz gewählten Follow-up Fenster liegen. Das durchschnittliche Patientenalter bei der Verlaufsuntersuchung (T2) lag in allen Gruppen bei 18-19 Jahren. Es wäre denkbar, dass sich insbesondere bei den Jungen in der Gruppe der „verbesserten“ Migräne noch eine Remission einstellt, da eventuell bei einigen die Pubertät noch nicht abgeschlossen ist. Zudem lag in der Migränegruppe (von 27 Kindern waren 17 männlich) insgesamt ein Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern vor, im Vergleich zu den gesunden Probanden (von 23 Kindern waren 10 männlich).

Kritisch sind vorausgegangene Studien in dem Sinne zu bewerten, dass die klinische Entwicklung der Migräne nicht immer anhand eines Kopfschmerztagebuches erhoben wurde, sondern teilweise nur anamnestisch. In dieser Studie wurden zur Verlaufsbeurteilung der Migräne sowohl ein klinisches Interview, als auch ein Kopfschmerztagebuch angewendet,

um die anamnestischen Daten zu objektivieren. Es gibt Hinweise, dass Kopfschmerzpatienten in Interviews die Frequenz und Begleitsymptome unterschätzen und die Dauer und Schwere einer Attacke überschätzen verglichen mit Kopfschmerztagebüchern (*Metsähonkala et al. 1997b; Van den Brink et al. 2001*). Daher ist eine sichere Vergleichbarkeit zwischen den Studien nicht gegeben.

Des Weiteren sind die Patientenkollektive dieser Studie nicht ausreichend groß, um epidemiologische Aussagen treffen zu können. Dies gilt besonders für die Verlaufsuntersuchung (T2), bei der 60% der Migränekinder und 48% der Gesunden erneut rekrutiert werden konnten. Trotz der nicht ausreichenden epidemiologischen Aussagekraft bietet die Stichprobe dieser Untersuchung Vorteile bezüglich der neurophysiologischen Datenerhebung.

7.2. Veränderung von CNV und Habituation über die Zeit

Es zeigten sich im Rahmen des achtjährigen Follow-up eine signifikante Abnahme aller CNV-Komponenten und ein Anstieg der Habituation der iCNV in allen Gruppen. Diese Ergebnisse bekräftigen die Resultate der vorausgegangenen Querschnittstudie von Kropp et al. (1999), die eine Reduktion der iCNV-Amplitude und einen Anstieg von deren Habituation zwischen Pubertät und Erwachsenenalter bei gesunden Probanden zeigte.

Gesunde Kinder sind durch eine erhöhte iCNV-Amplitude und einen Habituationsverlust der iCNV verglichen mit gesunden Erwachsenen charakterisiert (*Kropp et al. 1999; Siniatchkin et al. 2000a*). Diese Entwicklung der CNV-Merkmale wurde interpretiert als Einfluss der zerebralen Reifung auf Prozesse der kortikalen Erregbarkeit und Informationsverarbeitung bei gesunden Personen (*Bender et al. 2002, 2005, 2007; Kropp et al. 1999; Siniatchkin et al. 2000a*).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Abnahme aller Komponenten der CNV über die Zeit. Dies spricht für eine Verminderung der ableitbaren kortikalen Negativität über dem Vertex mit dem erwachsen werden. Da durch die Reifung alle Komponenten beeinflusst werden, ist eine Interpretation der Funktion einzelner CNV-Komponenten schwierig.

Es ist sicherlich irreführend zu vermuten, dass eine verminderte iCNV-Komponente und ein Anstieg der Habituation im Laufe der Zeit einer Reifung der Orientierungsreaktion und der motorischen Antwortvorbereitung entsprechen (*Siniatchkin et al. 2000a, 2000c; Gomez et al. 2003; Bender et al. 2004*), oder dass eine verminderte iCNV-Komponente der Reifung der erweiterten motorischen Vorbereitung und sensorischen Aufmerksamkeit zugeschrieben werden kann (*Cui et al. 2000; Bender et al. 2005*). Aus den vorliegenden Daten ist auch nicht zu belegen, dass eine Abnahme der PINV über die Zeit, die Reifung der Bewegung und die Bewertung der Kontingenz bedeuten könnte (*Klein et al. 1996; Verleger et al. 1999*). Es

scheint wahrscheinlicher zu sein, dass sich die kortikale Informationsverarbeitung mit zunehmendem Alter entwickelt und so unspezifische Mechanismen beeinflusst, denen alle Komponenten unterliegen. Dies könnten zum Beispiel Mechanismen sein, welche die kortikale Negativität regulieren (*Elbert 1993*).

Nach einer Studie von Bender et al. (2007) liegt eine mögliche Erklärung für die Amplitudenabnahme der CNV über Cz mit zunehmendem Alter in entwicklungsbedingten Veränderungen modulierender Kreisläufe des Hirnstamms. Insbesondere ist hier der verminderte Einfluss des unspezifischen aufsteigenden Systems der *Formatio reticularis* auf die Erregbarkeit in der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleife zu nennen (*Birbaumer et al. 1990; Mayes 2000*).

Eine andere Erklärung für die Ergebnisse dieser Studie könnte ein zunehmender Einfluss des präfrontalen Kortex auf die thalamo-kortikale Schleife sein, da sich die Kontrollfunktion des präfrontalen Kortex erst in der späten Jugend bis zum frühen Erwachsenenalter entwickelt (*Segalowitz und Davies 2004*).

Letztlich könnte die Abnahme aller CNV-Amplituden auch einer unspezifischen Verminderung der allgemeinen kortikalen Erregbarkeit mit zunehmendem Alter zugeschrieben werden. Dies zeigen verschiedene Studien, die eine Abnahme negativ evozierter Potentiale und eine Zunahme positiv evozierter Potentiale mit dem erwachsen werden belegen (*Polich et al. 1990; Kok 1999*). Negativität evozierter Potentiale wird allgemein interpretiert als die Reflektion der kortikalen Erregbarkeit, welche die sensorische Informationsverarbeitung erleichtert, während positiv evozierte Potentiale eher einer neuronalen Hemmung entsprechen (*Birbaumer et al. 1990; Elbert 1993*). Die Reifung der sensorischen Informationsverarbeitung in der Adoleszenz endet in einem Überwiegen von hemmenden Prozessen über die erleichternden, das sich in einer Reduktion aller negativen Komponenten evozierter Potentiale, einschließlich der CNV, widerspiegelt.

Aus den hier vorliegenden Daten können keine Schlüsse gezogen werden, welchen spezifischen Mechanismen die CNV mit zunehmendem Alter unterliegt. Ein möglicher Weg dieser Frage nachzugehen wäre durch die Analyse der topographischen Verteilung altersabhängiger CNV-Veränderungen (*Siniatchkin et al. 2001; Bender et al. 2005, 2007*). Die hier erhobenen neurophysiologischen Daten wurden nur mit einer Referenzelektrode Cz erhoben, so dass keine Aussagen zur topographischen Verteilung gemacht werden können.

7.3. Veränderungen der CNV-Amplitude über die Zeit bei Kindern mit Migräne und Gesunden

Bei der Analyse der CNV-Daten von T1 bis T2 zeigte sich in allen Gruppen eine signifikante Verminderung aller CNV-Amplituden. Dies bestätigt die Querschnittstudie von Kropp et al. (1999), bei der Migränepatienten und Gesunde verschiedener Altersgruppen untersucht wurden.

Eine Reduktion der CNV-Amplituden mit dem erwachsen werden wird dem Einfluss der zerebralen Reifung auf Prozesse der kortikalen Erregbarkeit und Informationsverarbeitung während des Heranreifens zum Erwachsenen zugeschrieben (*Kropp et al. 1999; Siniatchkin et al. 2000a*). Die Migräneerkrankung und deren Persistenz scheinen mit einer verzögerten Entwicklung der zerebralen Reifung einherzugehen.

Interessant ist bei den Ergebnissen dieser Studie, dass auch die Kinder mit Migräne unabhängig von der klinischen Entwicklung eine Abnahme der iCNV-Amplitude zwischen T1 und T2 aufweisen, die bei Kropp et al. (1999) nicht nachweisbar war. Jedoch war das Ausmaß der Amplitudenreduktion nach acht Jahren bei den Kindern mit „persistierender“ Migräne nicht so ausgeprägt, wie bei den „migränefrei“ gewordenen Kindern.

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte in der unterschiedlichen Auswahl des Patientenkollektivs liegen. Die Migränepatienten aus der Studie von Kropp et al. (1999) rekrutierten sich aus Patienten, die sich an das Institut für medizinische Psychologie der CAU zu Kiel wandten, um sich einer Therapie zu unterziehen. Der Leidensdruck und die Ausprägung der Migräne dieser Patienten sind dementsprechend hoch einzustufen. Die Migränepatienten der vorliegenden Arbeit entstammen aus dem Klinikkollektiv der Neuropädiatrie der CAU zu Kiel, die sich nur für die Diagnosestellung an die Klinik wandten. Lediglich ein geringer Anteil (18%) dieser Migränepatienten war motiviert, sich einer Therapie zu unterziehen. Der Leidensdruck dieser Patienten war vermutlich entsprechend geringer. Dies könnte eine Erklärung für unterschiedliche Ergebnisse der iCNV-Amplitude zwischen Migränepatienten und Gesunden in vorausgegangenen Studien sein (*Böcker et al. 1990; Kropp et al. 1999; Siniatchkin et al. 2000a, 2000b, 2000c; Gerber et al. 2002; Siniatchkin et al. 2006a, 2006b*).

Dieser Aspekt wird durch die vorliegenden Daten untermauert. Die Kinder mit „verschlechterter“ Migräne zeigten bezüglich der iCNV-Amplitude signifikant höhere Amplituden zum Zeitpunkt T2 im Vergleich zu den Gruppen „Migränefrei“ und „Gesund“.

Ebenso muss das Alter der untersuchten Probanden berücksichtigt werden, da bei der Follow-up Untersuchung (T2) in den Gruppen das durchschnittliche Alter bei 18-19 Jahren lag. In der Studie von Kropp et al. zeigte sich die deutlichste Amplitudenreduktion ab einem Alter von 19 Jahren. Es liegt daher nahe, dass zumindest bei einem Teil der hier untersuch-

ten Probanden die zerebralen Reifungsvorgänge noch nicht abgeschlossen sind und sich die iCNV-Amplitude im Laufe der Zeit noch verändern wird.

7.4. Veränderung der Habituation über die Zeit bei Kindern mit Migräne und Gesunden

Die Kinder aller Gruppen („Gesund“, „Persistierend“ und „Migrärefrei“) wiesen zu T2 eine vergleichbare Habituation der iCNV auf. Dies widerspricht den Ergebnissen von Kropp et al., wo sich zwar eine eindeutige Reduktion des Habitationskoeffizienten über die Zeit in der Adoleszenz bei gesunden Kindern zeigte, bei Migränepatienten jedoch in höheren Altersstufen weiterhin eine verminderte Habituation nachweisbar war.

Eine mögliche Erklärung dafür ist eventuell die bereits erwähnte (siehe 7.3.) unterschiedliche Rekrutierung der Patienten im Rahmen einer Querschnittsstudie und der Einfluss, den die Migräne auf die Lebensqualität der Probanden ausübte.

Des Weiteren bietet das longitudinale Design dieser Studie Vorteile, was die Beurteilung der Reifungsprozesse bei Kindern angeht, da dieses aufgrund des intraindividuellen Vergleichs eine größere statistische Aussagekraft hat. Bei Querschnittstudien können die Schlussfolgerungen nur aufgrund von Vergleichen verschiedener Altersgruppen indirekt abgeleitet werden.

Es zeigte sich bei den Ergebnissen, dass die Gruppe mit „verschlechterter“ Migräne die größte Zunahme der Habituation zu T2 zeigte. Dies ist vor allem darin begründet, dass diese Gruppe zum Zeitpunkt T1 auch den deutlichsten Habitationsverlust aufwies. Unabhängig davon, unterscheidet sich die Habituation zu T2 nicht signifikant zwischen den Gruppen „Gesund“, „Migrärefrei“ und „Persistierend“. Interessant ist jedoch, dass wahrscheinlich eine besonders ausgeprägte Dishabituation der iCNV bei Kindern mit Migräne in der Kindheit mit einer schlechten Prognose für die klinische Entwicklung einherzugehen scheint. Aufgrund der geringen Anzahl an Probanden in der Gruppe „Verschlechtert“ sind jedoch weitere Studien notwendig, um die Signifikanz dieser Aussage untermauern zu können.

Eine weitere mögliche Erklärung für den fehlenden Unterschied der Habituation zwischen den Gruppen könnte sein, dass sich die Kinder 2006 in einer ihnen bekannten Situation befanden. Dies bedeutet, aufgrund des Längsschnittdesigns der Studie, nahmen die Kinder zum zweiten Mal an einer neurophysiologischen Untersuchung teil. Ablauf und Untersuchungsmethoden waren, auch wenn acht Jahre vergangen waren, bekannt. Es könnte daher möglich sein, dass insbesondere die Kinder mit Migräne 1998 sensibler auf die ungewohnte Situation reagiert haben und daher mehr dishabituieren. Zu T2 war die Situation vertraut und die untersuchten Kinder zeigten einen Anstieg der Habituation unabhängig von der Diagnose.

Kritisch an den hier genannten Ergebnissen ist zu bewerten, dass die Kinder 1998 nur ein geringes Maß an Habituation der iCNV zeigten und daher eine Tendenz zur statistischen Regression zur Mitte nicht ausgeschlossen werden kann.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass sich trotz vorheriger Befragung eventuell einige Migränepatienten einer medikamentösen Anfallsprophylaxe unterzogen. Das hier am häufigsten eingesetzte Medikament ist der Betablocker Metoprolol, welches sowohl die Höhe der CNV-Amplitude als auch das Ausmaß der Habituation beeinflusst (*Schoenen et al. 1986*; *Siniatchkin et al. 2007*). Eine verschwiegene Therapie mit Metoprolol kann die Aussagekraft der Ergebnisse bei den Kindern mit Migräne einschränken.

8. Zusammenfassung

Migräne ohne Aura stellt bei Kindern die häufigste Form von Kopfschmerzen dar und ist, im Vergleich zur Migräne im Erwachsenenalter, gekennzeichnet durch eine kürzere Kopfschmerzdauer, eine höhere Attackenfrequenz und häufigere gastrointestinale Begleitsymptome. Im Laufe der Zeit verändert sich bei Persistenz der Erkrankung das klinische Bild hin zur typischen Migräne. Die Prävalenz nimmt über die Jahre zu und beträgt im Kindesalter bis zu 11%. Jedoch zeigen bis zu 45% der Kinder eine deutliche Verbesserung der Migräne während der Adoleszenz und bis zu 39% werden kopfschmerzfrei.

In dieser Längsschnittuntersuchung wurden klinische und neurophysiologische Daten von 27 Migränepatienten und 23 gesunden Probanden aus zwei Studien von 1997 / 1998 (T1) und 2006 / 2007 (T2) hinsichtlich der folgenden Hypothesen verglichen. Es ist zu erwarten, dass sich bei einem Großteil der Kinder die Kopfschmerzen verbessern und bei circa einem Drittel eine Remission eintritt (Hypothese 1). Außerdem wird eine Reifung der CNV-Parameter, insbesondere bei den gesunden Kindern, erwartet (Hypothese 2 und 3). Zudem wird vermutet, dass CNV-Parameter die Entwicklung einer Migräne über die Zeit vorhersagen können (Hypothese 4).

Es wurden strukturierte Interviews und bei den Migränepatienten zusätzlich ein Kopfschmerztagebuch und ein Veränderungsfragebogen zur Erhebung der klinischen Parameter verwendet. Bei allen Studienteilnehmern erfolgte die Messung der CNV mit 40 Durchgängen in einem standardisierten GO-NOGO-Paradigma. Es wurden die einzelnen CNV-Amplituden (iCNV, ICNV, tCNV, PINV) und der Habituationsverlauf aus der iCNV berechnet.

Bei den Migränekindern waren 9 Patienten (33%) remittiert und 18 Patienten (67%) litten weiterhin unter Migräne, wobei sich bei 12 Kindern (45%) die Migräne verbesserte und bei 6 (22%) verschlechterte, so dass die Hypothese 1 bestätigt werden kann. Bei allen Patienten konnte nach acht Jahren eine Abnahme der CNV-Amplituden und ein Anstieg der Habituation nachgewiesen werden. Die deutlichsten Veränderungen von CNV-Amplitude und Habituation zeigten sich bei Gesunden und Kindern, die im Verlauf migränefrei wurden. Die Auswertung der Daten ergab eine Bestätigung der Hypothesen 2 und 3. Bei Kindern mit persistierender Migräne waren Amplitudenabnahme und Habituationsanstieg weniger eindeutig. Bei Patienten, deren Migräne sich im Verlauf verschlechterte, zeigte sich zu T1 die größte Dishabituation. Das Ausmaß der Dishabituation im Kindesalter bei Migränepatienten könnte zur prognostischen Einschätzung des Krankheitsverlaufs herangezogen werden. Diese Vermutung muss jedoch durch weitere Studien gestützt werden, daher kann die Hypothese 4 nur eingeschränkt bestätigt werden.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit wird deutlich, dass die Informationsverarbeitung gesunder Kinder im Laufe der Adoleszenz der Maturation unterliegt und dass diese Reifung bei Persistenz der Migräne bis in das Erwachsenenalter gestört ist.

9. Literaturangaben

Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1994; 309:765-769

Abu-Arefeh I & Callaghan M. Short migraine attacks of less than 2h duration in children and adolescents. *Cephalalgia* 2004; 24: 333-338

Akyol A, Kiylioglu N, Aydin I, Erturk A, Kaya E, Telli E & Akyildiz U. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia* 2007; 27: 781-787

Andrasik F, Kabela E, Quinn S, Attanasio V, Blanchard E B, Rosenblum E L. Psychological functioning of children who have recurrent migraine. *Pain* 1988; 34: 43-52

Bender S, Weisbrod M, Just U, Pfüller U, Parzer P, Resch F & Oelkers-Ax R. Lack of age-dependent development of the contingent negative variation (CNV) in migraine children. *Cephalalgia* 2002; 22: 132-136

Bender S, Resch F, Weisbrod M, Oelkers-Ax R. Specific task anticipation versus unspecific orienting reaction during early contingent negative variation. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115:1836-1845

Bender S, Weisbrod M, Bornfleth H, Resch F and Oelkers-Ax R. How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *NeuroImage* 2005; 27: 737 – 752

Bender S, Weisbrod M, Resch F and Oelkers-Ax R. Stereotyped topography of different elevated contingent negative variation components in children with migraine without aura points towards a subcortical dysfunction. *Pain* 2007; 127: 221-233

Bille B. Migraine in school children. *Acta Paediatrica* 1962; 51 (Suppl. 136): 14-151

Bille B. Migraine in childhood and its prognosis. *Cephalalgia* 1981; 1:71-75

Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488-91

Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews* 1990; 70: 1-41

Böcker KB, Timsit-Berthier M, Schoenen J, Brunia CH. Contingent negative variation in migraine. *Headache* 1990; 30(9): 604-9

Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Research* 1991; 44:1147-1157

Camarda R, Monastero R, Santangelo G, Raimondo D, Puma D, Pipia C, Camarda L, Camarda C, Raieli V. Migraine headaches in adolescents: A five-year follow-up study. *Headache* 2002; 42: 1000-1005

Carlsson J, Larsson B, Anders M. Psychosocial functioning in schoolchildren with recurrent headaches. *Headache* 1996; 36: 77-82

- Congdon PJ, Forsythe WI. Migraine in childhood: a study of 300 children. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1979; 21: 209-216
- Cui RQ, Egkher A, Huter D, Lang W, Lindinger G, Deeke L. High resolution spatiotemporal analysis of the contingent negative variation in simple or complex motor tasks and non-motor task. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 1847-1859
- Elbert T. Slow cortical potentials reflect the regulation of cortical excitability. In: McCallum WC, Curry SH (eds). Plenum Press, New York 1993: 235-251
- Gerber W-D, Stephani U, Kirsch E, Kropp P, Siniatchkin M. Slow cortical potentials in migraine families are associated with psychosocial factors. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 52: 215-222
- Gomez CM, Marco J, Grau C. Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *NeuroImage* 2003; 20: 216-224
- Göbel H (2004): *Die Kopfschmerzen*
- Guidetti V, Fornara R, Ottaviano S, Petrilli A, Seri S, Cortesi F. Personality inventory for children and childhood migraine. *Cephalalgia* 1987; 7: 225-230
- Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. *Cephalalgia* 1998; 18: 449-54
- Hernandez-Latorre MA & Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia* 2000; 20: 573-579
- International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24:1-121
- Karwautz A, Wöber C, Lang T, Böck A, Wagner-Ennsgraber C, Vesely C, Kienbacher C, Wöber-Bingöl Ç. Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and tension-type headache: a controlled study and review of the literature. *Cephalalgia* 1999; 19: 32-43
- Klein C, Rockstroh B, Cohen R, Berg P. Contingent negative variation (CNV) and determinant of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenic patients and healthy controls. *Schizophrenia Research* 1996; 21: 97-110
- Kok A. Varieties of inhibition: manifestation in cognition, event-related potentials and aging. *Acta Psychologica* 1999; 101: 129-158
- Körner-Herwig B, Heinrich M, Morris L. Headache in german children and adolescents: a population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 2007; 27: 519-527
- Kropp P, Gerber W-D. Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia* 1993; 13: 37-41
- Kropp P, Göbel H, Dworschak M, Heinze A. Elektrophysiologische Untersuchungen bei Kopfschmerzen: Die „contingent negative variation“ (CNV). *Schmerz* 1996; 10: 130-134
- Kropp P, Gerber W-D. Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience Letters* 1998; 257: 73-6

- Kropp P, Siniatchkin M, Stephani U, Gerber W-D. Migraine – evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neuroscience Letters* 1999; 276:181-184
- Langeveld J, Koot H, Passchier J. Headache intensity and quality of life in adolescents. How are changes in headache intensity in adolescents related to changes in experienced quality of life? *Headache* 1997; 37: 37-42
- Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 380-388
- Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Headache in schoolchildren: Association with other pain, family history and psychosocial factors. *Pain* 2005; 119: 150-158
- Laurell K, Larsson B, Mattsson P & Eeg-Olofsson O. A 3-year follow-up of headache diagnoses and symptoms in swedish schoolchildren. *Cephalalgia* 2006; 26: 809-815
- Lyngberg AC, Krogh Rasmussen B, Jørgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache. A population-based follow-up study. *Neurology* 2005; 65: 580-585
- Maertens de Noordhout A, Timsit-Bertheir M, Timsit M, Schoenen J. Contingent negative variation in headache. *Annals of Neurology* 1986; 19: 78-80
- Mayes L. A Developmental perspective on the regulation of arousal states. *Seminars in Perinatology* 2000; Vol 24, No 4: 267-279
- Mazzotta G, Carboni F, Guidetti V, Sarchielli P, Feleppa M, Gallai V, Mastropaolo C, Puca FM. Outcome of juvenile headache in outpatients attending 23 Italian headache clinics. *Headache* 1999; 39: 737-746
- Metsähonkala L, Sillanpää M, Tuominen J. Outcome of early school-age migraine. *Cephalalgia* 1997 a; 17: 662-665
- Metsähonkala L, Sillanpää M, Tuominen J. Headache diary in the diagnosis of childhood migraine. *Headache* 1997 b; 37; 240-244
- Metsähonkala L, Sillanpää M, Tuominen J. Social environment and headache in 8- to 9-year-old children: A follow-up study. *Headache* 1998; March: 222-228
- Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R. Prognosis of migraine headaches in adolescents. A 10-year follow-up study. *Neurology* 2006; 67: 1353-1356
- Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics. *Cephalalgia* 1992; 12: 238-243
- Oelkers-Ax R, Bender S, Just U, Pfuller U, Parzer P, Resch F et al. Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? *Pain* 2004; 108: 267-275
- Oelkers-Ax R, Parzer P, Resch F, Weisbrod M. Maturation of early visual processing investigated by a pattern-reversal habituation paradigm is altered in migraine. *Cephalalgia* 2005; 25: 280-289
- Polich J, Ladish C, Burns T. Normal variation of P300 in children: age, memory span and head size. *International Journal of Psychophysiology*; 9: 237-248

- Powers S, Patton S, Hommel K, Hershey A. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003; 112: e1-e5
- Rasmussen B K. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *International Journal of Epidemiology* 1992; 21: 1138-1143
- Rasmussen B K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993; 53: 65-72
- Schoenen J, Maertens de Noordhout A, Timsit-Berthier M, Timsit M. Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia* 1986; 6: 229-233
- Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiological significance. *Clinical Neurophysiology* 2003; 114: 955-972
- Segalowitz SJ and Davies P. Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. *Brain and Cognition* 2004; 55: 116-133
- Sillanpää M. Prevalence of migraine and other headache in finnish children starting school. *Headache* 1976 Jan; 15(4): 288-290
- Sillanpää M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983 a; 23: 15-19
- Sillanpää M. Prevalence of headache in prepuberty. *Headache* 1983 b; 23: 10-14
- Sillanpää M, Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7 year - old schoolchildren. *Headache* 1996; 36: 466-70
- Sillanpää M, Aro H. Headache in teenagers: comorbidity and prognosis. *Functional Neurology* 2000, 15 (suppl 3): 116-121
- Siniatchkin M, Gerber W-D, Kropp P, Vein A. How the brain anticipates an attack – a study of neurophysiological periodicity in migraine. *Functional Neurology* 1999; 14: 69-78
- Siniatchkin M, Kirsch E, Kropp P, Stephani U & Gerber W-D. Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia* 2000 a; 20: 881-892
- Siniatchkin M, Kropp P, Gerber W-D, Stephani U. Migraine in childhood - are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neuroscience Letters* 2000 b; 279: 1-4
- Siniatchkin M, Gerber W-D, Kropp P, Voznesenskaya T & Vein AM. Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity? *Cephalalgia* 2000 c; 20: 20-29
- Siniatchkin M, Kropp P, Neumann M, Gerber W-D, Stephani U. Intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine families. *Pain* 2000 d; 85: 247-254
- Siniatchkin M, Kropp P, Stephani U, Gerber W-D. Maturation of sensory information processing: evidence from the intensity dependence of AEP. *International Journal of Psychophysiology* 2000 e; 14: 59

- Siniatchkin M, Kropp P, Gerber W-D. Contingent negative variation in subjects at risks for migraine without aura. *Pain* 2001; 94: 159-167
- Siniatchkin M, Averkina N & Gerber W-D. Relationship between precipitating agents and neurophysiological abnormalities in migraine. *Cephalalgia* 2006 a; 26: 457-465
- Siniatchkin M, Averkina N, Andrasik F, Stephani U, Gerber W-D. Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neuroscience Letters* 2006 b; 400: 121-4
- Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Strenge H, Averkina N, Lindner V, Stephani U, Gerber W-D. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27 (9): 1024-32
- Timsit M, Timsit-Berthier M, Schoenen J, Martens de Noordhout A. Value of the study of contingent negative variation in migraine and tension headache. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1987; 17(3): 259-70
- Vahlquist B. Migraine in children. *Int Arch Allergy* 1955; 7: 348-355
- Van den Brink M, Bandel-Hoekstra EM, Abu-Saad H. The occurrence of recall bias in paediatric headache: comparison of questionnaire and diary data. *Headache* 2001; 41: 11-20
- Verleger R, Wascher E, Arolt V, Daase C, Strohm A, Kompf D. Slow EEG potentials (contingent negative variation and post-imperative negative variation) in schizophrenia: their association to the present state and to Parkinsonian medication effects. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110: 1175-1192
- Wöber-Bingöl Ç, Wöber C, Karwautz A, Vesely C, Wagner-Ennsgraber C, Amminger GP, Zebenholzer K, Geldner J, Baischer W, Schuch B. Diagnosis of headache in childhood and adolescence: a study in 437 patients. *Cephalalgia* 1995; 15: 13-21
- Zwart J-A, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ & Sand T. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag health study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 2004; 24: 373-379

10. Anhang

Anhang 1: Veränderungsprotokoll der Kopfschmerzen

(weniger = 1, unverändert = 4, mehr = 7)

Wie haben sich folgende Aspekte Ihres Lebens im Laufe der letzten acht Jahre verändert?

Bitte setzen Sie auf der Stelle der gestrichelten Linie ein Kreuz, die Ihrer Antwort entspräche.

(1) Wie hat sich die Häufigkeit der Kopfschmerzen verändert?

weniger unverändert mehr
 •-----|-----•

(2) Wie hat sich die Dauer Ihrer Kopfschmerzen verändert?

weniger unverändert mehr
 •-----|-----•

(3) Wie hat sich die Stärke der Kopfschmerzen verändert?

weniger unverändert mehr
 •-----|-----•

(4) Wie haben sich die Begleitsymptome der Migräne verändert?

weniger unverändert mehr
 •-----|-----•

(5) Wie hat sich die Medikamenteneinnahme während einer Migräneattacke verändert?

weniger unverändert mehr
 •-----|-----•

Anhang 2: Informationsschreiben an alle Teilnehmer vor Beginn der Studie

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Klinik für Neuropädiatrie, Schwanenweg 20, 24105 Kiel

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein**

**Campus Kiel
Klinik für Neuropädiatrie
Direktor: Prof. Dr. med. U. Stephani**

	Tel:	Fax:
Kinderklinik-Pforte:	0431 / 597-1622 (-1831)	
Sekretariat des Direktors:	0431 / 597-1761 (-1769)	
Neuropädiatrische Station:	0431 / 597-1765 (-5094)	
Anfallsambulanz / EEG:	0431 / 597-1768 (-1768)	
Neuropädiatrische Ambulanz:	0431 / 597-1652 (-1769)	
Internet: www.uk-s-h.de		

Datum: 22.09.2005 / li

Sehr geehrte Familie

wir wenden uns erneut an Sie, um Sie um Mithilfe an einer neuen Forschungsarbeit zu bitten.

Es war Ihre Teilnahme, die den großen Erfolg der Studie „*Migräne als Zentrale Reizverarbeitungsstörung*“ im Jahr 1998 erst ermöglichte. Ihre Mitarbeit hat dazu beigetragen viele neue Erkenntnisse über die Migräneerkrankung zu erlangen und die Entstehungsmechanismen besser zu begreifen. Wir hoffen durch die Daten aus Ihren Untersuchungen von damals neue Möglichkeiten zur Therapie der Migräne entwickeln zu können, damit in Zukunft den vielen Kindern, die unter der Krankheit leiden, geholfen werden kann.

Um die Ergebnisse von 1998 noch besser verwerten zu können und um die Daten im Verlauf der letzten sieben Jahre zu beurteilen, möchten wir sowohl gesunde Kinder, die Kinder mit Migräne und deren gesundes Geschwisterkind nochmals zu einigen Untersuchungen in die Kinderklinik bitten.

Anbei senden wir Ihnen einige Informationen zur Studie, die Ihnen einen kleinen Eindruck über deren Inhalte und geplanten Untersuchungen ermöglichen soll.

Bitte lesen Sie sich alles in Ruhe durch, wir werden uns in den nächsten Wochen telefonisch bei Ihnen melden, um eventuelle Fragen zu beantworten und um das weitere Vorgehen zu besprechen.

Wir hoffen auf eine wiederholte erfolgreiche Zusammenarbeit!

Prof. Dr. Stephani

Prof. Dr. Gerber

Dr. Siniatchkin

E. Kirsch

Anhang 3: Einverständniserklärung für die neurophysiologische Untersuchung**Einverständniserklärung für Untersuchungen mit der Anwendung des Elektroencephalogramms (EEG)**

Name des Patienten/ Probanden _____

Geburtsdatum _____

Ich bin von Frau/ Herrn _____ über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung, bzw. der Studie _____ aufgeklärt worden.

Der entsprechende Aufklärungsbogen wurde mir ausgehändigt. Ich habe ihn gelesen und den Inhalt verstanden. Mögliche Nebenwirkungen durch die Anstrengung der Versuche, wie Müdigkeit und Kopfschmerzen sind mir bekannt. Ich weiß, dass die Untersuchung mit dem EEG keine Risiken in sich birgt.

Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden und akzeptiert.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass ich/ meine Tochter/ mein Sohn an der Untersuchung teilnehme/ teilnimmt. Mir ist bekannt, dass ich die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir/ meinem Kind dadurch Nachteile in der weiteren Behandlung entstehen werden.

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser Untersuchung/ Studie persönliche und medizinische Daten über mich/ mein Kind erhoben werden, Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich habe den Aufklärungsbogen gelesen und bin mit der Studienteilnahme einverstanden. In einem ausführlichen Gespräch konnten alle bestehenden Fragen geklärt werden. Eine Kopie dieser Einwilligung, sowie eine Kopie der Informationsschrift habe ich erhalten.

Erziehungsberechtigte/ r_____
Ort/ Datum_____
Patient/ Proband_____
Ort/ Datum_____
Aufklärender Mitarbeiter_____
Ort/ Datum

Anhang 4: Informationsblatt für die Eltern vor Studienteilnahme

Elterninformation

Sehr geehrte Eltern,

wie sie wissen, leidet Ihr Kind an Migräne. Bei Migräne handelt es sich um starke Kopfschmerzen, die in Anfällen auftreten und mit Übelkeit, manchmal mit Licht- und Lärmempfindlichkeit, sowie Erbrechen verbunden sein können.

Die Ursache der Migräne ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Da „Migräne im Kindesalter“ eine Erkrankung ist, die noch sehr viele wissenschaftliche Rätsel in sich birgt, ist es wichtig, möglichst viele neue Informationen über diese Krankheit zu gewinnen, damit den betroffenen Kindern besser geholfen werden kann.

Ziele der Studie

Wir möchten mit der Fortsetzung der Studie „*Migräne als zentrale Reizverarbeitungsstörung*“ von 1997/98 unsere damaligen Erkenntnisse durch erneute Durchführung der Versuche bestätigen. Wir hoffen zusätzliche Daten durch die Beobachtung der Entwicklung Ihres Kindes zu gewinnen. Dieses Wissen soll uns helfen, die Migräneerkrankung besser zu verstehen, um neue Therapieformen zu entwickeln.

Untersuchungen

Um die Funktionen des zentralen Nervensystems untersuchen zu können, werden wir folgende Methoden verwenden:

- (1) **CNV (Contingent negative Variation):** Untersuchung der elektrischen Hirnaktivität mit einem 32-Kanal-EEG unter Darbietung verschiedener Töne, wobei bei einem bestimmten Ton möglichst schnell ein Knopf gedrückt werden muß. Die EEG-Messung ist nicht invasiv, dh. es werden keine Ströme in den Körper geleitet. Stattdessen wird die Hirnaktivität (Hirnströme aus dem Gehirn) über der Kopfhaut gemessen. Diese Untersuchung haben wir schon 1997/98 bei den Teilnehmern der Studie durchgeführt.
- (2) Desweiteren möchten wir mit Hilfe von Fragebögen verschiedene Daten bezüglich des Krankheitsverlaufes und der neuropsychologischen Entwicklung der letzten acht Jahren erfassen.
- (3) Von den Patienten selbst soll ein Kopfschmerztagebuch über vier Wochen geführt werden.

Bei allen Untersuchungen bestehen keine bekannten gesundheitlichen Risiken.

Dauer der Studie

Die Datenerfassung wird sich vorraussichtlich über ein halbes Jahr hinziehen, wobei wir gerne alle Teilnehmer, dh. Gesunde, erkrankte Kinder und deren gesundes Geschwisterkind, der damaligen Studie erneut erfassen möchten, um möglichst genaue Ergebnisse zu erhalten.

Die Untersuchung und das Ausfüllen der Fragebögen wird ca. drei Stunden in Anspruch nehmen.

Freiwillige Teilnahme

Die Teilnahme an unserer Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass für die Probanden dadurch Nachteile entstehen. Selbstverständlich erhalten die Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung im Wert von 30Euro, welche per Überweisung bei Beendigung aller Untersuchungen ausgezahlt wird.

Vertraulichkeit der Daten

In dieser Studie werden persönliche Daten von Ihnen erfasst. Diese Daten werden anonymisiert und sind nur Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich.

Kontaktperson

Bei Unklarheiten, Notfällen, unerwarteten oder unerwünschten Ereignissen, die während der Studie oder deren Abschluss auftreten, können sie sich an die untenstehenden Kontaktpersonen wenden.

Für die Studie sind folgende Personen verantwortlich:

Prof. Stephani
Prof. Gerber
Dr. Siniatchkin

Kontaktpersonen:

Hülya Baki 0174-9743512
Anne Jonas 0176-24020042

Anhang 5: Informationsblatt für die Migränekinder vor Studienteilnahme

Patienteninformation

Liebe Patientin, lieber Patient!

Wir möchten Sie erneut um Mithilfe an der Erforschung der Migräneerkrankung bitten. Ihre Teilnahme würde helfen, den Erfolg der Untersuchung „Migräne als zentrale Reizverarbeitungsstörung“ von 1998 fortzusetzen. Aus den damaligen Ergebnissen konnten viele neue Erkenntnisse über Migräne gewonnen werden. Dieses neue Wissen trägt dazu bei, die Erkrankung besser zu verstehen und damit auch neue Heilungsmöglichkeiten zu entwickeln. So könnte in Zukunft den vielen anderen Kindern, die auch an Migräne leiden, geholfen werden.

Bitte lesen Sie diese Information in Ruhe durch, bevor Sie sich entscheiden, an unserer Studie teilzunehmen. Beraten Sie sich mit Ihren Eltern und fragen Sie uns alles, was Ihnen nicht ganz klar ist.

Was erwartet Sie?

Sie müssten einmal in unser Labor kommen, wo wir dann verschiedene Untersuchungen machen würden.

- (1) **CNV (Contingente Negative Variation)**: Bei dieser Untersuchung werden Ihnen mit einer Kappe Elektroden auf den Kopf gebracht, die Ihre elektrischen Hirnströme erfassen (EEG). Dann präsentieren wir Ihnen drei verschiedene Töne. Einen tiefen Ton, den Sie ignorieren sollen und ein mitteltiefer Ton, auf den nach einer bestimmten Zeit ein heller Ton folgt, bei dem Sie so schnell wie möglich einen Knopf drücken müssen.
- (2) Weiterhin werden wir Ihnen verschiedene Fragebögen geben, die Sie ausfüllen sollen.
- (3) Wir geben Ihnen dann noch ein Kopfschmerztagebuch mit, in dem Sie die Häufigkeit und Schwere Ihrer Kopfschmerzen über sechs Wochen notieren können.

Für die Untersuchung bekommen Sie natürlich eine kleine Aufwandsentschädigung von 30 Euro. Überlegen Sie sich bitte alles gut und wenden Sie sich bei Fragen bitte an uns. (Adressen vgl. Elterninformation)

Über Ihre Mitarbeit würden wir uns sehr freuen!

Anhang 6: Informationsblatt für die gesunden Probanden vor Studienteilnahme

Probandeninformation

Liebe Probandin, lieber Proband!

Wir möchten Sie erneut um Mithilfe an der Erforschung der Migräneerkrankung bitten. Ihre Teilnahme würde helfen, den Erfolg der Untersuchung „*Migräne als zentrale Reizverarbeitungsstörung*“ von 1997/98 fortzusetzen. Aus den damaligen Ergebnissen konnten viele neue Erkenntnisse über Migräne gewonnen werden. Dieses neue Wissen trägt dazu bei, die Erkrankung besser zu verstehen und damit auch neue Heilungsmöglichkeiten zu entwickeln. So könnte in Zukunft den vielen anderen Kindern, die an Migräne leiden, geholfen werden.

Bitte lesen Sie diese Information in Ruhe durch, bevor Sie sich entscheiden, an unserer Studie teilzunehmen. Beraten Sie sich mit Ihren Eltern und fragen Sie uns alles, was nicht ganz klar ist.

Was erwartet Sie?

Sie müßten einmal in unser Labor kommen, wo wir dann verschieden Untersuchungen machen würden.

- (1) **CNV (Contingent negative Variation):** Bei dieser Untersuchung werden Ihnen mit einer Kappe Elektroden auf den Kopf gebracht, die Ihre elektrischen Hirnströme erfassen (EEG). Dann präsentieren wir Ihnen drei verschieden Töne. Einen tiefen Ton, den Sie ignorieren sollen. Ein mitteltiefer Ton, auf den nach einer bestimmten Zeit ein heller Ton folgt, bei dem Sie so schnell wie möglich einen Knopf drücken müssen.
- (2) Weiterhin werden wir Ihnen verschiedene Fragbögen geben, die Sie ausfüllen sollen.

Für die Untersuchung bekommen Sie natürlich eine kleine Aufwandsentschädigung von 30Euro. Überlegen Sie bitte alles gut und wenden Sie sich bei Fragen bitte an uns. (Telefonnummern vgl. Elterninformation)

Wir würden uns sehr darüber freuen!

Anhang 7: Strukturiertes Interview

Datum der Untersuchung Probandeninitialen Studienteil Uhrzeit
Tag Monat Jahr Vor- Nachname Stunden Minuten

Reizverarbeitungsstörung bei Migräne

8 JAHRE FOLLOW-UP

Name: Vorname:

Geburtsdatum: Alter: Geschlecht:
Tag Monat Jahr Jahre m / w

Geburtsort: Bundesland:

Anschrift:

_____ Straße / Hausnummer PLZ Stadt

Telefon:

Datum der Untersuchung
[] [] []
Tag Monat Jahr

Probandeninitialen
[] [] [] []
Vor- Nachname

Studienteil
[]

Uhrzeit
[] [] [] []
Stunden Minuten

Organisation der Untersuchung

1. Einverständniserklärung []
2. Demographische Daten []
3. Kopfschmerzfragebogen / Veränderungsfragebogen []
4. Kopfschmerz-Tagebuch []
5. Neurophysiologische Untersuchungen []
 - CNV-Standard (5 Kanal + EKG) []
 - CNV-Reaktivität (5 Kanal + EKG) []

Datum der Untersuchung

 Tag Monat Jahr

Probandeninitialen

 Vor- Nachname

Studienteil

Uhrzeit

 Stunden Minuten

Demographische Daten

Gewicht..... kg **Größe** cm

Rauchen:

Nichtraucher.....

Raucher..... täglich..... ca. Zigaretten

Ex-Raucher..... aufgehört..... seit Jahren

Ethnische Zugehörigkeit kaukasisch

andere bitte angeben _____

Ausbildungsstatus

Grundschule Fachschule

Realschule

Gymnasium, Abitur

Hochschulausbildung

Employment-Status

in Ausbildung: Schüler Student Sonstiges

berufstätig ganztags - halbtags

arbeitslos seit _____

Beruf: _____

Familienstatus

ledig

verheiratet

Kinder

Geschl.: ____ Alter: _____

Geschl.: ____ Alter: _____

Geschl.: ____ Alter: _____

Datum der Untersuchung
 Tag Monat Jahr

Probandeninitialen
 Vor- Nachname

Studienteil

Uhrzeit
 Stunden Minuten

Diagnose der Migräne

1. **Einschlussdiagnose:** Die Kopfschmerzen haben sich in 8 Jahren
 geändert.....
 Migräne nach IHS.....
2. **Beschreibung der Attacken:**
- 2.1 Attackenanzahl / 28 Tage (anamnestisch) _____ (letzter Monat) _____ (vorletzter Monat)
- 2.2 Intensität: leicht, Alltagsaktivitäten uneingeschränkt möglich.....
 moderat, Alltagsaktivitäten möglich aber erschwert.....
 stark, Alltagsaktivitäten müssen unterbrochen werden,
 möglicherweise ist Bettruhe erforderlich.....
 Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10: _____
- 2.3 Kopfschmerzen:
- a) Dauer 4 bis 72 Stunden...
 Dauer bitte eintragen: _____
- b) Charakteristika Einseitig.....
 Beidseitig.....
 Pulsierend oder pochend.....
 Erheblich hinderlich bei üblicher Tätigkeit.....
 Die Kopfschmerzen werden durch körperliche
 Anstrengung verstärkt.....
- 2.4 Begleitphänomene (Mehrfachnennungen
 möglich!) Übelkeit.....
 Erbrechen.....
 Photophobie.....
 Phonophobie.....
 Geruchsempfindlichkeit.....
 Keine.....
- 2.5 Aura: Es handelt sich um Attacken mit Aura.....
 Attacken ohne Aura.....
3. **Dauer der Erkrankung** Jahren
4. **Intervenierende Spannungskopfschmerzen**.....
- 4.1 Kopfschmerzhäufigkeit / 28 Tage: _____ (letzter Monat) _____ (vorletzter Monat)
- 4.2 Dauer der SKS (Stunden/Tag) _____ Intensität von SKS (von 0 bis 10) _____

Datum der Untersuchung

Tag	Monat	Jahr

Probandeninitialen

Vor-	Nachname

Studienteil

--

Uhrzeit

Stunden	Minuten

Begleitsymptomatik (Intervall)

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Kalte Hände und Füße, Farbveränderungen (Raynaud-Symptomatik).. | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 2. Spannungskopfschmerzen | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 3. Orthostatische Hypotonie (bis zu Schwindelzuständen) | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 4. Angstzustände (soziale Phobie, einfache Phobie, gener. Angst, PTSD) | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 5. Vegetative Paroxysmen nach DSM IV | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 6. Reisekrankheit (Flugzeug, Auto, Schiff) | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 7. Vestibuläre Symptomatik | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 8. Hyperventilationssyndrom | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 9. Einschlafstörungen | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 10. Durchschlafstörungen | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 11. Hyperhidrose | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 12. Müdigkeit | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 13. Latente Depression (Appetit-, Antrieb-, Sexuellust-, Interesselosigkeit) | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 14. Heißhunger (wonach _____) | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 15. Bulemische Episoden | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 16. Bauchschmerzen | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 17. Funktionelle Gallendysfunktion | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 18. Allergien (wonach _____), Asthma | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 19. Menses-Probleme (_____) | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 20. Rücken- (Nacken-) schmerzen | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 21. Andere Schmerzzustände (wo _____) .. | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 22. Kloß im Hals, Gangstörungen | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 23. Leichtes Neigen zum Weinen, Empfindlichkeit | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 24. Licht-, Lärm-, Geruchsempfindlichkeit | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 25. Neigung zu Verstopfung, Durchfall, Blähungen..... | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 26. Veränderung des Wohlbefindens beim Wechsel der
Wetterbedingungen..... | nie --- manchmal --- oft -- immer |
| 27. Sonstiges : _____ | nie --- manchmal --- oft -- immer |

Datum der Untersuchung

Tag	Monat	Jahr

Probandeninitialen

Vor-	Nachname

Studienteil

--

Uhrzeit

Stunden	Minuten

Fragebogen zum aktuellen Zustand

1. Wie würden Sie Ihre momentane Stimmung einschätzen?

Deprimiert, gereizt,
unausgeglichen,
depressiv

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7

Fröhlich,
optimistisch,
gut gelaunt

2. Wie würden Sie die Stärke Ihrer Aufmerksamkeit / Vigilanz subjektiv einschätzen?

Unkonzentriert,
müde

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7

Konzentriert,
aktiv

3. Haben Sie heute Kaffee, Tee, Alkohol getrunken oder Zigaretten geraucht?

Was? _____

Wie viel? _____

4. Haben Sie heute Medikamente genommen?

Welche? _____

Wie viel? _____

5. Wie viele Stunden haben Sie geschlafen?

--	--

 Stunden

6. Wie würden Sie die Schlafqualität der heutigen Nacht einschätzen?

Sehr schlecht ein- oder
durchgeschlafen,
vielmals aufgewacht,
unausgeschlafen aufgewacht

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7

Sehr gut ein- und
durchgeschlafen,
ausgeschlafen
aufgewacht

7. Vor wie vielen Tagen hatten Sie Ihre letzte Migräneattacke?

--	--

 Tagen

Wie viele Stunden hat sie gedauert:

--	--

 Stunden

8. Erster Tag der letzten Menstruation:

--	--	--

Letzter Tag der letzten Menstruation:

--	--	--

9. Blutdruck

--	--	--

--	--	--

 Hg Puls

--	--	--

 Schläge pro Minute

11. Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Siniatchkin für die Unterstützung meiner Doktorarbeit über die gesamte Zeit bedanken. Er gab mir außerdem die Möglichkeit, meine Arbeit auf dem Kopfschmerzkongress in Stockholm zu präsentieren. Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Stephani und Frau Gisela Lindner für den Beistand in den entscheidenden Momenten meiner Dissertation.

Ohne die Teilnahme der Probanden und deren Familien wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Schließlich bin ich vor allem für die ausdauernde Hilfe, den Beistand und die unermüdliche Motivation durch meinen Ehemann und meine Mutter dankbar.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Anne Jonas
 Anschrift: Schlieffenallee 10
 24105 Kiel
 Telefon: 0431-3898858
 Email: anne.jonas@gmx.net
 Geburtsdatum/-ort: 04.04.1982 in Greifswald
 Familienstand: verheiratet, eine Tochter

Akademischer Lebenslauf:

22.06.2001	Abitur in Elmshorn
10.2001-04.2008	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU)
08.2003	Physikum an der CAU
05.2005	Beginn der Promotionsarbeit in der Klinik für Neuropädiatrie der CAU
30.06.2007	Wissenschaftlicher Vortrag „Influence of maturation on slow cortical potentials in migraine – an eight year follow-up“, 13. Kongress der International Headache Society, Stockholm, Schweden
04.2008	2. Staatsexamen nach neuer Approbationsordnung an der CAU
01.07.2008	Beginn der Tätigkeit als Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Städtischen Krankenhaus Kiel
04.2010	Veröffentlichung des wissenschaftlichen Artikels „Developmental changes of the contingent negative variation in migraine and healthy children“ in “The Journal of Headache and Pain”