

Fakultät für Medizin

**„Veränderungen hypothalamischer Konnektivitäten mittels fMRT bei Migränepatienten im interiktalen und iktalen Erkrankungsintervall“**

Mathias Günther Rehm

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

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. Thomas R. Töle

2. apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke

Die Dissertation wurde am 29.03.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VII
1. EINLEITUNG .....	1
1.1 Einführung und IHS-Klassifikation.....	1
1.2 Übersicht zur Migräneerkrankung .....	1
1.2.1 Definition und Symptomatik .....	1
1.2.2 Sonderformen.....	3
1.2.3 Epidemiologie und sozioökonomische Folgen.....	4
1.2.4 Therapie und Prophylaxe.....	5
1.3 Pathophysiologie der Migräne.....	6
1.3.1 Migränetheorien.....	6
1.3.2 Vasodilatation und Schmerz .....	6
1.3.3 Trigeminovaskuläre Aktivierung und Sensibilisierung.....	7
1.3.4 Migräne als Dysfunktion verschiedener Hirnareale.....	9
1.4 Hypothalamus .....	12
1.4.1 Aufbau und Funktion.....	12
1.4.2 Hypothalamus und Migräne .....	13
1.5 Funktionelle MRT .....	16
1.5.1 Grundlagen der MR-Bildgebung .....	16
1.5.2 BOLD-fMRT .....	17
1.5.3 Funktionelle Bildgebung und Migräne.....	18
1.6 Behaviorale Daten und Migräne: Ein Überblick.....	20
1.6.1 Erkrankungsdauer .....	20
1.6.2 Attackenfrequenz.....	25

1.6.3	Schmerzintensität .....	28
2.	ZIELE .....	32
3.	METHODIK .....	33
3.1	Kontext der Dissertation .....	33
3.2	Probanden .....	33
3.3	Untersuchungsablauf und Versuchsprotokoll .....	35
3.4	Auswertung und Verarbeitung der MRT-Daten .....	37
3.4.1	Software .....	37
3.4.2	Vorverarbeitung und Datenbereinigung .....	37
3.4.3	Statistische Datenanalyse .....	39
4.	ERGEBNISSE .....	43
4.1	Funktionelle Konnektivität des Hypothalamus .....	43
4.2	Behaviorale Daten .....	46
5.	DISKUSSION .....	47
5.1	Funktionelle Konnektivität des Hypothalamus .....	47
5.2	Funktionelle Konnektivität und behaviorale Daten .....	51
5.2.1	Relevante Hirnregionen .....	51
5.2.2	Einordnung und Ausblick .....	54
6.	ZUSAMMENFASSUNG .....	56
7.	ANHANG .....	58
7.1	Fragebogen zur Studienteilnahme .....	58
7.2	Kopfschmerzkalender .....	61
8.	LITERATURVERZEICHNIS .....	62
9.	DANKSAGUNG .....	92

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ADH	antidiuretisches Hormon
ASS	Acetylsalicylsäure
BET	Brain Extraction Tool
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CSD	Cortical Spreading Depression
d.h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echo Planar Imaging
FDG-PET	Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie
FEAT	FMRI Expert Analysis Tool
FIX	FMRIB's ICA-based Xnoiseifier
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
FMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FMRIB	Oxford Centre for Functional MRI of the Brain
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSL	FMRIB Software Library
FWHM	Full Width at Half Maximum
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
ICA	Independent Component Analysis
IHS	International Headache Society

LC	Locus caeruleus
MELODIC	Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components
MFG	mittlerer frontaler Gyrus
ms	Millisekunde
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NTC	Nucleus trigeminus caudalis
NRM	Nucleus raphe magnus
o. g.	oben genannt
PAG	periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ReHo	regionale Homogenität
ROI	Region of Interest
RVM	rostrale ventromediale Medulla
s	Sekunde
sog.	sogenannt
TCC	trigeminovervikaler Komplex
TE	echo time
TR	repetition time

TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
v.a.	vor allem
vs.	versus
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Zeitverlauf der Messzeitpunkte der einzelnen Probanden .....	36
Abbildung 2: Zeitverläufe der Hirnaktivität .....	41
Abbildung 3: Funktionelle Konnektivität des Hypothalamus .....	44

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Merkmale der Probanden .....	34
Tabelle 2: Funktionelle Konnektivitätsdaten des Hypothalamus über den gemessenen Migränezyklus .....	45

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Einführung und IHS-Klassifikation

Grundsätzlich erfolgt die Einteilung der Kopfschmerzen gemäß den Richtlinien der International Headache Society (IHS). Die IHS-Klassifikation liegt seit 2018 in der dritten Version vor und unterscheidet drei große Unterkategorien von Kopfschmerzerkrankungen: Zum einen die primären, idiopathischen Kopfschmerzen ohne strukturelle Grunderkrankung; zum anderen die sekundären Kopfschmerzen, also symptomatische Kopfschmerzen mit einer ursächlichen anderen Erkrankung. Dies können z.B. Traumata, Infektionen, Tumore oder psychiatrische Erkrankungen sein. Weiterhin werden als dritte Unterform Neuropathien und Gesichtsschmerzen aufgeführt; hierunter fallen z.B. Läsionen der Hirnnerven. Die Migräne lässt sich als primäre Kopfschmerzerkrankung eingliedern. Aktuell wird die Migräne wiederum in sechs Unterformen unterteilt: Migräne mit und ohne Aura, chronische Migräne, Migränekomplikationen, wahrscheinliche Migräne und Syndrome, die mit Migräne assoziiert sein können (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018).

## 1.2 Übersicht zur Migräneerkrankung

### 1.2.1 Definition und Symptomatik

Migräne (ohne Aura): Unter diesem Begriff versteht man mäßige bis starke, meist einseitige Kopfschmerzen, welche einen pulsierenden oder pochenden Charakter haben und von vegetativen Erscheinungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Phono-, Photo- oder Osmophobie (d.h. die übermäßige Abneigung gegenüber Lärm, Licht oder Gerüchen) begleitet sein können (BLAU 1992, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018). Auch übermäßige Berührungsempfindlichkeit bzw. Allodynie (d.h. normal nicht schmerzhaft Reize werden als schmerzhaft empfunden) kann auftreten (LIPTON ET AL. 2008). Migräneartige Kopfschmerzen halten außerdem ohne erfolgreiche Behandlung zwischen 4 und 72 Stunden an und verschlimmern sich typischerweise durch körperliche Aktivität. Zur Einordnung als Migräne sind mindestens 5 derartige Kopfschmerzereignisse notwendig (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018).



Migräne mit (typischer) Aura: Unter Aurasymptomen werden transiente visuelle, sensorische oder sonstige Störungen des Zentralnervensystems zusammengefasst, welche sich bei den betroffenen Patienten vor dem eigentlichen Kopfschmerz entwickeln oder diesen begleiten. Bei der „typischen“ Migräneaura bahnen sich diese Symptome allmählich an, dauern bis zu einer Stunde und sind nicht motorisch (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018). Etwa 40% der Migränepatienten leiden unter Aurasymptomen (RASMUSSEN & OLESEN 1992). Am häufigsten ist die visuelle Aura in Form des sog. Flimmerskotoms: Dabei handelt es sich um eine Sehstörung, die im Bereich des zentralen Sehens als blendend erlebte Zickzack-Figur beginnt und sich in einer lateral konvexen Form sukzessive über das Gesichtsfeld zur Seite hin ausbreitet. Ein vorübergehender Verlust des zentralen Sehens ist hierbei möglich (FÖRDERREUTHER & STRAUBE 2009). Mindestens zwei Migräneattacken mit Auraphänomenen sind für die Diagnose gefordert. Die Aura kann auch losgelöst und ganz ohne Kopfschmerzen auftreten und wird in einem solchen Fall als eigene Krankheitsentität beschrieben (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018). Die Sonderformen der Migräne (mit Aura) werden in Kapitel 1.2.2 beschrieben.

Chronische Migräne: Um in diese Kategorie zu fallen, muss ein Patient über mehr als 3 Monate an mindestens 15 Tagen im Monat unter Kopfschmerzen leiden. An mindestens 8 Tagen im Monat müssen die Merkmale eines Migränekopfschmerzes mit oder ohne Aura erfüllt sein. Bei Migränikern mit weniger als 15 Kopfschmerztage im Monat spricht man folglich von episodischer Migräne (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018, KATSARAVA ET AL. 2012).

Migränekomplikationen: Krankheitsbilder wie der Status migränosus und der migränöse Infarkt werden als Komplikationen der Migräne aufgefasst. Beim Status migränosus handelt es sich um eine stark beeinträchtigende, mehr als 72 Stunden anhaltende Migräneattacke. Tritt ein radiologisch diagnostizierter ischämischer Infarkt bei einer für den betreffenden Migränepatienten typischen Migräneattacke mit einer Persistenz der Aurasymptome von mehr als einer Stunde auf, so spricht man von einem migränösen Infarkt. Dieser tritt vorwiegend bei jüngeren Frauen auf, wenn sich ihre Aurasymptome nicht vollständig zurückbilden. Besonders in Verbindung mit Übergewicht, Rauchen und hormoneller Kontrazeption

ist das Infarktisiko erhöht (BURING ET AL. 1995, FÖRDERREUTHER & STRAUBE 2009, HACKE 2010, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018).

Migränezyklus: Dieser definiert den Zeitraum von einer zur nächsten Migräneattacke; er kann in mehrere Phasen eingeteilt werden (BLAU 1992, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018, PENG & MAY 2019):

- Prodromalphase – präiktal – ab 48 Stunden vor Schmerzbeginn
- Aura (nicht immer vorhanden) – die maximal akzeptable Dauer pro Aurasymptom beträgt eine Stunde
- Kopfschmerzphase – iktal – 4 bis 72 Stunden
- Postdromalphase – postiktal – bis 48 Stunden nach Schmerzende
- interiktales Intervall

Vor der eigentlichen Kopfschmerzattacke können sog. Prodromi auftreten: Verstärkter Hunger, Durst, Gähnen, Müdigkeit, Harndrang, Bedrücktheit oder Reizbarkeit betreffen die Mehrzahl der Migränepatienten (LAURELL ET AL. 2016). Danach folgt die Aura- sowie Kopfschmerzphase. Nach der Beendigung des Schmerzes folgt die Postdromalphase. Hier werden von vielen Migränepatienten Symptome wie Müdigkeit, Konzentrationsprobleme oder Nackensteifigkeit beschrieben (GIFFIN ET AL. 2016). Die Zeit zwischen zwei Migränekopfschmerzattacken wird als interiktales Intervall bezeichnet. Die genaue Länge der präiktalen, postiktalen und interiktalen Zeiträume ist derzeit international nicht einheitlich festgelegt (PENG & MAY 2019).

### 1.2.2 Sonderformen

Bei der Migräne mit Hirnstammaura (früher Basilarismigräne) liegt der Ursprung der Aurasymptome in einer Dysfunktion des Hirnstamms. Typische vollständig reversible Symptome bei dieser Migräneart sind z.B. Dysarthrie, Schwindel, Tinnitus, Doppeltsehen, Ataxie oder ein herabgesetztes Bewusstsein (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018).

Im Gegensatz dazu treten bei der hemiplegischen Migräne schlaganfallartige Lähmungserscheinungen auf. Die sporadische Form ist bei diesem Migränetyp

von der autosomal dominant vererbten, familiären Form zu unterscheiden (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018, PELZER ET AL. 2018).

Bei der retinalen Migräne treten reversible, monokuläre Störungen wie Skotome, Blindheit oder Flimmersehen auf. Diese Symptome können sich allmählich, aber auch plötzlich entwickeln. Der Kopfschmerz kann sowohl während, als auch vor den beschriebenen visuellen Störungen auftreten (FÖRDERREUTHER & STRAUBE 2009, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018).

### **1.2.3 Epidemiologie und sozioökonomische Folgen**

Es existieren vielfältige Studien zum Auftreten von Migräne in der Bevölkerung. Gemeinhin wird die weltweite Prävalenz von Migräne mit etwa 11-12% angegeben (STOVNER ET AL. 2007, YEH ET AL. 2018). In Deutschland leiden laut einer durch Yoon und Kollegen durchgeführten Studie 16,6% der 18 bis 65 jährigen unter episodischer Migräne und 1,1% unter chronischer Migräne (YOON ET AL. 2012). Der „American Migraine Prevalence and Prevention Study“ zufolge leiden etwa 8% der Migräneerkrankten unter chronischer Migräne (BUSE ET AL. 2012). Eine Zusammenschau mehrerer Studien gibt die Erkrankungshäufigkeit einer Migräne mit Aura für Amerika und Westeuropa mit etwa 4% an (CUTRER & HUERTER 2007).

Frauen leiden deutlich häufiger an Migräne als Männer; dies beschränkt sich jedoch weitgehend auf den hormonell aktiven Zeitraum, das heißt etwa von der Menarche bis zum Anfang der vierten Lebensdekade (FACCHINETTI ET AL. 2000, STEWART ET AL. 1994). Die Migräneprävalenz liegt bei Frauen damit bei etwa 15 bis 18%, bei Männern bei etwa 6 bis 7% und fällt bei beiden Geschlechtern nach dem 40. Lebensjahr ab (LIPTON ET AL. 2001, STEWART ET AL. 1994).

Durch diese Zahlen lässt sich nachvollziehen, dass die Migräne weltweit zu einer der häufigsten Erkrankungen überhaupt gehört (STEINER ET AL. 2013). Eine schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zur Behinderung und vorzeitigen Berentung, und damit auch negative Auswirkungen auf Schule, Arbeit, soziale Aktivitäten und persönliches Wohlbefinden, konnte besonders für die chronische Migräne in mehreren Studien nachgewiesen werden (BLUMENFELD ET AL. 2011, D'AMICO ET AL. 2003, LIPTON ET AL. 2001). Dies ist mit erhöhten Kosten,

sowohl für den Einzelnen, als auch das Gesundheitssystem in Gänze vergesellschaftet. So beliefen sich die Gesamtkosten für alle Migränearten in Europa im Jahr 2010 auf etwa 18,5 Milliarden Euro (OLESEN ET AL. 2012). Deshalb kommt der Vorbeugung und Verhinderung von Chronifizierung eine besondere Bedeutung zu (BERRA ET AL. 2015, MUNAKATA ET AL. 2009).

#### **1.2.4 Therapie und Prophylaxe**

Die erfolgreiche Behandlung oder zumindest eine Verbesserung der Symptome der Migräne erfordert eine „ganzheitliche“ Behandlung des Patienten. Dies schließt neben den medikamentösen Maßnahmen auch nichtmedikamentöse, psychologische Interventionen wie Verhaltenstherapie, Biofeedbacktherapie, Entspannungsübungen oder Patientenedukation mit ein (SINGER ET AL. 2015).

Die medikamentösen Maßnahmen können grundsätzlich in zwei unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden: Auf der einen Seite die Akuttherapie der Migräneattacke, auf der anderen die präventiven Behandlungsformen. Klassischerweise erfolgt die Behandlung einer leichteren akuten Migräneattacke mit einer Kombination aus Antiemetika wie z.B. Domperidon oder Metoclopramid und Analgetika wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS), Paracetamol oder Ibuprofen (GÖBEL 2012, HACKE 2010). Die spezifisch bei Migräneattacken wirksamen Triptane stehen als selektive Serotoninagonisten zur effektiven Behandlung für schwere Schmerzattacken zur Verfügung (FERRARI ET AL. 2001, GÖBEL 2012, PASCUAL ET AL. 2007).

Eine prophylaktische Behandlung der Migräne wird u.a. bei regelmäßigem Auftreten eines Status migränosus, unzureichendem Ansprechen auf die akute Attackenmedikation oder ausgeprägten Beschwerden bzw. starken neurologischen Ausfallsymptomen notwendig. Standardmäßig werden hier z.B. Betablocker wie Metoprolol, der Calciumkanalantagonist Flunarizin oder auch Antiepileptika wie Valproat als Mittel der ersten Wahl verwendet (GÖBEL 2012, HACKE 2010). Eine weitere Möglichkeit zur Migräneprophylaxe stellen regelmäßige OnabotulinumtoxinA(Botox)-Injektionen dar. Hier konnte eine signifikante Steigerung der Lebensqualität sowie eine Reduktion der Kopfschmerztag von Patienten mit chronischer Migräne gezeigt werden (LIPTON ET AL. 2011).

Festzuhalten bleibt, wie wichtig eine suffiziente Behandlung der Migräne ist. Es konnte gezeigt werden, dass eine unzureichende Schmerzeinstellung die Chronifizierung der Migräne begünstigt (LIPTON ET AL. 2015). Die Mehrheit der von (chronischer) Migräne betroffenen Personen erhält aber laut einer amerikanischen Studie keine wirksame spezifische Akut- oder Präventivmedikation (BIGAL ET AL. 2008).

## **1.3 Pathophysiologie der Migräne**

### **1.3.1 Migränetheorien**

Migräne sollte als komplexes, multifaktorielles Zusammenspiel verschiedenster externer und körpereigener Einflussgrößen gesehen werden. Dies wird schon am heterogenen klinischen Bild dieser Erkrankung deutlich (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018). Es ist bis heute kein einzelner ursächlicher Faktor bekannt, weshalb verschiedene Befunde aufeinander bezogen und zu einer zusammenfassenden Theorie integriert werden sollten (GÖBEL 2012).

Das Verständnis der Pathophysiologie der Migräne hat sich im Laufe der Jahre weg von einer primär vaskulären hin zu einer eher neurologischen, hirneigenen Erkrankung entwickelt. Beim Erklärungsansatz der Migräne als neurovaskulärer Krankheit steht die periphere Aktivierung von vaskulären Schmerzrezeptoren im Vordergrund. Bei den neurogenen Theorien erfolgt die Aktivierung bzw. die Wahrnehmung der Aktivierung solcher neurovaskulärer Mechanismen durch hirneigene Dysfunktionen (GOADSBY ET AL. 2017).

### **1.3.2 Vasodilatation und Schmerz**

Etwa Mitte des letzten Jahrhunderts prägte eine „vaskuläre Hypothese“ das Verständnis der Pathophysiologie der Migräne: Man nahm an, dass der Migränekopfschmerz primär durch Vasodilatation verursacht wird (RAY & WOLFF H.G. 1940, TUNIS & WOLFF H.G. 1953). Diese Theorie wurde jedoch größtenteils verlassen (BRENNAN & CHARLES 2010): In mehreren angiographischen Studien konnte kein derart einfacher Zusammenhang zwischen Migränekopfschmerz und zerebraler oder meningealer Gefäßdilatation (bzw. dem regionalen zerebralen

Blutfluss) abgeleitet werden (OLESEN ET AL. 1981, OLESEN ET AL. 1990, SCHOONMAN ET AL. 2008). In einer weiteren Studie konnte auch kein Einhergehen von extrakranieller Arteriendilatation und Migränekopfschmerz festgestellt werden (AMIN ET AL. 2013). Ferner konnten Rahmann et al. zeigen, dass eine künstliche durch vasoaktives intestinales Peptid herbeigeführte Gefäßerweiterung keine Migräne verursacht (RAHMANN ET AL. 2008).

### **1.3.3 Trigemiovaskuläre Aktivierung und Sensibilisierung**

Schmerzentstehung und -weiterleitung: Das Gehirn selbst ist größtenteils schmerzunempfindlich (LEAKE ET AL. 1927), die meningealen bzw. zerebralen Blutgefäße werden jedoch von einem Nervengeflecht innerviert, welches aus sensorischen afferenten Axonen aus dem Ganglion trigeminale besteht (GOADSBY ET AL. 2017, PENFIELD & MCNAUGHTON 1940, UDDMAN ET AL. 1985). Der Migräneschmerz geht also wahrscheinlich von eben diesem Nervengeflecht aus (OLESEN ET AL. 2009).

Die perivaskulären sensorischen Afferenzen werden zusammen mit den von ihnen innervierten Gefäßen als trigeminovaskuläres System bezeichnet (MAY 2003). Der zentrale Ast der pseudounipolaren Nervenzellen des Ganglion trigeminale mündet im Hirnstamm in den sog. trigeminozervikalen Komplex (TCC). Dieser wird als funktioneller Komplex aus dem Pars caudalis des spinalen Trigeminskerns (NTC) sowie den obersten Rückenmarkssegmenten definiert. Vom TCC aus wird die nozizeptive Information weiter zu Kerngebieten im Hypothalamus, Hirnstamm und nach Umschaltung im Thalamus zur Wahrnehmung in kortikale Areale weitergeleitet (GOADSBY ET AL. 2017).

Das Neuropeptid Calcitonin gene-related peptide (CGRP) wird bei Aktivierung trigeminovaskulärer Neurone freigesetzt; es soll an der meningealen Schmerzwahrnehmung und Verstärkung nozizeptiver Übertragung beteiligt sein (MESSLINGER ET AL. 2011).

Schmerzverarbeitung und -modulation: Eine bedeutende Rolle hierbei spielen Hirnstammkernegebiete wie z.B. die rostrale ventromediale Medulla (RVM), der Ncl. raphe magnus (NRM) und das periaquäduktale Grau (PAG). Diese Hirn-

stammkerngebiete werden als Teil eines schmerzmodulierenden Systems aufgefasst, welches Schmerz dämpfen als auch verstärken kann (GOADSBY ET AL. 2017). Die Möglichkeit einer solchen Modulation der nozizeptiven Übertragung wurde in der Vergangenheit am Tiermodell untersucht: So konnte die neuronale Schmerzantwort trigeminovaskulärer Neurone durch Stimulation des NRM (LAMBERT ET AL. 2008) und des PAG (KNIGHT & GOADSBY 2001) unterdrückt werden. Eine weitere Studie zeigte die Abnahme von induzierter Allodynie durch die Blockade von Neuronen der RVM (EDELMEYER ET AL. 2009).

Der Thalamus ist essentiell für die zentrale Integration und Verarbeitung sämtlichen nozizeptiven Inputs. Er wird zudem als Teil der sog. „Schmerzmatrix“ des Gehirns angesehen; zu diesem Netzwerk gehören neben dem Thalamus z.B. die somatosensorischen Kortizes und der anteriore cinguläre Kortex (ACC) (AKERMAN ET AL. 2011). Die Neurone der verschiedenen Kerngebiete des Thalamus haben vielfältige Verbindungen u.a. zu Arealen der somatosensorischen Kortizes, des Motorkortex oder zu Regionen der auditiven, olfaktorischen oder visuellen Wahrnehmung. Dies könnte in der Entwicklung der vielfältigen mit Migräne einhergehenden motorischen oder das Gedächtnis und Erinnerungsvermögen betreffenden neurologischen Störungen, sowie Phono-, Photo- und Osmophobie eine Rolle spielen (NOSEDA ET AL. 2011).

Sensibilisierung: Um den lange andauernden Schmerzeindruck bei Migräne zu erklären, ist womöglich nicht nur eine kurze Aktivierung von Nozizeptoren bzw. nozizeptiven Neuronen, sondern eine Sensibilisierung derselben vonnöten (GOADSBY ET AL. 2017). Periphere Sensibilisierung bedeutet dabei die überhöhte Empfindlichkeit von primär afferenten Nervenfasern auf schädliche und ungefährliche Reize. Bei der zentralen Sensibilisierung bezieht sich dies auf zentrale Neurone im TCC oder im Thalamus (PIETROBON & MOSKOWITZ 2013).

Als Grundlage für die dauerhafte Aktivierung der peripheren perivaskulären Schmerzrezeptoren wird von einigen Autoren eine sterile meningeale Entzündung gesehen. Diese Theorie ist strittig, die wirksame Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika bei akuten Migräneattacken lässt sie jedoch plausibel erscheinen (PIETROBON & MOSKOWITZ 2013). In klinischen Studien konnte außerdem eine erhöhte vaskuläre meningeale Permeabilität und erhöhte Konzentration proinflammatorischer Moleküle im venösen Blut bei Migräneattacken festgestellt

werden (LEVY 2010). Klinisches Korrelat der peripheren Sensibilisierung ist wö-möglich der pulsierende Kopfschmerz und dessen Verschlimmerung durch vo-rübergehend den intrakranialen Druck erhöhende Aktivitäten, wie Bücken oder Husten (BURSTEIN ET AL. 2015).

Zentrale trigeminovaskuläre Neurone wurden im Tierversuch sensibilisiert: Nach chemischer Stimulation der Dura mit Entzündungsmediatoren zeigten TCC Neu-rone eine verstärkte Reizantwort auf normalerweise harmlose Hautstimulation im Gesichtsbereich (BURSTEIN ET AL. 1998) und thalamische Neurone auch auf Sti-mulation in anderen Körperregionen (BURSTEIN ET AL. 2010). Ergebnisse bei fMRT-Analysen beim Menschen während Migräneattacken spiegeln diese Be-obachtungen wieder: Erhöhte Aktivierung konnte im spinalen Trigeminuskern bei normalerweise schmerzloser Stimulation der Gesichtshaut und im Thalamus bei normalerweise schmerzloser Stimulation des Handrückens während Migräneat-tacken gezeigt werden. Das klinische Korrelat zentraler Sensibilisierung könnte somit die Allodynie bzw. Hyperalgesie darstellen (BURSTEIN ET AL. 2015).

#### **1.3.4 Migräne als Dysfunktion verschiedener Hirnareale**

Cortical Spreading Depression (CSD): Unter CSD versteht man eine sich lang-sam (3-5 mm/min) über die Hirnrinde ausbreitende, vorübergehende (60-120 s) Welle neuronaler Depolarisation (RICHTER & LEHMENKÜHLER 2008). Sie wurde zu-erst von dem Brasilianer Leão (LEÃO A.A.P. 1944) beschrieben und wird heute als pathophysiologischer Mechanismus der Migräneaura verstanden. Da Sko-tome bei Migräneaura und CSD die gleiche Ausbreitungsgeschwindigkeit haben, wurde dieser Zusammenhang hergestellt (RICHTER & LEHMENKÜHLER 2008).

Die CSD-Theorie konnte indirekt sowohl durch Tierstudien als auch durch Ände-rungen des regionalen zerebralen Blutflusses (LAURITZEN 1994) und BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)-Signals in der fMRT (HADJIKHANI ET AL. 2001) beim Menschen untermauert werden. Am Tiermodell konnte auch die Aktivierung von peripheren und zentralen trigeminovaskulären Neuronen durch CSD gezeigt werden (ZHANG ET AL. 2010, ZHANG ET AL. 2011). Dies könnte eine Verursachung des Kopfschmerzes durch CSD bei Migräne mit Aura bedeuten, ist jedoch um-stritten (PIETROBON & MOSKOWITZ 2013).



Habituation und kortikale Erregbarkeit: Im interiktalen Intervall konnte in elektrophysiologischen Studien eine verminderte Habituationfähigkeit bei Migränepatienten nachgewiesen werden. Dies zeigte sich in einer erhöhten Empfindlichkeit auf wiederkehrende Reize unterschiedlichster Modalitäten (Schmerz, visuell, auditorisch, somatosensorisch etc.) und deutet auf eine abnormale Signalverarbeitung sowie veränderte kortikale Erregbarkeit hin (COPPOLA ET AL. 2009). Die abnorme Signalverarbeitung verändert sich im Verlauf zwischen und während Migräneattacken. So scheint sich das Habituationsdefizit direkt vor bzw. in der Attacke zu stabilisieren (COPPOLA ET AL. 2013). Solche zyklischen Störungen der Hirnfunktion könnten auf eine in der Elektroenzephalographie (EEG) feststellbare Störung der rhythmischen neuronalen Aktivität zwischen Thalamus und Kortex (sog. Thalamokortikale Dysrhythmie) zurückzuführen sein und zum wiederholten Auftreten von Migräneattacken beitragen (TOMMASO ET AL. 2014).

Bei Migränikern könnte ferner eine generelle Imbalance kortikaler Erregbarkeit, also eine Störung der Interaktion von inhibitorischen und exzitatorischen Neuronen, vorliegen (STANKEWITZ & MAY 2009). Dies könnte zu einer pathologisch zwischen niedriger und hoher Erregbarkeit schwankenden kortikalen Grundaktivität und damit zu einer erhöhten Anfälligkeit für potenzielle Migräneauslöser (Stress, visuelle Reize, Hormonveränderungen etc.) führen. Derartige kortikale Exzitationsveränderungen treten auch bei anderen Erkrankungen, wie Schizophrenie oder Parkinson, im Krankheitsverlauf auf und sind somit als Ausdruck des Chronifikationsprozesses zu verstehen (STANKEWITZ & MAY 2009).

Dysfunktionale „Migräne-Mediatoren“: Bei Migräneattacken konnte in Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studien eine Erhöhung der Aktivität (iktal vs. interiktal) im Hirnstamm beobachtet werden. Die erste während spontanem Migränekopfschmerz identifizierte Region war der dorsale Pons (WEILLER ET AL. 1995). Abnorme Aktivierungen in diesem Hirnstammareal wurden bei Messungen in der Prodromalphase (MANIYAR ET AL. 2014) und während der Kopfschmerzphase (AFRIDI ET AL. 2005b, BAHRA ET AL. 2001) bestätigt.

Ein exaktes anatomisches Korrelat derartiger Aktivierungen konnte bisher nicht genau identifiziert werden, es könnte sich aber z.B. um das PAG oder den Locus caeruleus (LC) handeln (MAY 2017). Da bestimmte Hirnstammkernegebiete vor

bzw. während des Kopfschmerzes besonders aktiv waren und die tiefe Hirnstimulation im Bereich des PAG Migräneattacken hervorrufen konnte, werden diese Gebiete als „Migränegeneratoren“ interpretiert (MAY 2017, SPRENGER & BORSOOK 2012). Die einfache Theorie der „Migränegeneratoren“ wird jedoch in der Literatur kritisiert, da in diesem Bereich des Hirnstamms liegende Kerngebiete auch an vielen anderen Prozessen wie Schmerzmodulation (LC und Ncl. cuneiformis), anormalen taktilen Empfindungen (Ncl. principalis nervi trigemini), veränderter Hörwahrnehmung (Colliculi inferiores) oder Übelkeit/Bewegungs-krankheit (Ncl. vestibularis) beteiligt sein können (BORSOOK & BURSTEIN 2012).

Eine Hypothese besagt, dass Migräne als Folge einer Funktionsstörung des Hirnstamms und des Hypothalamus verstanden werden kann (GOADSBY ET AL. 2017). Demnach sollen in diesen Hirnarealen liegende Kerngebiete als sog. „Migräne-Mediatoren“ betrachtet werden: Ihre Fehlfunktion könnte zum Versagen von Filtermechanismen im Gehirn führen, was dann wiederum die Wahrnehmung der Aktivierung von sensorischen Systemen unter normalen Bedingungen zur Folge hätte (GOADSBY ET AL. 2017).

Dysfunktionale dopaminerge Netzwerke mit Verbindung zum Hypothalamus und zum dorsalen Pons werden vor allem für die Begleitsymptome der Migräne (z.B. in der Prodromalphase) verantwortlich gemacht. Eine veränderte Aktivität in hypothalamischen und Hirnstammnetzwerken könnte darüber hinaus zur Erhaltung des Migräneschmerzes selbst beitragen (MAY 2017).

Um derartigen weitreichenden Veränderungen in Hirnaktivität und Konnektivität und dem damit verbundenen, über den reinen Kopfschmerz hinausgehenden, klinischen Bild Rechnung zu tragen, wurde das Konzept der Migräne als „brain state“, also einem gesonderten pathologischen Zustand des Gehirns postuliert (CHARLES 2013).

## 1.4 Hypothalamus

### 1.4.1 Aufbau und Funktion

Als basaler Teil des Zwischenhirns (Diencephalon) bildet der Hypothalamus den Boden und Teile der Seiten- und Vorderwand des dritten Ventrikels. Der Hypothalamus besitzt eine Vielzahl an Kerngebieten und wird von vielen Autoren in drei Teile gegliedert: Eine vordere (chiasmatische), mittlere (tuberal) und schließlich die hintere (mammilläre) Kerngruppe. Im Bereich der tuberalen Region ist er über den Hypophysenstiel (Infundibulum) mit der Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen) verbunden. Die Neurohypophyse wird als erweiterte Struktur des Hypothalamus angesehen. Im Gegensatz dazu ist die Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) entwicklungsgeschichtlich kein Teil des menschlichen Gehirns, jedoch ist sie über ein Portalgefäßsystem mit dem Hypothalamus verbunden. (SWAAB ET AL. 1993, TREPEL 2017).

Der Hypothalamus agiert als eine Art oberstes Regulationszentrum des autonomen Nervensystems und endokrinen Systems; dazu dient ihm die Hypophyse als hormonelles Ausführungsorgan. Er ist damit maßgeblich an der Erhaltung der Homöostase (durch die Koordination von Parametern wie z.B. Körpertemperatur, Kreislauf und Atmung) und der Aufrechterhaltung der zirkadianen Rhythmen (z.B. Schlaf/Wach-Rhythmus, Nahrungsaufnahme, tageszeitlich gesteuerte Freisetzung von Hormonen) beteiligt (ALSTADHAUG 2009, SAPER ET AL. 2005, TREPEL 2017).

Funktionell und morphologisch können die neuroendokrinen Zellen des Hypothalamus in klein- und großzellige Kerngebiete eingeteilt werden. Die vom Hypothalamus produzierten Effektorhormone antidiuretisches Hormon (ADH bzw. Vasopressin) und Oxytocin werden vorwiegend in den großzelligen Kerngebieten des Ncl. supraopticus und paraventricularis produziert und über die Neurohypophyse in die Blutbahn abgegeben. ADH dient der Blutdrucksteigerung durch Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur sowie der Verstärkung der Wasserresorption in der Niere und damit der Regelung des Wasserhaushaltes. Oxytocin dient der Milchejektion während der Laktationsphase und der Kontraktion des Uterus bei Gebärenden (BEHRENDTS ET AL. 2012, SWAAB ET AL. 1993, TREPEL 2017).

Die kleinzelligen Kerngebiete u.a. des Ncl. paraventricularis sezernieren Releasing Hormone wie z.B. Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) oder Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und Inhibiting Hormone wie z.B. Somatostatin. Dadurch wird die Hormonbildung in der Adenohypophyse angeregt bzw. gestoppt. Die Hormone der Adenohypophyse wiederum stimulieren Zielorgane wie Schilddrüse, Nebennierenrinde oder Ovarien/Hoden zur Hormonproduktion. Über negative Rückkopplung von Hypothalamus, Hypophyse und Zielorgan wird stets ein stabiles System gewährleistet (BEHRENDTS ET AL. 2012, TREPEL 2017).

#### **1.4.2 Hypothalamus und Migräne**

Zirkadiane Rhythmen: Durch seine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung zirkadianer Rhythmen ist der Hypothalamus auch bei der Migräneerkrankung involviert: Den Schlaf/Wach-Rhythmus betreffend wurde eine Funktionsstörung des Ncl. suprachiasmaticus als „innerer Uhr“ des Körpers als Migräneauslöser postuliert (ZURAK 1997). In Studien konnte außerdem eine Häufung von Migräneattacken in den frühen Morgenstunden (SOLOMON 1992) sowie Mittags (ALSTADHAUG ET AL. 2008) beobachtet werden. Migräniker waren ferner, im Vergleich zu gesunden Probanden, anfälliger für unnatürliche Veränderungen im normalen Schlaf/Wach-Rhythmus, d.h. sie waren bei Abweichungen müder und matter (VAN OOSTERHOUT ET AL. 2018).

Schmerz: Der Hypothalamus spielt durch seine Verbindungen zum Hinterhorn des Rückenmarks und zu an der Schmerzverarbeitung und -modulation beteiligten Hirnarealen (wie z.B. dem PAG, dem NRM oder der RVM) eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung nozizeptiver Information (GIESLER 1995, HOLLAND & GOADSBY 2007, JIANG & BEHBEHANI 2001).

Speziell die Informationsverarbeitung im trigeminovaskulären System ist bei der Migräne von herausragender Bedeutung. In Studien am Tiermodell ist hier eine Beteiligung hypothalamischer Kerngebiete nachweisbar: So konnten direkte Verbindungen des Hypothalamus zu trigeminovaskulären Neuronen (NTC bzw. TCC) festgestellt werden (MALICK & BURSTEIN 1998, ROBERT ET AL. 2013). Außer-

dem hemmte ein lokal in den Ncl. paraventricularis appliziertes Triptan trigeminovaskuläre nozizeptive Aktivität (ROBERT ET AL. 2013). Die Stimulation der Dura mater verursachte eine Aktivierung des Ncl. supraopticus und posteriorer hypothalamischer Areale (BENJAMIN ET AL. 2004). Die Stimulation der dopaminergen Zellgruppe des Ncl. A11 konnte Neurone des TCC hemmen; die Läsion des Ncl. A11 steigerte dagegen die Aktivität des TCC (CHARBIT ET AL. 2009).

Laut einer Theorie kann durch trigeminovaskulären Schmerz auch direkt die Aktivität des Hypothalamus beeinträchtigt werden (BURSTEIN & JAKUBOWSKI 2005). Dadurch könnten Symptome wie Appetitlosigkeit oder Schläfrigkeit bei Migräne erklärt werden. Dies impliziert eine Aktivitätsänderung des Hypothalamus durch trigeminovaskuläre Neurone und ist wahrscheinlich auch umgekehrt möglich. Um dies zu erklären, wird eine bidirektionale Konvergenz von Arealen u.a. des Hypothalamus und trigeminovaskulärer Neurone über den Ncl. salivatorius superior vermutet. Diese ständige gegenseitige Rückkopplung könnte letztendlich zur Aufrechterhaltung einer Migräneattacke beitragen (BURSTEIN & JAKUBOWSKI 2005).

Im Übrigen werden von einigen im Hypothalamus gebildeten Peptiden wie z.B. Somatostatin (BARTSCH ET AL. 2005) und Oxytocin (LUNDEBERG ET AL. 1994) antinozizeptive Effekte angenommen.

Triggerfaktoren, Prodromi und Hormone: Stress, Fasten und Schlafmangel sind häufige Auslöser von Migräneattacken (FUKUI ET AL. 2008). Der Hypothalamus hat Verbindungen zur Amygdala, ist über die Produktion von CRH an der Ausschüttung des Stresshormons Cortisol beteiligt und steuert die Aktivierung des autonomen Nervensystems. Dadurch trägt er großen Anteil an der körpereigenen „Stressreaktion“ (ALSTADHAUG 2009, GOADSBY ET AL. 2017). Weiterhin sind Orexine – Neuropeptide, die im Hypothalamus produziert werden – maßgeblich an Nahrungsaufnahme, Schlaf und Aufmerksamkeit beteiligt (GOTTER ET AL. 2012). Orexinerge Neurone werden bei Nahrungskarenz und Schlafmangel aktiv; dies könnte zur Entstehung von Migräneattacken beitragen (BURSTEIN & JAKUBOWSKI 2005). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Orexine direkt Einfluss auf die nozizeptive Aktivität trigeminovaskulärer Neurone nehmen können (HOFFMANN ET AL. 2015).

Migräne tritt bei Frauen ab der Pubertät deutlich häufiger auf, als bei Männern. Dieser „sexuelle Dimorphismus“ wird mit hypothalamischen Netzwerken, welche an der GnRH Freisetzung beteiligt sind, in Zusammenhang gebracht (FACCHINETTI ET AL. 2000). GnRH führt zur Reifung der Frau und bedingt den Menstruationszyklus (BEHRENDTS ET AL. 2012). Migräneattacken treten überdies deutlich häufiger um den Zeitraum der Menstruation auf (MACGREGOR & HACKSHAW 2004). Ferner wurden bei Migränepatienten innerhalb von 12 Stunden vor Kopfschmerzbeginn erniedrigte ADH-Spiegel und eine damit verbundene erhöhte Diurese nachgewiesen (POOLE & LIGHTMAN 1988).

Von vielen Patienten beschriebene Prodromi, wie z.B. Hunger, Durst, Gähnen oder einem Miktionsbedürfnis, werden ebenfalls mit einer Dysfunktion des Hypothalamus in Verbindung gebracht (ALSTADHAUG 2009, BLAU 1992).

Bildgebung: Denuelle et al. konnten mithilfe der PET erstmals die Aktivierung des Hypothalamus während spontaner Migräneattacken feststellen (DENUELLE ET AL. 2007). Hypothalamische Aktivierung wurde in einer weiteren PET-Studie auch in der Prodromalphase von durch Nitroglyzerin getriggerten Attacken beobachtet (MANIYAR ET AL. 2014). Eine fMRT-Studie fand bei interiktalen Migränepatienten einen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöhten Informationsaustausch (d.h. erhöhte funktionelle Konnektivität) zwischen dem Hypothalamus und Hirnstrukturen, die Funktionen des autonomen Nervensystems regulieren, wie z.B. LC, Temporalpol oder Hippocampus. Dies könnte verantwortlich für die autonomen Symptome bei Migräne sein (MOULTON ET AL. 2014).

Im Zusammenhang mit der Analyse von fMRT-Daten ist funktionelle Konnektivität als zeitliche Korrelation von Hirnaktivität zwischen zwei räumlich getrennten Hirnregionen definiert (FRISTON 1994).

In einer weiteren fMRT-Studie konnte ein Migränepatient über mehrere Migränezyklen gemessen werden. Es zeigte sich vor allem während und kurz vor den Migräneattacken eine veränderte funktionelle Konnektivität des Hypothalamus (SCHULTE & MAY 2016).

Die beschriebenen Studienergebnisse zeigen die mögliche Beteiligung des Hypothalamus an der Entstehung von Migräneattacken sowie deren Prodromi.

## 1.5 Funktionelle MRT

### 1.5.1 Grundlagen der MR-Bildgebung

Bei der Kernspintomographie macht man sich das Verhalten von Wasserstoffatomen bzw. deren Protonen im menschlichen Körper zunutze: Der Kernspin oder auch Eigendrehimpuls (also die Bewegung eines Teilchens um dessen eigene Achse) der Protonen erzeugt elektrischen Strom, und damit ein Magnetfeld. Befinden sich die Protonen in dem starken statischen Magnetfeld  $B_0$  des Kernspintomographen, so werden ihre Spins wie Kompassnadeln entlang  $B_0$  ausgerichtet: Die magnetischen Achsen (bzw. die Spinachsen) der einzelnen Protonen „kreiseln“ um die Achse der Magnetfeldrichtung von  $B_0$ , sie präzedieren. Diese Präzession im Magnetfeld des Kernspintomographen nennt man Larmor-Präzession, die Präzessionsfrequenz Larmor-Frequenz. Ohne  $B_0$  dagegen sind die Orientierungen der Spins vollkommen zufällig im Raum verteilt (SCHNEIDER & FINK 2013, WEISHAUPT ET AL. 2014).

Betrachtet man die summierten magnetischen Effekte benachbarter Spins in  $B_0$ , so lässt sich eine makroskopische Magnetisierung  $M_0$  (magnetischer Summenvektor) messen. Diese kann jedoch noch nicht direkt im MR-Tomographen erfasst werden. Durch die kurze Einstrahlung eines Hochfrequenzpulses exakt in der Larmor-Frequenz, kippen die Spins um 90 Grad und präzedieren größtenteils synchron. Damit steht  $M_0$  senkrecht zu  $B_0$  und wird nun als transversale Magnetisierung bezeichnet. Die Spins bewegen sich jedoch nach der Anregung durch den Puls wieder zurück in ihre Gleichgewichtslage parallel zu  $B_0$ . Bei dieser „Rückbewegung“ wird elektromagnetische Strahlung in der Larmor-Frequenz ausgesendet. Diese Strahlung lässt sich als MR-Signal mit einer Spule messen und schlussendlich mithilfe von Voxeln (dreidimensionalen Bildpunkten) bildlich darstellen (SCHNEIDER & FINK 2013, WEISHAUPT ET AL. 2014).

Der Bildkontrast bei der MRT hängt im Wesentlichen von drei gewebspezifischen Parametern ab: Protonendichte, Längsrelaxationszeit  $T_1$  und Querrelaxationszeit  $T_2$ . Die  $T_1$ -Relaxation beschreibt das Zurückkippen der Spins aus der Transversalmagnetisierung; die  $T_1$ -Zeit bestimmt damit wann ein Spin erneut angeregt werden kann. Die  $T_2$ -Relaxation beschreibt den Verlust der transversalen

Magnetisierung durch Desynchronisation aufgrund des Energieaustausches benachbarter Spins; damit bestimmt die  $T_2$ -Zeit wie schnell das MR-Signal nach der Anregung abklingt. Durch MRT-Aufnahmen in den entsprechenden  $T_1$ - oder  $T_2$ -Gewichtungen wird die Differenzierung und unterschiedlich helle/dunkle Darstellung verschiedener Gewebearten ermöglicht (SCHNEIDER & FINK 2013, WEISHAUPT ET AL. 2014).

### **1.5.2 BOLD-fMRT**

Grundsätzlich werden MRT-Aufnahmen in Schichten (Slices) angefertigt. Für funktionelle Aufnahmen ist das EPI (Echo Planar Imaging)-Protokoll besonders geeignet, da es die Abbildung der Hirnaktivität in hoher zeitlicher Auflösung ermöglicht. Dies wird durch sehr kurze Aufnahmezeiten der einzelnen Schichten erreicht. Allerdings ist die räumliche Auflösung einer solchen EPI-Sequenz im Vergleich zu strukturellen Aufnahmen eher gering (SCHNEIDER & FINK 2013).

Wenn Neuronen im Gehirn aktiviert werden, erhöht sich der lokale Blutfluss und damit die Konzentration an Sauerstoff (also oxygeniertem Hämoglobin) im Blut. Allerdings überkompensiert der regionale Blutfluss den eigentlichen Verbrauch an Oxyhämoglobin. Dies führt zu einem relativen Überschuss an lokal verfügbarem Oxyhämoglobin. Das in der fMRT gemessene Signal hängt von eben dieser Änderung der Oxygenierung ab (POLDRACK ET AL. 2011).

Dieses Phänomen wird als BOLD-Effekt bezeichnet und wurde erstmals von Ogawa et al. beschrieben (OGAWA ET AL. 1990). Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin unterscheiden sich in ihren magnetischen Eigenschaften: Je höher der Oxygenierungsgrad des Hämoglobins, desto höher ist die Signalstärke. In Bereichen lokal gesteigerter Hirnaktivität ist damit durch den erhöhten Anteil an Oxyhämoglobin auch eine Erhöhung des MR-Signals messbar (SCHNEIDER & FINK 2013).

Der geschilderte Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und der eigentlich gemessenen, aber zeitlich verzögerten Überkompensation des Sauerstoffgehalts ist experimentell belegt und lässt sich als sog. hämodynamische Antwortfunktion darstellen. Dieser Umstand bedingt jedoch auch, dass sich Gehirnaktivität mit dieser Methode nur indirekt darstellen lässt (SCHNEIDER & FINK 2013).



### 1.5.3 Funktionelle Bildgebung und Migräne

Bisher angesprochene PET-Studienergebnisse (siehe Kapitel 1.3.4 und 1.4.2) konnten vor allem Aktivierungen während spontaner oder getriggelter Migräneattacken in Arealen des Hirnstamms und Hypothalamus identifizieren. Damit zeigen sie die Relevanz dieser Areale (bzw. deren Dysfunktion) bei der Migräne. Afridi et al. konnten während des Migränekopfschmerzes zudem eine Lateralisierung der Hirnaktivität im dorsalen Pons zur jeweiligen Kopfschmerzseite feststellen; dies könnte auf eine lateralisierte Hirnfunktionsstörung zurückzuführen sein (AFRIDI ET AL. 2005a). Weitere während Migräneattacken verstärkt aktivierte Kortextareale waren z.B. der cinguläre Kortex, die Inselrinde sowie präfrontale Bereiche (AFRIDI ET AL. 2005b, DENUELLE ET AL. 2007). Interessanterweise konnte nach der Beendigung des Kopfschmerzes durch Triptane auch eine Persistenz solcher Aktivitätserhöhungen beobachtet werden: Von den Autoren wird dies mit der Beteiligung dieser Hirnareale an der Schmerzkontrolle (DENUELLE ET AL. 2007) und durch eine „Anomalie der Migräneerkrankung“ (AFRIDI ET AL. 2005a) begründet.

Funktionelle Bildgebungsstudien zeigten im interiktalen Intervall eine abnormale Signalverarbeitung auf (wiederholte) externe Stimuli im Vergleich zu Kontrollprobanden: So konnte bei Migränepatienten mithilfe der PET eine Aktivierung visueller Kortextareale bei unterschiedlich starker Lichtstimulation gezeigt werden. Diese Aktivierungen wurden durch trigeminale Schmerzstimulation noch verstärkt (BOULLOCHE ET AL. 2010). Auf schmerzhafte Hitzestimulation konnte bei Migränepatienten eine Minderfunktion des Ncl. cuneiformis (als Bereich des schmerzmodulierenden Systems im Hirnstamm) mithilfe der fMRT gemessen werden, dies könnte zu einer verstärkten Erregbarkeit trigeminovaskulärer Neurone führen (MOULTON ET AL. 2008). Zusammenfassend bekräftigen diese Studienergebnisse eine veränderte Habituationfähigkeit und Imbalance der Erregbarkeit bei Migränepatienten, die dann im Extremfall zu einer Migräneattacke führen könnten (GOADSBY ET AL. 2017, STANKEWITZ & MAY 2009).

Pathologische Veränderungen konnten ebenso in Konnektivitätsanalysen im interiktalen Intervall (vs. Kontrollen) mittels „resting-state“ fMRT (d.h. das Gehirn wird in Ruhe ohne Stimulus untersucht) identifiziert werden. Hierbei zeigte sich ein abnormer Informationsaustausch schmerzbezogener Hirnareale (DUERDEN & ALBANESE 2013): Der dorsale Pons wies bei Migränepatienten z.B. eine erhöhte

Konnektivität zur anterioren Insel auf (TSO ET AL. 2015). Das PAG zeigte ebenso eine stärkere Konnektivität zu Hirnarealen, die an Nozizeption und somatosensorischer Verarbeitung beteiligt sind (wie z.B. zur anterioren Insel, zum Thalamus oder zum primären somatosensorischen Kortex) (MAINERO ET AL. 2011).

Die Messung von Migränepatienten mittels fMRT zu verschiedenen Zeiten des Migränezyklus konnte Aufschluss über die sich im schmerzfreien Intervall ändernde Anfälligkeit für eine neue Migräneattacke geben: So wurde bei interiktalen Migränepatienten nach nasaler Schmerzstimulation eine erniedrigte Aktivität des NTC im Vergleich mit Kontrollprobanden gezeigt (STANKEWITZ ET AL. 2011). Diese Aktivität stieg jedoch signifikant an, je näher die nächste Migräneattacke kam. Diese zyklische Aktivität des NTC könnte in der Entstehung von Migräneattacken eine Schlüsselrolle spielen (STANKEWITZ ET AL. 2011).

Neben neuronaler Aktivität wurden bei Migräne auch funktionelle Studien zum Glukosemetabolismus mithilfe von Fluordesoxyglucose (FDG)-PET durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei Migränepatienten ein Hypometabolismus in an zentraler Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnarealen, wie z.B. dem Inselkortex oder dem primären somatosensorischen Kortex, was auf eine Dysfunktion dieser Bereiche bei Migräne hindeutet (KIM ET AL. 2010).

Die in den hier genannten Studien aufgezeigten Ergebnisse machen die Wichtigkeit der funktionellen Bildgebung für die Entschlüsselung der noch vielfach unverstandenen Entstehung von Migräneattacken und deren Begleitsymptome deutlich.

## 1.6 Behaviorale Daten und Migräne: Ein Überblick

Im Folgenden sollen einige Ergebnisse von Arbeiten der jüngeren Vergangenheit vorgestellt werden. Diese Migränestudien legen ihren Fokus ebenfalls auf die in dieser Dissertation untersuchten Parameter Erkrankungsdauer, Attackenfrequenz (bzw. Attackenfrequenz  $\times$  Erkrankungsdauer) und Schmerzintensität, v.a. in Bezug auf Hirnaktivität und funktionelle Konnektivität im resting-state oder bei Schmerzstimulation. Außerdem wurde in den Studien oftmals die Konnektivität oder die Aktivität von Hirnregionen betrachtet, bei denen in der Vergangenheit gehäuft eine Beteiligung speziell bei der Migräneerkrankung (CHONG ET AL. 2019) oder allgemein bei Schmerz (DUERDEN & ALBANESE 2013) nachgewiesen werden konnte.

### 1.6.1 Erkrankungsdauer

Chong et al. konnten die Migräneerkrankung anhand funktioneller Konnektivitätsdaten einteilen (CHONG ET AL. 2017). Die Autoren verglichen die Konnektivität von Migränepatienten im interiktalen Intervall mit der von gesunden Kontrollprobanden: Dazu wurden mehrere Regions of Interest (ROIs), wie z.B. die posteriore Insel oder der Temporalpol, verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass Migräniker eine veränderte Konnektivität im Vergleich zu Kontrollprobanden aufwiesen. Außerdem konnten Migräniker mit längerer Erkrankungsdauer besser von gesunden Probanden unterschieden werden, als Migräniker mit kürzerer Erkrankungsdauer. Die Erkrankungsdauer könnte somit zu einer zunehmenden Umorganisation der Verschaltungen im Gehirn führen (CHONG ET AL. 2017).

In einer Arbeit von Wei et al. wurde speziell die funktionelle Konnektivität limbischer Regionen im interiktalen Intervall untersucht (WEI ET AL. 2019): Es zeigte sich bei längerer Erkrankungsdauer eine stärkere Konnektivität zwischen linker Amygdala und einer Region im Okzipitallappen (linker mittlerer okzipitaler Gyrus). Laut den Autoren könnte das häufige Schmerzerleben von Migränepatienten die Funktion des Okzipitallappens als eine Region der visuellen Reizverarbeitung verändert haben und so zu den funktionellen Beeinträchtigungen wie der typischen gesteigerten Lichtempfindlichkeit führen.

Auch von weiteren an der Schmerzverarbeitung und -modulation beteiligten Hirnregionen wie dem PAG oder der Inselrinde konnte ein Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer belegt werden: So zeigte das bilaterale ventromediale PAG bei steigender Erkrankungsdauer eine erhöhte Konnektivität zu Regionen wie dem bilateralen Thalamus und Putamen, sowie dem linken Pallidum. Dadurch könnte der Parameter der Erkrankungsdauer indirekt die Stärke der Dysfunktion des PAG, hier sichtbar anhand der veränderten Konnektivität, bei Migränepatienten vorhersagen (CHEN ET AL. 2017b). Ebenso wurde die interiktale Konnektivität der Inselrinde bei Migränikern untersucht: Die Konnektivität zu mehreren ROIs im restlichen Gehirn zeigte sich dabei größtenteils abnormal reduziert. Bei bestimmten Inselregionen konnte gar eine negative Korrelation von Erkrankungsdauer und Konnektivität festgestellt werden. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es sich bei der Migräne um eine fortschreitende Erkrankung handelt (YU ET AL. 2017). Eine andere fMRT-Studie mit Schmerzstimulation verglich Migränepatienten mit Kontrollprobanden: Es konnte eine negative Korrelation zwischen fraktioneller Anisotropie (einem Maß für die Unversehrtheit weißer Substanz) und der Erkrankungsdauer in der rechten mittleren Inselrinde ermittelt werden (MATHUR ET AL. 2016).

Die Inselrinde zeigte auch auf der Ebene von höheren intrinsischen Hirnnetzwerken eine veränderte Konnektivität: Bei längerer Erkrankungsdauer konnte eine höhere funktionelle Konnektivität der anterioren Insel zum zentralen Exekutivnetzwerk (Central Executive Network) und zum Ruhezustandsnetzwerk (Default Mode Network) nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die Bedeutsamkeit der Inselrinde als kritischem Knotenpunkt abnormaler Konnektivität bei Migränepatienten (XUE ET AL. 2012). Dieselbe Arbeitsgruppe stellte eine negative Korrelation zwischen spontaner neuronaler Aktivität des ACC und der Erkrankungsdauer bei interiktalen Migränepatienten fest. Da diese Aktivitätsveränderungen über die Zeit zunahmen, sehen die Autoren dies als Ausdruck der fortschreitenden Migräneerkrankung (XUE ET AL. 2013).

Das Team um Schwedt et al. prüfte die interiktale funktionelle Konnektivität von an der affektiven Schmerzdimension beteiligten Hirnregionen bei chronischen Migränepatienten (SCHWEDT ET AL. 2013). Dabei korrelierten die Erkrankungsdauer und die Stärke der Konnektivität u.a. zwischen anteriorer Insel und PAG.

Diese atypische Konnektivität könnte mit einer unzureichenden Kontrolle der anterioren Insel (einer „übergeordneten“ schmerzverarbeitenden Region) über das PAG in Zusammenhang stehen (SCHWEDT ET AL. 2013). Ebenfalls von Schwedt et al. wurde die interiktale Hirnaktivität von Migränepatienten nach Schmerzstimulation mittels Hitze untersucht (SCHWEDT ET AL. 2014). Es konnten mehrere Hirnregionen ermittelt werden, in denen Migräniker stärkere Aktivierungen zeigten als die Kontrollprobanden. Im linken Gyrus fusiformis korrelierte die Aktivität zudem mit der Erkrankungsdauer. Diese Hirnregion ist an integrativen Aufgaben und kognitiver Schmerzverarbeitung beteiligt; abnormale Aktivierungen dieses Gebiets könnten durch verstärkte visualisierte Schmerzvorstellungen der Patienten auf der Grundlage von ständig wiederkehrendem Migränekopfschmerz entstehen (SCHWEDT ET AL. 2014).

Eine Fall-Kontroll-Studie verglich Migränepatienten mit Kontrollprobanden und Patienten mit posttraumatischem Kopfschmerz (DUMKRIEGER ET AL. 2019). Dort wurde eine positive Korrelation zwischen Migränejahren und funktioneller Konnektivität zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem ventromedialen präfrontalen Kortex beobachtet. Derartige Konnektivitätsveränderungen könnten die Folge wiederkehrender Migräneattacken über einen längeren Zeitraum sein, d.h. die dauernde gleichzeitige Aktivierung dieser Regionen führt möglicherweise zu einer Stärkung von deren funktioneller Verbindung (DUMKRIEGER ET AL. 2019).

Die Analyse der Dichte der funktionellen Konnektivität ist eine weitere Methode, mit der sich funktionelle Netzwerke und Knotenpunkte im Gehirn durch fMRT identifizieren lassen (TOMASI & VOLKOW 2010). Eine Studie stellte mithilfe dieser Verfahrensweise die negative Korrelation der Erkrankungsdauer bei Migränepatientinnen und der Dichte der funktionellen Konnektivität im präfrontalen Kortex, Putamen und Ncl. caudatus fest. Dies lässt auf eine wesentliche Veränderung der Beschaffenheit der Konnektivität dieser Knotenpunkte durch eine lange andauernde Migräneerkrankung schließen (GAO ET AL. 2016).

Bei Hirnstammstrukturen konnte ebenfalls eine Veränderung der funktionellen Konnektivität bzgl. der Erkrankungsdauer identifiziert werden: So zeigte die rechte Substantia nigra interiktal mit längerer Erkrankungsdauer eine abnehmende Konnektivität zum ipsilateralen Gyrus postcentralis. Diese reduzierte

Konnektivität könnte auch ein Ausdruck abnormer Faserverbindungen sein (HUANG ET AL. 2019). Der Gyrus postcentralis ist Teil des somatosensorischen Kortex und vorwiegend an der haptischen Schmerzverarbeitung beteiligt. Dessen Arbeitsmuster könnten durch andauernde nozizeptive Reize gestört und damit gewissen Funktionseinschränkungen bei Migränikern, wie Veränderungen der Reizwahrnehmung oder Schmerzmodulation, zugrunde liegen (HUANG ET AL. 2019).

Eine Studie widmete sich gezielt der Auswirkung einer steigenden Erkrankungsdauer auf die Reorganisation der funktionellen Konnektivität bzw. der Informationsverarbeitung im Gehirn (LIU ET AL. 2015). Dazu wurden Migränepatienten in Gruppen je nach Erkrankungsdauer eingeteilt und mit gesunden Probanden verglichen. Die Autoren stellten mit steigender Erkrankungsdauer eine zunehmende Zahl abnormaler Verbindungen fest: Diese gestörte funktionelle Konnektivität folgte jedoch keinem wahllosen Verteilungsmuster, sondern einer zusammenhängenden Struktur. Es kann also von einer zeitabhängigen dysfunktionalen „Architektur“ der Konnektivität vom ersten Auftreten der Migräne bis hin zu über lange Zeit andauerndem Migräneschmerz ausgegangen werden (LIU ET AL. 2015).

Konnektivität lässt sich auch mithilfe der sog. regionalen Homogenität (ReHo) untersuchen. Diese beschreibt die zusammengefasste funktionelle Konnektivität zwischen einem neuronalen Knotenpunkt im Gehirn und dessen nächstliegenden benachbarten Knotenpunkten und ist somit eine weitere Herangehensweise BOLD-fMRT-Daten zu analysieren (JIANG & ZUO 2016). Zhao et al. untersuchten Veränderungen der ReHo bei interiktalen Migränepatienten gezielt geschichtet nach Erkrankungsdauer (ZHAO ET AL. 2013). Im Vergleich mit Kontrollprobanden konnten bei Migränepatienten umfassende neuronale Veränderungen ermittelt werden. So wurden z.B. bei Migränikern mit kurzer Erkrankungsdauer höhere ReHo-Werte im Thalamus oder dem mittleren frontalen Gyrus (MFG) festgestellt. Ausschließlich Langzeit-Migränepatienten wiesen dagegen abnorme Werte der ReHo im posterioren cingulären Kortex, Temporalpol, Gyrus postcentralis und Hirnstamm (Pons, Medulla oblongata und Mittelhirn) auf. Die durchschnittlichen ReHo-Werte von Thalamus, Hirnstamm und Temporalpol wiesen außerdem eine positive Korrelation zur Erkrankungsdauer auf. Die durchschnittlichen ReHo-

Werte von ACC bzw. posteriorem cingulären Kortex, Insel und Gyrus occipitalis superior dagegen eine negative Korrelation. Die positive Korrelation der ReHo-Werte des Temporalpols mit der Erkrankungsdauer weist auf eine erhöhte Erregbarkeit dieses Hirnareals hin, dies wiederum könnte zu wiederholten Migräneattacken beitragen (ZHAO ET AL. 2013). Dieselbe Arbeitsgruppe konnte auch eine negative Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und der durchschnittlichen ReHo im rechten präfrontalen Kortex bzw. rechten ACC feststellen (YU ET AL. 2012). Demzufolge kann die Migräne als fortschreitende Erkrankung gesehen werden: Wiederholte Migräneattacken über einen langen Zeitraum führen zu Abweichungen des resting-state Gehirns, besonders in Regionen die an Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung beteiligt sind (ZHAO ET AL. 2013).

Arbeiten von Yuan et al. (YUAN ET AL. 2013) und Jin et al. (JIN ET AL. 2013) untersuchten das Volumen und die funktionelle Konnektivität bestimmter Hirnregionen und sehen die Migräne ebenfalls als fortschreitende Erkrankung: Unterstrichen wird dies im Bereich der Basalganglien durch die negative Korrelation von Erkrankungsdauer und Volumen des Ncl. caudatus bzw. Ncl. accumbens und durch die positive Korrelation von Erkrankungsdauer und funktioneller Konnektivität zwischen Ncl. accumbens und ACC (YUAN ET AL. 2013). Bei Jin et al. korrelierte sowohl das Kortexvolumen des dorsalen ACC negativ als auch die funktionelle Konnektivität zwischen dieser Hirnregion und dem orbitofrontalen Kortex positiv mit der Erkrankungsdauer. Andauernde nozizeptive Reize könnten hierbei strukturelle und funktionelle Muster von Migränepatienten v.a. im Bereich des Frontallappens modifiziert haben (JIN ET AL. 2013).

Betrachtet man neurochemische Botenstoffe, so konnte bei chronischen Migränepatienten mithilfe der Magnetresonanztomographie eine Reduktion von N-acetyl-aspartat (einem neuronalen Integritätsmarker) im Thalamus und ACC festgestellt werden. Diese Reduktion korrelierte im (rechten) Thalamus zudem mit der Erkrankungsdauer. Der verringerte N-acetyl-aspartat Metabolismus im Thalamus unterstützt die mögliche Relevanz einer thalamokortikalen Dysfunktion (siehe Kapitel 1.3.4) bei der Chronifizierung der Migräneerkrankung (NIDDAM ET AL. 2018).

### 1.6.2 Attackenfrequenz

Bei einer fMRT-Studie mit trigeminaler Schmerzstimulation wurden gezielt Mechanismen der Migränechronifizierung im Bereich des Hirnstamms untersucht: Chronische Migränepatienten mit Kopfschmerzen während der Messungen hatten eine höhere Aktivität des Hypothalamus im Vergleich zu episodischen Migränikern und Kontrollprobanden. Der Hypothalamus könnte somit eine Schlüsselstruktur bei chronischer Migräne sein (SCHULTE ET AL. 2017).

Speziell das Volumen und die funktionelle Konnektivität des Hypothalamus bei interiktalen Migränepatienten wurde von Chen et. al. analysiert (CHEN ET AL. 2019b): Dabei identifizierten die Autoren die Korrelation des Volumens mit der Attackenfrequenz, nicht jedoch mit der Erkrankungsdauer oder Schmerzintensität. Das Volumen des anterioren Hypothalamus war bei chronischen Migränepatienten im Vergleich zu den episodischen Migränepatienten und Kontrollprobanden verkleinert; diese Verkleinerung korrelierte positiv mit der Attackenfrequenz. Dies unterstützt ebenfalls die bereits angesprochene These, der Hypothalamus könnte an der Chronifizierung der Migräne beteiligt sein (CHEN ET AL. 2019b). Außerdem wurde in der Studie nur in der Gruppe der episodischen Migränepatienten eine Volumenreduktion des posterioren Hypothalamus festgestellt. Diese Volumenreduktion korrelierte negativ mit der Attackenfrequenz und könnte Ausdruck einer gestörten Schmerzverarbeitung und -modulation sein und Migräniker anfälliger gegenüber weiteren Migräneattacken machen (CHEN ET AL. 2019b).

Auf der Ebene der größeren Hirnnetzwerke verglichen Lee et al. die funktionelle Konnektivität von episodischen und chronischen Migränepatienten (LEE ET AL. 2019). Das funktionelle Netzwerk der „Schmerzmatrix“ (siehe Kapitel 1.3.3) zeigte bei der Gruppe der chronischen Migränepatienten sowohl allgemein eine stärkere intrinsische Konnektivität als auch speziell eine stärkere Konnektivität zum Hypothalamus. Diese Veränderungen im „Schmerznetzwerk“ lassen deren Relevanz bei steigender Attackenbelastung bzw. Migränechronifizierung vermuten; eine direkte Korrelation von Kopfschmerzfrequenz und Konnektivität der „Schmerzmatrix“ konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise sind die identifizierten Konnektivitätsveränderungen also nicht Folge einer gesteigerten Attackenfrequenz, sondern prädisponieren vielmehr zur Chronifizierung



der Migräne (LEE ET AL. 2019). Weiterhin untersuchten Androulakis et al. die funktionelle Konnektivität dreier großer intrinsischer Hirnnetzwerke (Salience-Netzwerk, Ruhezustandsnetzwerk und zentrales Exekutivnetzwerk) interiktal bei Frauen mit chronischer Migräne (ANDROULAKIS ET AL. 2017). Alle Netzwerke zeigten beim Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden grundsätzlich eine verringerte intrinsische Konnektivität. Zudem konnte im Salience-Netzwerk und im zentralen Exekutivnetzwerk bei höherer Attackenfrequenz eine niedrigere intrinsische Konnektivität festgestellt werden. Diese abnormen Veränderungen der Netzwerke könnten eine wichtige Rolle bei der individuellen Anfälligkeit eines Patienten für chronische Migräne spielen (ANDROULAKIS ET AL. 2017).

Mainero et al. prüften die funktionelle Konnektivität des PAG im interiktalen Intervall und identifizierten dysfunktionale Konnektivitätsmuster (MAINERO ET AL. 2011). Es konnten sowohl Regionen lokalisiert werden, die positiv (z.B. Hypothalamus und anteriore Insel) als auch negativ (z.B. Amygdala und ACC) mit der Attackenfrequenz korrelierten. Da sowohl der Hypothalamus als auch das PAG bei Gemütsleiden bzw. Stimmung und Emotion involviert sind, könnte eine Steigerung der Konnektivität mit der Attackenfrequenz als Teil einer Stressreaktion des Gehirns auf die zunehmende Anzahl von Migräneattacken gesehen werden (MAINERO ET AL. 2011). Die verringerte Konnektivität mit steigender Frequenz in Hirnregionen wie ACC und Amygdala könnte dagegen auf eine Störung des absteigenden schmerzmodulierenden Systems hindeuten, in das eben diese Regionen integriert sind (MAINERO ET AL. 2011).

Auch der Thalamus zeigte in einer Arbeit bei interiktalen Migränepatienten atypische (dynamische) Konnektivitätsmuster (TU ET AL. 2019). Mithilfe der dynamischen funktionellen Konnektivität lassen sich besonders zeitliche Veränderungen der funktionellen Konnektivität während der Messungen erfassen (HUTCHISON ET AL. 2013). Als Ergebnis konnten mehrere „Konnektivitätsstadien“ des Thalamus aufgezeichnet werden, die von den Migränepatienten mit unterschiedlicher Häufigkeit gegenüber Kontrollprobanden durchlaufen wurden. Die funktionelle Konnektivität zwischen Pulvinar und Regionen wie dem Precuneus oder visuellen Kortex korrelierte zudem mit der Attackenfrequenz. Dies unterstützt wiederum die These einer thalamokortikalen Dysfunktion bei Migränepatienten (siehe Kapitel 1.3.4 und 1.6.1) (TU ET AL. 2019).

In einer anderen Studie konnten funktionelle Veränderungen im Gehirn festgestellt werden, die mit der Abnahme der Attackenfrequenz einhergingen (HUBBARD ET AL. 2016). Dazu wurden chronische Migräniker nach der prophylaktischen Behandlung mit Botulinumtoxin in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe der auf die Prophylaxe ansprechenden Probanden („responders“) und die andere Gruppe der Therapieversager („non-responders“). Hauptmerkmal der responder war die Remission zu episodischen Migränikern. Die resting-state Messungen erfolgten interiktal nach der Intervention mit Botulinumtoxin. Die responder zeigten im Gegensatz zu den non-respondern eine höhere negative Korrelation der funktionellen Konnektivität zwischen primärem somatosensorischem Kortex und lateralem okzipitalem bzw. dorsomedialem präfrontalem Kortex. Möglicherweise ist diese Erhöhung der Antikorrelation mit einer Entkopplung von sensomotorischen Netzwerken, die z.B. an der Übertragung nozizeptiver Signale und der sensorisch-diskriminativen Schmerzdimension beteiligt sind, zu erklären (HUBBARD ET AL. 2016).

Ähnlich wie bereits Zhao et al. (ZHAO ET AL. 2013) für die Erkrankungsdauer untersuchten Chen et al. (CHEN ET AL. 2019a) Veränderungen der ReHo bei interiktalen Migränepatienten geschichtet nach Attackenfrequenz. Hierbei ging eine steigende Attackenfrequenz mit Veränderungen der ReHo in verschiedenen Hirnregionen, wie z.B. dem Putamen oder dem MFG einher.

Mehrere der in Kapitel 1.6.1 aufgeführten Studien konnten zusätzlich zur Erkrankungsdauer auch Auffälligkeiten bei der Attackenfrequenz ihrer Probanden ermitteln: So war bei der Arbeit von Mathur et al. die Attackenfrequenz positiv mit der schmerzstimulierten Aktivität in der bilateralen posterioren Insel und der gesteigerten fraktionellen Anisotropie in Regionen nahe dem somatosensorischen Kortex und Motorkortex assoziiert (MATHUR ET AL. 2016). Dieses Ergebnis legt eine Verbindung zwischen gesteigerter Attackenfrequenz und der dadurch womöglich verstärkten sensiblen Verarbeitung akuter Schmerzreize nahe (MATHUR ET AL. 2016). Dumkrieger et al. identifizierten die Korrelation zwischen der Attackenfrequenz und der funktionellen Konnektivität von linkem sekundärem somatosensorischem Kortex und rechtem Cuneus (DUMKRIEGER ET AL. 2019). Dies zeigt die möglicherweise angeborenen vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Regionen

der Verarbeitung visueller Stimuli und Schmerzreizen, wie z.B. bestimmte Lichtverhältnisse als visuelle Migräneauslöser (DUMKRIEGER ET AL. 2019). Für einige an der kognitiven Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale, wie den mittleren cingulären Kortex oder den Hippocampus, konnte bei Migränikern eine positive Korrelation zwischen schmerzinduzierter Aktivierungsstärke und Attackenfrequenz identifiziert werden (SCHWEDT ET AL. 2014). Derartige Aktivierungssteigerungen könnten mit einer fehlangepassten Reaktion auf akute Schmerzreize zusammenhängen: Bedingt durch wiederholte Erinnerungen an vergangene Schmerzergebnisse und in Erwartung der nächsten Migräneattacke haben Migräniker vermutlich eine erhöhte Schmerzwahrnehmung; speziell die verstärkten schmerzinduzierten Aktivierungen des Hippocampus könnten wegen seiner wichtigen Rolle bei Erinnerungs- und Lernprozessen durch ein ausgeprägtes „Schmerzgedächtnis“ begründet sein (SCHWEDT ET AL. 2014). Ferner konnte für die Basalganglien mit ansteigender Attackenfrequenz eine Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen Ncl. caudatus und Inselrinde festgestellt werden, was auf einen Zustand gesteigerter Erregbarkeit von Schmerzbahnen im zentralen Nervensystem von Migränikern hindeuten könnte (YUAN ET AL. 2013). Auch für den N-acetyl-aspartat Metabolismus konnten bei Migränepatienten abermals Auffälligkeiten beobachtet werden: Bei chronischen Migränepatienten war die Menge des N-acetyl-aspartats im (linken) Thalamus niedriger als bei episodischen Migränepatienten und Kontrollprobanden. Die Reduktion dieses neurochemischen Botenstoffes könnte auf einen abnormal veränderten Rückkoppelungsmechanismus trigemino-thalamischer Neurone sowie wiederholte migränebedingte neurovaskuläre (Schmerz)reize zurückzuführen sein (NIDDAM ET AL. 2018).

### **1.6.3 Schmerzintensität**

Coppola et al. untersuchten die funktionelle Konnektivität des Hypothalamus bei Patienten mit chronischer Migräne ohne Medikamentenübergebrauch im interiktalen Intervall (COPPOLA ET AL. 2020). Bei der im Zuge der Studie ebenfalls durchgeführten Korrelationsanalyse zwischen der von den Migränepatienten angegebenen Schmerzintensität und der funktionellen Konnektivität konnten die Autoren bei steigender Schmerzintensität eine Verringerung der funktionellen Konnektivität zwischen Hypothalamus und medialem präfrontalem Kortex ausmachen. Der

mediale präfrontale Kortex ist u.a. an der Vermittlung von Schmerzwahrnehmung bzw. der Schmerzdämpfung beteiligt; deshalb könnte die ermittelte negative Korrelation einen Mangel an physiologischen Mechanismen zur mentalen Abschwächung von Schmerzempfindungen bedeuten (COPPOLA ET AL. 2020). Eine andere Arbeitsgruppe prüfte ebenfalls die funktionelle Konnektivität des (anterioren) Hypothalamus bei chronischer Migräne im interiktalen Intervall, jedoch mit Medikamentenübergebrauch (LEREBOURS ET AL. 2019). Es konnte eine signifikante Konnektivität zwischen Hypothalamus und dem spinalen Trigemuskern festgestellt werden; interessanterweise korrelierte die Konnektivität hier nicht mit der Schmerzintensität. Womöglich ist der Hypothalamus also nicht direkt an der Schmerzverarbeitung beteiligt, sondern eher an Prozessen im präiktalen Intervall (LEREBOURS ET AL. 2019).

Weitere Arbeiten konnten Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei Migränepatienten auf der Ebene von mehreren großen neuronalen Netzwerken messen; diese Veränderungen korrelierten zudem mit der Schmerzintensität. Bei chronischen Migränepatienten nahm die intrinsische funktionelle Konnektivität des dorsalen Aufmerksamkeitssystems (Dorsal Attention System) zu und gleichsam die intrinsische funktionelle Konnektivität des Exekutivkontrollnetzwerks (Executive Control Network) ab, je höher die gefühlte Schmerzstärke angegeben wurde (COPPOLA ET AL. 2019). Dieses Ergebnis spricht für eine funktionelle Reorganisation dieser Netzwerke bei chronischer Migräne. Die abnorme funktionelle Konnektivität zwischen großen Hirnnetzwerken könnte die normale Reaktion des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks auf trigeminalen Migräneschmerz beeinträchtigen; dies wiederum führt dann offenbar zum Versagen des Exekutivkontrollnetzwerks bei Migräne zielgerichtet zu Handeln und komplexe Entscheidungen zu treffen (COPPOLA ET AL. 2019). Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte auch die funktionelle Konnektivität von Inselrinde und dem Ruhezustandsnetzwerk (COPPOLA ET AL. 2018). Bei Migränepatienten zeigte sich hierbei eine negative Korrelation zwischen der Konnektivität von Inselrinde und medialem präfrontalem Kortex (einer Region innerhalb des Ruhezustandsnetzwerks) und der subjektiven Schmerzintensität. Da diese Feststellung im genauen Gegensatz zu früheren Studien steht, die andere chronische Schmerzerkrankungen untersuchten (hier wurde eine positive Korrelation ermittelt), könnte es sich dabei um ein spezielles

Merkmal der Migräneerkrankung handeln (COPPOLA ET AL. 2018). Um zu identifizieren, ob es sich bei derartigen abnormalen Konnektivitätsmustern um permanente Funktionsstörungen oder aber nur um vorübergehende Veränderungen der Hirnfunktion in Abhängigkeit des Zeitpunkts zur jeweiligen Migräneattacke handelt, sind wohl weitere Studien notwendig (COPPOLA ET AL. 2018). Russo et al. prüften interiktal die intrinsische funktionelle Konnektivität des fronto-parietalen Netzwerks (RUSSO ET AL. 2012). Im Vergleich zu Kontrollprobanden wurde dort bei Migränepatienten eine signifikante Reduktion der funktionellen Konnektivität, speziell in Arealen wie dem MFG, identifiziert. In dieser Hirnregion war außerdem bei steigender Schmerzintensität eine verringerte Konnektivität zu beobachten. Da das fronto-parietale Netzwerk auch an Exekutivfunktionen beteiligt ist, könnten Störungen dieses Netzwerks (auch ohne offensichtliche klinische Defizite) bei alltäglichen Handlungen, wie z.B. der Unterdrückung unwichtiger Stimuli, für Migränepatienten problematisch sein (RUSSO ET AL. 2012).

Eine veränderte effektive Konnektivität konnte bei Migränikern auch zwischen posteriorem Thalamus und dorsolateralem präfrontalem Kortex nachgewiesen werden: Der Zustrom („inflow“) dieses Hirnareals zum posterioren Thalamus zeigte sich allgemein erhöht und korrelierte positiv mit der Schmerzintensität (WANG ET AL. 2016). Mithilfe der effektiven Konnektivität lässt sich der kausale Einfluss einer neuronalen Region über eine andere, sprich die Richtung des Informationsflusses beschreiben (FRISTON 1994). Der gemessene erhöhte Zustrom weist auf einen abnormalen Einfluss dieses Signalweges bei der Schmerzwahrnehmung hin; die Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex könnte ferner als Orientierungspunkt bei der objektiven Bewertung von Migräneschmerz hilfreich sein (WANG ET AL. 2016).

Wie schon bei Erkrankungsdauer und Attackenfrequenz konnten Mathur et al. (MATHUR ET AL. 2016) und Dumkrieger et al. (DUMKRIEGER ET AL. 2019) auch Auffälligkeiten in Bezug auf die Schmerzintensität ihrer Probanden feststellen: Die angegebene Migräneschmerzintensität der Studienpatienten von Mathur et al. war im letzten Monat vor den Messungen positiv mit der schmerzinduzierten Aktivität in der Inselrinde und negativ mit der schmerzinduzierten Aktivität im medialen präfrontalen Kortex sowie posterioren cingulären Kortex assoziiert. Dies deutet darauf hin, dass derartige Abweichungen in der Schmerzverarbeitung

durch die Schmerzintensität bedingt sein könnten (MATHUR ET AL. 2016). In der Studie von Dumkrieger et al. korrelierte die Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Messung positiv mit der dynamischen funktionellen Konnektivität zwischen posteriorem cingulärem Kortex und Amygdala (DUMKRIEGER ET AL. 2019). Laut Autoren hatten allerdings nicht alle Migränepatienten während der Messungen Schmerzen und es wurde nicht genau hinterfragt, ob es sich bei den angegebenen Schmerzen auch wirklich um den klassischen Migräneschmerz handelte. Ungeachtet dessen könnten derartige Konnektivitätsveränderungen jedoch Hinweise auf bestimmte Charakteristika im Gehirn von Migränikern sein, die dann zur Entwicklung einzelner Migräneattacken bzw. zur Migräneerkrankung als solche führen (DUMKRIEGER ET AL. 2019).

## 2. ZIELE

Frühere Arbeiten geben Hinweise darauf, dass der Hypothalamus eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielt. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Gesamtheit der funktionellen Konnektivitäten des Hypothalamus zu kortikalen und subkortikalen Hirnarealen bei Migränepatienten über den Migränezyklus darzustellen.

Zusätzlich soll geprüft werden, ob und inwieweit behaviorale Merkmale von Migränepatienten, wie Erkrankungsdauer, Attackenfrequenz und Schmerzintensität, Einfluss auf die funktionelle Konnektivität des Hypothalamus haben.

Es wird eine Dysfunktion der biologischen Rhythmusgebung des Hypothalamus bei der Migräneerkrankung durch seine vielfältige Kopplung mit schmerzverarbeitenden (z.B. Inselrinde, limbisches System) und schmerzmodulierenden Arealen (z.B. PAG, ACC) angenommen.

Diese und andere spezifisch mit dem Hypothalamus verbundenen und an der Auslösung bzw. Verhinderung von Migräneattacken beteiligten Hirnregionen sollen identifiziert werden.

## **3. METHODIK**

### **3.1 Kontext der Dissertation**

Die Anfertigung dieser Dissertation erfolgte im Rahmen des von der Else Kröner Fresenius Stiftung geförderten Drittmittelprojektes „Longitudinale Messung der Hirnaktivität von Migränepatienten im Verlauf eines Migränezyklusses“ am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

### **3.2 Probanden**

In die Studie wurden 22 Probanden mit einer episodischen Migräneerkrankung mit und ohne Aura eingeschlossen und mittels fMRT untersucht. Um über den Untersuchungszeitraum eines ganzen Migränezyklus eine entsprechende Anzahl an Messzeitpunkten zu erhalten, wurden Probanden mit einer Attackenfrequenz zwischen 1 und 6 pro Monat eingeschlossen. Ein Proband wurde mit einer Attackenfrequenz zwischen 6 und 10 pro Monat eingeschlossen, bei diesem erfolgten die Messungen täglich.

In die endgültigen Analysen konnten 12 Probanden, 11 weibliche und ein männlicher, aufgenommen werden. Die restlichen Probanden wurden aufgrund von Zufallsbefunden im MRT (2 Probanden), technischen Problemen mit der Scanner-Hardware (3 Probanden) und -Software (1 Proband), Erkrankungen (2 Probanden) und der Einnahme von Schmerzmitteln während des Untersuchungszeitraumes (1 Proband), ausgeschlossen. Ein Proband entschied sich vor Beendigung der letzten Messung, die Studie vorzeitig zu beenden.



Tabelle 1: Merkmale der Probanden

Nr.	Alter	Geschlecht w/m	Erkrankungsdauer bis Messung	Schmerzstärke Attacke (0-10)	Migränefrequenz pro Monat	Aura Attacke ja/nein	Kopfschmerzseite Attacke
1	28	w	6 Jahre	6	3-6	ja	rechts
2	24	m	14 Jahre	5-6	3-6	nein	rechts
3	26	w	24 Jahre	6	3-6	nein	links
4	40	w	29 Jahre	7-8	1-2	ja	rechts
5	32	w	15 Jahre	6-7	1-2	nein	rechts
6	30	w	11 Jahre	7	1-2	nein	bilateral
7	22	w	6 Jahre	5	1-2	nein	links
8	23	w	7 Jahre	8	3-6	nein	bilateral
9	33	w	23 Jahre	8	6-10	nein	rechts
10	26	w	7 Jahre	5-7	1-2	nein	links
11	21	w	7 Jahre	8	3-6	ja	bilateral
12	30	w	14 Jahre	7	1-2	nein	bilateral

Die Schmerzstärke der gemessenen Migränekopfschmerzattacke wurde auf einer numerischen Skala erfasst: 0 bedeutet kein Schmerz, 10 bedeutet größter vorstellbarer Schmerz.

Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge an Universitätsgebäuden oder örtlichen Krankenhäusern sowie Ausschreibungen in den sozialen Medien. Bei Interesse wurde in einer persönlichen Anamnese vorab die Eignung der Probanden festgestellt. Mögliche Kontraindikationen gegen die anstehende MRT-Untersuchung wie z.B. Schwangerschaft, metallische Implantate/Retainer, Tattoos oder Herzschrittmacher wurden ausgeschlossen. Vor Studienbeginn wurde eine mündliche und schriftliche Einverständniserklärung jedes Probanden eingeholt.

Sowohl mündlich als auch schriftlich in Form eines Fragebogens (siehe Anhang) wurden die IHS-Kriterien der Migräne und zusätzliche klinische Charakteristika (Attackenhäufigkeit, Erkrankungsdauer, Schmerzstärke, Vorboten etc.) dokumentiert (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018). Probanden, die unter einer anderen chronischen (Schmerz-)erkrankung oder anderen neurologischen bzw. psychiatrischen Erkrankungen litten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls stellte die regelmäßige Einnahme von Medikamenten (außer einer Kontrazeption) ein Studienausschlusskriterium dar. Insbesondere die Einnahme

einer medikamentösen Migräneprophylaxe wurde explizit erfragt und ausgeschlossen. Mittels psychodiagnostischer Fragebögen wurden zudem Angst- und Depressionssymptome standardisiert erfasst. Hierzu wurden das Beck-Depressions-Inventar (HAUTZINGER ET AL. 2009) und die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HERRMANN-LINGEN ET AL. 2011) genutzt. Weiterhin wurde mittels der deutschen Version des Brief Symptom Inventory (FRANKE 2000) ein Profil der aktuellen psychischen Belastung erstellt. Eine Suchtanamnese (Alkohol, Drogen, Medikamente) wurde bei allen Probanden ausgeschlossen. Da Nikotin und Koffein die Hirnperfusion beeinflussen können, war es den Probanden vor den Messungen nicht erlaubt zu rauchen oder koffeinhaltige Nahrungsmittel/Getränke zu sich zu nehmen.

Um die Art und Häufigkeit des Kopfschmerzes besser einordnen zu können, wurden die Probanden angewiesen, bereits im Vorfeld der Messungen den Kopfschmerzkalender der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (siehe Anhang) zu führen.

Die Studie wurde im Einklang mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München geprüft und genehmigt. Nach Beendigung der Messreihe erhielt jeder Proband eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 300 Euro.

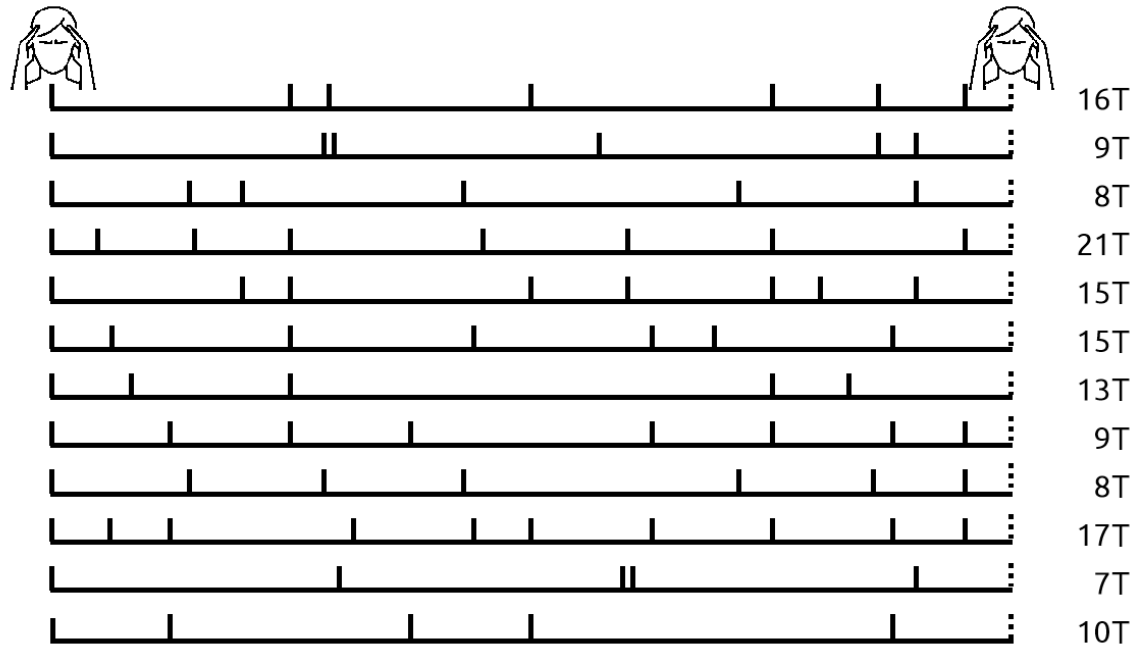
### **3.3 Untersuchungsablauf und Versuchsprotokoll**

Die Probanden wurden mehrmals über einen kompletten Migränezyklus mithilfe der MRT untersucht. Die initiale Migränekopfschmerzattacke stellte hierbei den Startpunkt der Messreihe dar, die darauffolgende Kopfschmerzattacke den Endpunkt. Diese wurde aber nicht mehr gemessen, die Probanden teilten den Zeitpunkt des Kopfschmerzes jedoch telefonisch mit. Die Messungen erfolgten alle 1-4 Tage jeweils zur selben Tageszeit. Abbildung 1 zeigt den Zeitverlauf der fMRT-Messungen aller Probanden.

Bei dem hier verwendeten Studiendesign handelt es sich somit um eine längsschnittliche Messreihe für jeden Probanden. Dadurch konnte zu jedem Messzeit-

punkt innerhalb des Migränezyklus die funktionelle Konnektivität bestimmt werden. Ziel war es, zu prüfen ob und inwiefern die Konnektivität abhängig vom Zeitpunkt innerhalb des Zyklus ist.

Abbildung 1: Zeitverlauf der Messzeitpunkte der einzelnen Probanden



Vertikale kurze Linien symbolisieren die Messzeitpunkte bzw. Tage, an denen die Probanden gemessen wurden. Die jeweils erste vertikale Linie jeder Zeile symbolisiert den Tag der gemessenen Migränepainattacke. Die gepunktete Linie symbolisiert den Tag der (nicht mehr aufgezeichneten) folgenden Migränepainattacke. Die Zahl rechts der Messzeitpunkte gibt die Anzahl der Tage (T = Tage) zwischen der ersten und der folgenden Migränepainattacke wieder; sie steht damit auch für die individuelle Länge des Migränezyklus jedes einzelnen Probanden.

Es wurden nur Migränepainattacken in einem Zeitraum von 6 Stunden ab Beginn des Kopfschmerzes gemessen. Die Kopfschmerzstärke der gemessenen Kopfschmerzattacke musste nach Angabe des jeweiligen Probanden ein Minimum von 4 auf einer numerischen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (größter vorstellbarer Schmerz) aufweisen.

Schmerzmittel durften erst nach der Messung der akuten Kopfschmerzattacke eingenommen werden. Die Messungen erfolgten jeweils in Rückenlage mit einer 32-Kanal Kopfspule in einem Philips Ingenia 3 tesla MRT-Scanner.

Während der Messungen wurden die Probanden angewiesen, nicht einzuschlafen, sich nicht zu bewegen, an nichts Bestimmtes zu denken und sich weder mit

kognitiven noch mit motorischen Aufgaben zu beschäftigen. Die Zeit im Scanner betrug für die Probanden bei jeder Messung in etwa 20-30 Minuten.

Für jeden Probanden wurde neben den funktionellen Aufnahmen auch eine strukturelle Hirnaufnahme in gleicher Kopfposition angefertigt.

Die funktionellen resting-state Aufnahmen (300 Scans) wurden mit folgendem EPI-Protokoll erstellt: Voxelgröße:  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ , 37 axiale Schichten, Schichtdicke: 3,29 mm, Wiederholungszeit (TR): 2000 ms, Echozeit (TE): 30 ms, flip angle:  $90^\circ$ , field of view:  $192 \times 192 \text{ mm}^2$ .

Die strukturellen Aufnahmen wurden mittels T1 gewichteter hochauflösender MP-RAGE Sequenz und folgenden Parametern erstellt: Voxelgröße  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ , 170 axiale Schichten, Wiederholungszeit (TR): 9000 ms, Echozeit (TE): 4 ms, flip angle:  $8^\circ$ , field of view:  $240 \times 240 \times 170 \text{ mm}^3$ .

Die Patienten wurden nur in die Analyse aufgenommen, wenn ihre Translationsbewegung 2 mm und ihre Rotationsbewegung  $2^\circ$  während der Messungen nicht überstieg.

## **3.4 Auswertung und Verarbeitung der MRT-Daten**

### **3.4.1 Software**

Die Datenvorverarbeitung, -bereinigung und Einzelanalyse erfolgte mit der Programmibliothek „FSL“ (FMRIB Software Library, Version 5.0.10) (JENKINSON ET AL. 2012), die weitere statistische Datenanalyse der funktionellen Konnektivität wurde in der Software „Matlab“ (MATLAB 2018) berechnet. Zur grafischen Auswertung der Bildgebungsdaten wurde die zusammen mit FSL erscheinende Software „FSLeyes“ (MCCARTHY 2020) verwendet.

### **3.4.2 Vorverarbeitung und Datenbereinigung**

Sämtliche MRT-Datensätze lagen zunächst im proprietären Philips PAR/REC-Format vor und wurden mittels des Programms „dcm2nii“ in das für FSL lesbare NIfTI-Format umgewandelt (LI ET AL. 2016).

Die weitere Vorverarbeitung der MRT-Aufnahmen wurde in FSL durchgeführt und bestand aus folgenden Schritten:

- Mithilfe des FSL-Programmteils BET (Brain Extraction Tool) (SMITH 2002) erfolgte die grafische Isolierung des Gehirns aus den Aufnahmen.
- Es erfolgte außerdem eine Bewegungskorrektur für Kopfbewegungen der Probanden während der Scans, eine räumliche Glättung der Daten (5mm Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum, FWHM)) sowie die Anwendung eines Hochpassfilters mit einem Frequenz-Cutoff von 1/100 Hz auf die Aufnahmen.
- Die fMRT-Scans der einzelnen Probanden wurden auf ihre individuelle strukturelle T1-Aufnahme und auf das MNI (Montreal Neurologic Institute)-Standardgehirn registriert.
- Fieldmaps wurden für die Verzerrungskorrektur der Inhomogenitäten des Magnetfeldes  $B_0$  verwendet.
- Eine Artefaktkorrektur der funktionellen Aufnahmen wurde mithilfe der ICA (Independent Component Analysis) im FSL-Programmteil MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) und FMRIB's ICA-based Xnoiseifier (FIX) (GRIFFANTI ET AL. 2014, SALIMI-KHORSHIDI ET AL. 2014) halbautomatisch durchgeführt. Ausschlaggebend für die Erkennung der Artefakte waren hierbei räumliche sowie zeitliche Merkmale. Entsprechend erkannte Komponenten wurden von der Analyse ausgenommen. Dabei handelte es sich zumeist um Bewegungsartefakte und Signalstörungen im Bereich der weißen Substanz oder der großen Blutgefäße im Gehirn (z.B. nahe der Sinus durae matris).
- Als Grundlage für die Berechnungen der funktionellen Konnektivität wurde in FSLeyes eine sphärische ROI als sog. „Maske“ des Hypothalamus definiert. Die Maske wurde im MNI-Standardraum (Koordinaten:  $x=6$ ,  $y=0$ ,  $z=-12$ , Durchmesser: 6mm) mithilfe des „MRT Atlas des menschlichen Hypothalamus“ erstellt (BARONCINI ET AL. 2012).

### 3.4.3 Statistische Datenanalyse

Berechnung der funktionellen Konnektivität einer Messung: Die Maske des Hypothalamus wurde unter Benutzung des FSL Programmteils „FLIRT“ (FMRIB's Linear Image Registration Tool) (JENKINSON ET AL. 2002, JENKINSON & SMITH 2001) vom MNI-Standardraum auf den jeweiligen individuellen Raum für jeden Probanden und jede Messung übertragen. Aus den Voxeln jeder individuellen Maske wurde dann unter Benutzung des FSL Befehls „fslmeants“ der gemittelte Zeitverlauf der neuronalen Aktivität des Hypothalamus extrahiert. Mithilfe des FSL Programmteils FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) (WOOLRICH ET AL. 2001) wurde die funktionelle (BOLD) Konnektivität im individuellen Raum für jedes Voxel berechnet. Dazu wurde für die einzelnen Probanden überprüft, wo der Zeitverlauf der neuronalen Aktivität des Hypothalamus mit dem Zeitverlauf aller übrigen Voxel korreliert. Anschließend wurden die so erhaltenen Konnektivitätsdaten für die weitere statistische Analyse in Matlab wieder in den MNI-Standardraum umgewandelt.

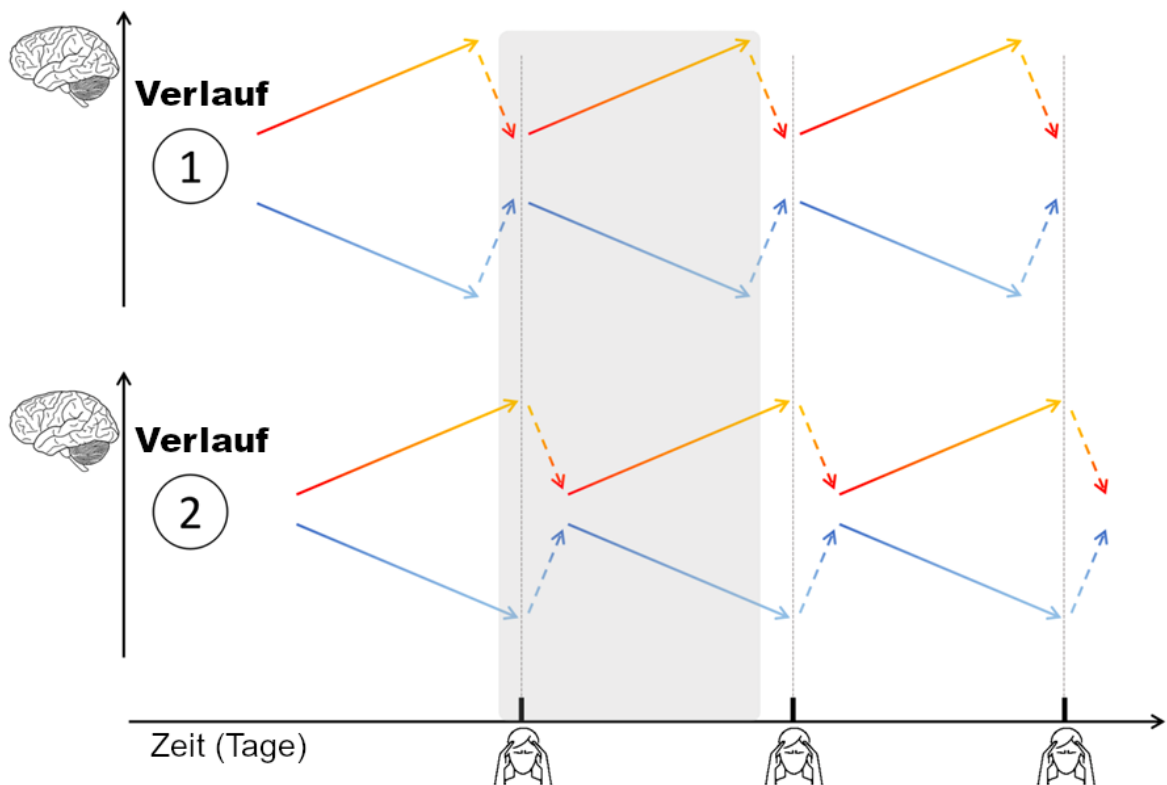
Zeitreihenanalyse der funktionellen Konnektivität: Um die Veränderungen der hypothalamischen Konnektivität während der gesamten Messreihe des jeweiligen Probanden untersuchen zu können, wurde ein Zeitvektor für den Migränezyklus für jeden Probanden erstellt. Jedem Messzeitpunkt wurde dabei eine Zahl zwischen 1 und 2 zugewiesen. Die Zahlen 1 oder 2 wurden jeweils dem Messzeitpunkt während der Kopfschmerzattacke zugewiesen. Nachfolgende zwei hypothetische Verläufe der Hirnaktivität (sprich funktioneller Konnektivität) über einen Migränezyklus sind denkbar und wurden statistisch geprüft. Für jeden der beiden Verläufe existieren zudem zwei „spiegelbildliche“ Möglichkeiten (die zweite Möglichkeit im Text unten jeweils Klammern), symbolisiert durch einen roten (bzw. blauen) Verlauf in Abbildung 2:

*Verlauf 1 = Der Migränekopfschmerz lässt die funktionelle Konnektivität auf Normalniveau zurückfallen, „reset“:* Mithilfe dieses Modells soll jener Verlauf der funktionellen Konnektivität identifiziert werden, der sein Maximum (oder Minimum) kurz **vor** der eigentlichen Kopfschmerzattacke hat. **Während** des Kopfschmerzes selbst wird hier ein rapider Abfall (bzw. Anstieg) als eine Art der Diskonnektivität angenommen. **Nach** der Kopfschmerzattacke steigt die Konnektivität

tät bis zur nächsten Kopfschmerzattacke linear an (bzw. fällt ab). Bei diesem Verlauf ist die Konnektivität am Tag nach der Kopfschmerzattacke ähnlich der Konnektivität während der Kopfschmerzattacke. Dieser Verlauf kann als eine Art **“reset”**-Mechanismus gesehen werden. **Beispielhafter Zeitvektor** für den Verlauf 1 (Abbildung 2 oberer Bildbereich) für eine Messreihe von 5 Messungen über einen Zeitraum von 10 Tagen: 1 (=Kopfschmerzattacke), 1.2, 1.4, 1.6, 1.8. Vom Zeitpunkt 1 bis 1.2 wird eine ähnliche Konnektivität angenommen.

*Verlauf 2 = Höchste (bzw. niedrigste) funktionelle Konnektivität während des Migränekopfschmerzes:* In diesem Fall soll die funktionelle Konnektivität identifiziert werden, die ihr Maximum (bzw. Minimum) **während** der Kopfschmerzattacke hat und am Tag **nach** der Kopfschmerzattacke rapide abfällt (bzw. ansteigt). Von da an wird ein linearer Anstieg (bzw. Abfall) bis hin zur nächsten Kopfschmerzattacke angenommen. Bei diesem Verlauf ist die Konnektivität am Tag vor der Kopfschmerzattacke ähnlich der Konnektivität während der Kopfschmerzattacke. Dies soll in diesem Modell die schon kurz vor der Kopfschmerzattacke gesteigerte Erregbarkeit des Gehirns widerspiegeln. **Beispielhafter Zeitvektor** für den Verlauf 2 (Abbildung 2 unterer Bildbereich) für eine Messreihe von 5 Messungen über einen Zeitraum von 10 Tagen: 2 (=Kopfschmerzattacke), 1.2, 1.4, 1.6, 1.8. Vom Zeitpunkt 1.8 bis 2 wird eine ähnliche Konnektivität angenommen. Die gemessene Kopfschmerzattacke wird hier folglich an das Ende des Vektors gesetzt, indem sie mit dem Zeitpunkt „2“ besetzt wird.

Abbildung 2: Zeitverläufe der Hirnaktivität



Darstellung der durch die Migräne ausgelösten Hirnaktivität (d.h. funktionellen Konnektivität) in Form von zwei hypothetischen Zeitverläufen. Diese Zeitverläufe wurden für die statistische Datenanalyse verwendet.

Verlauf 1 (oberer Bildbereich): Der Migränekopfschmerz lässt die funktionelle Konnektivität auf Normalniveau zurückfallen, „reset“.

Verlauf 2 (unterer Bildbereich): Höchste (bzw. niedrigste) funktionelle Konnektivität während des Migränekopfschmerzes.

Der graue Bereich stellt den durch fMRT-Messungen aufgezeichneten Migränezyklus dar.

Um der schwankenden funktionellen Konnektivität der einzelnen Probanden während des Migränezyklus Rechnung zu tragen, wurden über Matlab lineare gemischte Modelle gerechnet (SCHULZ ET AL. 2019). Bei den Berechnungen wurden sämtliche Messungen der funktionellen Konnektivität mit dem numerischen Vektor der Messzeitpunkte in Beziehung gesetzt:

`brain_process ~ time + (1|subject)`

Die Darstellung des Modells erfolgt in der sog. Wilkinson-Notation (WILKINSON & ROGERS 1973). Der in das Modell aufgenommene feste Effekt (`brain_process ~ time`) beschreibt im Wesentlichen den populationsbezogenen Intercept und die



populationsbezogene Steigung der Hirndaten (kortikale Aktivität) in Abhängigkeit der Einflussgröße „Zeit“. Der zusätzlich einbezogene zufällige Effekt (1|subject) modelliert die subjektspezifische Abweichung im Intercept. Das verwendete statistische Modell schätzt damit den Zusammenhang der Hirnaktivität (bzw. kortikaler Prozesse) in Abhängigkeit von ihrem Auftreten während des Migränezyklus (fester Effekt).

Die t-Werte wurden für jeden Voxel als Quotient aus Beta-Schätzer und zugehörigem Standardfehler berechnet.

Der statistische Schwellenwert wurde auf  $p < 0.001$  (unkorrigiert) festgelegt.

Einfluss behavioraler Daten auf die funktionelle Konnektivität: Um den Einfluss von migräne-spezifischen, behavioralen Daten auf die funktionelle Konnektivität des Hypothalamus zu untersuchen, wurden erneut die beiden o. g. statistischen Modelle möglicher Verläufe der Konnektivität angewandt.

Als modulierende Faktoren im Modell wurden folgende Parameter berücksichtigt (siehe Tabelle 1):

- Erkrankungsdauer (in Jahren)
- Attackenfrequenz (pro Monat) × Erkrankungsdauer (in Jahren)
- Schmerzstärke der mittels MRT untersuchten Kopfschmerzattacke („1-10“ auf einer numerischen Skala)

So sollte geprüft werden, ob diese Parameter die funktionelle Konnektivität im Verlauf des Migränezyklus beeinflussen. Bei Patienten mit steigender Erkrankungsdauer könnten z.B. spezifische (Sub)areale oder gar zusätzliche Hirnregionen relevant sein.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Funktionelle Konnektivität des Hypothalamus

Basierend auf früheren Forschungsarbeiten wurde untersucht, ob sich die funktionelle Konnektivität des Hypothalamus über den Verlauf eines Migränezyklus verändert. Um dies zu erfassen, wurden die in Kapitel 3.4.3 dargestellten statistischen Modelle mit dem möglichen „Verlauf 1“ und „Verlauf 2“ der funktionellen Konnektivität verwendet.

Der Verlauf 1 (Abbildung 2 oberer Bildbereich) beschreibt das Zurückfallen auf Normalniveau, sprich einen „reset“ der funktionellen Konnektivität des Hypothalamus in der Kopfschmerzattacke mit darauffolgendem linearem Anstieg (oder Abfall) hin zur nächsten Kopfschmerzattacke.

Diesem Verlauf folgten nachgenannte Hirnareale für den Fall eines linearen Anstiegs nach dem „reset“ (Abbildung 2 oberer Bildbereich, rot-gelbe Pfeile):

- Limbisches System (Inselrinde, Parahippocampus, Ncl. accumbens)
- Kleinhirn
- Basalganglien (Pallidum, Putamen, Ncl. caudatus)
- sensorische und frontale Kortexareale

Eine genaue Darstellung der Hirnareale findet sich in Abbildung 3 und Tabelle 2.

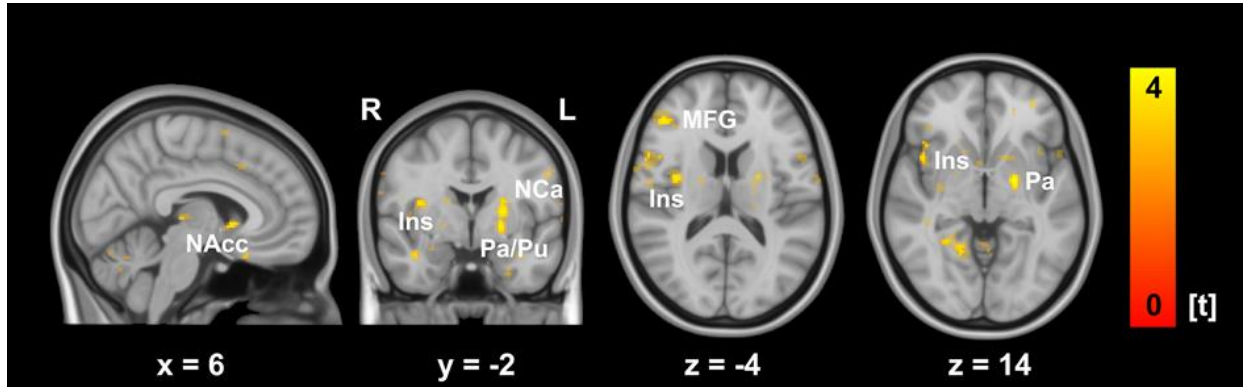
Für den gegenteiligen Fall, also bzgl. eines linearen Abfalls nach dem „reset“ (Abbildung 2 oberer Bildbereich, blaue Pfeile), konnte kein signifikantes Ergebnis eruiert werden.

Der Verlauf 2 (Abbildung 2 unterer Bildbereich) beschreibt den linearen Anstieg (oder Abfall) der funktionellen Konnektivität des Hypothalamus von einer Kopfschmerzattacke zur nächsten, wobei die funktionelle Konnektivität ihr Maximum (bzw. Minimum) während der Kopfschmerzattacke erreicht.

Diesem Verlauf folgte der Gyrus parietalis superior für den Fall eines Maximums der funktionellen Konnektivität während der Kopfschmerzattacke (Abbildung 2 unterer Bildbereich, rot-gelbe Pfeile und Tabelle 2). Im gegenteiligen Fall, also einem negativen Verlauf mit einem Minimum funktioneller Konnektivität während

der Kopfschmerzattacke, ergab sich kein signifikantes Ergebnis (Abbildung 2 unterer Bildbereich, blaue Pfeile).

Abbildung 3: Funktionelle Konnektivität des Hypothalamus



Die Abbildung zeigt die mit dem Hypothalamus über den gemessenen Migränezyklus funktionell verbundenen Kortexareale. Diese Verbindungen brechen während der Migränekopfschmerzattacke zusammen und steigen zur nachfolgenden Migränekopfschmerzattacke hin an (Abbildung 2 oberer Bildbereich, rot-gelbe Pfeile). Leuchtende/helle Farben im Bild zeigen einen statistischen Schwellenwert von  $p < 0,001$ . Schwache/blasse Farben im Bild zeigen einen statistischen Schwellenwert von  $p < 0,005$ .

Abkürzungen im Bild: NAcc = Ncl. accumbens, Ins = Inselrinde, MFG = Mittlerer frontaler Gyrus, Pa = Pallidum, Pu = Putamen, NCa = Ncl. caudatus, L = Links, R = rechts.

Zahlenwerte unter dem Bild zeigen die jeweilige Schnittebene im MNI-Standardraum.

ERGEBNISSE

Tabelle 2: Funktionelle Konnektivitätsdaten des Hypothalamus über den gemessenen Migränezyklus

Anatomische Struktur	Clustergröße (in Voxeln)		t-Werte		MNI-Koordinaten					
	L	R	L	R	L			R		
					x	y	z	x	y	z
<b>Verlauf 1</b>										
Zerebellum VIIIb	90	59	3,85	3,99	-24	-67	-53	22	-68	-55
Gyrus occipitalis		14		3,79				29	-49	-2
Putamen	42		3,88		-22	-3	11			
Pallidum	40		4,01		-21	-5	-3			
Gyrus postcentralis		29		3,68				65	-16	28
Zerebellum VI	25	27	3,62	3,78	-21	-65	-20	21	-56	-21
Frontalpol	20	27	3,8	3,67	-38	45	33	45	37	14
Zerebellum Crus I		25		3,61				53	-55	-35
Zerebellum VIIIa	23		3,75		-14	-68	-46			
Kortex parietalis		22		3,54				65	-35	36
Temporalpol	21		3,86		-56	16	-16			
Gyrus frontalis inferior		20		3,47				53	11	12
Inselrinde		19		3,62				45	11	-2
Inselrinde		16		3,62				36	-3	15
Gyrus precentralis		16		3,77				64	3	8
Gyrus parahippocampalis		14		3,67				30	3	-27
Ncl. caudatus		14		3,5				7	12	-1
Gyrus frontalis orbitalis		12		3,72				40	33	-1
Ncl. accumbens		11		3,52				14	17	-7
Gyrus temporalis		10		3,58				40	-1	-23
<b>Verlauf 2</b>										
Gyrus parietalis superior		7		6,95				0	-46	79

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse des linearen gemischten Modells. Die Ergebnisse basieren auf den errechneten Daten der funktionellen Konnektivität (Schwellenwert  $p < 0,001$ ). Die angegebenen Koordinaten sind im MNI-Standardraum angegeben.

## 4.2 Behaviorale Daten

Ferner wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der funktionellen Konnektivität des Hypothalamus und bestimmten Erkrankungsdaten der Probanden besteht. Maßgeblich für die Analysen waren folgende Parameter: Erkrankungsdauer, Attackenfrequenz  $\times$  Erkrankungsdauer und Schmerzstärke der gemessenen Kopfschmerzattacke. Ähnlich zur allgemeinen Analyse der Veränderungen der funktionellen Konnektivität des Hypothalamus wurden hierbei die beiden statistischen Modelle möglicher Verläufe der Hirnaktivität aus Kapitel 3.4.3 verwendet.

Bei dem Parameter „Erkrankungsdauer“ zeigte sich ein modulierender Effekt auf die hypothalamische Konnektivität über den Migränezyklus bzgl. nachgenannter Verläufe.

Der *linke Temporalpol* und der *rechte orbitofrontale Kortex* konnten als relevante Hirnregionen identifiziert werden:

- Für Verlauf 1 = Im Fall eines „resets“ der funktionellen Konnektivität während der Kopfschmerzattacke und dem darauffolgenden Absinken (Abbildung 2 oberer Bildbereich, blaue Pfeile).
- Für Verlauf 2 = Im Fall eines Minimums der funktionellen Konnektivität während der Kopfschmerzattacke (Abbildung 2 unterer Bildbereich, blaue Pfeile).

Der *rechte MFG* konnte als relevante Hirnregion identifiziert werden:

- Für Verlauf 1 = Im Fall eines „resets“ der funktionellen Konnektivität während der Kopfschmerzattacke und dem darauffolgenden Ansteigen (Abbildung 2 oberer Bildbereich, rot-gelbe Pfeile).
- Für Verlauf 2 = Im Fall eines Maximums der funktionellen Konnektivität während der Kopfschmerzattacke (Abbildung 2 unterer Bildbereich, rot-gelbe Pfeile).

Der Schwellenwert für die Berechnungen wurde auf  $p < 0,001$  festgesetzt.

Für alle anderen Parameter ergab sich kein signifikantes Ergebnis.

## 5. DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es, die Veränderungen der funktionellen Konnektivität des Hypothalamus im gesamten Gehirn über den Zeitraum eines vollständigen Migränezyklus zu untersuchen. Weiterhin wurde geprüft, ob Schmerzstärke, Attackenfrequenz und Erkrankungsdauer einen modulierenden Effekt auf die hypothalamische Konnektivität haben. Dazu erfolgte die mehrmalige Messung der Hirnaktivität von 12 Migränepatienten in einem längsschnittlichen Studiendesign mittels fMRT. Im Gegensatz zu früheren Arbeiten wurden die Patienten nicht ausschließlich im schmerzfreen Intervall untersucht (CHEN ET AL. 2019b, COPPOLA ET AL. 2020) und die Attacken wurden nicht pharmakologisch induziert (AMIN ET AL. 2016, MANIYAR ET AL. 2014), d.h. es wurden ausschließlich spontane Kopfschmerzattacken gemessen. Weiterhin erfolgte, im Gegensatz zu früheren fMRT-Studien, keine externe (nozizeptive) Stimulation (MOULTON ET AL. 2011, SCHULTE ET AL. 2017). Somit konnte die endogene Gehirnaktivität, die der Migräneerkrankung zugrunde liegt, über einen ganzen Migränezyklus erfasst werden. Der Fokus dieser Arbeit lag insbesondere auf dem Hypothalamus als endogenem Rhythmusgeber (KARSAN & GOADSBY 2018), da er vermutlich maßgeblich in die Pathophysiologie der Migräne involviert ist (MAY & BURSTEIN 2019). Hierauf deutet vor allem das klinische Bild der Migräne mit ihren vegetativen Beschwerden und den typischen Triggerfaktoren hin.

### 5.1 Funktionelle Konnektivität des Hypothalamus

Bei der Auswertung der Ergebnisse war folgende Beobachtung von entscheidender Bedeutung: Die hypothalamische Konnektivität zu anderen Hirnarealen des limbischen Systems stieg während des interiktalen Intervalls an und erreichte ihr Maximum kurz vor der Kopfschmerzattacke. Während des Kopfschmerzes selbst brach diese Verbindung jedoch zusammen.

Im Einzelnen zeigte sich ein linearer Anstieg der funktionellen hypothalamischen Konnektivität zur Inselrinde, zum Ncl. accumbens und zum Parahippocampus. Kurz vor der Kopfschmerzattacke waren diese Verbindungen am stärksten ausgeprägt, während sie sich zum Zeitpunkt des Kopfschmerzes wieder entkoppel-

ten. Ein ähnliches Resultat zeigte sich auch für die hypothalamische Konnektivität zu den Basalganglien (Ncl. caudatus, Pallidum und Putamen) und zu Bereichen im Kleinhirn.

Das limbische System besteht aus einer äußerst heterogenen Gruppe von Hirnregionen. Die Interpretation dieser komplex verschalteten Hirnareale entwickelte sich mit der Zeit über den „großen limbischen Hirnlappen“ des Erstbeschreibers Paul Broca, über die erweiterte Theorie des „Papez-Kreises“ von James Papez, hin zum heutigen Verständnis eines limbischen Systems (PESSOA & HOF 2015). Einige Autoren sprechen sogar von mehreren limbischen Systemen: Begründet wird dies u.a. durch die unterschiedlichen Funktionen und Konnektivitäten eines eher auf Emotionen fokussierten Systems um den Hippocampus und einem eher auf Erinnerung bezogenen Systems um die Amygdala (ROLLS 2019). Eine genaue abschließende Aufführung aller beteiligten Strukturen des limbischen Systems existiert nicht; generell zählt man jedoch u.a. Areale wie den (Para)hippocampus, die Amygdala, den Ncl. accumbens, die Inselrinde, den ACC, den Thalamus und auch den Hypothalamus dazu (MAIZELS ET AL. 2012, VERTES ET AL. 2015). Die dem limbischen System weithin zugeschriebenen Funktionen beinhalten die Verarbeitung von Emotionen (CATANI ET AL. 2013) bzw. Angst (SAH 2017) oder gar ein „Angstgedächtnis“ (IZQUIERDO ET AL. 2016), Stressbewältigung (HERMAN ET AL. 2005) und Lernen bzw. Erinnerungsvermögen (CATANI ET AL. 2013, KESNER & ROLLS 2015).

Viele dem limbischen System zugerechnete Hirnareale zeigten in vergangenen Studien in Bezug auf Schmerz eine gesteigerte Aktivität (DUERDEN & ALBANESE 2013). Besonders die affektive („emotionale“) Schmerzkomponente wird Strukturen des limbischen Systems (wie z.B. der Amygdala oder dem ACC) zugeschrieben (THOMPSON & NEUGEBAUER 2019). In der hier vorliegenden Arbeit zeigten sich Aktivierungen des limbischen Systems vor allem rechtsseitig (siehe Tabelle 2). Eine Meta-Analyse von Bildgebungsdaten zur Schmerzverarbeitung von gesunden Probanden zeigte ebenfalls rechtsbetonte schmerzbezogene (limbische) Aktivierungen (DUERDEN & ALBANESE 2013).

Die Beteiligung des limbischen Systems wird bezüglich der Migräne jedoch über die Schmerzkomponente hinaus diskutiert. Die Migräneerkrankung ist nicht

gleichzusetzen mit dem Migränekopfschmerz, auch wenn dieser oftmals vordergründig berichtet wird, weil er zu einem hohen Leidensdruck für die Patienten führt. Migränepatienten leiden unter einer Vielzahl an Symptomen. Bereits in einer Studie von 1975 wurden Begleitsymptome der Migräneerkrankung einer Dysfunktion des limbischen Systems nachgesagt (RAFFAELLI & MENON 1975). Viele der dort aufgezählten Symptome (wie z.B. gastrointestinale Beschwerden oder Schlafstörungen) ähneln den klassischen Triggerfaktoren eines Migränekopfschmerzes und lassen einen Zusammenhang zum Hypothalamus vermuten (siehe Kapitel 1.4.2).

Außerdem stellte sich das limbische System bei Migränepatienten als Prädilektionsstelle für Diffusions- und Strukturabnormalitäten (wie z.B. Veränderungen der Dichte der weißen und grauen Substanz) heraus (SCHMITZ ET AL. 2008). Ferner zeigten Migräniker, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, eine gesteigerte neuronale Aktivität in limbischen Hirnarealen, wenn sie mit emotional negativ besetzten Bildern konfrontiert wurden (WILCOX ET AL. 2016). Betrachtet man gezielt die funktionelle Konnektivität des limbischen Systems bei Migränikern, so konnten in der Vergangenheit vielfach Abweichungen im Vergleich mit Kontrollprobanden identifiziert werden: So zeigte sich eine atypische funktionelle Konnektivität der Amygdala (CHEN ET AL. 2017a, HADJIKHANI ET AL. 2013, SCHWEDT ET AL. 2013, WEI ET AL. 2019), der Inselrinde (COPPOLA ET AL. 2018, SCHWEDT ET AL. 2013, XUE ET AL. 2013, YU ET AL. 2017), des Thalamus (SCHWEDT ET AL. 2013, XUE ET AL. 2013), des Hippocampus (LIU ET AL. 2018, WEI ET AL. 2019) und des ACC (XUE ET AL. 2013).

Der Hypothalamus ist als Teil des limbischen Systems intensiv mit anderen limbischen Regionen verschaltet (HOLLAND & GOADSBY 2007); als Beispiele seien hier der Thalamus (KAGAN ET AL. 2013), der Hippocampus (CENQUIZCA & SWANSON 2006) oder die Amygdala (ONO ET AL. 1985) genannt. Auch an der Kontrolle der Homöostase des autonomen Nervensystems und der endokrinen Funktionen ist er maßgeblich beteiligt (HASTINGS ET AL. 2007, HOLLAND ET AL. 2018).

Diese Aufgaben des Hypothalamus spiegeln sich in den auslösenden Faktoren des Migränekopfschmerzes wider: So berichten Patienten oft von hormonellen Veränderungen (z.B. Menstruation oder exogene Hormonzufuhr), einem gestörtem Schlaf-Wach-Rhythmus oder dem Auslassen von Mahlzeiten als typische



Triggerfaktoren. Eine Beteiligung des Hypothalamus ist zudem bei den vegetativen und Prodromalsymptomen erkennbar, die einem Kopfschmerz vorausgehen bzw. ihn begleiten: Hierzu zählen z.B. Unwohlsein, Erbrechen und andere gastrointestinale Symptome, sowie Müdigkeit und Gähnen (PAVLOVIC ET AL. 2014).

In vergangenen Bildgebungsstudien zur Migräneerkrankung wurde überdies vielfach eine Beteiligung des Hypothalamus gezeigt: Sowohl während der Attacke (DENUELLE ET AL. 2007, SCHULTE ET AL. 2017) als auch in der Prodromalphase kurz vor dem Einsetzen von pharmakologisch durch Nitroglycerin ausgelösten (MANIYAR ET AL. 2014) und spontan aufgetretenen Migräneattacken (SCHULTE & MAY 2016) konnte eine erhöhte hypothalamische Aktivität nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde von Schulte et al. iktal eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem Hypothalamus und dem dorsalen rostralen Pons sowie präiktal zwischen dem Hypothalamus und den Hirnstammkernen des N. trigeminus festgestellt (SCHULTE & MAY 2016). In einer anderen longitudinalen Studie mit trigeminaler Schmerzstimulation wurde die verstärkte Aktivität des Hypothalamus nur innerhalb von 48 Stunden vor Beginn des Migränekopfschmerzes beobachtet, nicht jedoch während des Kopfschmerzes, so dass diese hypothalamische Aktivität als eine Art „Marker“ für die Prodromalphase dienen könnte (SCHULTE ET AL. 2020). Daneben wurden auch im interiktalen Intervall strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten des Hypothalamus bei Migränepatienten im Vergleich zu Kontrollprobanden identifiziert: Der Hypothalamus von Migränikern wies sowohl eine veränderte funktionelle Konnektivität zu Regionen des Ruhezustandsnetzwerks (COPPOLA ET AL. 2020) und zu anderen frontalen bzw. temporalen Hirnregionen als auch ein verkleinertes Volumen auf (CHEN ET AL. 2019b).

Die Erkenntnisse der hier vorliegenden Arbeit unterstreichen die Relevanz der Konnektivität zwischen dem Hypothalamus und weiteren Hirnregionen des limbischen Systems für die Entstehung von Migräneattacken. Diese Hirnregionen sind vielfältig an der Verarbeitung von externen Stimuli und internen Signalen beteiligt. Die ansteigende Konnektivität zwischen dem Hypothalamus und anderen limbischen Zentren während des schmerzfreien Intervalls könnte ein Zeichen dafür sein, dass der Hypothalamus immer mehr „Anstrengung“ unternehmen muss, die Informationsflüsse, die zwischen den limbischen Arealen stattfinden, zu synchronisieren bzw. zu takten. Schafft der Hypothalamus dies nicht mehr, resultiert aus

einer insuffizienten hypothalamischen Hemmung ein übererregtes limbisches System, das allmählich zur Reizüberflutung des Gehirns führt. Möglicherweise wird diese kortikale Überlastung erst durch eine Migränekopfschmerzattacke „zurückgesetzt“. Eine Migräneattacke könnte demnach als Ergebnis eines hypothalamischen „Kontrollverlustes“ über ihm untergeordnete limbische Zentren angesehen werden.

## **5.2 Funktionelle Konnektivität und behaviorale Daten**

Die Daten dieser Studie zeigen, dass die funktionelle Konnektivität des Hypothalamus im Verlauf des gemessenen Migränezyklus von der steigenden Erkrankungsdauer beeinflusst wird, nicht jedoch von der Attackenfrequenz und der Schmerzintensität. Im Einzelnen handelt es sich dabei um die hypothalamische Konnektivität zum linken Temporalpol, rechten orbitofrontalen Kortex sowie rechten MFG. Diese Hirnareale, ihre Bedeutung für die Migräneerkrankung und ihre Einordnung bezüglich des statistischen Modells werden in den nachfolgenden Kapiteln besprochen.

### **5.2.1 Relevante Hirnregionen**

Temporalpol: Dieses Hirnareal wird durch seine Verbindungen und seine Lage lateral der Amygdala und hinter dem orbitofrontalen Kortex als Teil eines erweiterten limbischen Systems (paralimbisch) angesehen (OLSON ET AL. 2007). Darüber hinaus dient der Temporalpol als neuraler Knotenpunkt, der an der Verarbeitung olfaktorischer, auditorischer oder visueller Reize beteiligt ist (CORTESE ET AL. 2017). Die Verbindung emotionaler Reaktionen mit derartigen Reizen wird ebenfalls diesem Hirnareal zugeschrieben (OLSON ET AL. 2007). Die Verbindung von Hypothalamus und Temporalpol konnte anatomisch im Tierversuch (MORÁN ET AL. 1987) und mittels fMRT bei gesunden Probanden (PASCUAL ET AL. 2015) über die funktionelle Konnektivität nachgewiesen werden.

Migränepatienten zeigten interiktal bei olfaktorischer- und Hitzestimulation eine veränderte Hirnaktivität: So waren in einer PET-Studie während olfaktorischer

Stimulation die Aktivierungen im linken Temporalpol höher als bei Kontrollprobanden (DEMARQUAY ET AL. 2008). Während Hitzeschmerz konnte bei Migränapatienten eine erhöhte funktionelle Konnektivität des Temporalpols zu diversen Hirnregionen belegt werden; dies könnte durch eine Sensibilisierung des Temporalpols bzw. durch dessen gesteigerter Erregbarkeit bei Migränapatienten begründet sein (MOULTON ET AL. 2011). Eine Überempfindlichkeit des Temporalpols bei Migränikern konnte zumindest bei visueller Stimulation mittels nicht-invasiver Elektrostimulation (transkranielle Gleichstromstimulation) durch eine Normalisierung der Habitationsfähigkeit gemindert werden (CORTESE ET AL. 2017). Zudem lassen sich gesunde Kontrollprobanden mittels Kortexdicke am Temporalpol von Migränikern unterscheiden (SCHWEDT ET AL. 2015).

Interessanterweise zeigte sich mit steigender Erkrankungsdauer bei Patienten mit langjähriger Migräneerkrankung ebenso eine positive Korrelation der ReHo-Werte im Temporalpol (ZHAO ET AL. 2013). Konnektivität lässt sich auch mithilfe dieser sog. regionalen Homogenität (ReHo) untersuchen. Die ReHo beschreibt die zusammengefasste funktionelle Konnektivität zwischen einem neuronalen Knotenpunkt im Gehirn und dessen nächstliegenden benachbarten Knotenpunkten und ist somit eine weitere Herangehensweise BOLD-fMRT Daten zu analysieren (JIANG & ZUO 2016).

Orbitofrontaler Kortex: Der orbitofrontale Kortex ist Teil des präfrontalen Kortex und liegt im Bereich des basalen Frontallappens; in ihm befindet sich auch die sekundäre Riechrinde bzw. der sekundäre gustatorische Kortex (ROLLS 2004). Er spielt darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der Entscheidungsfindung, indem die potenziellen Konsequenzen einer Entscheidung abgewogen werden (RUDEBECK & RICH 2018, SAEZ ET AL. 2018). Im Tierversuch konnten Projektionen vom orbitofrontalen Kortex zum Hypothalamus nachgewiesen werden (BABALIAN ET AL. 2019). In Bildgebungsstudien mittels PET (PETROVIC ET AL. 2000) und fMRT (ROLLS ET AL. 2003) zeigte der orbitofrontale Kortex bei Schmerzstimulation eine gesteigerte Aktivität.

Bei Migränapatienten konnten im orbitofrontalen Kortex sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen belegt werden: So zeigten Migräniker im Vergleich zu Kontrollprobanden verringerte ReHo-Werte im orbitofrontalen Kortex (YU ET AL. 2012), eine verringerte funktionelle Konnektivität des orbitofrontalen

Kortex zur Amygdala (WEI ET AL. 2019) sowie eine Verringerung der grauen Substanz im orbitofrontalen Kortex (CHEN ET AL. 2018). Ein Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer der Migräne ergab sich zudem bezüglich einer Volumenreduktion des orbitofrontalen Kortex und einer abnormalen orbitofrontalen Konnektivität zum dorsalen ACC (JIN ET AL. 2013, LIU ET AL. 2013).

MFG: Dieses Areal ist als Teil des Aufmerksamkeitsnetzwerkes entscheidend für die Neuorientierung von Aufmerksamkeit (CORBETTA ET AL. 2008); dies konnte in einer fMRT Studie speziell für den rechten MFG dokumentiert werden (JAPPEE ET AL. 2015). Im rechten MFG konnten ferner bei Schmerzstimulation gesteigerte Aktivierungen nachgewiesen werden (SYMONDS ET AL. 2006).

Andere Studien, welche große Hirnnetzwerke bei interiktalen Migränepatienten untersuchten, konnten im Bereich des MFG eine abnormale funktionelle Konnektivität im fronto-parietalen Netzwerk und im Exekutivkontrollnetzwerk identifizieren (RUSSO ET AL. 2012, TESSITORE ET AL. 2015). In Bezug auf die Schmerzintensität von Migränepatienten konnte eine negative Korrelation mit der funktionellen Konnektivität des MFG ermittelt werden (RUSSO ET AL. 2012). Interiktale Migräniker zeigten – im Vergleich zu Kontrollprobanden – zudem eine veränderte funktionelle Konnektivität des MFG zu Regionen im Temporallappen (NIDDAM ET AL. 2016), zum posterioren Pons (QIN ET AL. 2019) und zum Ncl. ruber (HUANG ET AL. 2019). Bei Migränepatienten mit Aura wurde während Migräneattacken (verglichen mit dem interiktalen Intervall) außerdem eine erhöhte funktionelle Konnektivität des MFG zu visuellen Kortexarealen festgestellt (HOUGAARD ET AL. 2017). Auch strukturelle Auffälligkeiten wurden in einer Metaanalyse über mehrere MRT-Studien gefunden: Migränepatienten zeigten eine Verringerung der grauen Substanz im MFG (JIA & YU 2017). Dies bestätigte auch eine Arbeit von Magon et al., die zusätzlich einen Einfluss der Attackenfrequenz und der Erkrankungsdauer auf die Kortexdicke des MFG nachweisen konnte (MAGON ET AL. 2019).

Gezielt geschichtet nach Erkrankungsdauer und Attackenfrequenz konnten bei Migränepatienten Veränderungen der funktionellen Konnektivität des MFG ausgemacht werden: Alle Patienten – mit kurzer sowie auch längerer Erkrankungsdauer – zeigten höhere ReHo-Werte als gesunde Kontrollprobanden (ZHAO ET AL. 2013). Patienten mit gesteigerter Attackenfrequenz zeigten erhöhte ReHo-

Werte gegenüber Patienten mit geringerer Attackenhäufigkeit (CHEN ET AL. 2019a).

### **5.2.2 Einordnung und Ausblick**

Bei der hier vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob die funktionelle Konnektivität des Hypothalamus über den Migränezyklus durch die Parameter Erkrankungsdauer, Attackenfrequenz (bzw. Attackenfrequenz  $\times$  Erkrankungsdauer) und Schmerzintensität moduliert wird. Als bedeutsam zeigten sich bei ansteigender Erkrankungsdauer der linke Temporalpol, der rechte orbitofrontale Kortex sowie der rechte MFG. Für diese Hirnareale konnten bereits in der Vergangenheit abnorme Aktivierungen bzw. eine abnorme funktionelle Konnektivität bei Schmerz nachgewiesen, Besonderheiten bei Migränepatienten identifiziert und Verbindungen zum Hypothalamus aufgezeigt werden (siehe Kapitel 1.6 und 5.2.1). Diese Hirnregionen spielen darüber hinaus eine große Rolle bei der Verarbeitung äußerer Einflüsse, sei es bei der Sinneswahrnehmung oder der Lenkung der Aufmerksamkeit eines Individuums (CORBETTA ET AL. 2008, CORTESE ET AL. 2017, ROLLS 2004).

Durch eine zunehmende Erkrankungsdauer könnte eine Überlastung des Hypothalamus und damit sein „Kontrollverlust“ über Temporalpol, orbitofrontalen Kortex und MFG immer wahrscheinlicher werden. In Verbindung mit einem übererregten limbischen System und einer bei Migränepatienten angenommenen Hyperresponsivität bzw. gestörten Habituationfähigkeit hinsichtlich äußerer Einflüsse (COPPOLA ET AL. 2007, COPPOLA ET AL. 2009) führt dies womöglich zu einer gesteigerten Anfälligkeit für Migräneattacken. Dies scheint im Hinblick auf eine längere Erkrankungsdauer und die Funktion von Arealen wie dem Temporalpol und dem orbitofrontalen Kortex besonders veränderte funktionelle Muster bzgl. der Signalverarbeitung von olfaktorischen Reizen zu betreffen. Eine olfaktorische Hypersensitivität bei Migränikern wurde in anderen Studien ebenfalls postuliert (DEMARQUAY ET AL. 2008, ZANCHIN ET AL. 2005). Der Konnektivitätsverlauf zwischen Hypothalamus und MFG könnte Ausdruck einer zunehmend „außer Kontrolle geratenen“ Aufmerksamkeitslenkung zwischen wichtigen und unwichtigen

Sinneseindrücken sein: Der MFG gerät hierbei immer mehr aus dem Takt, während der Hypothalamus versucht den Informationsfluss in geordneten Bahnen zu halten. Langjährige Migränepatienten sind somit möglicherweise noch stärker von einer Reizüberflutung durch vorwiegend olfaktorische Sinneswahrnehmungen betroffen.

Mit steigender Erkrankungsdauer bleibt offenbar auch die sich verändernde zyklische Aktivität nicht auf die hypothalamischen Konnektivitäten zum limbischen System beschränkt. Vielmehr finden über die Jahre wiederkehrender Attacken womöglich kortikale Veränderungen statt, bei denen zusätzliche frontale und temporale Areale rekrutiert werden. Die abnorme Aktivität dieser Areale könnte sich dann wiederum ebenfalls modulierend auf die hypothalamische Konnektivität auswirken.

Eine ähnliche Art der funktionellen Reorganisation bei längerer Erkrankungsdauer bzw. chronischer Migräne konnte auch in anderen fMRT-Studien beobachtet werden: Interiktale Migräniker wiesen mit zunehmender Erkrankungsdauer eine Häufung dysfunktionaler Verbindungen bzw. eine dysfunktionale „Konnektivitätsarchitektur“ auf (LIU ET AL. 2015). Außerdem zeigten interiktale Migränepatienten gegenüber Kontrollprobanden eine atypische funktionelle Konnektivität u.a. in präfrontalen und temporalen Hirnregionen, wobei davon besonders langjährige Migräniker betroffen waren (CHONG ET AL. 2017). Eine längere Erkrankungsdauer bei interiktalen chronischen Migränikern war ferner mit einer erhöhten Konnektivität zwischen anteriorer Insel und Thalamus sowie anteriorer Insel und PAG verbunden (SCHWEDT ET AL. 2013). Die Umorganisation großer neuronaler Netzwerke konnte ebenfalls identifiziert werden: Chronische Migränepatienten zeigten im Vergleich zu Kontrollprobanden z.B. eine stärkere Konnektivität zwischen Ruhezustandsnetzwerk und dorsalem Aufmerksamkeitssystem sowie eine gestörte Konnektivität zwischen Ruhezustandsnetzwerk und Exekutivkontrollnetzwerk (COPPOLA ET AL. 2019).

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende fMRT-Studie zielte mit dem hier verwendeten längsschnittlichen, intra-individuellen Studiendesign auf die Messung der funktionellen Konnektivität des Hypothalamus während des Migränezyklus. Zusätzlich wurde geprüft, ob klinische Merkmale der Migräne (Erkrankungsdauer, Attackenfrequenz und Schmerzintensität) einen modulierenden Effekt auf die hypothalamische Konnektivität haben.

Es konnte gezeigt werden, dass die funktionelle Konnektivität innerhalb des limbischen Systems einer zyklischen Veränderung unterliegt: Die hypothalamische Konnektivität zur Inselrinde, zum Parahippocampus und zum Ncl. accumbens stieg von einer zur nächsten Attacke linear an, während sie zum Zeitpunkt des Kopfschmerzes zusammenbrach. In dem fein verzahnten Netzwerk zwischen Hypothalamus und anderen Strukturen des limbischen Systems wirkt der Hypothalamus wahrscheinlich als modulierendes Zentrum. Die Daten dieser Studie lassen vermuten, dass der Hypothalamus im Verlauf des Migränezyklus seine Kontrollfunktion über die ihm untergeordneten Strukturen zunehmend verliert und die Informationsflüsse innerhalb des limbischen Systems folglich nicht mehr adäquat koordinieren kann. Der hypothalamische Kontrollverlust gipfelt offenbar in einem Zusammenbruch der Konnektivität, was den Migränekopfschmerz letztlich auslösen könnte.

Hinsichtlich der klinischen Charakteristika zeigte sich die Erkrankungsdauer als modulierender Faktor der hypothalamischen Konnektivität. Insbesondere die Konnektivität zwischen dem Hypothalamus und dem Temporalpol, dem orbitofrontalen Kortex und dem MFG war hierbei ausschlaggebend. Mit steigender Erkrankungsdauer wird das limbische System vermutlich anfälliger für sensible Reize, wobei offenbar auch veränderte Aufmerksamkeitsprozesse und eine dysfunktionale Modulation aus dem präfrontalen sowie temporalen Kortex eine Rolle spielen.

Basierend auf den Erkenntnissen dieser Arbeit erscheint es naheliegend, dass der Angriffspunkt möglicher zukünftiger Therapien der Migräne das limbische Netzwerk sein könnte. Eine Stärkung dieses Systems durch spezifische Medikamente oder psychologische Interventionen, wie z.B. Entspannungstechniken,

Verhaltenstherapie oder Biofeedback, könnte dazu beitragen, eine limbische Übererregbarkeit frühzeitig zu verhindern und damit die Auslösung von Migränekopfschmerzattacken zu unterbinden.



## 7. ANHANG

### 7.1 Fragebogen zur Studienteilnahme

Verwendeter Patienten-Fragebogen. Erstellt von der Studienleitung innerhalb der Arbeitsgruppe.

Datum:

#### **Persönliche Angaben / Kontakt:**

Name:

Vorname:

Geb.datum:

Adresse:

Tel. privat:

Tel. mobil:

Email:

#### **Soziodemographische Daten:**

(Bitte Zutreffendes ankreuzen)

##### - Geschlecht:

m  w

##### - Nationalität:

deutsch  andere:

##### - Beruf / Tätigkeit:

Schüler  Azubi  Student  Berufstätig als:

erwerbslos/arbeitsuchend  Rente /Ruhestand  sonstiges:

##### - Ausbildung:

Hauptschule  Mittlere Reife  Abitur  Keine

abgeschl. Studium  abgeschl. Ausbildung  sonstiges:

##### - Familienstand:

ledig/alleinstehend  verheiratet/feste Beziehung  geschieden/verwitwet

Kinder:

##### - Alkoholkonsum / Drogenkonsum:

Alkohol:  keinen  gelegentlich  häufiger  
(z.B. 1-2x pro Woche)

Sonstige Drogen:  keine  ja:

##### - Raucher:

nein  ja → Zigaretten / Tag:

##### - Händigkeit:

links  rechts

##### - zusätzliche studienrelevante Angaben (nur Frauen):

- Letzte Monatsblutung (Beginn):

- Zykluslänge(Tage):

- Schwangerschaft / Stillzeit:

nein  ja

- Orale Kontrazeption:

nein  ja

Bemerkungen:

**Erkrankungsspezifische Daten:**

(Bitte Zutreffendes ankreuzen)

**Kopfschmerz:***- Beginn der Kopfschmerzen:*

- attackenartig (1-2h)       schleichender Beginn über mehrere Stunden

*- durchschnittliche Häufigkeit pro Monat (im letzten halben Jahr):*

- <1x/Mo.    1-2x/Mo    3-6x/Mo    6-15x/Mo    >15x/Mo    genau:

*- Dauer des Kopfschmerzereignisses (ohne Medikamenteneinnahme):*

- <12h    12-24h    24-72h    >72h    weiß ich nicht!

*- Qualität der Kopfschmerzen (Mehrfachnennung möglich):*

- pulsierend    bohrend    drückend    stechend    ziehend  
 hämmernd

*- Verstärkung der Kopfschmerzattacke durch körperliche Aktivität:*

- nein       ja

*- Begleitsymptome des Kopfschmerzes:*

- Lichtempfindlichkeit       Geräuschempf.       Geruchsempf.  
 sonstiges:                       Schwindel ( Dreh- /  Schwank-)  
 Übelkeit / Unwohlsein       Erbrechen    Keine Begleitsymptome

*- Triggerfaktoren:*

- Alkohol    Schokolade    Käse    Nikotin    Sonstige:

*- Lokalisation:*

- beidseitig       einseitig → ( links /  rechts /  wechselnd)  
 Stirn    Schläfen    hinter den Augen    Hinterkopf    Nacken  
 ganzer Schädel       Sonstige:

*- Aura / Erscheinungen unmittelbar vor der Migräneattacke:*  Keine Aura

- visuell (Flimmern / Lichtblitze / Gesichtsfeldausfälle o.ä.)  
 sensibel (Missempfindungen / Kribbeln / Taubheit etc.)  
 Sprachstörungen    sonstige Erscheinungen:

Dauer der Aura:       <20 min    20-30 min    30-60 min    >60 min

*- Prodromalphase / Vorahnung einer Migräneattacke (Reizbarkeit, Heißhunger o.ä.)*

- nein       ja:

*- übliche Kopfschmerzintensität (von min.=0 bis max.= 10):*

- 0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

- *Therapie der Migräne:*

Prophylaxe:  ja  nein

Medikamente: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

letzte Einnahme: \_\_\_\_\_

Einnahmehäufigkeit:  nie  1-5 Tage/Monat  5-10 Tage/Monat  
 >10 Tage/Monat

**Angaben zur Komorbidität:**

- *weitere regelmäßige Medikamenteneinnahme:*

nein  ja: \_\_\_\_\_ warum: \_\_\_\_\_

- *neurologische Erkrankungen (Epilepsie, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma o.ä.):*

gesund  Begleiterkrankung: \_\_\_\_\_  
 Zeitraum: \_\_\_\_\_  Behandlung: \_\_\_\_\_

- *internistische Erkrankungen (Herz/Nieren/Lungenerkrankungen, Diabetes o.ä.):*

gesund  Begleiterkrankung: \_\_\_\_\_  
 Zeitraum: \_\_\_\_\_  Behandlung: \_\_\_\_\_

- *psychiatrische Erkrankungen (Psychose, Depression, Schizophrenie o.ä.):*

gesund  Begleiterkrankung: \_\_\_\_\_  
 Zeitraum: \_\_\_\_\_  Behandlung: \_\_\_\_\_

- *vorherige depressive Episode:*

nein  ja (Zeitraum: \_\_\_\_\_ Behandlung:  ja  nein)

- *chronische Schmerzen (z.B. Rückenschmerzen, Knieschmerzen o.ä.):*

keine  ja: \_\_\_\_\_  
 Zeitraum: \_\_\_\_\_  Behandlung: \_\_\_\_\_

- *Hör- oder Sehschäden:*

keine  ja: \_\_\_\_\_

## 7.2 Kopfschmerzkalender

Verwendeter Kopfschmerzkalender der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (dmkg.de) in der Version von 2011.



DEUTSCHE  
MIGRÄNE- UND  
KOPFSCHMERZ-  
GESELLSCHAFT

# Kopfschmerzkalender

Bitte vermerken Sie Ihre Medikamente, die Sie bei Kopfschmerzen einnehmen:

A: \_\_\_\_\_  
B: \_\_\_\_\_  
C: \_\_\_\_\_

**Schmerzstärke: 0-10 Punkte**  
(0= kein Schmerz, 10= stärkster Schmerz)

**Vorboten:**  
F Flimmernsehen  
G Gefühlsstörung (Kribbeln, Pelzigkeit)  
S Sprachstörung  
O Anderes Symptom: \_\_\_\_\_  
\* noch ein anderes Symptom: \_\_\_\_\_

**Dauer der Schmerzen:**  
Geben Sie die Dauer in Stunden an

**Auslöser für Ihren Schmerz**  
1 Aufregung /Stress  
2. Erholungsphase  
3. Änderung im Schlaf-Wach Rhythmus  
4. Menstruation  
5. Ihr persönlicher Auslöser \_\_\_\_\_  
6. Ein weiterer persönlicher Auslöser \_\_\_\_\_

**Anderer Begleitsymptome:**  
T Augen tränen  
R Augenrötung  
N Nasenlaufen / -Verstopfung

Monat \_\_\_\_\_

Tag	Schmerzart und Ort				Vorboten	Begleitsymptome						Medikament	Anzahl der Zäpfchen / Tabletten / Tropfen	Hat Ihnen das Mittel geholfen ?			Tag				
	Auslöser	Stärke	Dauer (h)	Pulsierend/ stechend		Dümpf/ drückend	Einseitig	Beidseitig	Erbrechen	Übelkeit	Lärmempfinden			Lichtempfinden	Geruchs- empfindlich	Anderer Symptome		Ja	Nein	Wenig	
1																					
2																					
3																					
4																					
5																					
6																					
7																					
8																					
9																					
10																					
11																					
12																					
13																					
14																					
15																					
16																					
17																					
18																					
19																					
20																					
21																					
22																					
23																					
24																					
25																					
26																					
27																					
28																					
29																					
30																					
31																					

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

AFRIDI ET AL. 2005a

Afridi, S. K.; Matharu, M. S.; Lee, L.; Kaube, H.; Friston, K. J.; Frackowiak, R. S.; Goadsby, P. J.: A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain : a journal of neurology* 128 (2005) 4, S. 932-939.

AFRIDI ET AL. 2005b

Afridi, S. K.; Giffin, N. J.; Kaube, H.; Friston, K. J.; Ward, N. S.; Frackowiak, R. S.; Goadsby, P. J.: A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Archives of neurology* 62 (2005) 8, S. 1270-1275.

AKERMAN ET AL. 2011

Akerman, S.; Holland, P. R.; Goadsby, P. J.: Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature reviews. Neuroscience* 12 (2011) 10, S. 570-584.

ALSTADHAUG ET AL. 2008

Alstadhaug, K.; Salvesen, R.; Bekkelund, S.: 24-hour distribution of migraine attacks. *Headache* 48 (2008) 1, S. 95-100.

ALSTADHAUG 2009

Alstadhaug, K. B.: Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia : an international journal of headache* 29 (2009) 8, S. 809-817.

AMIN ET AL. 2013

Amin, F. M.; Asghar, M. S.; Hougaard, A.; Hansen, A. E.; Larsen, V. A.; Koning, P. J. de; Larsson, H. B.; Olesen, J.; Ashina, Messoud: Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura. A cross-sectional study. *The Lancet Neurology* 12 (2013) 5, S. 454-461.

AMIN ET AL. 2016

Amin, F. M.; Hougaard, A.; Magon, S.; Asghar, M. S.; Ahmad, N. N.; Rostrup, E.; Sprenger, T.; Ashina, M.: Change in brain network connectivity during PACAP38-induced migraine attacks. A resting-state functional MRI study. *Neurology* 86 (2016) 2, S. 180-187.

## ANDROULAKIS ET AL. 2017

Androulakis, X. M.; Krebs, K.; Peterlin, B. L.; Zhang, T.; Maleki, N.; Sen, S.; Rorden, C.; Herath, P.: Modulation of intrinsic resting-state fMRI networks in women with chronic migraine. *Neurology* 89 (2017) 2, S. 163-169.

## BABALIAN ET AL. 2019

Babalian, A.; Eichenberger, S.; Bilella, A.; Girard, F.; Szabolcsi, V.; Roccaro, D.; Alvarez-Bolado, G.; Xu, C.; Celio, Marco R.: The orbitofrontal cortex projects to the paraventricular nucleus of the ventrolateral hypothalamus and to its targets in the ventromedial periaqueductal grey matter. *Brain structure & function* 224 (2019) 1, S. 293-314.

## BAHRA ET AL. 2001

Bahra, A.; Matharu, M. S.; Buchel, C.; Frackowiak, R. S.; Goadsby, P. J.: Brainstem activation specific to migraine headache. *The Lancet* 357 (2001) 9261, S. 1016-1017.

## BARONCINI ET AL. 2012

Baroncini, M.; Jissendi, P.; Balland, E.; Besson, P.; Pruvo, J.-P.; Francke, J.-P.; Dewailly, D.; Blond, S.; Prevot, Vincent: MRI atlas of the human hypothalamus. *NeuroImage* 59 (2012) 1, S. 168-180.

## BARTSCH ET AL. 2005

Bartsch, T.; Levy, M. J.; Knight, Y. E.; Goadsby, P. J.: Inhibition of nociceptive dural input in the trigeminal nucleus caudalis by somatostatin receptor blockade in the posterior hypothalamus. *Pain* 117 (2005) 1-2, S. 30-39.

## BEHRENDTS ET AL. 2012

Behrends, J.; Bischofsberger, J.; Deutzmann, R.; Ehmke, H.; Frings, S.: *Physiologie*. 2. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme 2012. ISBN: 9783131384126. (Duale Reihe).

## BENJAMIN ET AL. 2004

Benjamin, L.; Levy, M. J.; Lasalandra, M. P.; Knight, Y. E.; Akerman, S.; Classen, J. D.; Goadsby, P. J.: Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. A Fos study. *Neurobiology of disease* 16 (2004) 3, S. 500-505.

## BERRA ET AL. 2015

Berra, E.; Sances, G.; Icco, R. de; Avenali, M.; Berlangieri, M.; Paoli, I. de; Bolla, M.; Allena, M.; Ghiotto, N.; Guaschino, E.; Cristina, S.; Tassorelli, C.; Sandrini, G.; Nappi, G.: Cost of Chronic and Episodic Migraine. A pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *The journal of headache and pain* 16 (2015), 532.

## BIGAL ET AL. 2008

Bigal, M. E.; Serrano, D.; Reed, M.; Lipton, R. B.: Chronic migraine in the population. Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 71 (2008) 8, S. 559-566.

## BLAU 1992

Blau, J. N.: Migraine. Theories of pathogenesis. *The Lancet* 339 (1992) 8803, S. 1202-1207.

## BLUMENFELD ET AL. 2011

Blumenfeld, A. M.; Varon, S. F.; Wilcox, T. K.; Buse, D. C.; Kawata, A. K.; Manack, A.; Goadsby, P. J.; Lipton, R. B.: Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs. Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia : an international journal of headache* 31 (2011) 3, S. 301-315.

## BORSOOK &amp; BURSTEIN 2012

Borsook, D.; Burstein, R.: The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia : an international journal of headache* 32 (2012) 11, S. 803-812.

## BOULLOCHE ET AL. 2010

Bouloche, N.; Denuelle, M.; Payoux, P.; Fabre, N.; Trotter, Y.; Géraud, G.: Photophobia in migraine. An interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81 (2010) 9, S. 978-984.

## BRENNAN &amp; CHARLES 2010

Brennan, K. C.; Charles, A.: An update on the blood vessel in migraine. *Current opinion in neurology* 23 (2010) 3, S. 266-274.

BURING ET AL. 1995

Buring, J. E.; Hebert, P.; Romero, J.; Kittross, A.; Cook, N.; Manson, J.; Peto, R.; Hennekens, C.: Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Archives of neurology* 52 (1995) 2, S. 129-134.

BURSTEIN ET AL. 1998

Burstein, R.; Yamamura, H.; Malick, A.; Strassman, A. M.: Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 79 (1998) 2, S. 964-982.

BURSTEIN ET AL. 2010

Burstein, R.; Jakubowski, M.; Garcia-Nicas, E.; Kainz, V.; Bajwa, Z.; Hargreaves, R.; Becerra, L.; Borsook, D.: Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of neurology* 68 (2010) 1, S. 81-91.

BURSTEIN ET AL. 2015

Burstein, R.; Nosedá, R.; Borsook, D.: Migraine. Multiple processes, complex pathophysiology. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35 (2015) 17, S. 6619-6629.

BURSTEIN & JAKUBOWSKI 2005

Burstein, R.; Jakubowski, M.: Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *The Journal of comparative neurology* 493 (2005) 1, S. 9-14.

BUSE ET AL. 2012

Buse, D. C.; Manack, A. N.; Fanning, K. M.; Serrano, D.; Reed, M. L.; Turkel, C. C.; Lipton, R. B.: Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors. Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 52 (2012) 10, S. 1456-1470.

CATANI ET AL. 2013

Catani, M.; Dell'acqua, F.; Thiebaut de Schotten, M.: A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37 (2013) 8, S. 1724-1737.

CENQUIZCA & SWANSON 2006

Cenquizca, L. A.; Swanson, L. W.: Analysis of direct hippocampal cortical field



CA1 axonal projections to diencephalon in the rat. *The Journal of comparative neurology* 497 (2006) 1, S. 101-114.

CHARBIT ET AL. 2009

Charbit, A. R.; Akerman, S.; Holland, P. R.; Goadsby, P. J.: Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (2009) 40, S. 12532-12541.

CHARLES 2013

Charles, A.: Migraine. A brain state. *Current opinion in neurology* 26 (2013) 3, S. 235-239.

CHEN ET AL. 2017a

Chen, Z.; Chen, X.; Liu, M.; Dong, Z.; Ma, L.; Yu, S.: Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis. *The journal of headache and pain* 18 (2017) 1, 7.

CHEN ET AL. 2017b

Chen, Z.; Chen, X.; Liu, M.; Liu, S.; Ma, L.; Yu, S.: Disrupted functional connectivity of periaqueductal gray subregions in episodic migraine. *The journal of headache and pain* 18 (2017) 1, 36.

CHEN ET AL. 2018

Chen, W.-T.; Chou, K.-H.; Lee, P.-L.; Hsiao, F.-J.; Niddam, D. M.; Lai, K.-L.; Fuh, J.-L.; Lin, C.-P.; Wang, Shuu-Jiun: Comparison of gray matter volume between migraine and "strict-criteria" tension-type headache. *The journal of headache and pain* 19 (2018) 1, 4.

CHEN ET AL. 2019a

Chen, C.; Yan, M.; Yu, Y.; Ke, J.; Xu, C.; Guo, X.; Lu, H.; Wang, X.; Hu, Lan; Wang, Jingwen; Ni, Jianqiang; Zhao, Hongru: Alterations in Regional Homogeneity Assessed by fMRI in Patients with Migraine Without Aura. *Journal of medical systems* 43 (2019) 9, 298.

CHEN ET AL. 2019b

Chen, Z.; Chen, X.; Liu, M.; Ma, L.; Yu, S.: Volume of Hypothalamus as a Diagnostic Biomarker of Chronic Migraine. *Frontiers in neurology* 10 (2019), 606.

CHONG ET AL. 2017

Chong, C. D.; Gaw, N.; Fu, Y.; Li, J.; Wu, T.; Schwedt, T. J.: Migraine classification using magnetic resonance imaging resting-state functional connectivity data. *Cephalalgia : an international journal of headache* 37 (2017) 9, S. 828-844.

CHONG ET AL. 2019

Chong, C. D.; Schwedt, T. J.; Hougaard, A.: Brain functional connectivity in headache disorders: A narrative review of MRI investigations. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 39 (2019) 4, S. 650-669.

COPPOLA ET AL. 2007

Coppola, G.; Pierelli, F.; Schoenen, J.: Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia : an international journal of headache* 27 (2007) 12, S. 1427-1439.

COPPOLA ET AL. 2009

Coppola, G.; Pierelli, F.; Schoenen, J.: Habituation and migraine. *Neurobiology of learning and memory* 92 (2009) 2, S. 249-259.

COPPOLA ET AL. 2013

Coppola, G.; Parisi, V.; Di Lorenzo, C.; Serrao, M.; Magis, D.; Schoenen, J.; Pierelli, F.: Lateral inhibition in visual cortex of migraine patients between attacks. *The journal of headache and pain* 14 (2013), 20.

COPPOLA ET AL. 2018

Coppola, G.; Di Renzo, A.; Tinelli, E.; Di Lorenzo, C.; Scapeccia, M.; Parisi, V.; Serrao, M.; Evangelista, M.; Ambrosini, Anna; Colonnese, Claudio; Schoenen, Jean; Pierelli, Francesco: Resting state connectivity between default mode network and insula encodes acute migraine headache. *Cephalalgia : an international journal of headache* 38 (2018) 5, S. 846-854.

COPPOLA ET AL. 2019

Coppola, G.; Di Renzo, A.; Petolicchio, B.; Tinelli, E.; Di Lorenzo, C.; Parisi, V.; Serrao, M.; Calistri, V.; Tardioli, Stefano; Cartocci, Gaia; Schoenen, Jean; Caramia, Francesca; Di Piero, Vittorio; Pierelli, Francesco: Aberrant interactions of cortical networks in chronic migraine: A resting-state fMRI study. *Neurology* 92 (2019) 22, e2550-e2558.

COPPOLA ET AL. 2020

Coppola, G.; Di Renzo, A.; Petolicchio, B.; Tinelli, E.; Di Lorenzo, C.; Serrao, M.; Calistri, V.; Tardioli, S.; Cartocci, Gaia; Parisi, Vincenzo; Caramia, Francesca; Di Piero, Vittorio; Pierelli, Francesco: Increased neural connectivity between the hypothalamus and cortical resting-state functional networks in chronic migraine. *Journal of neurology* 267 (2020) 1, S. 185-191.

CORBETTA ET AL. 2008

Corbetta, M.; Patel, G.; Shulman, G. L.: The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 58 (2008) 3, S. 306-324.

CORTESE ET AL. 2017

Cortese, F.; Pierelli, F.; Bove, I.; Di Lorenzo, C.; Evangelista, M.; Perrotta, A.; Serrao, M.; Parisi, V.; Coppola, Gianluca: Anodal transcranial direct current stimulation over the left temporal pole restores normal visual evoked potential habituation in interictal migraineurs. *The journal of headache and pain* 18 (2017) 1, 70.

CUTRER & HUERTER 2007

Cutrer, F. M.; Huerter, K.: Migraine aura. *The neurologist* 13 (2007) 3, S. 118-125.

D'AMICO ET AL. 2003

D'Amico, D.; Usai, S.; Grazzi, L.; Rigamonti, A.; Solari, A.; Leone, M.; Bussone, G.: Quality of life and disability in primary chronic daily headaches. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 24 (2003), S. 97–100.

DEMARQUAY ET AL. 2008

Demarquay, G.; Royet, J. P.; Mick, G.; Ryvlin, P.: Olfactory hypersensitivity in

migraineurs. A H(2)(15)O-PET study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 28 (2008) 10, S. 1069-1080.

DENUELLE ET AL. 2007

Denuelle, M.; Fabre, N.; Payoux, P.; Chollet, F.; Geraud, G.: Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 47 (2007) 10, S. 1418-1426.

DUERDEN & ALBANESE 2013

Duerden, E. G.; Albanese, M.-C.: Localization of pain-related brain activation: a meta-analysis of neuroimaging data. *Human brain mapping* 34 (2013) 1, S. 109-149.

DUMKRIEGER ET AL. 2019

Dumkrieger, G.; Chong, C. D.; Ross, K.; Berisha, V.; Schwedt, T. J.: Static and dynamic functional connectivity differences between migraine and persistent post-traumatic headache: A resting-state magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 39 (2019) 11, S. 1366-1381.

EDELMAYER ET AL. 2009

Edelmayer, R. M.; Vanderah, T. W.; Majuta, L.; Zhang, E.-T.; Fioravanti, B.; Felice, M. de; Chichorro, J. G.; Ossipov, M. H.; King, Tamara; Lai, Josephine; Kori, Shashi H.; Nelsen, Andrew C.; Cannon, Keri E.; Heinricher, Mary M.; Porreca, Frank: Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Annals of neurology* 65 (2009) 2, S. 184-193.

FACCHINETTI ET AL. 2000

Facchinetti, F.; Sgarbi, L.; Piccinini, F.: Hypothalamic resetting at puberty and the sexual dimorphism of migraine. *Functional neurology* 15 (2000) 3, S. 137-142.

FERRARI ET AL. 2001

Ferrari, M. D.; Roon, K. I.; Lipton, R. B.; Goadsby, P. J.: Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment. A meta-analysis of 53 trials. *The Lancet* 358 (2001) 9294, S. 1668-1675.

FÖRDERREUTHER & STRAUBE 2009

Förderreuther, S.; Straube, A.: *Kopfschmerzen*. Stuttgart: W. Kohlhammer 2009. ISBN: 317018461X. (Klinische Neurologie).

FRANKE 2000

Franke, G. H.: BSI. Brief Symptom Inventory von L.R. Derogatis - Deutsche Version. Manual. Göttingen: Beltz 2000.

FRISTON 1994

Friston, K. J.: Functional and effective connectivity in neuroimaging. A synthesis. *Human brain mapping* 2 (1994) 1-2, S. 56-78.

FUKUI ET AL. 2008

Fukui, P. T.; Gonçalves, T. R.; Strabelli, C. G.; Lucchino, N. M.; Matos, F. C.; Santos, J. P.; Zukerman, E.; Zukerman-Guendler, V.; Mercante, Juliane Prieto; Masruha, Marcelo Rodrigues; Vieira, Domingos Sávio; Peres, Mario Fernando Prieto: Trigger factors in migraine patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 66 (2008) 3a, S. 494-499.

GAO ET AL. 2016

Gao, Q.; Xu, F.; Jiang, C.; Chen, Z.; Chen, H.; Liao, H.; Zhao, L.: Decreased functional connectivity density in pain-related brain regions of female migraine patients without aura. *Brain research* 1632 (2016), S. 73-81.

GIESLER 1995

Giesler, J. G.: Evidence of direct nociceptive projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *Seminars in Neuroscience* 7 (1995) 4, S. 253-261.

GIFFIN ET AL. 2016

Giffin, N. J.; Lipton, R. B.; Silberstein, S. D.; Olesen, J.; Goadsby, P. J.: The migraine postdrome. An electronic diary study. *Neurology* 87 (2016) 3, S. 309-313.

GOADSBY ET AL. 2017

Goadsby, P. J.; Holland, P. R.; Martins-Oliveira, M.; Hoffmann, J.; Schankin, C.; Akerman, S.: Pathophysiology of Migraine. A Disorder of Sensory Processing. *Physiological reviews* 97 (2017) 2, S. 553-622.

GÖBEL 2012

Göbel, H.: Migräne. Diagnostik, Therapie, Prävention. Berlin: Springer Medizin 2012. ISBN: 3642255574.

GOTTER ET AL. 2012

Gotter, A. L.; Roecker, A. J.; Hargreaves, R.; Coleman, P. J.; Winrow, C. J.; Renger, J. J.: Orexin receptors as therapeutic drug targets. *Progress in brain research* 198 (2012), S. 163-188.

GRIFFANTI ET AL. 2014

Griffanti, L.; Salimi-Khorshidi, G.; Beckmann, C. F.; Auerbach, E. J.; Douaud, G.; Sexton, C. E.; Zsoldos, E.; Ebmeier, K. P.; Filippini, Nicola; Mackay, Clare E.; Moeller, Steen; Xu, Junqian; Yacoub, Essa; Baselli, Giuseppe; Ugurbil, Kamil; Miller, Karla L.; Smith, Stephen M.: ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging. *NeuroImage* 95 (2014), S. 232-247.

HACKE 2010

Hacke, W.: *Neurologie*. 13. vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2010. ISBN: 3642123813. (Springer-Lehrbuch).

HADJIKHANI ET AL. 2001

Hadjikhani, N.; Sanchez del Rio, M.; Wu, O.; Schwartz, D.; Bakker, D.; Fischl, B.; Kwong, K. K.; Cutrer, F. M.; Rosen, B. R.; Tootell, R. B.; Sorensen, A. G.; Moskowitz, M. A.: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2001) 8, S. 4687-4692.

HADJIKHANI ET AL. 2013

Hadjikhani, N.; Ward, N.; Boshyan, J.; Napadow, V.; Maeda, Y.; Truini, A.; Caramia, F.; Tinelli, E.; Mainero, Caterina: The missing link. Enhanced functional connectivity between amygdala and viscerosensitive cortex in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 33 (2013) 15, S. 1264-1268.

HASTINGS ET AL. 2007

Hastings, M.; O'Neill, J. S.; Maywood, E. S.: Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *The Journal of endocrinology* 195 (2007) 2, S. 187-198.

HAUTZINGER ET AL. 2009

Hautzinger, M.; Keller, F.; Kühner Ch.: BDI-II. Beck-Depressions-Inventar Revision. 2. Auflage: Pearson Assessment 2009.

HERMAN ET AL. 2005

Herman, J. P.; Ostrander, M. M.; Mueller, N. K.; Figueiredo, H.: Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29 (2005) 8, S. 1201-1213.

HERRMANN-LINGEN ET AL. 2011

Herrmann-Lingen, C.; Buss U.; Snaith R.P.: HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. 3. Auflage. Bern: Hogrefe, vormals Hans Huber 2011.

HOFFMANN ET AL. 2015

Hoffmann, J.; Suprongsinchai, W.; Akerman, S.; Andreou, A. P.; Winrow, C. J.; Renger, J.; Hargreaves, R.; Goadsby, P. J.: Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiology of disease* 74 (2015), S. 137-143.

HOLLAND ET AL. 2018

Holland, P. R.; Barloese, M.; Fahrenkrug, J.: PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. *The journal of headache and pain* 19 (2018) 1, 20.

HOLLAND & GOADSBY 2007

Holland, P.; Goadsby, P. J.: The hypothalamic orexinergic system. Pain and primary headaches. *Headache* 47 (2007) 6, S. 951-962.

HOUGAARD ET AL. 2017

Hougaard, A.; Amin, F. M.; Larsson, H. B.; Rostrup, E.; Ashina, M.: Increased intrinsic brain connectivity between pons and somatosensory cortex during attacks of migraine with aura. *Human brain mapping* 38 (2017) 5, S. 2635-2642.

HUANG ET AL. 2019

Huang, X.; Di Zhang; Chen, Y.; Wang, P.; Mao, C.; Miao, Z.; Liu, C.; Xu, C.; Wu, Xinying; Yin, Xindao: Altered functional connectivity of the red nucleus and substantia nigra in migraine without aura. *The journal of headache and pain* 20 (2019) 1, 104.

HUBBARD ET AL. 2016

Hubbard, C. S.; Becerra, L.; Smith, J. H.; DeLange, J. M.; Smith, R. M.; Black,

D. F.; Welker, K. M.; Burstein, R.; Cutrer, Fred M.; Borsook, David: Brain Changes in Responders vs. Non-Responders in Chronic Migraine: Markers of Disease Reversal. *Frontiers in human neuroscience* 10 (2016), 497.

HUTCHISON ET AL. 2013

Hutchison, R. M.; Womelsdorf, T.; Allen, E. A.; Bandettini, P. A.; Calhoun, V. D.; Corbetta, M.; Della Penna, S.; Duyn, J. H.; Glover, Gary H.; Gonzalez-Castillo, Javier; Handwerker, Daniel A.; Keilholz, Shella; Kiviniemi, Vesa; Leopold, David A.; Pasquale, Francesco de; Sporns, Olaf; Walter, Martin; Chang, Catie: Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage* 80 (2013), S. 360-378.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2018

International Headache Society: International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache* 38 (2018) 1, S. 1-211.

IZQUIERDO ET AL. 2016

Izquierdo, I.; Furini, C. R.; Myskiw, J. C.: Fear Memory. *Physiological reviews* 96 (2016) 2, S. 695-750.

JAPEE ET AL. 2015

Japee, S.; Holiday, K.; Satyshur, M. D.; Mukai, I.; Ungerleider, L. G.: A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study. *Frontiers in systems neuroscience* 9 (2015), 23.

JENKINSON ET AL. 2002

Jenkinson, M.; Bannister, P.; Brady, M.; Smith, S.: Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage* 17 (2002) 2, S. 825-841.

JENKINSON ET AL. 2012

Jenkinson, M.; Beckmann, C. F.; Behrens, T. E.; Woolrich, M. W.; Smith, S. M.: FSL. *NeuroImage* 62 (2012) 2, S. 782-790.

JENKINSON & SMITH 2001

Jenkinson, M.; Smith, S.: A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis* 5 (2001) 2, S. 143-156.



## JIA &amp; YU 2017

Jia, Z.; Yu, S.: Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage. Clinical* 14 (2017), S. 130-140.

## JIANG &amp; BEHBEHANI 2001

Jiang, M.; Behbehani, M. M.: Physiological characteristics of the projection pathway from the medial preoptic to the nucleus raphe magnus of the rat and its modulation by the periaqueductal gray. *Pain* 94 (2001) 2, S. 139-147.

## JIANG &amp; ZUO 2016

Jiang, L.; Zuo, X.-N.: Regional Homogeneity: A Multimodal, Multiscale Neuroimaging Marker of the Human Connectome. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 22 (2016) 5, S. 486-505.

## JIN ET AL. 2013

Jin, C.; Yuan, K.; Zhao, L.; Zhao, L.; Yu, D.; Deneen, K. M. von; Zhang, M.; Qin, W.; Sun, Weixin; Tian, Jie: Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR in biomedicine* 26 (2013) 1, S. 58-64.

## KAGAN ET AL. 2013

Kagan, R.; Kainz, V.; Burstein, R.; Nosedà, R.: Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus. Possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neuroscience* 248 (2013), S. 359-368.

## KARSAN &amp; GOADSBY 2018

Karsan, N.; Goadsby, P. J.: Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nature reviews. Neurology* 14 (2018) 12, S. 699-710.

## KATSARAVA ET AL. 2012

Katsarava, Z.; Buse, D. C.; Manack, A. N.; Lipton, R. B.: Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Current pain and headache reports* 16 (2012) 1, S. 86-92.

## KESNER &amp; ROLLS 2015

Kesner, R. P.; Rolls, E. T.: A computational theory of hippocampal function, and tests of the theory: new developments. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 48 (2015), S. 92-147.

## KIM ET AL. 2010

Kim, J. H.; Kim, S.; Suh, S.-I.; Koh, S.-B.; Park, K.-W.; Oh, K.: Interictal metabolic changes in episodic migraine. A voxel-based FDG-PET study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 30 (2010) 1, S. 53-61.

## KNIGHT &amp; GOADSBY 2001

Knight, Y. E.; Goadsby, P. J.: The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input. A role in migraine? *Neuroscience* 106 (2001) 4, S. 793-800.

## LAMBERT ET AL. 2008

Lambert, G. A.; Hoskin, K. L.; Zagami, A. S.: Cortico-NRM influences on trigeminal neuronal sensation. *Cephalalgia : an international journal of headache* 28 (2008) 6, S. 640-652.

## LAURELL ET AL. 2016

Laurell, K.; Arto, V.; Bendtsen, L.; Hagen, K.; Häggström, J.; Linde, M.; Söderström, L.; Tronvik, E.; Wessman, Maija; Zwart, John Anker; Kallela, Mikko: Premonitory symptoms in migraine. A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia : an international journal of headache* 36 (2016) 10, S. 951-959.

## LAURITZEN 1994

Lauritzen, M.: Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain : a journal of neurology* 117 (1) (1994), S. 199-210.

## LEAKE ET AL. 1927

Leake, C. D.; Loevenhart, A. S.; Muehlenberger, C. W.: Dilatation of cerebral blood vessels as a factor in headache. *JAMA* 88 (1927) 14, S. 1076.

## LEÃO A.A.P. 1944

Leão A.A.P.: Spreading depression of activity in cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 7 (1944), S. 159-390.

## LEE ET AL. 2019

Lee, M. J.; Park, B.-Y.; Cho, S.; Kim, S. T.; Park, H.; Chung, C.-S.: Increased connectivity of pain matrix in chronic migraine: a resting-state functional MRI study. *The journal of headache and pain* 20 (2019) 1, 29.

LEREBOURS ET AL. 2019

Lerebours, F.; Boulanouar, K.; Barège, M.; Denuelle, M.; Bonneville, F.; Payoux, P.; Larrue, V.; Fabre, N.: Functional connectivity of hypothalamus in chronic migraine with medication overuse. *Cephalalgia : an international journal of headache* 39 (2019) 7, S. 892-899.

LEVY 2010

Levy, D.: Migraine pain and nociceptor activation--where do we stand? *Headache* 50 (2010) 5, S. 909-916.

LI ET AL. 2016

Li, X.; Morgan, P. S.; Ashburner, J.; Smith, J.; Rorden, C.: The first step for neuroimaging data analysis. DICOM to NIfTI conversion. *Journal of neuroscience methods* 264 (2016), S. 47-56.

LIPTON ET AL. 2001

Lipton, R. B.; Stewart, W. F.; Diamond, S.; Diamond, M. L.; Reed, M.: Prevalence and burden of migraine in the United States. Data from the American Migraine Study II. *Headache* 41 (2001) 7, S. 646-657.

LIPTON ET AL. 2008

Lipton, R. B.; Bigal, M. E.; Ashina, S.; Burstein, R.; Silberstein, S.; Reed, M. L.; Serrano, D.; Stewart, W. F.: Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of neurology* 63 (2008) 2, S. 148-158.

LIPTON ET AL. 2011

Lipton, R. B.; Varon, S. F.; Grosberg, B.; McAllister, P. J.; Freitag, F.; Aurora, S. K.; Dodick, D. W.; Silberstein, S. D.; Diener, H. C.; DeGryse, R. E.; Nolan, M. E.; Turkel, C. C.: OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 77 (2011) 15, S. 1465-1472.

LIPTON ET AL. 2015

Lipton, R. B.; Fanning, K. M.; Serrano, D.; Reed, M. L.; Cady, R.; Buse, D. C.: Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 84 (2015) 7, S. 688-695.

LIU ET AL. 2013

Liu, J.; Lan, L.; Li, G.; Yan, X.; Nan, J.; Xiong, S.; Yin, Q.; Deneen, K. M.

von;Gong, Qiyong; Liang, Fanrong; Qin, Wei; Tian, Jie: Migraine-related gray matter and white matter changes at a 1-year follow-up evaluation. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 14 (2013) 12, S. 1703-1708.

LIU ET AL. 2015

Liu, J.; Zhao, L.; Lei, F.; Zhang, Y.; Yuan, K.; Gong, Q.; Liang, F.; Tian, J.: Disrupted resting-state functional connectivity and its changing trend in migraine sufferers. *Human brain mapping* 36 (2015) 5, S. 1892-1907.

LIU ET AL. 2018

Liu, H.-Y.; Chou, K.-H.; Chen, W.-T.: Migraine and the Hippocampus. *Current pain and headache reports* 22 (2018) 2, 13.

LUNDEBERG ET AL. 1994

Lundeberg, T.; Uvnäs-Moberg, K.; Ågren, G.; Bruzelius, G.: Anti-nociceptive effects of oxytocin in rats and mice. *Neuroscience letters* 170 (1994) 1, S. 153-157.

MACGREGOR & HACKSHAW 2004

MacGregor, E. A.; Hackshaw, A.: Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 63 (2004) 2, S. 351-353.

MAGON ET AL. 2019

Magon, S.; May, A.; Stankewitz, A.; Goadsby, P. J.; Schankin, C.; Ashina, M.; Amin, F. M.; Seifert, C. L.;Mallar Chakravarty, M.; Müller, Jannis; Sprenger, Till: Cortical abnormalities in episodic migraine: A multi-center 3T MRI study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 39 (2019) 5, S. 665-673.

MAINERO ET AL. 2011

Mainero, C.; Boshyan, J.; Hadjikhani, N.: Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of neurology* 70 (2011) 5, S. 838-845.

MAIZELS ET AL. 2012

Maizels, M.; Aurora, S.; Heinricher, M.: Beyond neurovascular. Migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. *Headache* 52 (2012) 10, S. 1553-1565.

MALICK & BURSTEIN 1998

Malick, A.; Burstein, R.: Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *The Journal of comparative neurology* 400 (1998) 1, S. 125-144.

MANIYAR ET AL. 2014

Maniyar, F. H.; Sprenger, T.; Monteith, T.; Schankin, C.; Goadsby, P. J.: Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain : a journal of neurology* 137 (2014) 1, S. 232-241.

MATHUR ET AL. 2016

Mathur, V. A.; Moayedi, M.; Keaser, M. L.; Khan, S. A.; Hubbard, C. S.; Goyal, M.; Seminowicz, D. A.: High Frequency Migraine Is Associated with Lower Acute Pain Sensitivity and Abnormal Insula Activity Related to Migraine Pain Intensity, Attack Frequency, and Pain Catastrophizing. *Frontiers in human neuroscience* 10 (2016), 489.

MATLAB 2018

Matlab: Version 9.4 (R2018a). Natick, Massachusetts: The Mathworks Inc. 2018.

MAY 2003

May, A.: Das trigeminovaskuläre System des Menschen. Zerebraler Blutfluss, funktionelle Bildgebung und primäre Kopfschmerzen. *Der Nervenarzt* 74 (2003) 12, S. 1067-1077.

MAY 2017

May, A.: Understanding migraine as a cycling brain syndrome. Reviewing the evidence from functional imaging. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 38 (2017) 1, S. 125-130.

MAY & BURSTEIN 2019

May, A.; Burstein, R.: Hypothalamic regulation of headache and migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 39 (2019) 13, S. 1710-1719.

MCCARTHY 2020

McCarthy, P.: FSLEyes - FSL image viewer. Oxford: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3937147>. Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB) 2020.

MESSLINGER ET AL. 2011

Messlinger, K.; Fischer, M. J.; Lennerz, J. K.: Neuropeptide effects in the trigeminal system. Pathophysiology and clinical relevance in migraine. *The Keio journal of medicine* 60 (2011) 3, S. 82-89.

MORÁN ET AL. 1987

Morán, M. A.; Mufson, E. J.; Mesulam, M. M.: Neural inputs into the temporopolar cortex of the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 256 (1987) 1, S. 88-103.

MOULTON ET AL. 2008

Moulton, E. A.; Burstein, R.; Tully, S.; Hargreaves, R.; Becerra, L.; Borsook, D.: Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PloS one* 3 (2008) 11, e3799.

MOULTON ET AL. 2011

Moulton, E. A.; Becerra, L.; Maleki, N.; Pendse, G.; Tully, S.; Hargreaves, R.; Burstein, R.; Borsook, D.: Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 21 (2011) 2, S. 435-448.

MOULTON ET AL. 2014

Moulton, E. A.; Becerra, L.; Johnson, A.; Burstein, R.; Borsook, D.: Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PloS one* 9 (2014) 4, e95508.

MUNAKATA ET AL. 2009

Munakata, J.; Hazard, E.; Serrano, D.; Klingman, D.; Rupnow, M. F.; Tierce, J.; Reed, M.; Lipton, R. B.: Economic burden of transformed migraine. Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 49 (2009) 4, S. 498-508.

NIDDAM ET AL. 2016

Niddam, D. M.; Lai, K.-L.; Fuh, J.-L.; Chuang, C.-Y. N.; Chen, W.-T.; Wang, S.-J.: Reduced functional connectivity between salience and visual networks in migraine with aura. *Cephalalgia : an international journal of headache* 36 (2016) 1, S. 53-66.

NIDDAM ET AL. 2018

Niddam, D. M.; Lai, K.-L.; Tsai, S.-Y.; Lin, Y.-R.; Chen, W.-T.; Fuh, J.-L.; Wang, S.-J.: Neurochemical changes in the medial wall of the brain in chronic migraine. *Brain* 141 (2018) 2, S. 377-390.

NOSEDA ET AL. 2011

Nosedá, R.; Jakubowski, M.; Kainz, V.; Borsook, D.; Burstein, R.: Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons. Implications for migraine headache and its associated symptoms. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (2011) 40, S. 14204-14217.

OGAWA ET AL. 1990

Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R.; Tank, D. W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87 (1990) 24, S. 9868-9872.

OLESEN ET AL. 1981

Olesen, J.; Larsen, B.; Lauritzen, M.: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Annals of neurology* 9 (1981) 4, S. 344-352.

OLESEN ET AL. 1990

Olesen, J.; Friberg, L.; Olsen, T. S.; Iversen, H. K.; Lassen, N. A.; Andersen, A. R.; Karle, A.: Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Annals of neurology* 28 (1990) 6, S. 791-798.

OLESEN ET AL. 2009

Olesen, J.; Burstein, R.; Ashina, M.; Tfelt-Hansen, P.: Origin of pain in migraine. Evidence for peripheral sensitisation. *The Lancet Neurology* 8 (2009) 7, S. 679-690.

OLESEN ET AL. 2012

Olesen, J.; Gustavsson, A.; Svensson, M.; Wittchen, H.-U.; Jönsson, B.: The economic cost of brain disorders in Europe. *European journal of neurology* 19 (2012) 1, S. 155-162.

OLSON ET AL. 2007

Olson, I. R.; Plotzker, A.; Ezzyat, Y.: The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 130 (2007) Pt 7, S. 1718-1731.

ONO ET AL. 1985

Ono, T.; Luiten, P. G.; Nishijo, H.; Fukuda, M.; Nishino, H.: Topographic organization of projections from the amygdala to the hypothalamus of the rat. *Neuroscience Research* 2 (1985) 4, S. 221-238.

PASCUAL ET AL. 2007

Pascual, J.; Mateos, V.; Roig, C.; Sanchez-Del-Rio, M.; Jiménez, D.: Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine. A systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 47 (2007) 8, S. 1152-1168.

PASCUAL ET AL. 2015

Pascual, B.; Masdeu, J. C.; Hollenbeck, M.; Makris, N.; Insausti, R.; Ding, S.-L.; Dickerson, B. C.: Large-scale brain networks of the human left temporal pole: a functional connectivity MRI study. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 25 (2015) 3, S. 680-702.

PAVLOVIC ET AL. 2014

Pavlovic, J. M.; Buse, D. C.; Sollars, C. M.; Haut, S.; Lipton, R. B.: Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache* 54 (2014) 10, S. 1670-1679.

PELZER ET AL. 2018

Pelzer, N.; Haan, J.; Stam, A. H.; Vijfhuizen, L. S.; Koelewijn, S. C.; Smagge, A.; Vries, B. de; Ferrari, M. D.; van den Maagdenberg, Arn M. J. M.; Terwindt, Gisela M.: Clinical spectrum of hemiplegic migraine and chances of finding a pathogenic mutation. *Neurology* 90 (2018) 7, e575-e582.

PENFIELD & McNAUGHTON 1940

Penfield, W.; McNaughton, F.: Dural headache and innervation of the dura mater. *Archives of Neurology And Psychiatry* 44 (1940) 1, S. 43-75.



## PENG &amp; MAY 2019

Peng, K.-P.; May, A.: Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain* 160 (2019) 7, S. 1494-1501.

## PESSOA &amp; HOF 2015

Pessoa, L.; Hof, P. R.: From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. *The Journal of comparative neurology* 523 (2015) 17, S. 2495-2500.

## PETROVIC ET AL. 2000

Petrovic, P.; Petersson, K. M.; Ghatan, P. H.; Stone-Elander, S.; Ingvar, M.: Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 85 (2000) 1, S. 19-30.

## PIETROBON &amp; MOSKOWITZ 2013

Pietrobon, D.; Moskowitz, M. A.: Pathophysiology of migraine. *Annual review of physiology* 75 (2013), S. 365-391.

## POLDRACK ET AL. 2011

Poldrack, R. A.; Nichols, T.; Mumford, J.: *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press 2011. ISBN: 978-0-521-51766-9.

## POOLE &amp; LIGHTMAN 1988

Poole, C. J.; Lightman, S. L.: Inhibition of vasopressin secretion during migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 51 (1988) 11, S. 1441-1444.

## QIN ET AL. 2019

Qin, Z.; He, X.-W.; Zhang, J.; Xu, S.; Li, G.-F.; Su, J.; Shi, Y.-H.; Ban, S.; Hu, Yue; Liu, Yi-Sheng; Zhuang, Mei-Ting; Zhao, Rong; Shen, Xiao-Lei; Li, Jianqi; Liu, Jian-Ren; Du, Xiaoxia: Altered Spontaneous Activity and Functional Connectivity in the Posterior Pons of Patients With Migraine Without Aura. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 21 (2019) 3-4, S. 347-354.

## RAFFAELLI &amp; MENON 1975

Raffaelli, E.; Menon, A. D.: Migraine and the limbic system. *Headache* 15 (1975) 1, S. 69-78.

RAHMANN ET AL. 2008

Rahmann, A.; Wienecke, T.; Hansen, J. M.; Fahrenkrug, J.; Olesen, J.; Ashina, M.: Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 28 (2008) 3, S. 226-236.

RASMUSSEN & OLESEN 1992

Rasmussen, B. K.; Olesen, J.: Migraine with aura and migraine without aura. An epidemiological study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 12 (1992) 4, 221-8; discussion 186.

RAY & WOLFF H.G. 1940

Ray, B. S.; Wolff H.G.: Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Archives of Surgery* 41 (1940) 4, S. 813-856.

RICHTER & LEHMENKÜHLER 2008

Richter, F.; Lehmenkübler, A.: Cortical spreading depression (CSD). Ein neurophysiologisches Korrelat der Migräneaura. *Schmerz (Berlin, Germany)* 22 (2008) 5, S. 544–550.

ROBERT ET AL. 2013

Robert, C.; Bourgeois, L.; Arreto, C.-D.; Condes-Lara, M.; Nosedá, R.; Jay, T.; Villanueva, L.: Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33 (2013) 20, S. 8827-8840.

ROLLS ET AL. 2003

Rolls, E. T.; O'Doherty, J.; Kringelbach, M. L.; Francis, S.; Bowtell, R.; McGlone, F.: Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 13 (2003) 3, S. 308-317.

ROLLS 2004

Rolls, E. T.: The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition* 55 (2004) 1, S. 11-29.

## ROLLS 2019

Rolls, E. T.: The cingulate cortex and limbic systems for action, emotion, and memory. *Handbook of clinical neurology* 166 (2019), S. 23-37.

## RUDEBECK &amp; RICH 2018

Rudebeck, P. H.; Rich, E. L.: Orbitofrontal cortex. *Current biology : CB* 28 (2018) 18, R1083-R1088.

## RUSSO ET AL. 2012

Russo, A.; Tessitore, A.; Giordano, A.; Corbo, D.; Marcuccio, L.; Stefano, M. de; Salemi, F.; Conforti, R.; Esposito, Fabrizio; Tedeschi, Gioacchino: Executive resting-state network connectivity in migraine without aura. *Cephalalgia : an international journal of headache* 32 (2012) 14, S. 1041-1048.

## SAEZ ET AL. 2018

Saez, I.; Lin, J.; Stolk, A.; Chang, E.; Parvizi, J.; Schalk, G.; Knight, R. T.; Hsu, M.: Encoding of Multiple Reward-Related Computations in Transient and Sustained High-Frequency Activity in Human OFC. *Current biology : CB* 28 (2018) 18, S. 2889-2899.e3.

## SAH 2017

Sah, P.: Fear, Anxiety, and the Amygdala. *Neuron* 96 (2017) 1, S. 1-2.

## SALIMI-KHORSHIDI ET AL. 2014

Salimi-Khorshidi, G.; Douaud, G.; Beckmann, C. F.; Glasser, M. F.; Griffanti, L.; Smith, S. M.: Automatic denoising of functional MRI data. Combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *NeuroImage* 90 (2014), S. 449-468.

## SAPER ET AL. 2005

Saper, C. B.; Scammell, T. E.; Lu, J.: Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437 (2005) 7063, S. 1257-1263.

## SCHMITZ ET AL. 2008

Schmitz, N.; Admiraal-Behloul, F.; Arkink, E. B.; Kruit, M. C.; Schoonman, G. G.; Ferrari, M. D.; van Buchem, M. A.: Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 48 (2008) 7, S. 1044-1055.

## SCHNEIDER &amp; FINK 2013

Schneider, Frank; Fink, G. R. (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2., überarbeitete und aktualisierte Auflage 2013. Berlin: Springer 2013. ISBN: 978-3-642-29799-1.

## SCHOONMAN ET AL. 2008

Schoonman, G. G.; van der Grond, J.; Kortmann, C.; van der Geest, R. J.; Terwindt, G. M.; Ferrari, M. D.: Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation-a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain : a journal of neurology* 131 (2008) Pt 8, S. 2192-2200.

## SCHULTE ET AL. 2017

Schulte, L. H.; Allers, A.; May, A.: Hypothalamus as a mediator of chronic migraine. Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology* 88 (2017) 21, S. 2011-2016.

## SCHULTE ET AL. 2020

Schulte, L. H.; Mehnert, J.; May, A.: Longitudinal Neuroimaging over 30 Days: Temporal Characteristics of Migraine. *Annals of neurology* 87 (2020) 4, S. 646-651.

## SCHULTE &amp; MAY 2016

Schulte, L. H.; May, A.: The migraine generator revisited. Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain : a journal of neurology* 139 (2016) 7, S. 1987-1993.

## SCHULZ ET AL. 2019

Schulz, E.; Stankewitz, A.; Witkovský, V.; Winkler, A. M.; Tracey, I.: Strategy-dependent modulation of cortical pain circuits for the attenuation of pain. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 113 (2019), S. 255-266.

## SCHWEDT ET AL. 2013

Schwedt, T. J.; Schlaggar, B. L.; Mar, S.; Nolan, T.; Coalson, R. S.; Nardos, B.; Benzinger, T.; Larson-Prior, L. J.: Atypical resting-state functional connectivity of affective pain regions in chronic migraine. *Headache* 53 (2013) 5, S. 737-751.

SCHWEDT ET AL. 2014

Schwedt, T. J.; Chong, C. D.; Chiang, C.-C.; Baxter, L.; Schlaggar, B. L.; Dodick, D. W.: Enhanced pain-induced activity of pain-processing regions in a case-control study of episodic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 34 (2014) 12, S. 947-958.

SCHWEDT ET AL. 2015

Schwedt, T. J.; Berisha, V.; Chong, C. D.: Temporal lobe cortical thickness correlations differentiate the migraine brain from the healthy brain. *PloS one* 10 (2015) 2, e0116687.

SINGER ET AL. 2015

Singer, A. B.; Buse, D. C.; Seng, E. K.: Behavioral treatments for migraine management. Useful at each step of migraine care. *Current neurology and neuroscience reports* 15 (2015) 4, 14.

SMITH 2002

Smith, S. M.: Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping* 17 (2002) 3, S. 143-155.

SOLOMON 1992

Solomon, G. D.: Circadian rhythms and migraine. *Cleveland Clinic journal of medicine* 59 (1992) 3, S. 326-329.

SPRENGER & BORSOOK 2012

Sprenger, T.; Borsook, D.: Migraine changes the brain. Neuroimaging makes its mark. *Current opinion in neurology* 25 (2012) 3, S. 252-262.

STANKEWITZ ET AL. 2011

Stankewitz, A.; Aderjan, D.; Eippert, F.; May, A.: Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (2011) 6, S. 1937-1943.

STANKEWITZ & MAY 2009

Stankewitz, A.; May, A.: The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific - a unifying thesis. *Pain* 145 (2009) 1-2, S. 14-17.

STEINER ET AL. 2013

Steiner, T. J.; Stovner, L. J.; Birbeck, G. L.: Migraine: the seventh disabling. The journal of headache and pain 14 (2013) 1, S. 1-2.

STEWART ET AL. 1994

Stewart, W. F.; Shechter, A.; Rasmussen, B. K.: Migraine prevalence. A review of population-based studies. Neurology 44 (1994) 4, S. 17–23.

STOVNER ET AL. 2007

Stovner, L.; Hagen, K.; Jensen, R.; Katsarava, Z.; Lipton, R.; Scher, A.; Steiner, T.; Zwart, J.-A.: The global burden of headache. A documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia : an international journal of headache 27 (2007) 3, S. 193-210.

SWAAB ET AL. 1993

Swaab, D. F.; Hofman, M. A.; Lucassen, P. J.; Purba, J. S.; Raadsheer, F. C.; van de Nes, J. A.: Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. Anatomy and embryology 187 (1993) 4, S. 317-330.

SYMONDS ET AL. 2006

Symonds, L. L.; Gordon, N. S.; Bixby, J. C.; Mande, M. M.: Right-lateralized pain processing in the human cortex: an fMRI study. J Neurophysiol 95 (2006) 6, S. 3823-3830.

TESSITORE ET AL. 2015

Tessitore, A.; Russo, A.; Conte, F.; Giordano, A.; Stefano, M. de; Lavorgna, L.; Corbo, D.; Caiazzo, G.; Esposito, Fabrizio; Tedeschi, Gioacchino: Abnormal Connectivity Within Executive Resting-State Network in Migraine With Aura. Headache 55 (2015) 6, S. 794-805.

THOMPSON & NEUGEBAUER 2019

Thompson, J. M.; Neugebauer, V.: Cortico-limbic pain mechanisms. Neuroscience letters 702 (2019), S. 15-23.

TOMASI & VOLKOW 2010

Tomasi, D.; Volkow, N. D.: Functional connectivity density mapping. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 107 (2010) 21, S. 9885-9890.

TOMMASO ET AL. 2014

Tommaso, M. de; Ambrosini, A.; Brighina, F.; Coppola, G.; Perrotta, A.; Pierelli, F.; Sandrini, G.; Valeriani, M.; Marinazzo, Daniele; Stramaglia, Sebastiano; Schoenen, Jean: Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature reviews. Neurology* 10 (2014) 3, S. 144-155.

TREPEL 2017

Trepel, M.: *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 7. Auflage. München: Elsevier 2017. ISBN: 9783437412882.

TSO ET AL. 2015

Tso, A. R.; Trujillo, A.; Guo, C. C.; Goadsby, P. J.; Seeley, W. W.: The anterior insula shows heightened interictal intrinsic connectivity in migraine without aura. *Neurology* 84 (2015) 10, S. 1043-1050.

TU ET AL. 2019

Tu, Y.; Fu, Z.; Zeng, F.; Maleki, N.; Lan, L.; Li, Z.; Park, J.; Wilson, G.; Gao, Yujie; Liu, Mailan; Calhoun, Vince; Liang, Fanrong; Kong, Jian: Abnormal thalamocortical network dynamics in migraine. *Neurology* 92 (2019) 23, e2706-e2716.

TUNIS & WOLFF H.G. 1953

Tunis, M. M.; Wolff H.G.: Studies on headache; long-term observations of the reactivity of the cranial arteries in subjects with vascular headache of the migraine type. *A.M.A. archives of neurology and psychiatry* 70 (1953) 5, S. 551-557.

UDDMAN ET AL. 1985

Uddman, R.; Edvinsson, L.; Ekman, R.; Kingman, T.; McCulloch, J.: Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide. Trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neuroscience letters* 62 (1985) 1, S. 131-136.

VAN OOSTERHOUT ET AL. 2018

van Oosterhout, W.; van Someren, E.; Schoonman, G. G.; Louter, M. A.; Lamers, G. J.; Ferrari, M. D.; Terwindt, G. M.: Chronotypes and circadian timing in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 38 (2018) 4, S. 617-625.

VERTES ET AL. 2015

Vertes, R. P.; Linley, S. B.; Hoover, W. B.: Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 54 (2015), S. 89-107.

WANG ET AL. 2016

Wang, T.; Zhan, W.; Chen, Q.; Chen, N.; Zhang, J.; Liu, Q.; He, L.; Zhang, J.; Huang, Hua; Gong, Qiyong: Altered resting-state ascending/descending pathways associated with the posterior thalamus in migraine without aura. *Neuroreport* 27 (2016) 4, S. 257-263.

WEI ET AL. 2019

Wei, H.-L.; Chen, J.; Chen, Y.-C.; Yu, Y.-S.; Zhou, G.-P.; Qu, L.-J.; Yin, X.; Li, J.; Zhang, Hong: Impaired functional connectivity of limbic system in migraine without aura. *Brain Imaging and Behavior* 172 (2019), 151.

WEILLER ET AL. 1995

Weiller, C.; May, A.; Limmroth, V.; Jüptner, M.; Kaube, H.; Schayck, R. v.; Coenen, H. H.; Diener, H. C.: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature medicine* 1 (1995) 7, S. 658-660.

WEISHAUPT ET AL. 2014

Weishaupt, D.; Köchli, V. D.; Marincek, B.; Fröhlich, J. M.: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* 7., überarb. und erg. Aufl. Berlin: Springer 2014. ISBN: 3642416152.

WILCOX ET AL. 2016

Wilcox, S. L.; Veggeberg, R.; Lemme, J.; Hodkinson, D. J.; Scrivani, S.; Burstein, R.; Becerra, L.; Borsook, D.: Increased Functional Activation of Limbic Brain Regions during Negative Emotional Processing in Migraine. *Frontiers in human neuroscience* 10 (2016), 366.

WILKINSON & ROGERS 1973

Wilkinson, G. N.; Rogers, C. E.: Symbolic Description of Factorial Models for Analysis of Variance. *Applied Statistics* 22 (1973) 3, S. 392-399.



WOOLRICH ET AL. 2001

Woolrich, M. W.; Ripley, B. D.; Brady, M.; Smith, S. M.: Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *NeuroImage* 14 (2001) 6, S. 1370-1386.

XUE ET AL. 2012

Xue, T.; Yuan, K.; Zhao, L.; Yu, D.; Zhao, L.; Dong, T.; Cheng, P.; Deneen, K. M. von; Qin, Wei; Tian, Jie: Intrinsic brain network abnormalities in migraines without aura revealed in resting-state fMRI. *PloS one* 7 (2012) 12, e52927.

XUE ET AL. 2013

Xue, T.; Yuan, K.; Cheng, P.; Zhao, L.; Zhao, L.; Yu, D.; Dong, T.; Deneen, K. M. von; Gong, Qiyong; Qin, Wei; Tian, Jie: Alterations of regional spontaneous neuronal activity and corresponding brain circuit changes during resting state in migraine without aura. *NMR in biomedicine* 26 (2013) 9, S. 1051-1058.

YEH ET AL. 2018

Yeh, W. Z.; Blizzard, L.; Taylor, B. V.: What is the actual prevalence of migraine? *Brain and behavior* 8 (2018) 6, e00950.

YOON ET AL. 2012

Yoon, M.-S.; Katsarava, Z.; Obermann, M.; Fritsche, G.; Oez yurt, M.; Kaesewinkel, K.; Katsarova, A.; Santowski, I.; Diener, H.; Moebus, S.: Prevalence of primary headaches in Germany. Results of the German Headache Consortium Study. *The journal of headache and pain* 13 (2012) 3, S. 215-223.

YU ET AL. 2012

Yu, D.; Yuan, K.; Zhao, L.; Zhao, L.; Dong, M.; Liu, P.; Wang, G.; Liu, J.; Sun, Jinbo; Zhou, Guangyu; Deneen, Karen M. von; Liang, Fanrong; Qin, Wei; Tian, Jie: Regional homogeneity abnormalities in patients with interictal migraine without aura: a resting-state study. *NMR in biomedicine* 25 (2012) 5, S. 806-812.

YU ET AL. 2017

Yu, Z.-B.; Lv, Y.-B.; Song, L.-H.; Liu, D.-H.; Huang, X.-L.; Hu, X.-Y.; Zuo, Z.-W.; Wang, Y.; Yang, Qian; Peng, Jing; Zhou, Zhen-Hua; Li, Hai-Tao: Functional Connectivity Differences in the Insular Sub-regions in Migraine without Aura: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Frontiers in behavioral neuroscience* 11 (2017), 124.

YUAN ET AL. 2013

Yuan, K.; Zhao, L.; Cheng, P.; Yu, D.; Zhao, L.; Dong, T.; Xing, L.; Bi, Y.; Yang, Xuejuan; Deneen, Karen M. von; Liang, Fanrong; Gong, Qiyong; Qin, Wei; Tian, Jie: Altered structure and resting-state functional connectivity of the basal ganglia in migraine patients without aura. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 14 (2013) 8, S. 836-844.

ZANCHIN ET AL. 2005

Zanchin, G.; Dainese, F.; Mainardi, F.; Mampreso, E.; Perin, C.; Maggioni, F.: Osmophobia in primary headaches. *The journal of headache and pain* 6 (2005) 4, S. 213-215.

ZHANG ET AL. 2010

Zhang, X.; Levy, D.; Nosedà, R.; Kainz, V.; Jakubowski, M.; Burstein, R.: Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression. Implications for migraine with aura. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (2010) 26, S. 8807-8814.

ZHANG ET AL. 2011

Zhang, X.; Levy, D.; Kainz, V.; Nosedà, R.; Jakubowski, M.; Burstein, R.: Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Annals of neurology* 69 (2011) 5, S. 855-865.

ZHAO ET AL. 2013

Zhao, L.; Liu, J.; Dong, X.; Peng, Y.; Yuan, K.; Wu, F.; Sun, J.; Gong, Q.; Qin, Wei; Liang, Fanrong: Alterations in regional homogeneity assessed by fMRI in patients with migraine without aura stratified by disease duration. *The journal of headache and pain* 14 (2013), 85.

ZURAK 1997

Zurak, N.: Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. *Cephalalgia : an international journal of headache* 17 (1997) 7, S. 723-728.

## 9. DANKSAGUNG

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

Insbesondere danken möchte ich

- meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und der Möglichkeit der Dissertation in der neurologischen Klinik und Poliklinik,
- Frau Dr. Anne Stankewitz und Herrn Dr. Enrico Schulz für wertvolle Korrekturen, Ratschläge und Hilfe bei der Erstellung der Dissertation,
- den Probanden für die Teilnahme an der Studie,
- meinen Eltern für die Unterstützung in sämtlichen Lebenslagen während der Verfassung der Dissertation.