

Stephan Karl-Philipp Bender
Dr. med.

Die physiologische Reifung kortikaler (Prä-)Aktivierung im Kindes- und Jugendalter im Rahmen der Contingenten Negativen Variation (CNV) im Vergleich zur Reifung bei Patienten mit primären Kopfschmerzen -

Die Entwicklung der cerebralen Korrelate von Antwortselektion, motorischer Vorbereitung, sensorischer Aufmerksamkeit und Antwortevaluation

Geboren am 16.04.1975 in Schwäbisch Hall
Reifeprüfung am 22.06.1995 in Östringen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis SS 2002
Physikum am 07.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 14.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Psychiatrie
Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Resch

Ziel der Untersuchung war es, reifungsabhängige Veränderungen corticaler Aktivierung im Kindes- und Jugendalter in einem Reaktionszeitparadigma mit vorangehendem Warnreiz (CNV – contingente negative Variation) unter besonderer Berücksichtigung der Auffälligkeiten hinsichtlich der Regulation corticaler (Prä-) Aktivierung / Exzitabilität bei primären Kopfschmerzen zu erfassen. Die CNV soll insbesondere während der späten Komponente eine (Prä-) Aktivierung der für die Ausführung der Reaktionszeitaufgabe benötigten Gehirnstrukturen widerspiegeln. Erhöhte CNV-Amplituden insbesondere bei erwachsenen Migränikern werden als Korrelat corticaler Hyperexzitabilität verstanden.

123 Kinder und Jugendliche mit primären Kopfschmerzen (IHS-Diagnosen Migräne mit und ohne Aura, Spannungskopfschmerzen) sowie 81 gesunde Kontrollkinder jeweils zwischen 6 und 18 Jahren wurden im kopfschmerzfreen Intervall in einem akustischen CNV-Paradigma (Warnton S1, 1000 Hz und Zielton S2, 2000 Hz) mit 3s Interstimulus-Intervall mit 64-Kanal hochauflösendem DC-EEG untersucht. Durch den Einsatz moderner Methoden der Quellenlokalisation (PCA in Verbindung mit RAP-MUSIC, CSD-Analyse und Quellenlokalisation mit räumlich fixen, zeitlich variablen Dipolen) konnten neue Hinweise auf die cerebralen Korrelate der kognitiven Entwicklung im Kindes- und Jugendalter sowie deren Bedeutung für die Pathophysiologie des Kopfschmerzes gefunden werden. Neben der Replikation zahlreicher bereits in der Literatur beschriebener Befunde zeigten sich als wichtigste neue Ergebnisse:

1.) Physiologische Aktivierung und Reifungsprozesse bei gesunden Probanden:

* Orientierungsreaktion (unspezifische Reaktionsbereitschaft bei Stimulation): Die N1b des akustisch evozierten Potentials (AEP) ist im Kindesalter bilateral symmetrisch über zentralen Skalp~~arelanearealen~~ verteilt. Erst mit steigendem Alter und der Reifung des motorischen Systems wird neben auditorischer Aktivität (Projektion temporaler –Aktivität in den Querwindungen des auditorischen Cortex auf zentrale Skalpareale im Sinne eines vertikal orientierten Dipols) eine frontale Komponente in der Mittellinie über dem supplementär-cingulär motorischen Areal (SCMA) im Sinne einer Orientierungsreaktion (Reaktionsbereitschaft) im motorischen System nachweisbar. / widerspiegelt

* Antwortselektion und -inhibition: Kinder zeigen anschließend im Gegensatz zu Erwachsenen im Rahmen höherer kognitiver Verarbeitungsprozesse nach Stimulation nach

dem AEP eine sog. Nc-Komponente – (prä)frontale Negativierung. Ich konnte im Altersverlauf erstmals die spiegelbildliche Abnahme der präfrontalen Negativierung und der parietalen Positivierung während des Nc zeigen, die stark für einen einzigen dipolaren Generator spricht (Volumenleitung), der ungefähr in der Mitte zwischen beiden Punkten im anterioren Cingulum liegt. Im Einklang mit fMRT und PET-Studien dürfte er Antwortselektions und –inhibitionsprozesse widerspiegeln. Der Zeitverlauf der Aktivität dieses Generators im Verhältnis zu bitemporo-parietalen Quellen, wie sie für die P300 angenommen werden, konnte dargestellt werden.

* Ab welchem Zeitpunkt nach dem Warnton erfolgt eine aufgabenspezifische Antwortselektion und –vorbereitung? Es war bisher unklar, ob während der frühen Komponente der CNV bereits eine spezifische Antizipation der Aufgabe, die nach S2 ausgeführt werden muß, erfolgt, oder ob diese Komponente lediglich eine späte unspezifische Orientierungsreaktion (ähnlich der N1) darstellt. Mittels der bei motorischer Vorbereitung für den motorischen Cortex spezifischen Abnahme der Power im alpha-Frequenzband (alpha-ERD) konnte frühe motorische aufgabenspezifische Aktivität über dem zur erforderlichen Antwort kontralateralen primär-motorischen Cortex nachgewiesen werden. In Verbindung dazu fand sich eine mit dem Alter an Bedeutung zunehmende Negativierung über der SCMA (entsprechend dem frühen Bereitschaftspotential). Damit konnte gezeigt werden, dass bereits während der iCNV eine aufgabenspezifische Aktivierung erfolgt, nicht nur eine unspezifische Orientierungsreaktion.

* Altersabhängige Entwicklung der Reaktionsbereitschaft (sensorische Aufmerksamkeit versus motorische Vorbereitung): In der Altersentwicklung der späten Komponente der CNV (kurz vor dem Zielreiz S2) ließen sich 2 Komponenten, davon eine rechts posterior parietal (reflektiert am ehernen sensorische Aufmerksamkeit) und eine links und in der Mittellinie zentral (reflektiert am ehernen motorische Vorbereitung insbesondere kontralateral zur Antwortseite) im Quellenmodell und in der topographischen Analyse (current source density maps) auftrennen. Dabei zeigte sich, dass die Kinder (6-11 Jahre) praktisch nur die sensorische Aufmerksamkeitskomponente aufwiesen, während sich mit steigendem Alter vor allem in der Mittellinie und kontralateral zur Antwortseite die motorische Vorbereitungs-komponente erst entwickeln musste (12-18jährige). Es ließ sich weiter mittels der alpha-ERD zeigen, dass auch die 6-11jährigen trotz der fehlenden Negativierung links zentral eine Rekrutierung des motorischen Cortex aus dem Ruhezustand aufwiesen. Hypothesen zur Erklärung dieser Unterschiede (strukturelle Veränderungen im primär motorischem Cortex versus Inhibition motorischer Aktivität bei jüngeren Kindern anstelle einer Vorprogrammierung der Antwort in der Vorbereitungsphase wie bei Erwachsenen) konnten aufgestellt werden und bedürfen weiterführender Untersuchungen.

* Findet bei Ausschluß eines visuellen Feedbacks nach Bewegungsausführung eine über reafferenten sensorischen Input hinausgehende Evaluation der Bewegung im motorischen System statt? Es konnte erstmals eine klar kontralateral zur erforderlichen motorischen Antwort lateralisierte Negativierung ca. 500-1200ms nach S2 (und damit ca. 300-900ms nach Bewegungsausführung) über dem prämotorischen / primär sensomotorischen Cortex nachgewiesen werden - mPINV – motor PINV (im Gegensatz zur “klassischen” PINV, die Kontingenz-Evaluationsprozesse bei Gewinn oder Verlust der Kontrolle über einen aversiven Zielreiz S2 widerspiegelt und die unter den verwendeten Bedingungen erwartungsgemäß kaum nachweisbar war). Während der mPINV fand sich weiter eine weitverteilte parietookzipitale Positivierung. Die Latenz der mPINV korrelierte signifikant mit der Reaktionszeit. Die mPINV könnte eine interne Evaluation der Bewegung innerhalb des motorischen Systems bei fehlendem visuellen Feedback darstellen. Sie könnte wertvolle Einblicke in motorische Lernprozesse gewähren und zudem einen Beitrag zur Erklärung des Ursprungs der erhöhten PINV-Amplituden bei Schizophrenen oder jungen Migränikern liefern.

Somit konnte ein umfassendes Modell für die corticale Aktivierung während der CNV im Kindesalter vom akustischen Signal und früher auditorischer und (reflexartiger) motorischer Verarbeitung (N1, Orientierungsreaktion) über target-detection, Antwortselektion und frühe spezifische motorische Vorbereitung / momentane Antwortinhibition nach dem Warnreiz (P300, Nc, iCNV) sowie die spezifische motorische Vorbereitung und sensorische Aufmerksamkeit vor dem Zielreiz (ICNV) bis hin zur Antwortevaluation im motorischen System (mPINV) entwickelt und im Altersverlauf dargestellt werden.

2.) Auffälligkeiten in der Regulation corticaler (Prä)Aktivierung / Exzitabilität bei Kindern und Jugendlichen mit primären Kopfschmerzen:

Die Amplitude der späten Komponente der CNV war bei Kopfschmerzpatienten um den Vertex (Elektrode Cz des internationalen 10-20 Systems) gegenüber den gesunden Kontrollen erhöht. Während die gesunden Kontrollen eine altersabhängige Zunahme der ICNV-Amplitude zeigten, so fand sich diese Entwicklung bei den Kopfschmerzpatienten womöglich aufgrund eines Deckeneffekts oder einer Reifungsstörung nicht. Dies konnte insbesondere für die zahlenmäßig stärkste Gruppe der Migräniker ohne Aura klar gezeigt werden.

Auch während des mPINV-Intervalls fand sich bei den jungen Kopfschmerzpatienten (6-11 Jahre) eine Erhöhung der Amplitude um den Vertex. Der zeitliche Verlauf parallel zur mPINV über dem kontralateralen primär motorischen Cortex deutet eher auf eine Generierung im supplementär-cingulär motorischen Areal (SCMA, leicht anterior des Vertex) hin als auf eine Aufsummierung weitverteilter Negativität hin zum Maximum am Vertex aufgrund von Symmetriegründen.

Es fand sich in Übereinstimmung mit der Literatur in der untersuchten Altersgruppe kein Habituationsdefizit. Bei strikter Anwendung der IHS-Kriterien zeigten sich weiterhin keine differentialdiagnostischen Unterschiede zwischen Migräne mit und ohne Aura sowie Spannungskopfschmerzen in den untersuchten CNV-Parametern.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass topographisch die Gruppenunterschiede in allen CNV-Komponenten weitgehend auf das Gebiet um den Vertex / die SCMA begrenzt waren. Alle Parameter zeigten starke Einflüsse der cerebralen Reifung. Insbesondere die Parallelität zwischen Kopfschmerz-PINV am Vertex und physiologischer mPINV über dem kontralateralen primär motorischen Cortex (siehe oben) liefert in der Übertragung des anhand der gesunden Probanden erstellten Modells auf die Kopfschmerzpatienten einen starken Hinweis auf eine besondere Beteiligung des Frontalcortex an erhöhten CNV-Amplituden bei Kopfschmerzpatienten. Die Hypothese einer katecholaminerg bedingten Hypersensitivität im motorischen System (Disinhibition in den Basalganglien) bedarf nun weiterer Untersuchungen.