

Katharina Schmidt

Dr. med.

**Migräne und andere primäre Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter – Ursache oder Ausdruck einer cerebralen Reifungsstörung informationsverarbeitender Systeme?
- Eine Längsschnittstudie**

Geboren am 29.03.1980 in Mannheim

Staatsexamen am 08.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinder- und Jugendpsychiatrie

Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Resch

In dieser Arbeit wird die Frage behandelt, ob bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne die Reifung der zerebralen Reaktion auf ein Warnreiz- Zielreizparadigma im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen verändert ist. Die Studie ist als Längsschnittuntersuchung angelegt, es wird in einem Warnreiz- Zielreizparadigma eine CNV (Contingente Negative Variation) erzeugt und die einzelnen Komponenten Reaktionszeit, iCNV, tCNV, lCNV und mPiNV (initiale CNV, totale CNV, späte „late“ CNV, motorische Postimperative Negative Variation) untersucht.

Es wird auf folgende Fragestellungen eingegangen:

- Zeigt die Reaktionszeit einen physiologischen Reifungsprozess, und ist dieser bei Migränikern verändert?
- Zeigen die einzelnen Komponenten der CNV (iCNV, tCNV, lCNV, mPiNV) physiologischerweise eine Reifung, in welchem Alter findet sie statt, ist sie bei Migräniker qualitativ oder quantitativ verändert oder fehlt sie ganz?
-

Bezüglich der Interaktion von Diagnose und Reifung ergeben sich folgende Einzelfragen:

- Gibt es zwischen Migränikern und Kontrollen Reifungsunterschiede im Querschnitt, das heißt in der statistischen Berechnung eine signifikante Interaktion Diagnosegruppe * Altersgruppe?
- Gibt es zwischen Migränikern und Kontrollen Reifungsunterschiede im Längsschnitt, das heißt in der statistischen Berechnung eine signifikante Interaktion Diagnosegruppe * Abstand Erst-Zweituntersuchung?

In einem zusätzlichen Ergebnissteil sollen die Patienten bezüglich ihrer Diagnosestellung erneut beurteilt und die Daten unter Berücksichtigung der neuen Diagnose ausgewertet werden.

Die Organisation und Rekrutierung gestaltete sich folgendermaßen:

Für die Erstuntersuchung wurden in den Jahren 1999 bis 2001 204 Kinder von 6 bis 18 Jahren rekrutiert und untersucht, davon 123 Kinder mit primären Kopfschmerzen (davon 67 mit Migräne ohne Aura (MO), 32 mit Migräne mit Aura (MA) und 24 Patienten mit Spannungskopfschmerzen (TH)) und 81 gesunde Kinder ohne Verwandte ersten Grades mit primären Kopfschmerzen, um mögliche genetische Einflüsse auf die CNV auszuschließen. Die Erstuntersuchung fand im Rahmen des Forschungsschwerpunktes Schmerz zwischen 1999 und 2001 statt, die Ergebnisse sind publiziert (Bender, Weisbrod et al., 2002; Bender et al., 2004; Just, Oelkers-Ax et al., 2003; Oelkers-Ax, Bender et al., 2004; Oelkers-Ax, Parzer et al., 2005; Pfueller, 2004)

Die Erstuntersuchung der Stichprobe brachte folgende Ergebnisse: Bezüglich der iCNV und tCNV konnten keine Unterschiede zwischen Migränikern und Kontrollen gefunden werden. Sehr deutlich dagegen ließ sich in der Gesamtgruppe der Kopfschmerzpatienten eine erhöhte ICNV als auch mPiNV feststellen. Besonders interessant war hierbei die Altersabhängigkeit: Bei den 6-11jährigen Kopfschmerzpatienten wurde eine erhöhte ICNV und PiNV gefunden. Die Altersentwicklung der ICNV (Amplitudenanstieg mit zunehmendem Alter bei den Kontrollen) wurde durch die bereits erhöhte ICNV-Amplitude „vorweggenommen“ und zeigte keinen weiteren Anstieg. Die mPiNV dagegen nahm bei den Kopfschmerzpatienten mit dem Alter ab und war bei den 12-18jährigen Kopfschmerzpatienten nicht mehr erhöht.

Um die Unterschiede in der altersabhängigen Entwicklung zu überprüfen, erschien es daher sinnvoll, nach einigen Jahren eine Nachuntersuchung der Stichprobe durchzuführen, um zu prüfen, ob sich die Ergebnisse auch im Längsschnitt bestätigen lassen.

Da nicht alle 204 Untersuchungen der ersten Studie aufgrund verwendet werden konnten, sondern 18 EEGs aufgrund von Artefakten oder Auftreten von Kopfschmerzen in einem Intervall von höchstens drei Tagen nach der EEG-Messung nicht mit in die Studie einbezogen wurden, standen für die Nachuntersuchung 186 EEGs zur Verfügung, davon 81 Kontrollen und 105 Patienten (n=59 MO, n=24 MA, n=22 TH). Für die Nachuntersuchung, die nach etwa 3,5 ($\pm 0,5$) Jahren erfolgte, wurde die Stichprobe der Erstuntersuchung erneut telefonisch kontaktiert und um die Teilnahme an einer Nachuntersuchung gebeten. Hierbei wurde bei allen Probanden ein möglichst gleich bleibender Abstand zur Erstuntersuchung angestrebt, der sich jedoch aufgrund von terminlichen Problemen seitens der Probanden nicht immer vollständig realisieren ließ. Insgesamt erklärten sich 77,42 % zu einer erneuten Nachuntersuchung bereit, 81,48 % der Kontrollgruppe und 74,29 % der Patientengruppe. 17,2% lehnten eine erneute Teilnahme ab, und 5,3% (10 absolut; Kontrollen 0,5%; Patienten 4,83%) waren verzogen bzw. nicht mehr unter der angegebenen Telefonnummer und Adresse erreichbar.

Die Stichprobe der Nachuntersuchung setzte sich nun aus 144 Kindern von 9-22 Jahren zusammen, wobei die Kontrollgruppe aus 66 Probanden und die Kopfschmerzgruppe aus 78 (46 MO, 16 MA, 16 TH) Patienten bestand, wenn man die IHS-Kopfschmerzdiagnose zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zugrunde legt.

Zusätzlich wurde die Diagnose bei der Nachuntersuchung neu gestellt, wiederum anhand der alten IHS-Kriterien. Die Ergebnisse mit den neuen Kopfschmerzdiagnosen sollen ebenfalls dargestellt werden.

Wie auch bei der Erstuntersuchung wurde das Alter am Tag der EEG-Ableitung erfasst, ebenso der Abstand zwischen der Erst und der Zweituntersuchung. Die Einteilung in die Altersgruppen „präpubertär“ und „pubertär“ wurde von der Erstuntersuchung übernommen.

Die Ableitung und Auswertung des EEGs wurde auf folgende Weise durchgeführt:

Für die Positionierung der Elektroden wurde eine äquidistante Elektrodenhaube (FMS München), die dem jeweiligen Kopfumfang des Kindes angepasst war, verwendet. Es wurde

ein fortlaufendes-64-Kanal-DC-EEG mittels zweier Neuroscan Synamp-Verstärker aufgezeichnet. Außerdem wurde eine separate Ground-Elektrode sowie 4 separate Augenelektroden (ein vertikales Elektrookulogramm, VEOG, oben und unten, und ein horizontales Elektrookulogramm, HEOG, rechts und links) an den Positionen 61-64 angebracht, um später mittels des Algorithmus von Gratton und Coles die Augenartefakte herauszurechnen (vergl. Gratton et al., 1983).

Das klassische Paradigma, bei dem eine CNV beobachtet werden kann, wurde von Walter et al. 1964 definiert. Hierbei können verschiedene Parameter wie Interstimulusintervall, Antwort-Messung und Stimulus-Modalität zwar methodisch verändert werden, die Grundstruktur bleibt jedoch immer erhalten.

Die CNV ist ein langsames kortikales Potential, das zwischen einem Warnreiz (S1) und einem Zielreiz (S2), auf den eine definierte Antwort (S3) erfolgen muss, als negative Amplitudenerhöhung aufgezeichnet werden kann, wobei nach dem Zielreiz eine definierte Reaktion des Probanden schnellstmöglich erfolgen muss.

Je nach Fragestellung kann das Interstimulusintervall von 1-6 Sekunden betragen. Ein kurzes Intervall von 1 Sekunde wird für Routinezwecke verwendet, da hierbei eine höhere, einfacher zu messende CNV-Amplitude erzeugt wird. Für Forschungszwecke wird jedoch ein längeres Interstimulusintervall von 3 Sekunden gewählt, da man nur dann die verschiedenen Komponenten iCNV (initiale CNV) und lCNV (späte CNV, late CNV) trennen kann.

Die Stimulation erfolgte nun vorprogrammiert über Neuroscan Stim (Neuroscan Inc, USA). Sowohl Warnreiz (S1) als auch Zielreiz (S2) wurden akustisch präsentiert, der Warnton 50ms mit 1000Hz, 90dB, der Zielton 50ms, 2000Hz, 90dB. Das Interstimulusintervall betrug 3 Sekunden, das Inter-Trial-Intervall pseudorandomisiert zwischen 10 und 15 Sekunden. Nach dem Zielton sollten die Probanden so schnell wie möglich die linke Maustaste drücken, was der geforderten Antwort (S3) entspricht. Die Trials galten nur als korrekt, wenn die Antwort innerhalb von 1000ms nach S2 und nicht zwischen S1 und S2 erfolgte. Insgesamt wurden 60 Trials präsentiert, die in 3 Blöcke à 20 Trials aufgeteilt waren. Zwischen den einzelnen Blocks wurde jeweils eine Pause von ca. 5 Minuten gemacht, in der das Licht angemacht wurde und die Probanden etwas trinken konnten. Anschließend wurde das Licht gelöscht und der nächste Block gestartet. Die Pausen wurden hauptsächlich deshalb durchgeführt, um einer selektiven Ermüdung der jüngeren Probanden vorzubeugen.

Durch Mittelung mehrerer Trials kann nun die Hintergrund-Aktivität „herausgemittelt“ werden, so dass nur noch die CNV als langsames ereigniskorreliertes Potential dargestellt wird. Bei einer Versuchsanordnung mit einem Interstimulusintervall von 3 sec ist es möglich, die Komponenten iCNV, tCNV, lCNV und mPiNV zu identifizieren.

Zuerst findet man als frühe Komponente die **iCNV** (initiale CNV), hierfür wird in dem Fenster 550ms bis 750ms nach dem Warnreiz der höchste Peak ermittelt und anschließend die mittlere Amplitude des Bereiches 100 ms vor und nach diesem Peak berechnet. Die späte Komponente (**lCNV**, late CNV) ist der Wert der gemittelten Amplitudenhöhe der letzten 200 ms vor dem Zielreiz S2. Dritter wichtiger Parameter ist die Gesamt-CNV (totale CNV, **tCNV**), die dem Mittelwert der gesamten Amplitudennegativierung entspricht. Nach der Antwort (S3) erfolgt nun noch eine letzte EEG-Veränderung, die **PiNV** (Postimperative Negative Variation).

Diese wiederum lässt sich aufteilen in eine motorische (**mPiNV**) und eine „klassische“ (**PiNV**) PiNV, wobei das Zeitfenster der motorischen PiNV 500-1200ms nach S2 und das der „klassischen“ 1000-2000 nach S2 liegt. In der Literatur wird meistens die klassische PiNV zur Auswertung herangezogen. Da die Erstuntersuchung der Studie jedoch bessere Werte bei den Daten der motorischen PiNV ergeben hat, erscheint es sinnvoll, auch bei der Zweituntersuchung der Studie mit diesen Werten zu rechnen, vor allem in Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Daten im Längsschnitt.

Aus den prozessierten Rohdaten wurden zunächst alle drei Läufe eines Probanden gemittelt und die oben beschriebenen Parameter als Zahlenwerte exportiert (Bocker et al., 1990; Kropp et Gerber, 1993; Kropp et al., 1999).

Die statistische Auswertung sowohl der T1- als auch der T2-Daten sowie deren Vergleich im Längsschnitt erfolgt mittels T-Tests und Varianzanalysen (ANOVAs) unter Verwendung von SPSS for windows 10.0 software. Als signifikant wird ein P-Wert von <0,05 festgelegt.

Zusammenfassend lieferte die Studie folgende Ergebnisse:

MPiNV und iCNV zeigen bei gesunden Probanden eine konstante Amplitude, im untersuchten Altersbereich finden also keine physiologischen Reifungsprozesse statt. Bezüglich der tCNV und ICNV zeigen die Kontrollprobanden dagegen eine signifikante Zunahme der Amplituden negativierung, was als physiologischer Reifungsprozess in diesem Altersbereich gewertet wird. Die Migräniker zeigen diese Entwicklung nicht, aufgrund der Datenlage ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass diese Entwicklung nicht fehlt, sondern bereits zu einem früheren Zeitpunkt vollzogen wurde, also eine pathologische Frühreife in Bezug auf die Entwicklung der tCNV und der ICNV bei den Migränikern vorliegt. Ob diese Frühreife jedoch „nur“ zu früh und ansonsten physiologisch abläuft, oder ob die Reifungsprozesse auch in ihrer Qualität von den physiologischen Reifungsprozessen abweichen, muss noch geklärt werden. Ebenfalls noch nicht geklärt ist, ob die Reifung zum Beispiel zu früh beendet wird oder möglicherweise weitere Reifungsschritte hemmt.

Allein bezüglich der Reaktionszeit findet sich bei Migränikern das gleiche Reifungsmuster wie bei den Kontrollen, hier findet also im untersuchten Alterszeitraum eine physiologische zerebrale Reifung bei den Migränikern statt.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse wird deutlich, dass die Reifung der zerebralen Informationsverarbeitung (Bereitschaft, Erwartung, Aufmerksamkeit, Orientierungsreaktion, motorische Aktivierung und Vorbereitung der motorischen Antwort sowie die selektive Aufmerksamkeit und sensomotorische Integration, Antwortevaluation) ein Entwicklungsprozess ist, der physiologisch mindestens bis in die Adoleszenz hineinreicht. Diese Entwicklung verläuft bei Kinder und Jugendlichen mit Migräne bei den Parametern iCNV und mPiNV verspätet, bei der ICNV und tCNV dagegen unphysiologisch früh ab. Deshalb kann anhand der Studienergebnisse vermutet werden, dass die Entstehung von primären Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter zumindest teilweise auf einer Störung der zerebralen Informationsverarbeitung basieren, welche unter anderem durch eine funktionelle Reifungsstörung bedingt ist.

Diese Tatsache wirft im Zusammenhang mit der steigenden Prävalenz von primären Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen weitere Fragen auf: Wenn Migräne (zumindest teilweise) durch eine Reifungsstörung des Gehirns verursacht wird und die Migräneprävalenz steigt, bedeutet das nun, dass ein immer größerer Teil von Kindern und Jugendlichen eine

gestörte Reiz- und Informationsverarbeitung hat? Was sind die Ursachen für diese zerebrale Störung der Informationsverarbeitung? Ist die Reifungsstörung angeboren, und kommt in der heutigen Zeit durch die Reizüberflutung und das Überangebot an Informationen nur öfter als früher durch Migräne zum Ausdruck? Oder kann sich das kindliche Gehirn durch die Reizüberflutung und das Informationsüberangebot nicht so entwickeln, wie es sollte und führt dies zu der Reifungsstörung informationsverarbeitender Systeme?

Im ersten Fall würde dies bedeuten, dass eine kurative Migränetherapie fast nicht möglich ist, durch weitere Forschung und ein besseres Verständnis von der Entstehung von Migräneattacken jedoch sicherlich die Therapie verbessert werden könnte.

Wenn die Reifungsstörung allerdings auf dem Boden von Reizüberflutung und Informationsüberschuss entsteht, so kann man Migräne sozusagen als „hausgemachte“ Erkrankung betrachten, da die Informationsflut täglich wächst. In diesem Fall wäre es möglich, der steigenden Migräneprävalenz vorzubeugen, allerdings erweist es sich in der Praxis sicherlich als schwierig, Kinder und Jugendliche vor der Informationsflut zu bewahren. Deshalb ist es wichtig, sich bewusst zu machen, dass die zerebralen Strukturen noch bis in die Adoleszenz hinein vulnerabel sind und nicht die gleichen Belastungen wie ein ausgereiftes Gehirn aushalten können bzw. auf die gleichen Belastungen auf eine ganz andere Art reagieren.

Die unterschiedliche altersabhängige Entwicklung korrelierte weder mit der Ausprägung von Symptomen noch mit der Erkrankungsdauer, es scheint also, dass unphysiologische Reifungsprozesse nicht Ausdruck der Krankheitsaktivität oder eines möglichen Chronifizierungsprozess es sind, sondern vielmehr eine unspezifische Reifungsverzögerung widerspiegeln. Hinzu kommt, dass sich zwischen Patienten mit Migräne ohne Aura und mit Aura keinerlei Unterschiede nachweisen ließen.

Um dies näher zu untersuchen, wäre es sinnvoll, individuelle Längsschnittstudien durchzuführen, um eine Migränedisposition nachzuweisen. Querschnittstudien dagegen besitzen gerade während der Pubertät keine hohe Aussagekraft, da sich die Entwicklungslinien in diesem Bereich schneiden und die Streubreite sehr groß ist, so dass vor allem bei kleiner Probandenzahl keine statistisch verwertbaren Ergebnisse zu erwarten sind.

Um den Einfluss der Reizüberflutung auf die Reifungsprozesse zu untersuchen, sind mehrere Studiendesigns vorstellbar. Eine Möglichkeit wäre ein Vergleich zwischen gesunden Kindern verschiedener Altersgruppen, zum Beispiel aus einer ländlichen und reizärmeren Umgebung, mit gesunden Kindern aus einer städtischen und reizbelasteten Umgebung. Möglich wäre auch ein Vergleich zwischen gesunden Kindern hoher schulischer Belastung, zeitintensiven Hobbies, stark durchstrukturiertem Tagesablauf und hohem Fernseh- /Computerspielkonsum im Vergleich zu gesunden Kindern ohne die obengenannten Faktoren. Wichtig ist jedoch auch hier die Durchführung der Studie als Längsschnittstudie, wobei die Erstuntersuchung möglichst bereits vor dem Schulalter durchgeführt werden sollte, um die intraindividuelle Entwicklung besser beurteilen zu können. Möglich wäre auch, ein Kollektiv an gesunden Kindern in möglichst frühem Alter, zum Beispiel eine Kindergartengruppe, nach dem Zufallsprinzip auszuwählen und die Reifungsprozesse dieser Kinder regelmäßig zu dokumentieren. Parallel dazu sollte die Erfragung verschiedener Reizüberflutungspotenziale stattfinden (zum Beispiel zeitintensive Hobbies, hoher Fernseh- /Computerspielkonsum), um so eventuell eine divergente Entwicklung der Reifung zwischen Kindern, die einer potentiellen Reizüberflutung ausgesetzt sind, und Kindern, die eher wenig Reizüberflutung erleben, festzustellen.

